

INHIBIDORES DE CDK2

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica beneficio y prioridad de la solicitud de patente provisional estadounidense n.º 63/215,901, presentada el 28 de junio de 2021, cuya divulgación se incorpora en la presente mediante referencia en su totalidad a todos los efectos.

ANTECEDENTES

Las quinasas dependientes de ciclina (CDK) son proteínas quinasas de serina/treonina que tienen un papel central en la progresión del ciclo celular. Los niveles de CDK permanecen relativamente constantes a lo largo del ciclo celular, y es la activación selectiva de CDK específicas lo que permite el orden adecuado de los pasos en la progresión del ciclo celular. La activación de las CDK requiere heterodimerización con subunidades reguladoras conocidas como ciclinas. La desregulación del ciclo celular es una característica común del cáncer humano.

La quinasa dependiente de ciclina 2 (Cdk2) participa en una variedad de actividades biológicas. CDK2 es un regulador clave del ciclo celular, activo desde la última fase G₁ y durante toda la fase S. CDK2 participa en la respuesta al daño del ADN (DDR) a través de la vía de recombinación homóloga (HR). CDK2 también regula aspectos de las vías apoptóticas. La ciclina E1 (CCNE1), la ciclina E2 (CCNE2), la ciclina A1 (CCNA1) y la ciclina A2 (CCNA2), junto con p21Cip1/Waf1, p27Kip1 y p57Kip2 (los inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina del complejo ciclina-CDK2) son los principales reguladores de la actividad de CDK2. En el cáncer, puede ocurrir una desregulación de la unión de CDK2 por la ciclina E1, E2, A1 o A2 o la actividad de las proteínas inhibidoras de la quinasa dependiente de ciclina. (Consulte S. Tadesse *et al.*, Drug Discovery Today, volumen 25, número 2, febrero de 2020).

La desregulación de CDK2 puede ocurrir a través de varios mecanismos. Se ha identificado amplificación y/o sobreexpresión de CCNE1 en cáncer de ovario y de mama (ver Scaltriti, M. *et al.*, Proc. Natl Acad. Sci. EE. UU. 108, 3761–3766 (2011) y Etemadmoghadam, D. *et al.* Proc. Natl Acad. Sci. EE. UU. 110, 19489–19494 (2013). Los malos resultados en cáncer gástrico, endometrial y otros se han asociado con la sobreexpresión y/o amplificación de CCNE1 (ver Ooi *et al.* Hum Pathol. (2017) 61:58-67, y Noske *et al.*, Oncotarget (2017) 8:

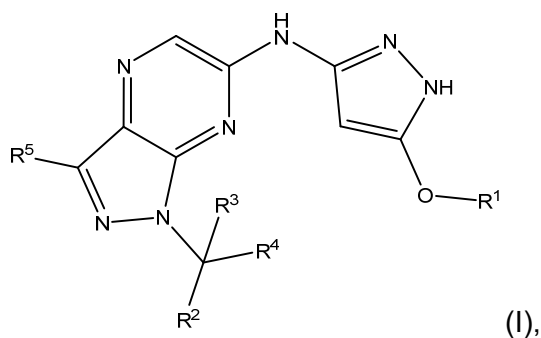
14794-14805).

Si bien estos hallazgos indican que CDK2 es un objetivo potencial para los cánceres con actividad de CDK2 desregulada, hasta la fecha no se ha aprobado ningún agente selectivamente dirigido a CDK2. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar nuevos inhibidores de CDK2.

SINOPSIS

El solicitante ha descubierto nuevos compuestos que son inhibidores eficaces de CDK2 (véanse los ejemplos sintéticos 1-227). En particular, se ha demostrado que los compuestos de la presente descripción inhiben de manera efectiva a CDK2. Los compuestos de la divulgación (también denominados en la presente como los "compuestos divulgados") o sus sales farmacéuticamente aceptables inhiben eficazmente la CDK2 (ver Ejemplo biológico 1) y se puede usar para tratar varios tipos de cáncer. Es importante destacar que los compuestos divulgados son inhibidores selectivos de CDK2, es decir, los compuestos divulgados tienen poca o ninguna actividad contra cinasas de la familia CDK, más notoriamente CDK1. Las ventajas asociadas con tal selectividad pueden incluir facilitar la dosificación eficaz y reducir las toxicidades en el objetivo mediadas por CDK1. Algunos de los compuestos descritos también tienen la ventaja de tener una alta estabilidad microsomal. Los compuestos de la divulgación también pueden tener perfiles de toxicidad favorables relacionados con otros objetivos no quinasa.

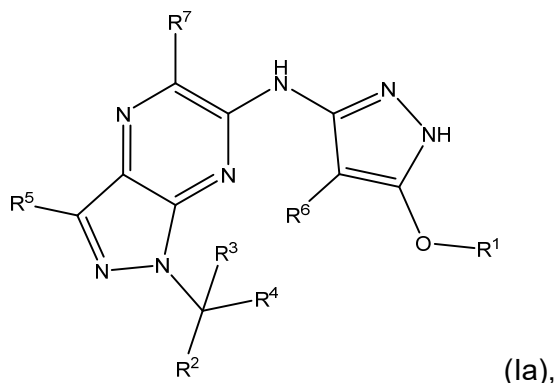
En un aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto representado por la siguiente Fórmula estructural (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, a continuación se proporciona la definición de cada variable.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto representado por

la siguiente Fórmula estructural (Ia):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este; a continuación se proporciona la definición de cada variable.

- 5 En otro aspecto, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y uno o más de los compuestos descritos en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta (una “composición farmacéutica de la descripción”).

La presente divulgación proporciona un método para tratar a un sujeto con cáncer, que
 10 comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la divulgación (p. ej., un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (Ia)) o una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de la divulgación. En una modalidad, el cáncer es cáncer uterino (incluyendo carcinosarcoma uterino (UCS), carcinoma endometrial del cuerpo uterino (UCEC)), cáncer endometrial, cáncer de mama (incluyendo carcinoma invasivo de mama
 15 (BRCA), TNBC (cáncer de mama triple negativo), cáncer de mama HR+ (cáncer de mama positivo para el receptor de hormonas), cáncer de mama ER+ (cáncer de mama positivo para el receptor de estrógenos), cáncer de mama HR+HER2- (cáncer de mama negativo para el factor 2 del crecimiento epidérmico humano, positivo para el receptor de hormonas), cáncer de mama ER+HER2- (cáncer de mama negativo para el factor 2 del crecimiento epidérmico
 20 humano, positivo para el receptor de estrógenos), cáncer de mama HER2- (cáncer de mama negativo para el factor 2 del crecimiento epidérmico humano), cáncer de mama bajo para HER2- (cáncer de mama bajo para el factor 2 del crecimiento epidérmico humano) y cáncer de mama HER2+ (cáncer de mama positivo para el factor 2 del crecimiento epidérmico humano)-, cáncer de ovario (por ejemplo, cistodenocarcinoma seroso de ovario (OV)), cáncer
 25 de estómago (incluido el adenocarcinoma de estómago (STAD)), cáncer gástrico (incluido el tumor del estroma gastrointestinal), cáncer colorrectal, cáncer de páncreas (inclusive

adenocarcinoma pancreático (PAAD), cáncer de riñón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de próstata, cáncer de piel, leucemia (incluyendo AML (leucemia mieloide aguda)), linfoma (incluyendo linfoma de células B), síndromes mielodisplásicos (MDS), neoplasias mieloproliferativas (MPN), sarcoma (SARC), cáncer de esófago (incluyendo carcinoma de esófago (ESCA)), cáncer de vejiga (incluyendo carcinoma urotelial de vejiga), cáncer de pulmón (incluido el carcinoma escamoso de pulmón y el cáncer de pulmón de células no pequeñas, por ejemplo, EGFRm (mutante del receptor del factor de crecimiento epidérmico) + cáncer de pulmón de células no pequeñas), colangiocarcinoma, carcinoma adrenocortical (ACC) o mesotelioma. En algunas modalidades, el cáncer es un
5
10
15
20
cáncer de mama. En una modalidad, el sujeto tiene tumores avanzados/recidivantes amplificados por CCNE1. En una modalidad, el sujeto tiene cáncer de ovario resistente al platino o refractario al platino amplificado por CCNE1. En una modalidad, el sujeto tiene cáncer de endometrio (con terapia previa con platino, p. ej., donde el paciente ha sido tratado previamente con una terapia con platino) que evolucionó después de 2 o más líneas de tratamiento (inclusive la terapia con platino). En una modalidad, el sujeto tiene cáncer de endometrio amplificado con CCNE1 que falló a 2 o más líneas de tratamiento (que puede incluir una terapia con platino previa). En una modalidad, el sujeto tiene cáncer gástrico (con terapia previa con platino, p. ej., donde el paciente ha sido tratado previamente con una terapia con platino) que evolucionó después de 2 o más líneas de tratamiento (inclusive la terapia con platino). En una modalidad, el sujeto tiene cáncer de mama ER+ HER- que evolucionó pese al tratamiento con uno o más inhibidores de CDK4/6.

En una modalidad, el cáncer como se describe en la presente para ser tratado (p. ej., el cáncer como se describe en los párrafos [0010], [0020], [0120]-[0129], [0131], y [0133]-[0148], p. ej., cáncer de mama) tiene amplificación y/o sobreexpresión de CCNE1.

25
En una modalidad, el cáncer como se describe en la presente para ser tratado (p. ej., el cáncer como se describe en los párrafos [0010], [0020], [0120]-[0129], [0131], y [0133]-[0148], p. ej., cáncer de mama) no tiene amplificación y/o sobreexpresión de CCNE1.

El método de tratamiento descrito en el presente comprende además administrar al sujeto una cantidad eficaz de palbociclib (por ejemplo, ibrance®), ribociclib, abemaciclib, tamoxifeno, letrozol, olaparib (por ejemplo, lynparza®), niraparib, carboplatino, cisplatino, paclitaxel, gemcitabina, megestrol acetato, acetato de medroxiprogesterona, capecitabina (por ejemplo, xeloda®), regorafenib (por ejemplo, stivarga®), afatinib (por ejemplo, gilotrif®), osimertinib (por ejemplo, tagrisso®), gefitinib (por ejemplo, iressa®), erlotinib (por ejemplo,

30

tarceva®), ramucirumab (por ejemplo, cyramza®), un inhibidor de EGFR, pralsetinib, ABT-263 (navitoclax), MK-1775 (adavosertib), BAY-1895344, berzosertib, ceralasertib, SRA-737, LY2603618 (rabusertib) o trastuzumab (por ejemplo, herceptin®), o combinaciones de estos. El inhibidor de EGFR puede seleccionarse entre afatinib, osimertinib, lapatinib, erlotinib, 5 dacomitinib, poziotinib, neratinib, gefitinib JBJ-04-125-02, alflutinib (AST 2818), aumolertinib (antes almonertinib) (HS10296), BBT-176, BI-4020, BPI-361175, BPI-D0316, CH7233163, gilitertinib, icotinib, JND-3229, lazertinib, nazartinib (EGF 816), avitinib, PCC-0208027, rezivertinib (BPI-7711), TQB3804, zorifertinib (AZ- 3759), o DZD9008; un anticuerpo EGFR tal como cetuximab, panitumumab, necitumumab, HLX07, JMT101; o un anticuerpo biespecífico 10 de EGFR y MET (p. ej., amivantamab ((JNJ-61186372, JNJ-372)).

La presente divulgación proporciona además un método para inhibir CDK2 en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la divulgación (p. ej., un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (Ia)) o una sal farmacéuticamente aceptable de esta o una composición farmacéutica de la divulgación.

15 La presente divulgación también proporciona el uso de una cantidad eficaz de un compuesto de la divulgación (p. ej., un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (Ia)), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la divulgación, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cánceres.

En otro aspecto, en la presente se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula 20 (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la divulgación para uso en el tratamiento de cánceres.

En un aspecto, la presente descripción proporciona un método para tratar a un sujeto que tiene, o corre el riesgo de desarrollar, una enfermedad o trastorno asociado con CDK2, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto 25 descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica descrita en la presente, donde el sujeto tiene una amplificación del gen CCNE1 y/o tiene un nivel de expresión de CCNE1 superior al nivel de expresión de control de CCNE1. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno asociado con CDK2 es cáncer.

La presente descripción también proporciona un método para tratar a un sujeto que 30 tiene, o está en riesgo de desarrollar, una enfermedad o trastorno asociado con CDK2, que comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición

farmacéutica descrita en la presente, donde el sujeto tiene una amplificación del gen CCNE1 y/o tiene un nivel de expresión de CCNE1 similar a un nivel de expresión de control de CCNE1. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno asociado con CDK2 es cáncer.

5 También se proporciona en la presente un método para tratar a un paciente que tiene un nivel de expresión amplificado de CCNE1 y que padece, o corre el riesgo de desarrollar, un cáncer de tumor sólido, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica descrita en la presente.

10 El cáncer de tumor sólido contemplado puede ser al menos uno de: cáncer uterino (incluyendo carcinosarcoma uterino, carcinoma endometrial del cuerpo uterino (UCEC)), cáncer endometrial, cáncer de mama (incluyendo carcinoma invasivo de mama, TNBC (cáncer de mama triple negativo), ER (receptor de estrógeno) + HER2 (factor 2 de crecimiento epidérmico humano)- cáncer de mama, cáncer de mama HR (receptor de hormona) +HER2
15 (factor 2 de crecimiento epidérmico humano), cáncer de mama HER2- y cáncer de mama HER2+), cáncer de ovario (por ejemplo, cistodenocarcinoma seroso de ovario), cáncer de estómago (incluido el adenocarcinoma de estómago), cáncer gástrico (incluido el tumor del estroma gastrointestinal), cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de riñón, cáncer de cabeza y cáncer de cuello, cáncer de hígado, cáncer de próstata, cáncer de piel, linfoma
20 (incluyendo linfoma de células B), sarcoma, cáncer de esófago (incluyendo carcinoma de esófago y adenocarcinoma de esófago), cáncer de vejiga (incluyendo carcinoma urotelial de vejiga (BLCA)), cáncer de pulmón (incluido el carcinoma escamoso de pulmón y el cáncer de pulmón de células no pequeñas, por ejemplo, EGFRm (mutante del receptor del factor de crecimiento epidérmico) + cáncer de pulmón de células no pequeñas), colangiocarcinoma,
25 carcinoma adrenocortical o mesotelioma.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones

El término "halo" tal como se usa aquí significa halógeno e incluye cloro, fluoro, bromo y yodo.

30 El término "alquilo" usado solo o como parte de un resto más grande, tal como "alcoxi" o "haloalquilo" y similares, significa un radical hidrocarburo monovalente alifático saturado de

cadena lineal o ramificada. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquilo normalmente tiene de 1 a 4 átomos de carbono, es decir, alquilo (C₁-C₄). Como se usa en la presente, un grupo "alquilo (C₁-C₄)" significa un radical que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo y similares.

El término "alcoxi" significa un radical alquilo unido a través de un átomo de oxígeno, representado por -O-alquilo. Por ejemplo, "alcoxi (C₁-C₄)" incluye metoxi, etoxi, propoxi y butoxi.

El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo saturado monocíclico. A menos que se especifique lo contrario, el cicloalquilo tiene de 3 a 10 átomos de carbono. En algunas modalidades, el cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, un cicloalquilo C₃-C₁₀ incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. A menos que se indique lo contrario, un "cicloalquilo" tiene de tres a diez átomos de carbono.--

El término "heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un radical de un sistema de anillo no aromático de 4 a 12 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el anillo, donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, nitrógeno cuaternario, nitrógeno oxidado (p. ej., NO), oxígeno y azufre, inclusive sulfóxido y sulfona ("heterociclilo de 4 a 12 miembros"). En algunas modalidades, el heterociclilo es un sistema de anillo no aromático de 3 a 6 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el anillo, donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, nitrógeno cuaternario, nitrógeno oxidado (p. ej., NO), oxígeno y azufre, inclusive sulfóxido y sulfona. En algunas modalidades, el heterociclilo tiene 1 a 2 heteroátomos en el anillo, donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, nitrógeno cuaternario, nitrógeno oxidado nitrógeno (p. ej., NO), oxígeno y azufre, incluidos sulfóxido y sulfona. En los grupos heterociclilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o nitrógeno, según lo permita la valencia. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen azetidinitilo, oxetanilo, tietanilo, tetrahidrofurano, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, morfolinilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo, tetrahidropiridinilo y similares.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático 4n+2 monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros (p. ej., que tiene 6 o 10 electrones π compartidos en un arreglo cíclico) que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, donde cada heteroátomo se

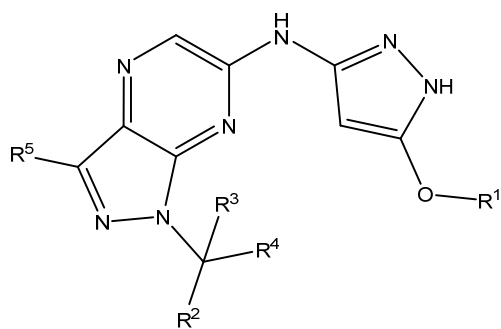
selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5 a 10 miembros"). En los grupos heteroarilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o nitrógeno, según lo permita la valencia. Los sistemas de anillo bicíclico heteroarilo pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heteroarilo" también incluye sistemas de anillo donde el anillo heteroarilo, como se define anteriormente, se fusiona con uno o más grupos arilo donde el punto de unión está en el anillo arilo o heteroarilo y, en tales casos, la cantidad de miembros en el anillo designa la cantidad de miembros en el anillo en el sistema de anillo fusionado (arilo/heteroarilo). Los grupos heteroarilo bicíclicos donde un anillo no contiene un heteroátomo (p. ej., indolilo, quinolinilo, carbazolilo y similares) el punto de unión puede estar en cualquier anillo, es decir, en el anillo que porta un heteroátomo (p. ej., 2-indolilo) o el anillo que no contiene un heteroátomo (p. ej., 5-indolilo). Un grupo heteroarilo puede describirse como, p. ej., un heteroarilo de 6 a 10 miembros, donde el término "miembros" se refiere a los átomos de anillo que no son de hidrógeno dentro del resto.

Será evidente para un experto en la técnica que ciertos compuestos descritos en la presente pueden existir en formas tautoméricas, todas estas formas tautoméricas de los compuestos están dentro del alcance de la descripción. El término "tautómeros" se refiere a compuestos que son formas intercambiables de una estructura de compuesto particular y que varían en el desplazamiento de átomos de hidrógeno y electrones. Por lo tanto, dos estructuras pueden estar en equilibrio a través del movimiento de electrones π y un átomo (habitualmente H).

Compuestos de la presente divulgación

En la presente se describen modalidades de compuestos que tienen una estructura general de Fórmula (I) o Fórmula (Ia). La presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de esta para su uso en el tratamiento del cáncer. Estos compuestos son inhibidores selectivos de CDK2.

En una primera modalidad, la presente descripción proporciona un compuesto representado por la siguiente Fórmula estructural (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, donde

R¹ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con 1 a 4 halo;

5 R² es alquilo C₁-C₄ o anillo A, donde el alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente de halo, CN y OH y/o 1 grupo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y NR^d; y

10 R³ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₁₀ y heterociclilo de 4 a 12 miembros, donde el alquilo C₁-C₄ y el cicloalquilo C₃-C₁₀ son cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 R^c, donde el heterociclilo de 4 a 12 miembros tiene 1 a 4 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y NR^d y luego está opcionalmente sustituido en un anillo de carbono con 1 a 4 R^c; o-

15 R² y R³ se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el Anillo B, donde el Anillo B es cicloalquilo C₃-C₁₀ o heterociclilo de 4 a 12 miembros, donde el cicloalquilo C₃-C₁₀ es opcionalmente sustituido con 1 a 4 R^b, donde el heterociclilo de 4 a 12 miembros tiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en NR^d, O y S y luego está opcionalmente sustituido en un carbono del anillo por 1 a 4 R^b;

20 El anillo A se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₁₀, fenilo, naftilo, heterociclilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 4 a 12 miembros, donde el cicloalquilo C₃-C₁₀, fenilo y naftilo son cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 R^a, donde el heterociclilo de 4 a 12 miembros y el heteroarilo de 4 a 12 miembros tienen 1 a 4 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y NR^d y luego están opcionalmente sustituidos en un anillo de carbono con 1 a 4 R^a;

25 Cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, OH, CN,

alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, o dos R^a, unidos al mismo átomo, forman un =O, donde el alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄ están cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, OH y CN;

5 Cada R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, OH, CN, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, o dos R^b, unidos al mismo átomo, forman un =O, donde el alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄ están cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, OH y CN;

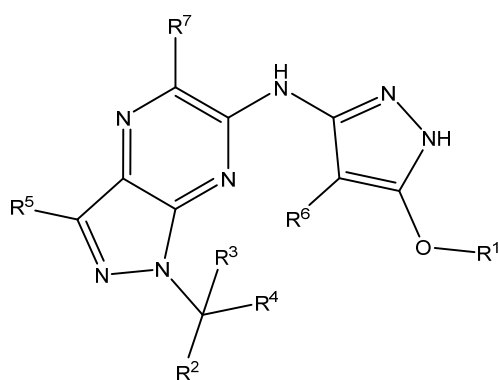
10 Cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, OH, CN, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, o dos R^c, unidos al mismo átomo, forman un =O, donde el alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄ están cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, OH y CN; o

Cada R^d es independientemente H o alquilo C₁-C₆;

R⁴ es H o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados cada uno independientemente de halo y OH; y

15 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, halo, CN y alquilo C₁-C₄, donde el alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados cada uno independientemente de halo y OH.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural (Ia):



20

(Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable de

este, donde

R¹ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos que se selecciona cada uno independientemente de halo y D;

R² es alquilo C₁-C₄ o anillo A, donde el alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente de halo, D, CN y OH y/o 1 grupo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y NR^d; y

5 R³ se selecciona del grupo que consiste en H, D, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₁₀ y heterociclilo de 4 a 12 miembros, donde el alquilo C₁-C₄ y el cicloalquilo C₃-C₁₀ está cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 R^c, donde el heterociclilo de 4 a 12 miembros tiene 1 a 4 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y NR^d y luego está opcionalmente sustituido en un anillo de carbono con 1 a 4 R^c; o-

10 R² y R³ se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el Anillo B, donde el Anillo B es cicloalquilo C₃-C₁₀ o heterociclilo de 4 a 12 miembros, donde el cicloalquilo C₃-C₁₀ está opcionalmente sustituido con 1 a 4 R^b, donde el heterociclilo de 4 a 12 miembros tiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en NR^d, O y S y luego está opcionalmente
15 sustituido en un carbono del anillo por 1 a 4 R^b;

El anillo A se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₁₀, fenilo, naftilo, heterociclilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 4 a 12 miembros, donde el cicloalquilo C₃-C₁₀, fenilo y naftilo está cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 R^a, donde el heterociclilo de 4 a 12 miembros y el heteroarilo de 4 a 12 miembros tienen 1 a 4 heteroátomos en el anillo,
20 cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y NR^d y luego están opcionalmente sustituidos en un anillo de carbono con 1 a 4 R^a;

Cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en D, halo, OH, CN, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, o dos R^a, unidos al mismo átomo, forman un =O, donde el alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄ está cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos
25 seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, OH y CN;

Cada R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en D, halo, OH, CN, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, o dos R^b, unidos al mismo átomo, forman un =O, donde el alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄ está cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, OH y CN;

30 Cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en D, halo, OH, CN, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, o dos R^c, unidos al mismo átomo, forman un =O, donde el

alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄ está cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, OH y CN; o

Cada R^d se selecciona independientemente del grupo que consiste en H; D y alquilo C₁-C₆;

5 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, D y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados cada uno independientemente de halo, D y OH;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, D, halo, CN y alquilo C₁-C₄, donde el alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados cada uno independientemente de halo y OH;

10 R⁶ es H o D; y

R⁷ es H o D.

En algunas modalidades, cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, OH, CN, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, o dos R^a, unidos al mismo átomo, forman un =O, donde el alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄ está cada uno opcionalmente sustituido
15 con 1 a 4 grupos que se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, OH y CN; cada R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, OH, CN, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, o dos R^b, unidos al mismo átomo, forman un =O, donde el alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄ está cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos que se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, OH y CN; cada R^c
20 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, OH, CN, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, o dos R^c, unidos al mismo átomo, forman un =O, donde el alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄ está cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos que se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, OH, y CN; o cada R^d es independientemente H o alquilo C₁-C₆.

25 En algunas modalidades, R² es alquilo C₁-C₄ o Anillo A, donde el alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos que se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, CN, y OH y/o 1 grupo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos que se selecciona cada uno independiente-mente del grupo que consiste en O, S y NR^d; o R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, D, y alquilo C₁-C₄
30 opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos que se selecciona cada uno independientemente de halo y OH.

En algunas modalidades, R^1 es metilo o etilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 halo.

En algunas modalidades, R^1 es metilo o etilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 halo o D.

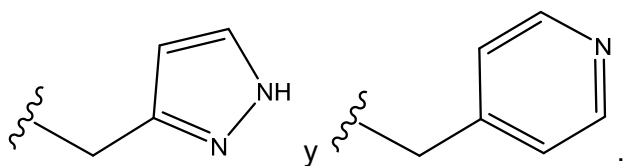
- 5 En algunas modalidades, R^1 se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, CF_3 , CH_2F y CHF_2 .

En algunas modalidades, R^1 se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, CD_3 , CD_2H , CDH_2 , CF_3 , CH_2F , y CHF_2 .

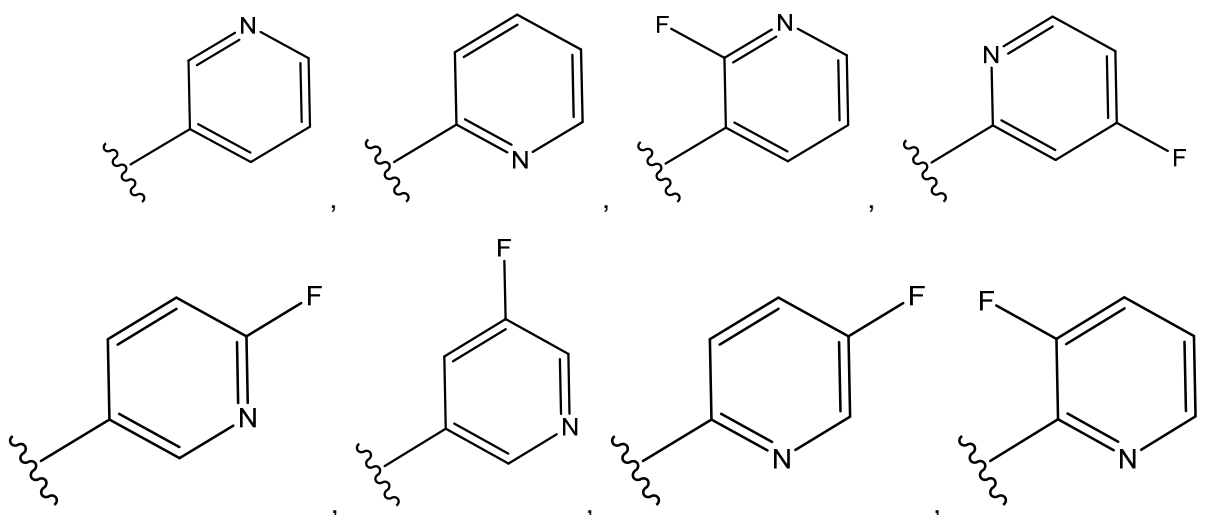
En algunas modalidades, R^1 es CHF_2 .

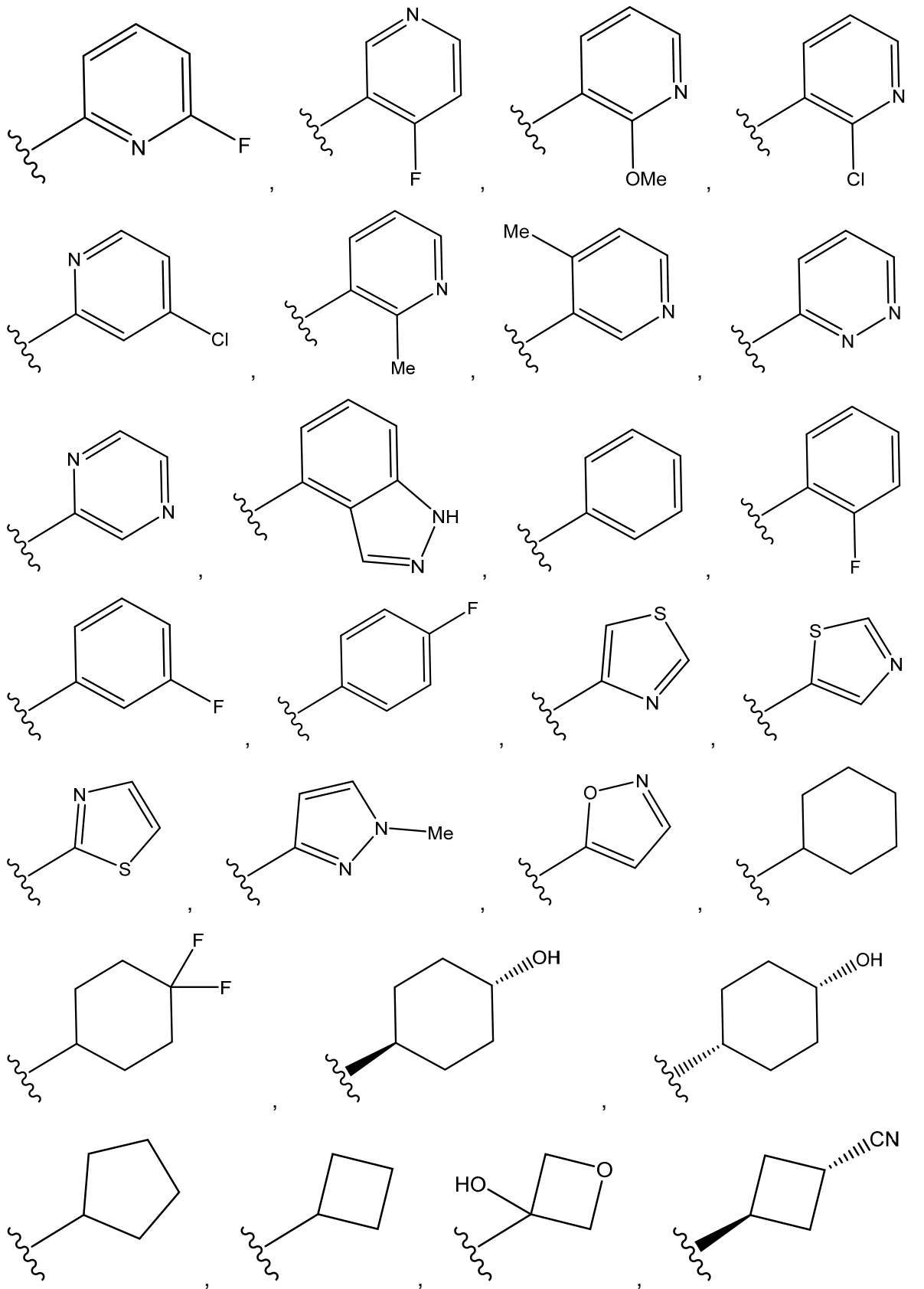
- 10 En algunas modalidades, R^1 es CD_3 .

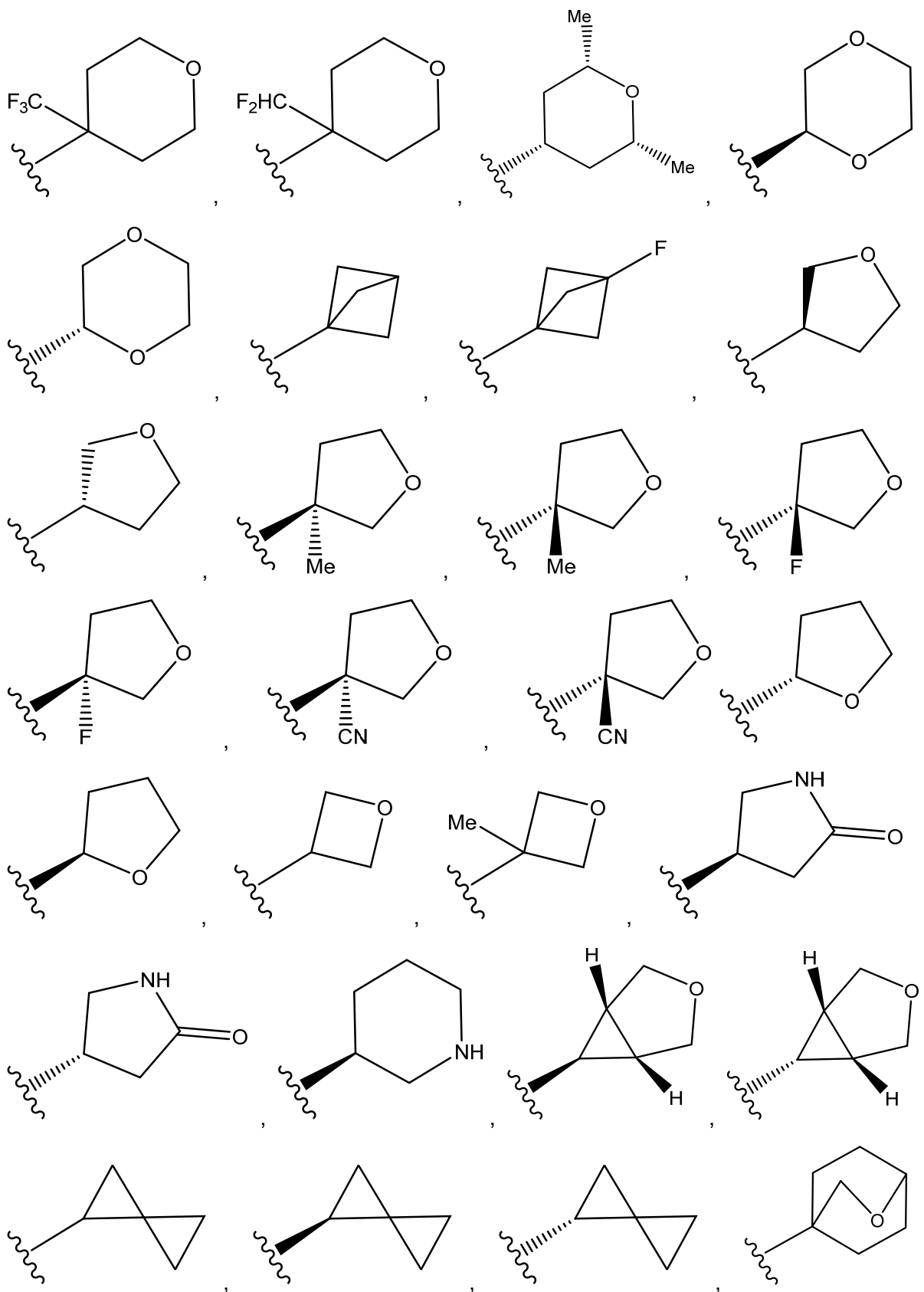
En algunas modalidades, R^2 se selecciona del grupo que consiste en Anillo A, metilo, etilo, $CH(OH)CH_3$, CH_2F , CHF_2 , CH_2OH , $CH(CH_3)CH_2OH$, CH_2CH_2OH ,



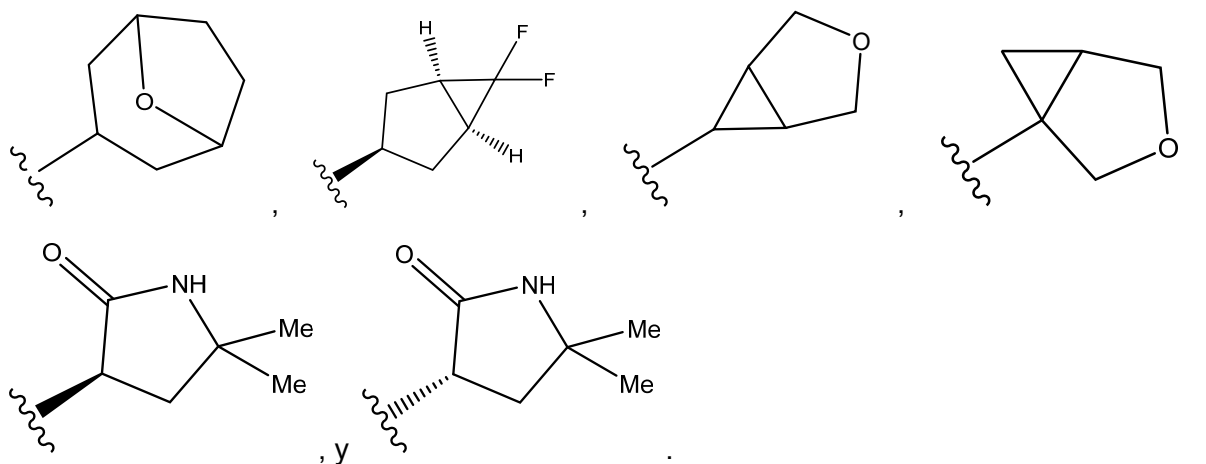
En algunas modalidades, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en:





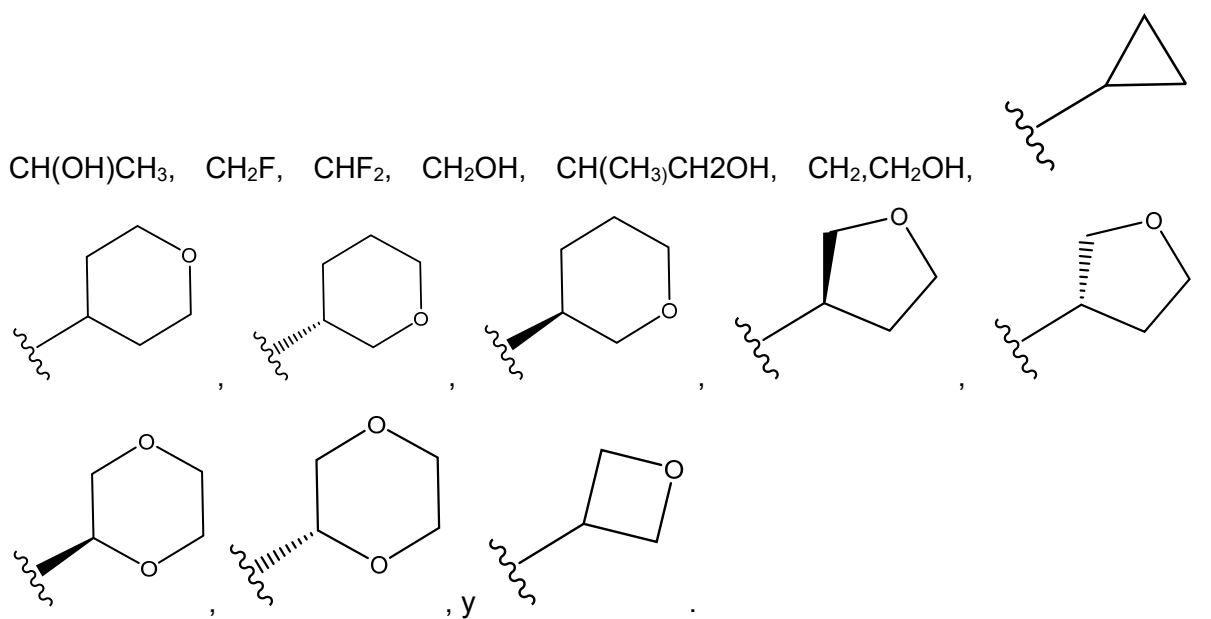


5



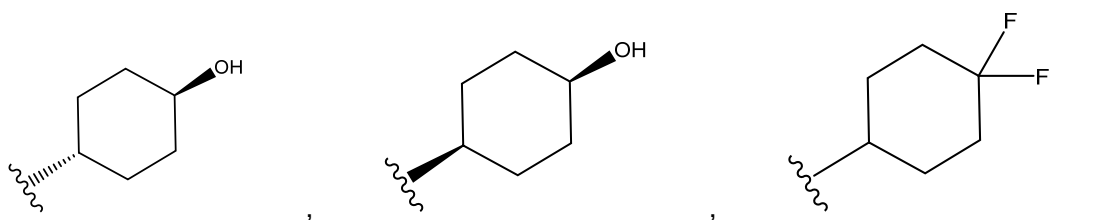
En algunas modalidades, R^a se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, CN, OH, OCH_3 , metilo, CH_2CN , CF_3 y CHF_2 ; o dos R^a , unidos al mismo átomo, forman un $=O$.

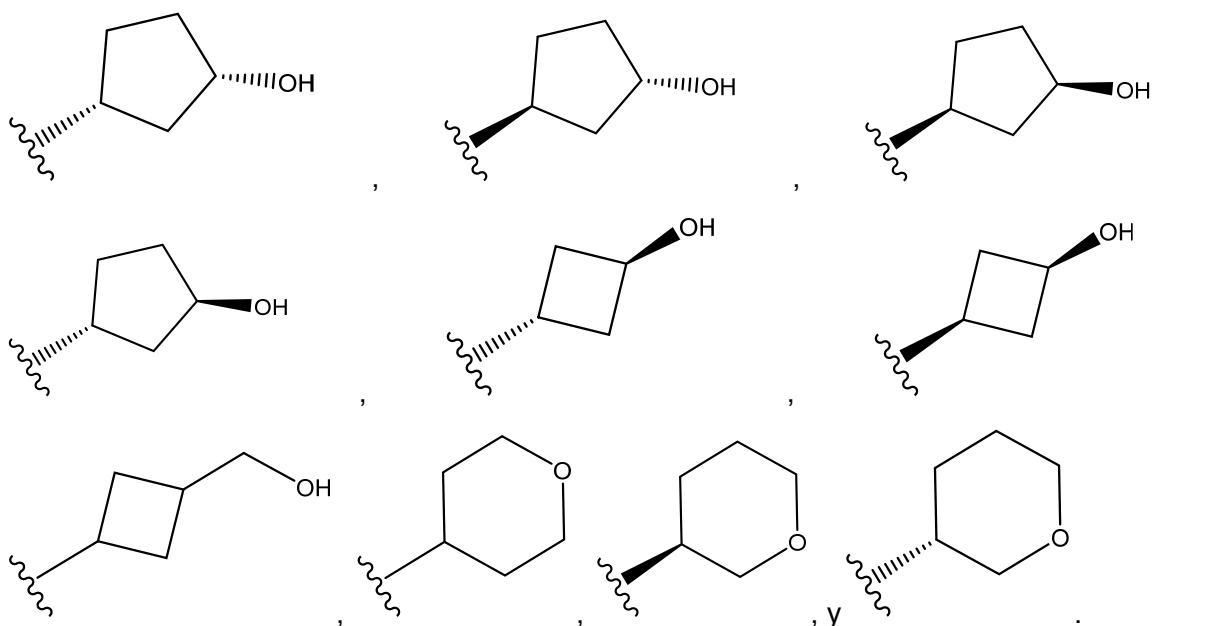
5 En algunas modalidades, R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo,



En algunas modalidades, R^c se selecciona de OH y F.

10 En algunas modalidades, el anillo B se selecciona del grupo que consiste en:





En algunas modalidades, R^b se selecciona del grupo que consiste en OH, F y CH_2OH .

5

En algunas modalidades, R^4 se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, CH_2F , CHF_2 , CH_2OH , $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

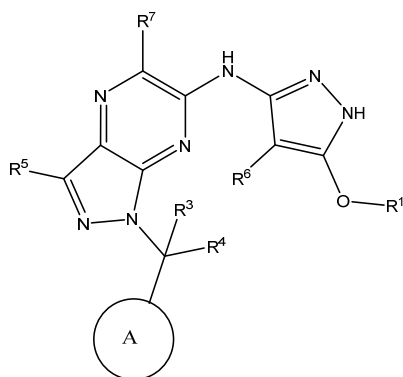
En algunas modalidades, R^4 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido con OH o F.

En algunas modalidades, R^d es H o metilo.

10

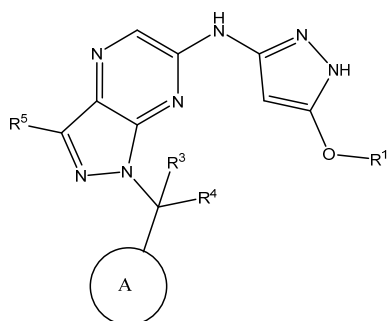
En algunas modalidades, R^5 se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, CN, metilo y $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural (IIa)



(IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. -

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural (II):



(II), o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

En algunas modalidades, el Anillo A es cicloalquilo C₃-C₈, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, OH, =O, CN, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, donde el alquilo C₁-C₄ y el alcoxi C₁-C₄ están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, OH y CN.

En algunas modalidades, el Anillo A es cicloalquilo C₃-C₈, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en D, halo, OH, =O, CN, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, donde el alquilo C₁-C₄ y el alcoxi C₁-C₄ está cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, OH y CN.

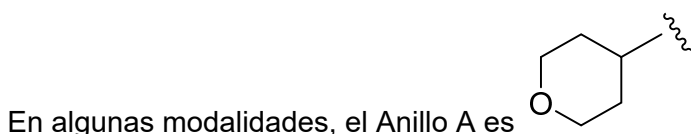
En algunas modalidades, el Anillo A es fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, OH, =O, CN, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, donde el alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄ están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, OH y CN.

En algunas modalidades, el Anillo A es fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en D, halo, OH, =O, CN, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, donde el alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄ está cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, OH y CN.

En algunas modalidades, el Anillo A es heterociclilo de 4 a 10 miembros, opcionalmente sustituido en un anillo carbono con 1 a 3 grupos cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, OH, =O, CN, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-

C₄, donde el alquilo C₁-C₄ y el alcoxi C₁-C₄ están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, OH y CN.

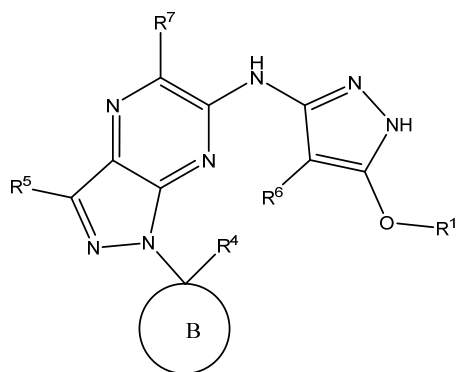
En algunas modalidades, el Anillo A es heterociclilo de 4 a 10 miembros, opcionalmente sustituido en un anillo carbono con 1 a 3 grupos cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en D, halo, OH, =O, CN, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, donde el alquilo C₁-C₄ y el alcoxi C₁-C₄ está cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, OH y CN.



En algunas modalidades, el Anillo A es heteroarilo de 4 a 10 miembros, opcionalmente sustituido en un anillo carbono con 1 a 3 grupos cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, OH, =O, CN, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, donde el alquilo C₁-C₄ y el alcoxi C₁-C₄ están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, OH y CN.

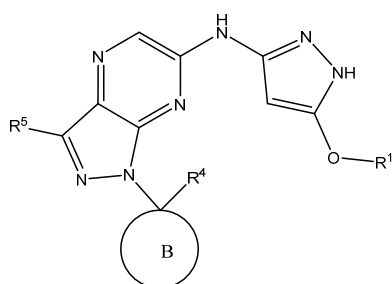
En algunas modalidades, el Anillo A es heteroarilo de 4 a 10 miembros, opcionalmente sustituido en un anillo carbono con 1 a 3 grupos cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en D, halo, OH, =O, CN, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, donde el alquilo C₁-C₄ y el alcoxi C₁-C₄ está cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, OH y CN.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural (IIIa):



(IIIa) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural (III):



(III) o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

En algunas modalidades, el Anillo B es cicloalquilo C₃-C₈, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, OH, =O, CN, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, donde el alquilo C₁-C₄ y el alcoxi C₁-C₄ están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, OH y CN.

En algunas modalidades, el Anillo B es cicloalquilo C₃-C₈, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en D, halo, OH, =O, CN, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, donde el alquilo C₁-C₄ y el alcoxi C₁-C₄ están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, OH y CN.

En algunas modalidades, el Anillo B es heterociclilo de 4 a 10 miembros, opcionalmente sustituido en un anillo carbono con 1 a 3 grupos cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, OH, =O, CN, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, donde el alquilo C₁-C₄ y el alcoxi C₁-C₄ están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, OH y CN.

En algunas modalidades, el Anillo B es heterociclilo de 4 a 10 miembros, opcionalmente sustituido en un anillo carbono con 1 a 3 grupos cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en D, halo, OH, =O, CN, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, donde el alquilo C₁-C₄ y el alcoxi C₁-C₄ están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, OH y CN.

En algunas modalidades, R² se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo y *terc*-butilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente del

grupo que consiste en halo, OH, CN y heteroarilo de 5 a 6 miembros.

En algunas modalidades, R^2 se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo y *terc*-butilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en D, halo, OH, CN y heteroarilo de 5 a 6 miembros.

En algunas modalidades, R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_8 y heterociclilo de 4 a 10 miembros, donde el alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_8 y heterociclilo de 4 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos (en un carbono del anillo si R^3 es heterociclilo de 4 a 10 miembros) con 1 a 3 grupos seleccionados cada uno independientemente de halo y OH.

En algunas modalidades, R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, D, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_8 y heterociclilo de 4 a 10 miembros, donde el alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_8 y heterociclilo de 4 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos (en un carbono del anillo si R^3 es heterociclilo de 4 a 10 miembros) con 1 a 3 grupos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en D, halo y OH.

En algunas modalidades, R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo, ciclopropilo y oxetanilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido (en un carbono del anillo si R^3 es oxetanilo) con 1 a 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente de halo y OH.

En algunas modalidades, R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, D, metilo, etilo, ciclopropilo y oxetanilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido (en un carbono del anillo si R^3 es oxetanilo) con 1 a 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en D, halo y OH.

En algunas modalidades, R^3 es H.

En algunas modalidades, R^3 es D.

En algunas modalidades, R^4 es H o CH_3 .

En algunas modalidades, R^4 se selecciona del grupo que consiste en H, D y CH_3 .

En algunas modalidades, R^4 es H.

En algunas modalidades, R⁴ es D.

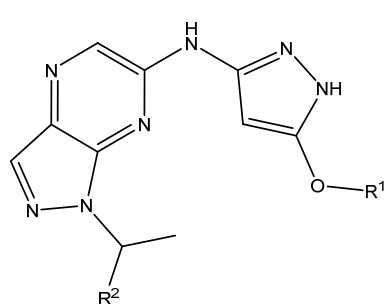
En algunas modalidades, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, halo, CN, metilo y etilo, donde el metilo y el etilo están opcionalmente sustituidos con OH.

En algunas modalidades, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, D, halo, CN, metilo y etilo, donde el metilo y el etilo están opcionalmente sustituidos con OH.

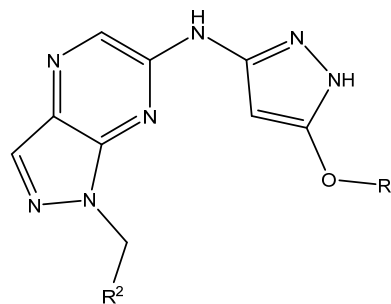
En algunas modalidades, R⁵ es H.

En algunas modalidades, R⁵ es D.

En algunas modalidades, el compuesto es de Fórmula IVa-1 o IVb-1:



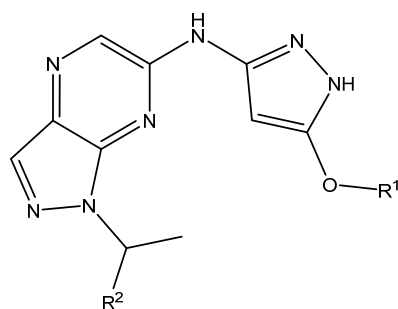
(IVa-1) o



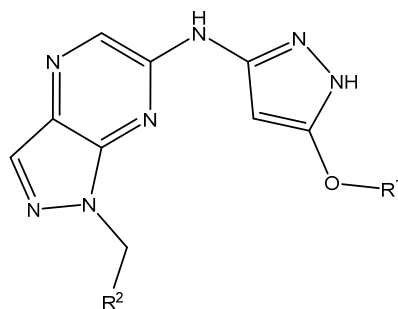
(IVb-1), o una

sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto es de Fórmula IVa o IVb:



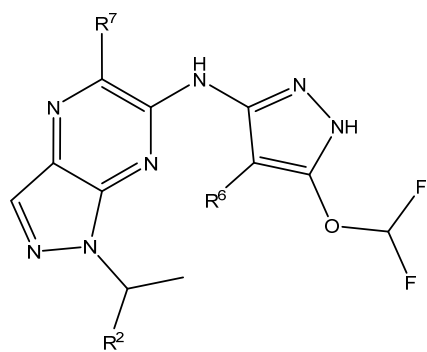
(IVa) o



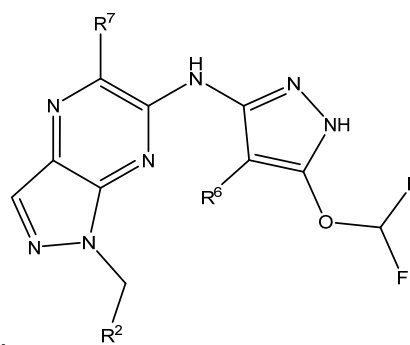
(IVb), o una sal

farmacéuticamente aceptable de este.

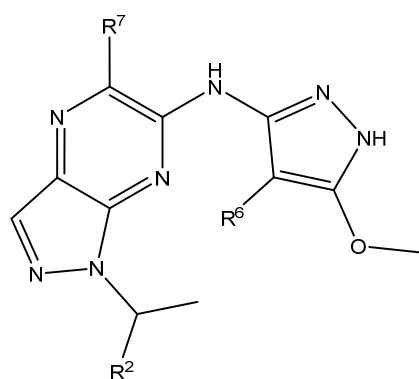
En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de un compuesto de Fórmula Va-1, Vb-1, Vc-1 y Vd-1:



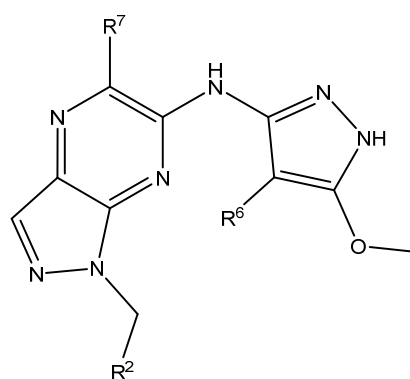
(Va-1),



(Vb-1),



(Vc-1), y



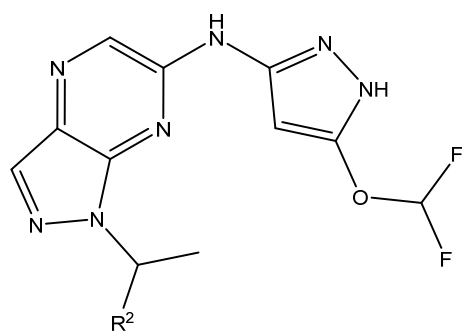
(Vd-1), o

una sal farmacéuticamente aceptable de este.

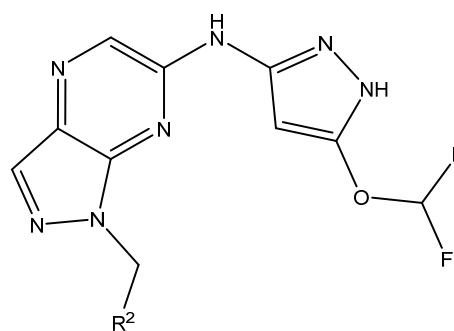
En algunas modalidades, R^6 es H. En algunas modalidades, R^6 es D.

5 En algunas modalidades, R^7 es H. En algunas modalidades, R^7 es D.

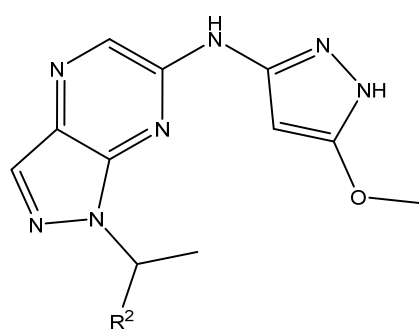
En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de un compuesto de Fórmula Va, Vb, Vc y Vd:



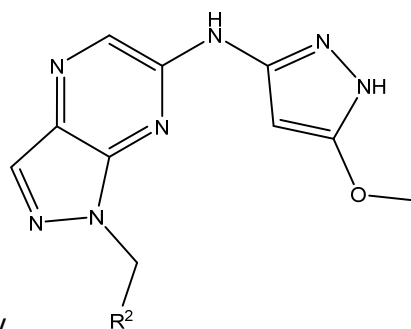
(Va),



(Vb), -----



(Vc), y

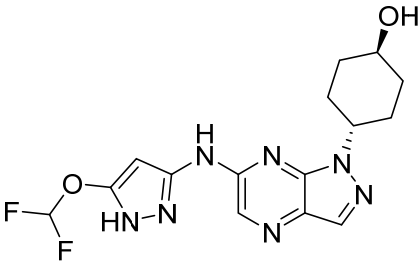
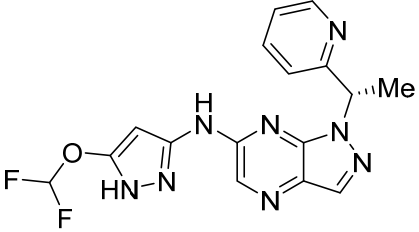
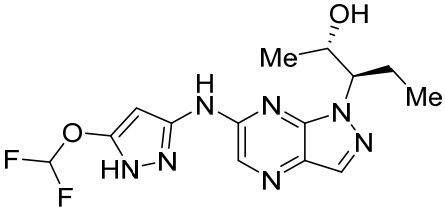
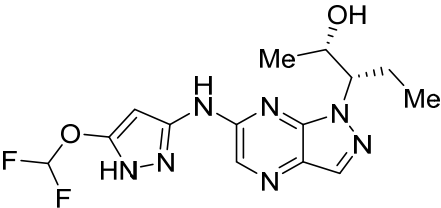
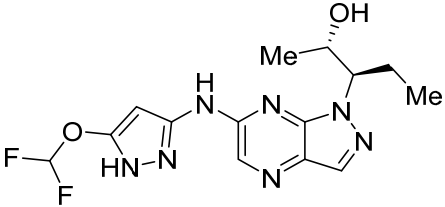


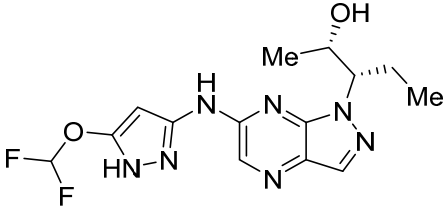
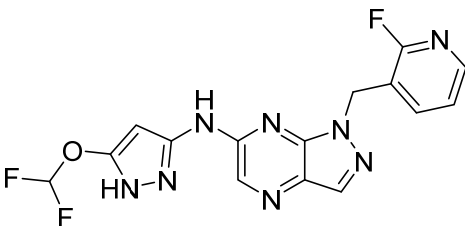
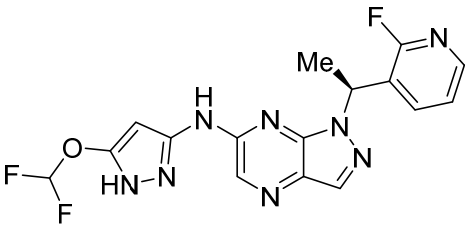
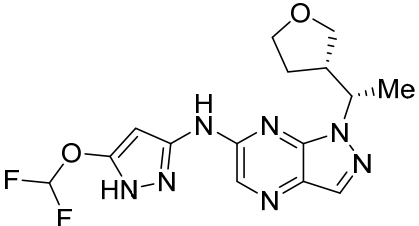
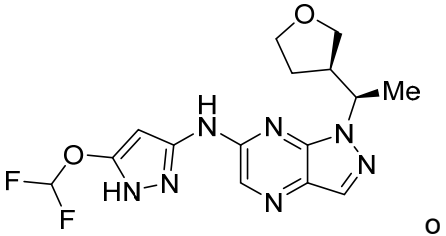
(Vd), o una sal

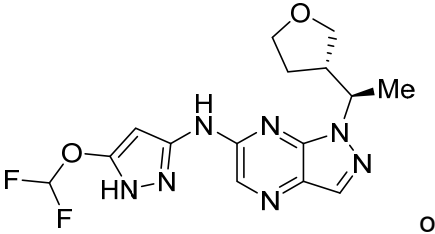
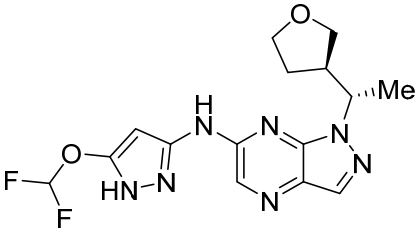
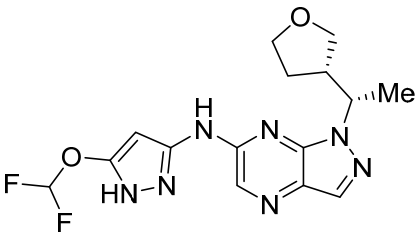
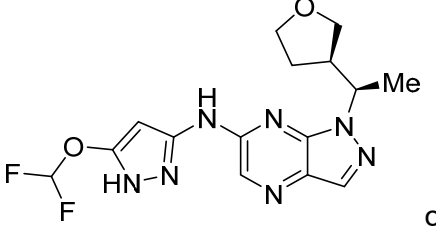
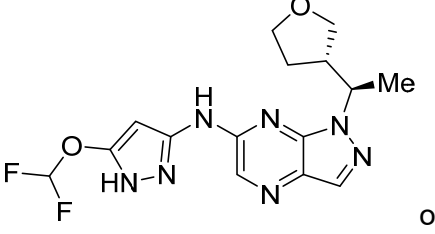
farmacéuticamente aceptable de este.

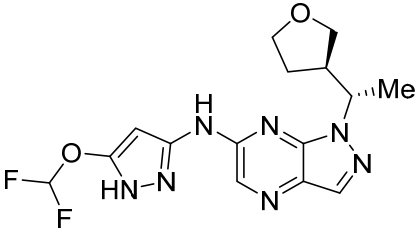
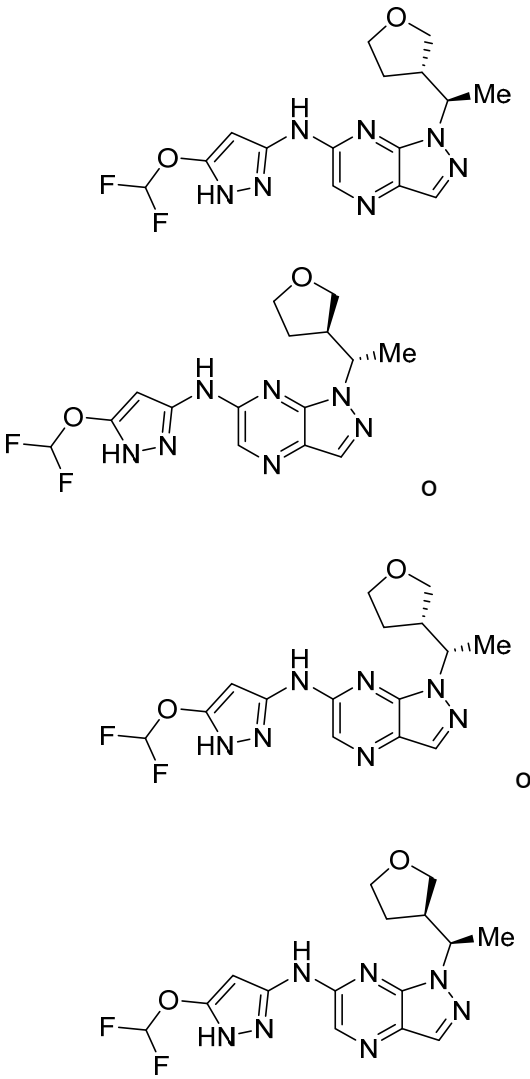
En una modalidad, el compuesto es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este que se selecciona de la siguiente tabla:

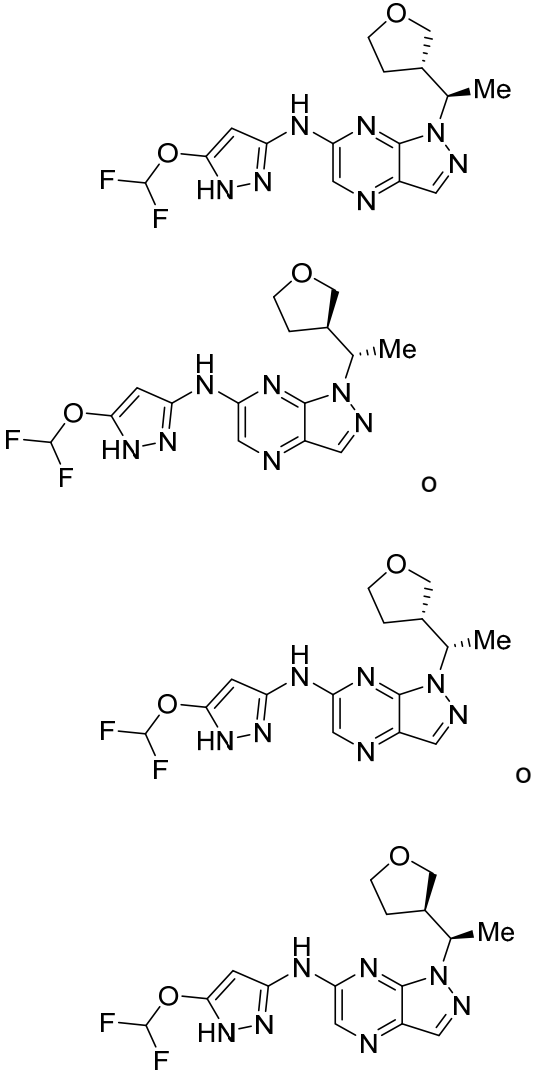
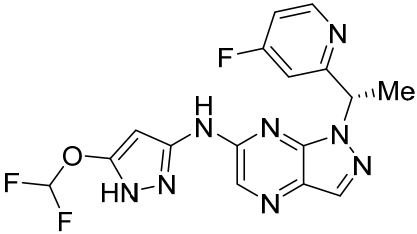
Ejemplo Nº	Estructura
1	
2	

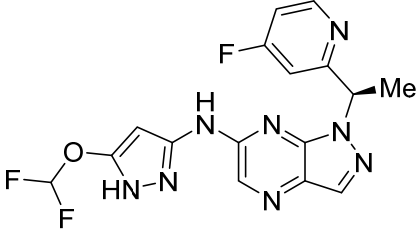
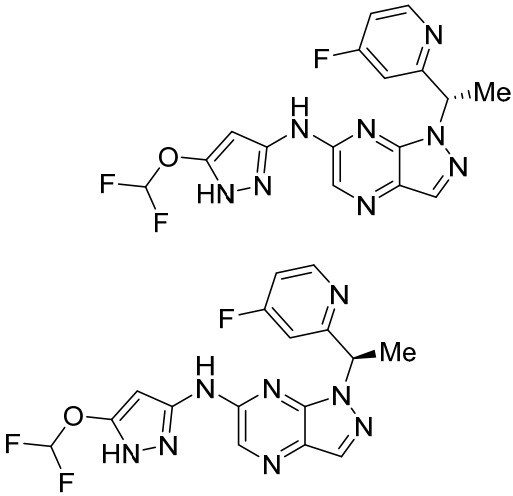
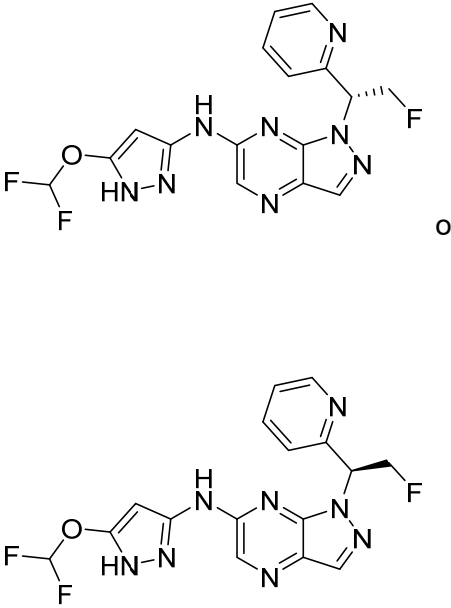
Ejemplo Nº	Estructura
3	
4	
5	 
6	

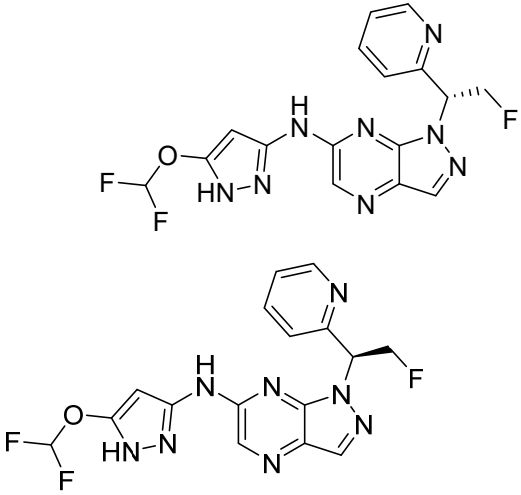
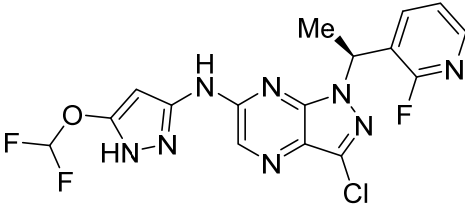
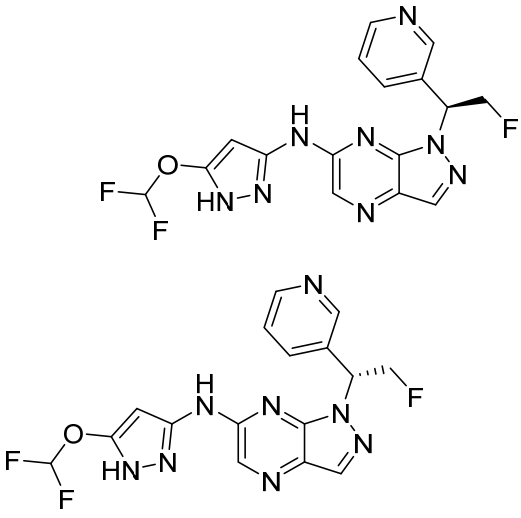
Ejemplo Nº	Estructura
	
7	
8	
9	 

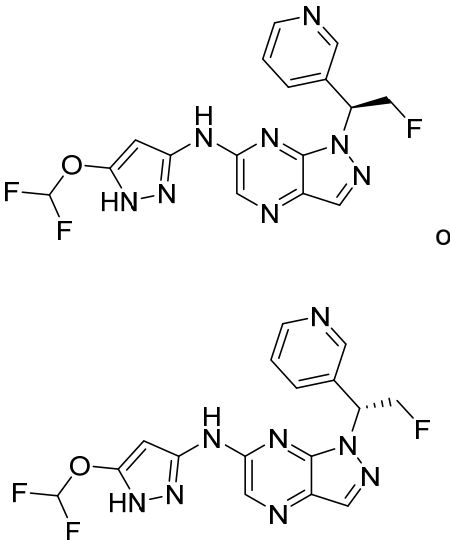
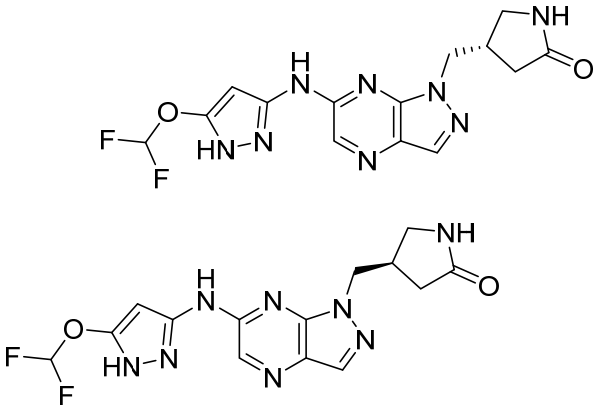
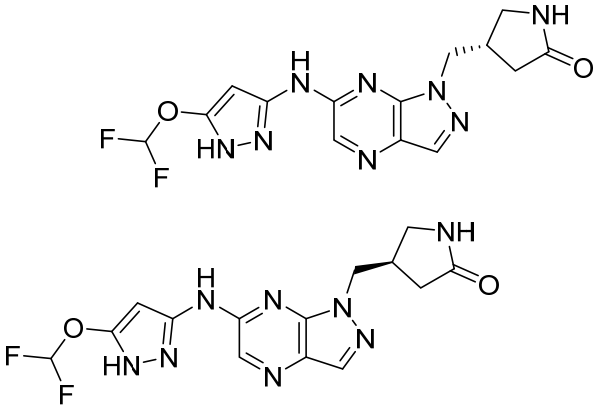
Ejemplo Nº	Estructura
	 
10	  

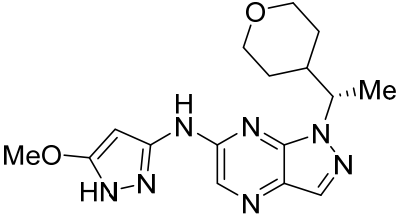
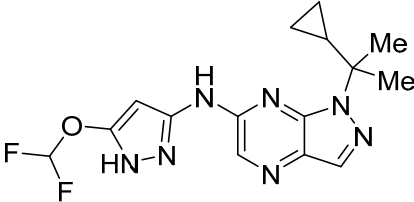
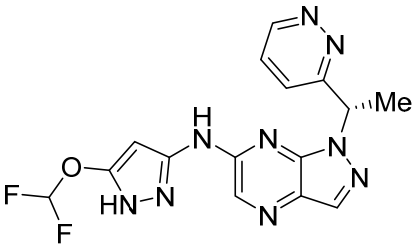
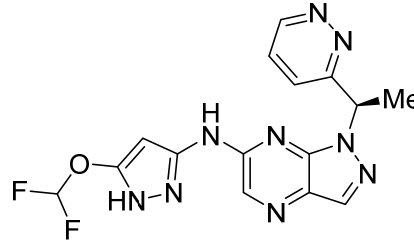
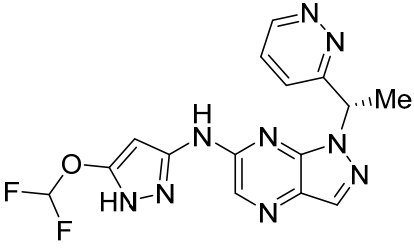
Ejemplo Nº	Estructura
	
11	

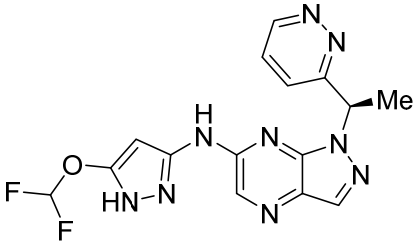
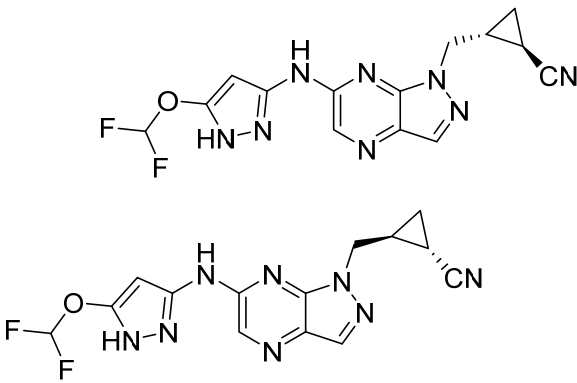
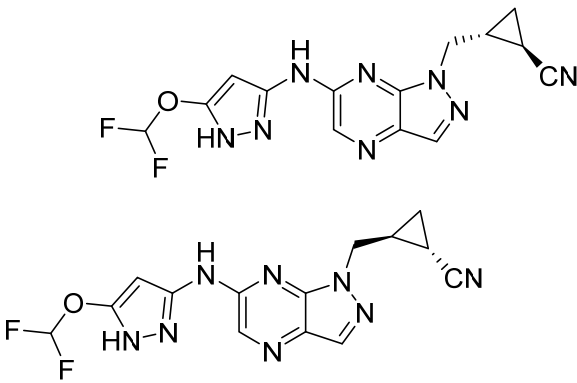
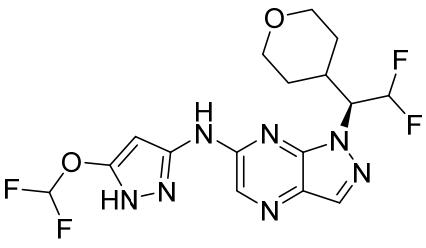
Ejemplo Nº	Estructura
12	
13	

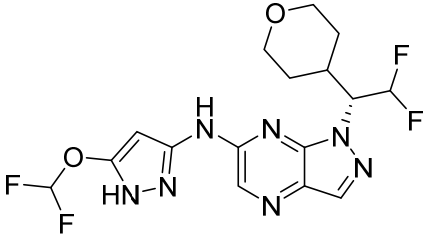
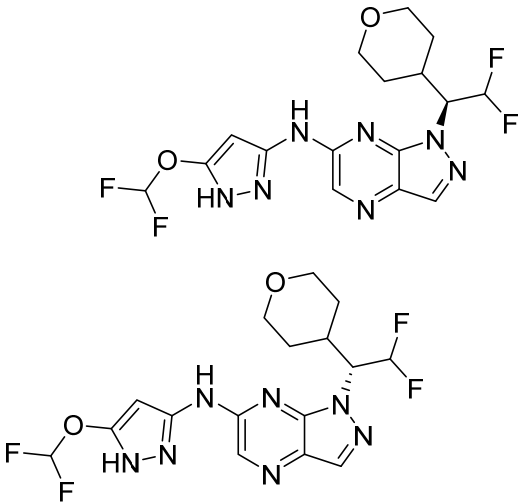
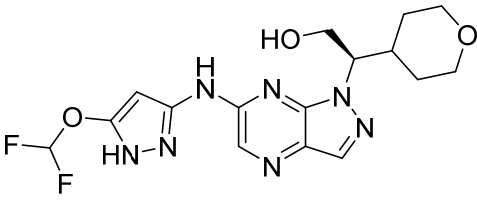
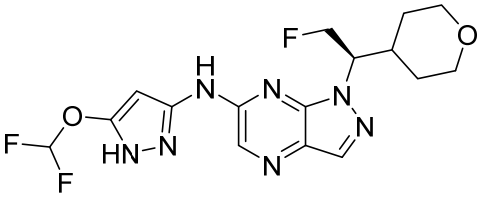
Ejemplo Nº	Estructura
	 Chemical structure of a triazole-pyridine derivative. It features a 1,2,3-triazole ring substituted with a 2,2,2-trifluoroethoxy group at position 4 and a 4-fluorophenyl group at position 5. The triazole ring is also substituted with a methyl group at position 1.
14	 Chemical structure of a triazole-pyridine derivative, showing two enantiomers. The structure features a 1,2,3-triazole ring substituted with a 2,2,2-trifluoroethoxy group at position 4 and a 4-fluorophenyl group at position 5. The triazole ring is also substituted with a methyl group at position 1.
15	 Chemical structure of a triazole-pyridine derivative, showing two enantiomers. The structure features a 1,2,3-triazole ring substituted with a 2,2,2-trifluoroethoxy group at position 4 and a 4-fluorophenyl group at position 5. The triazole ring is also substituted with a methyl group at position 1.

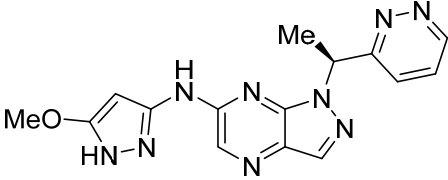
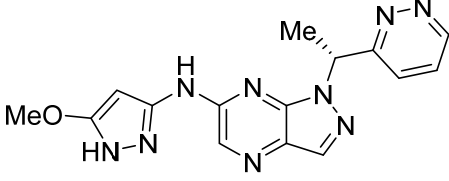
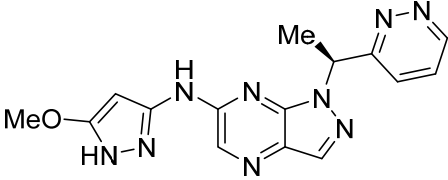
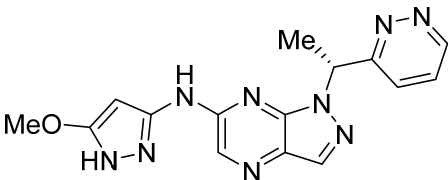
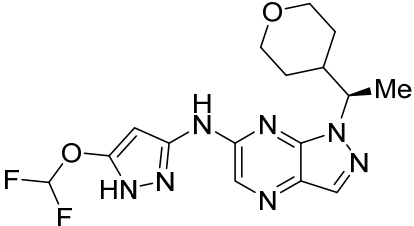
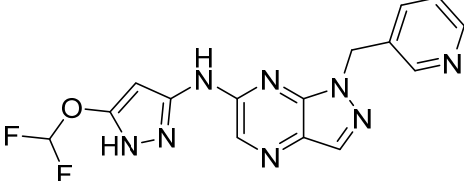
Ejemplo Nº	Estructura
16	
17	
18	

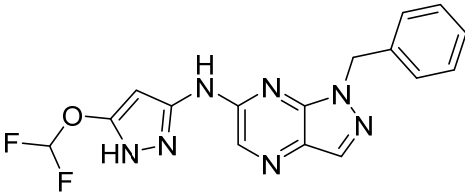
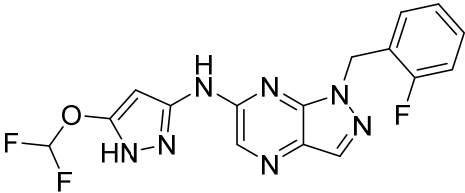
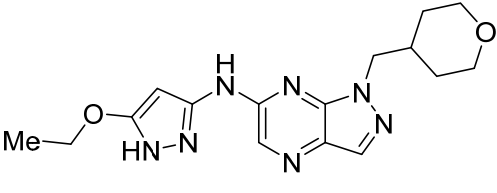
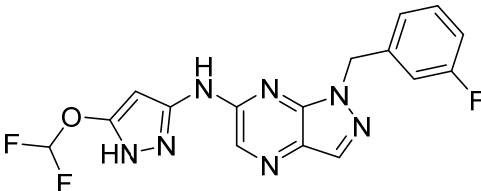
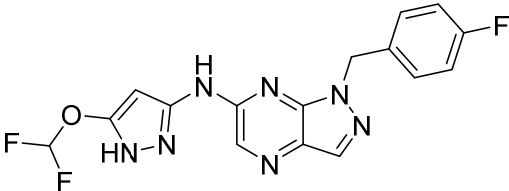
Ejemplo Nº	Estructura
19	
20	
21	

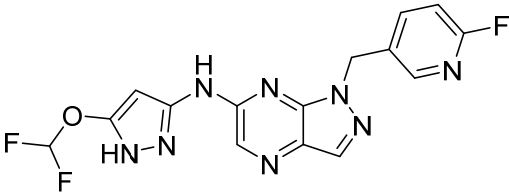
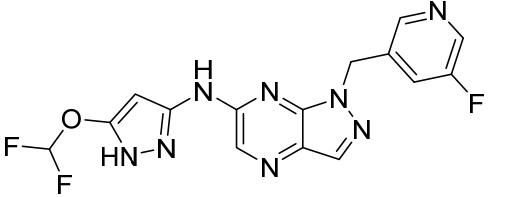
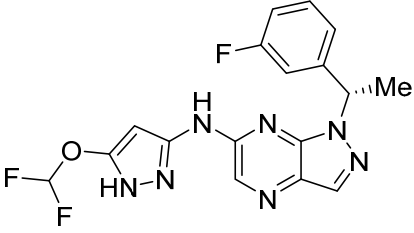
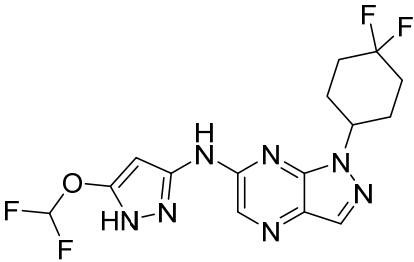
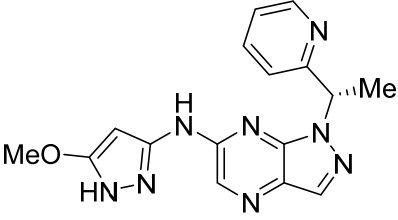
Ejemplo Nº	Estructura
22	
23	
24	 o 
25	 o

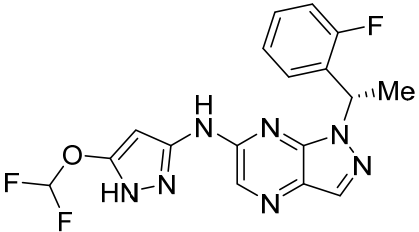
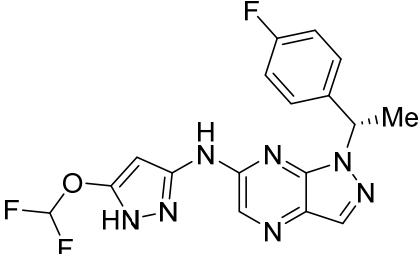
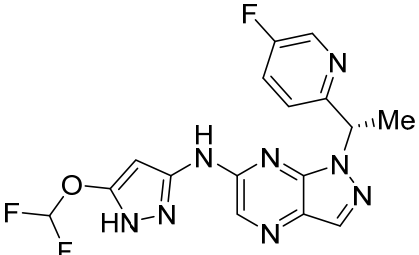
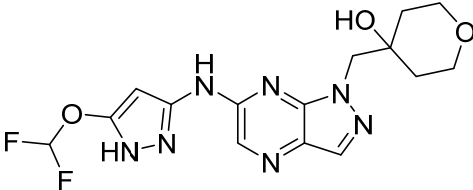
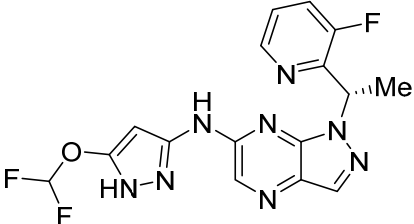
Ejemplo Nº	Estructura
	
26	 o
27	 o
28	 o

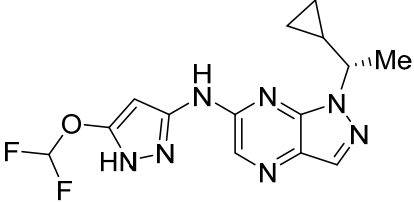
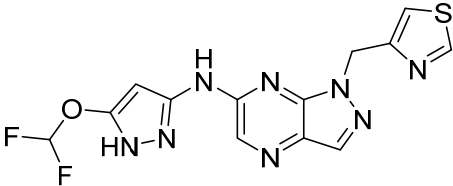
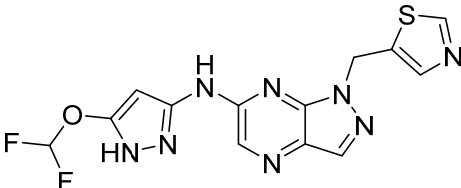
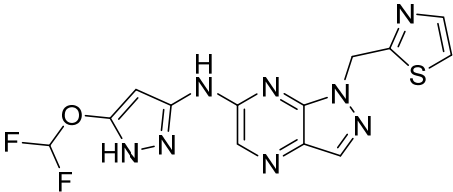
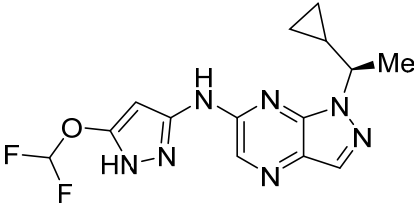
Ejemplo Nº	Estructura
	
29	
30	
31	

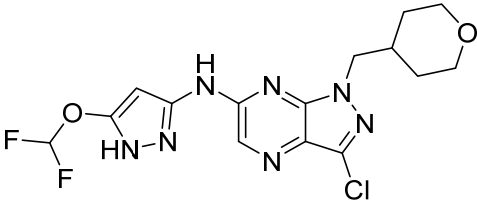
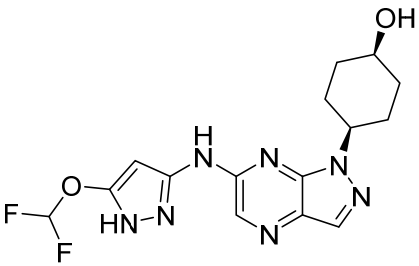
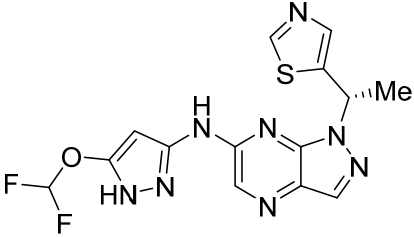
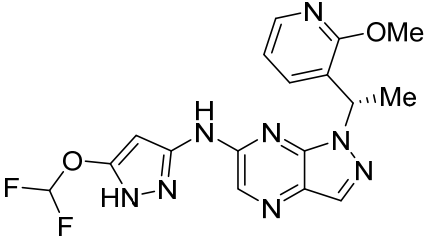
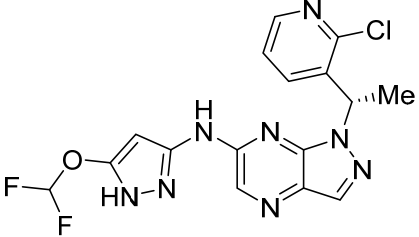
Ejemplo Nº	Estructura
32	 
33	 
34	
35	

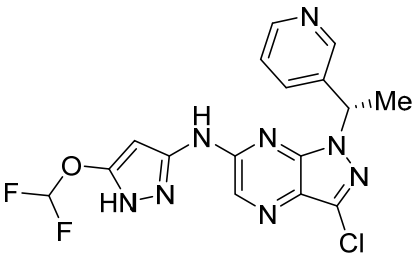
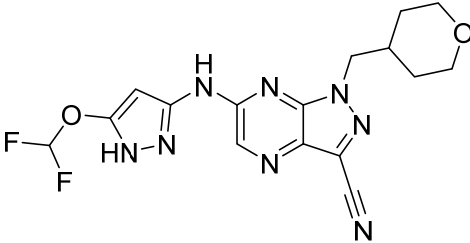
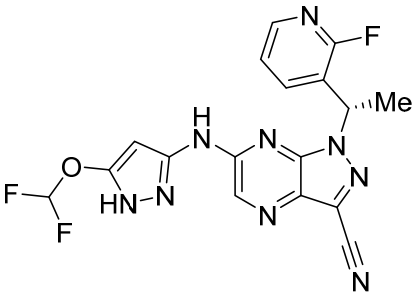
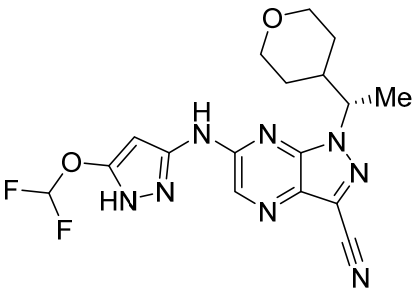
Ejemplo Nº	Estructura
36	
37	
38	
39	
40	

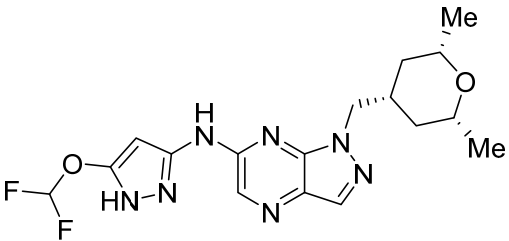
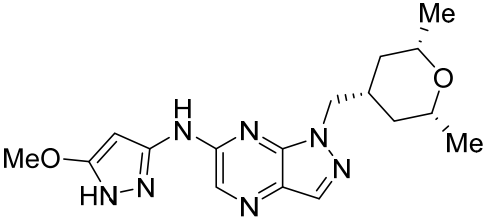
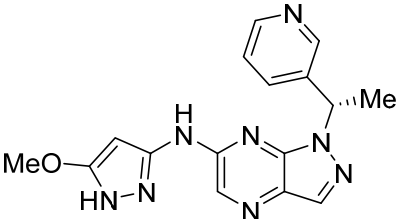
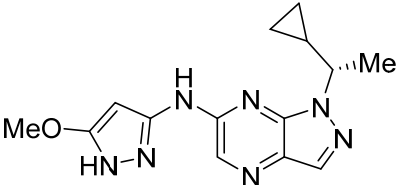
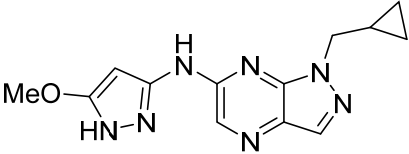
Ejemplo Nº	Estructura
41	
42	
43	
44	
45	

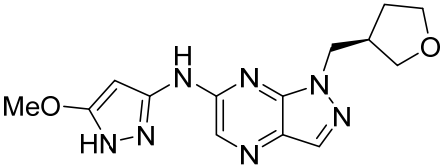
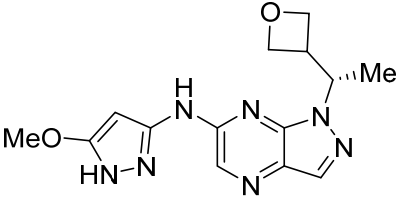
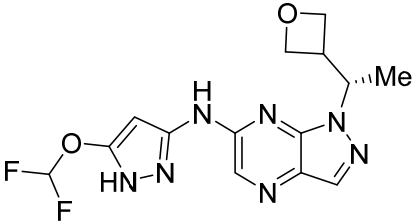
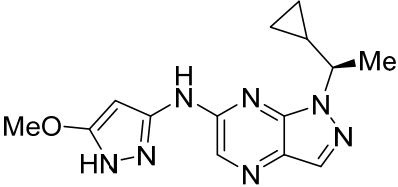
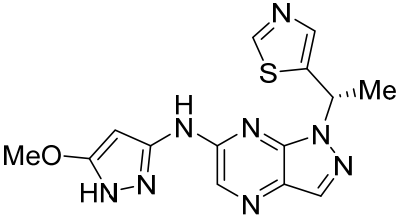
Ejemplo Nº	Estructura
46	
47	
48	
49	
50	

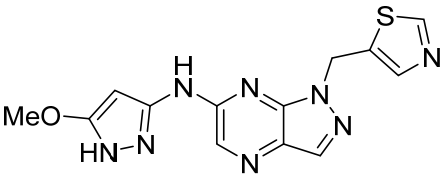
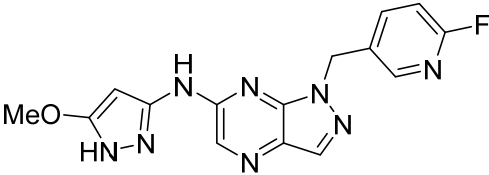
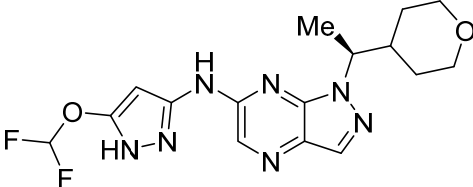
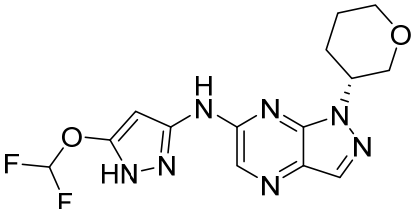
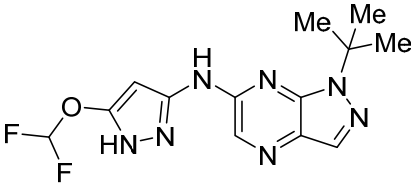
Ejemplo Nº	Estructura
51	
52	
53	
54	
55	

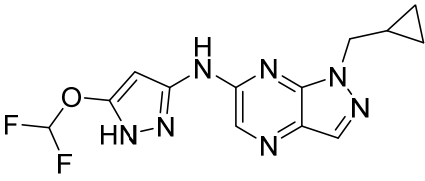
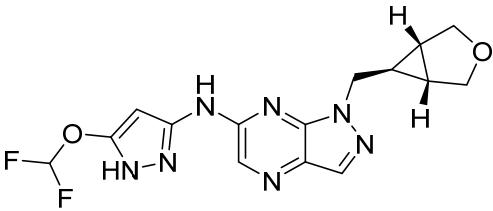
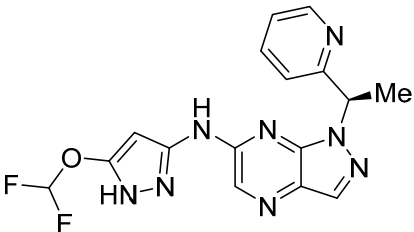
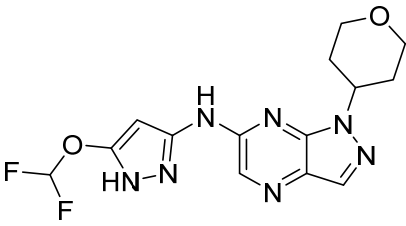
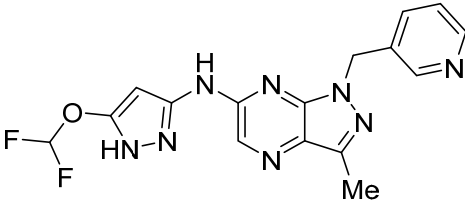
Ejemplo Nº	Estructura
56	
57	
58	
59	
60	

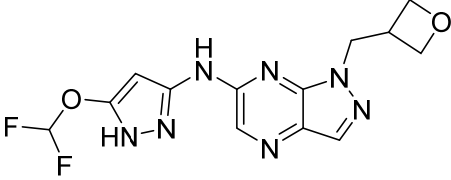
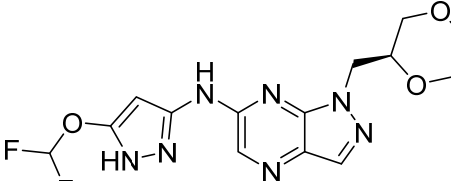
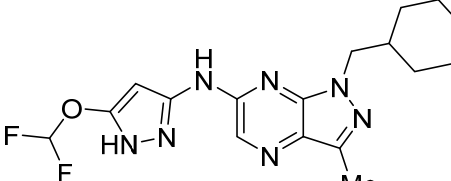
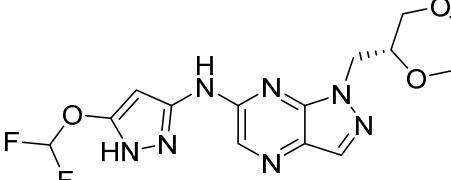
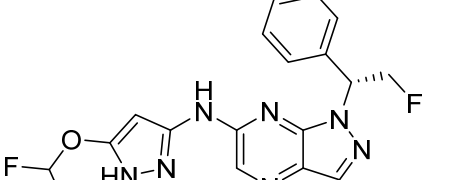
Ejemplo Nº	Estructura
61	
62	
63	
64	

Ejemplo Nº	Estructura
65	
66	
67	
68	
69	

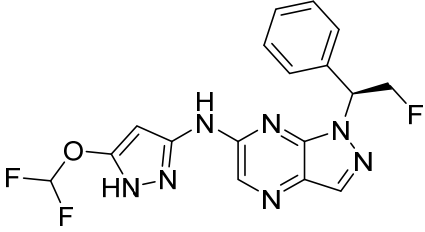
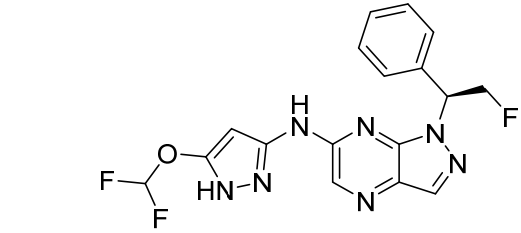
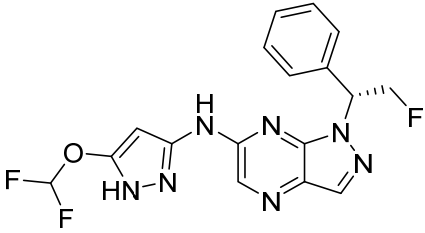
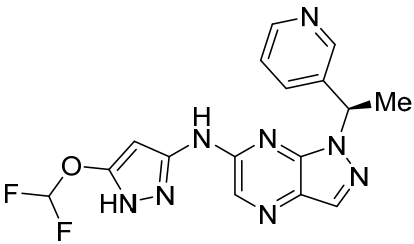
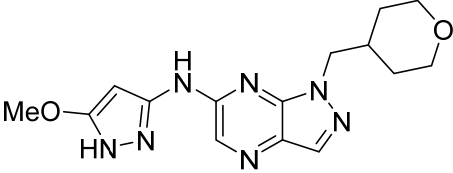
Ejemplo Nº	Estructura
70	
71	
72	
73	
74	

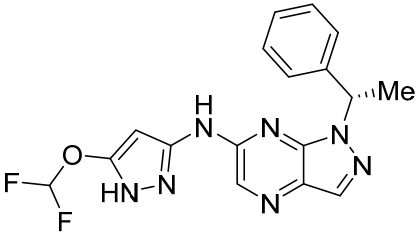
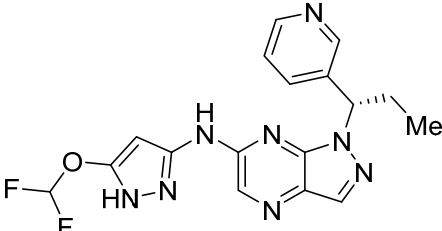
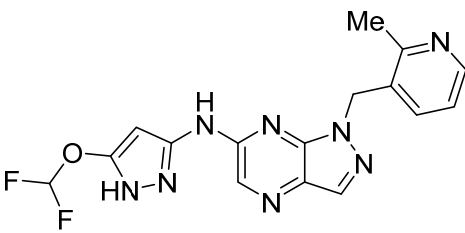
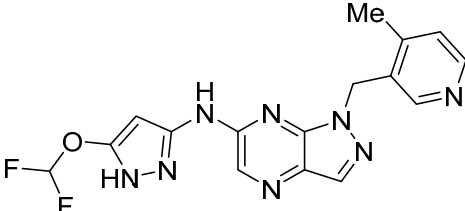
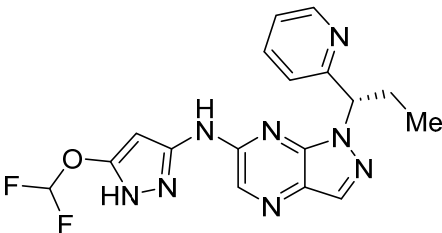
Ejemplo Nº	Estructura
75	
76	
77	
78	
79	

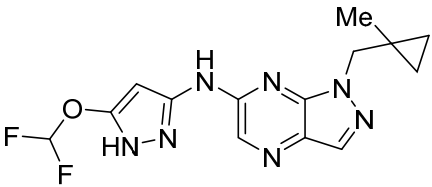
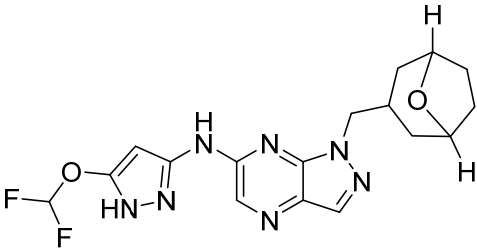
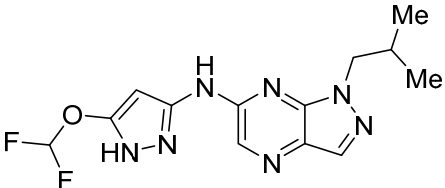
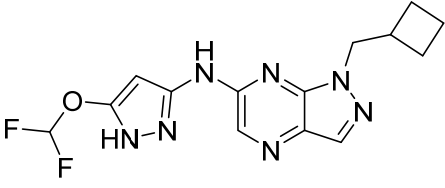
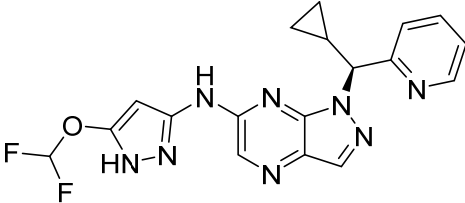
Ejemplo Nº	Estructura
80	
81	
82	
83	
84	

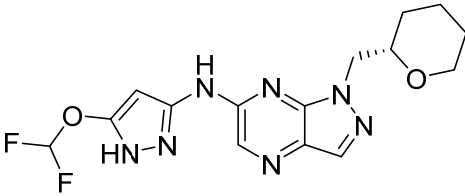
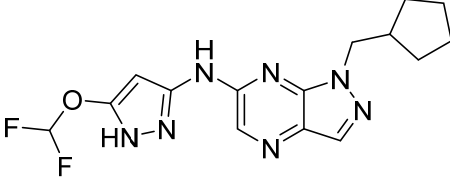
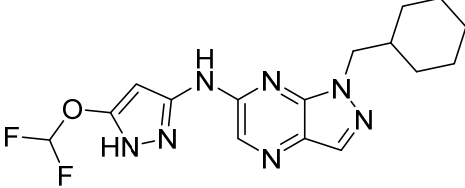
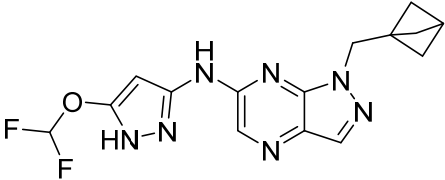
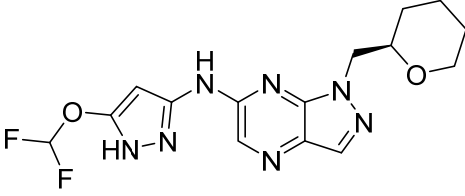
Ejemplo Nº	Estructura
85	
86	
87	
88	
89	

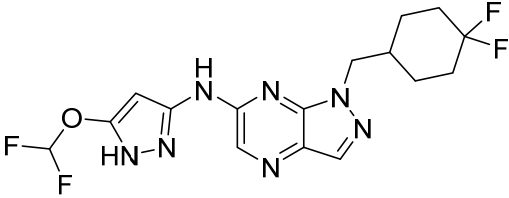
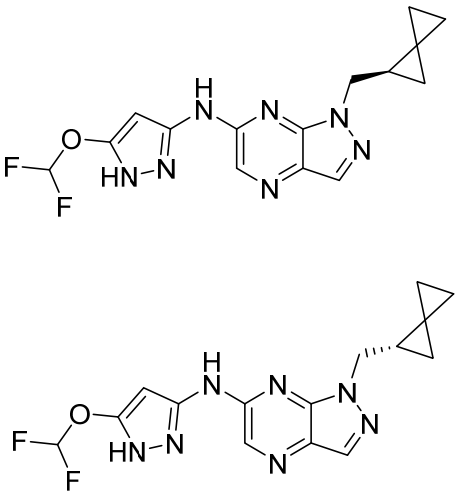
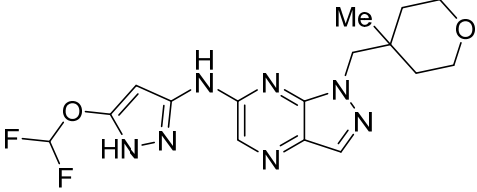
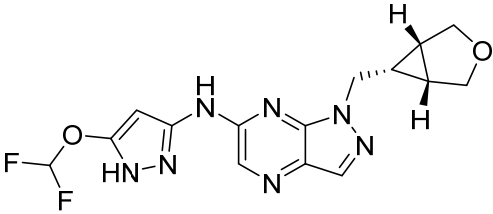
o

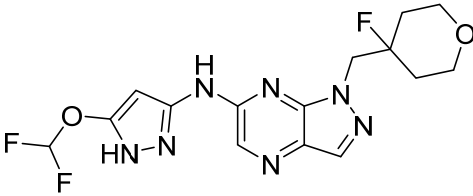
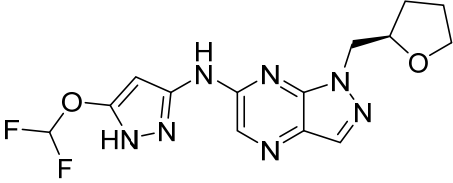
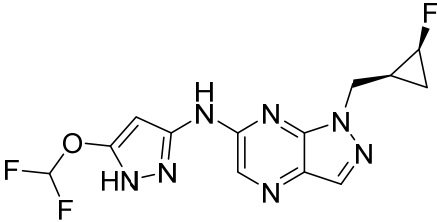
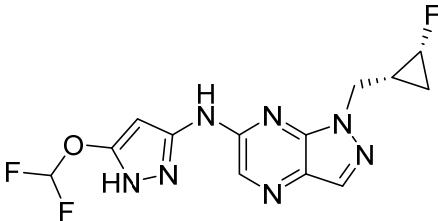
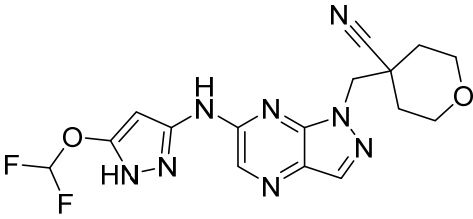
Ejemplo Nº	Estructura
	
90	 
91	
92	

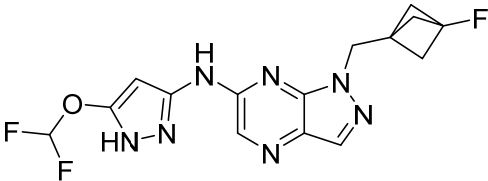
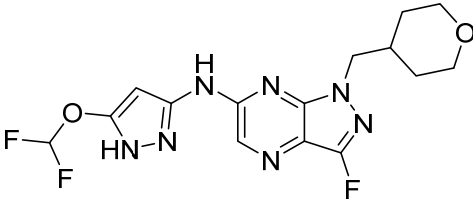
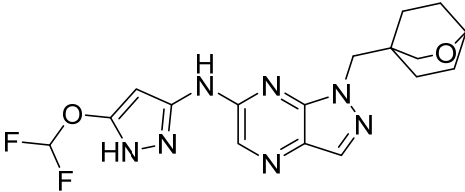
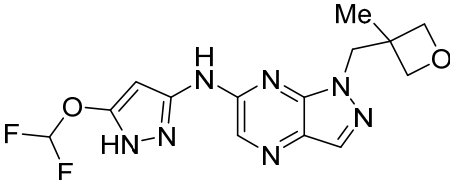
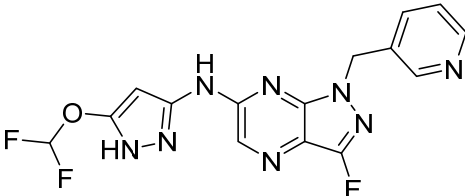
Ejemplo Nº	Estructura
93	
94	
95	
96	
97	

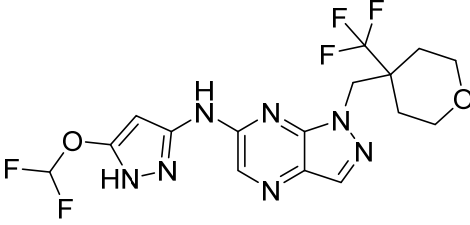
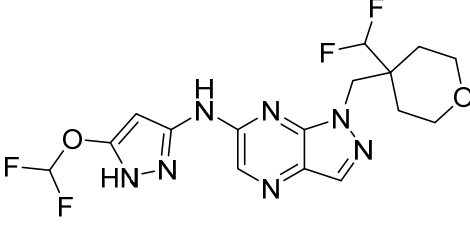
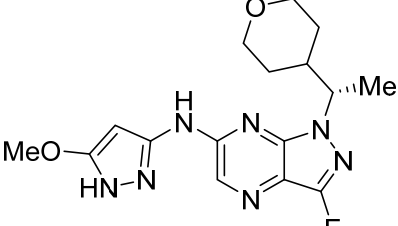
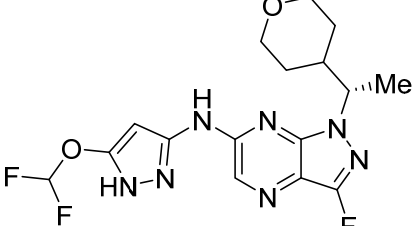
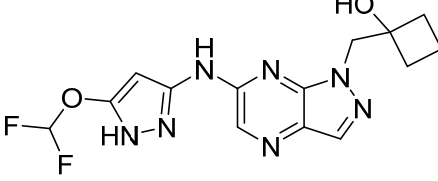
Ejemplo Nº	Estructura
98	
99	
100	
101	
102	

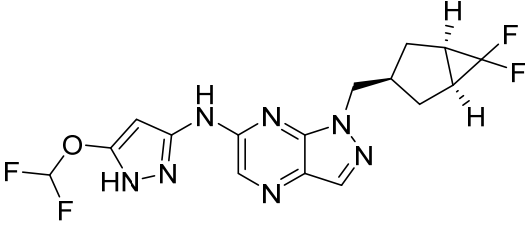
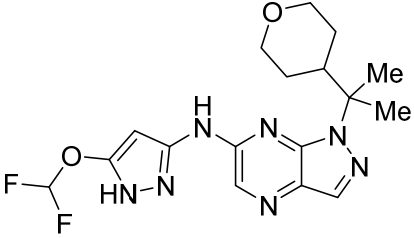
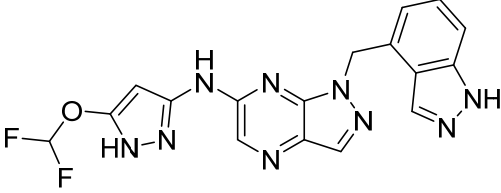
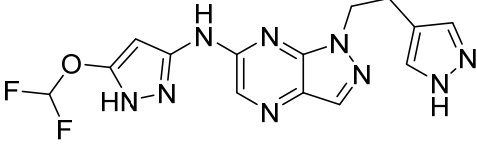
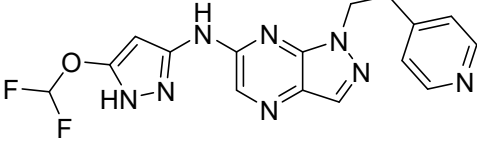
Ejemplo Nº	Estructura
103	
104	
105	
106	
107	

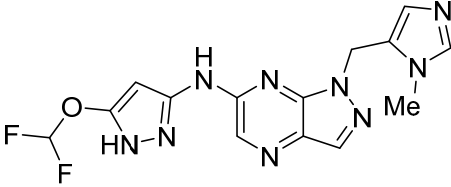
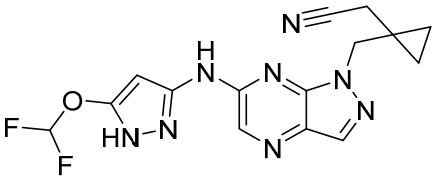
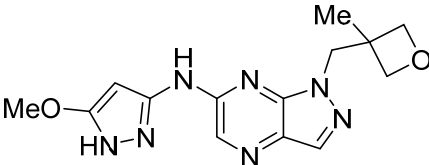
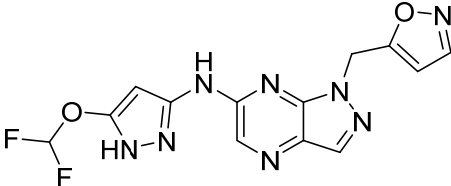
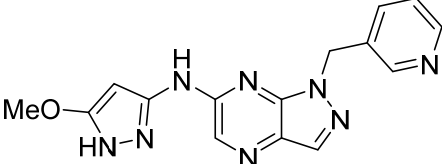
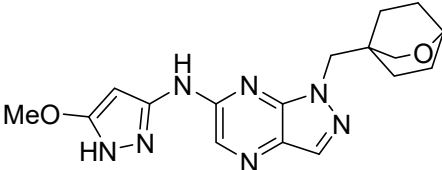
Ejemplo Nº	Estructura
108	
109	
110	
111	

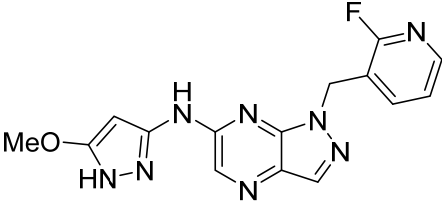
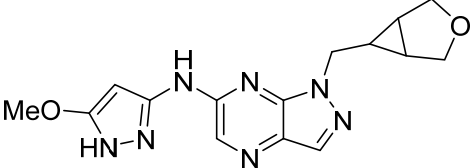
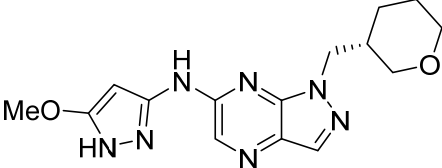
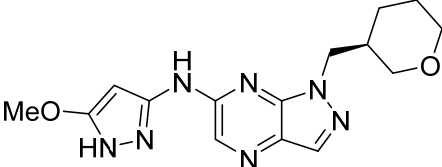
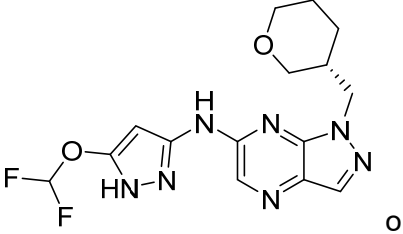
Ejemplo Nº	Estructura
112	
113	
114	  y
115	

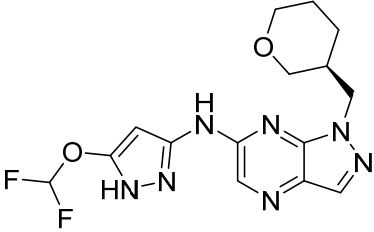
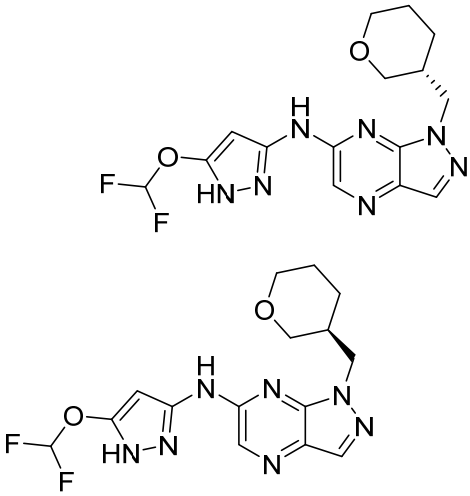
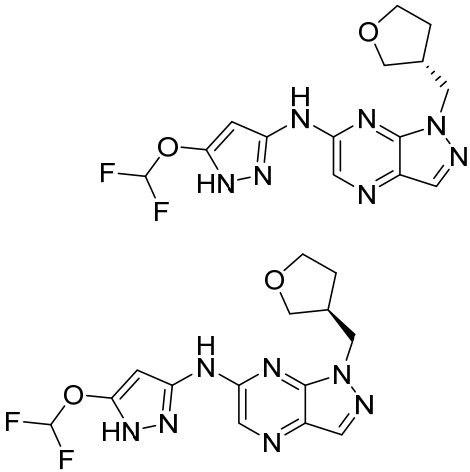
Ejemplo Nº	Estructura
116	
117	
118	
119	
120	

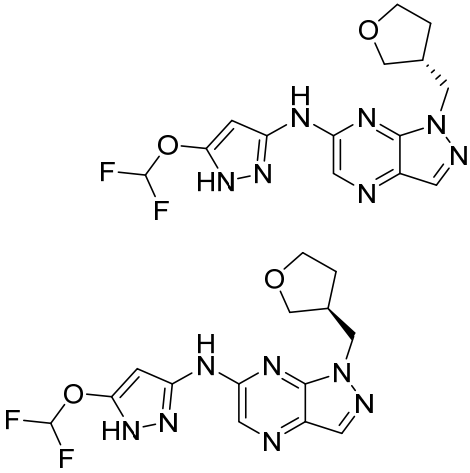
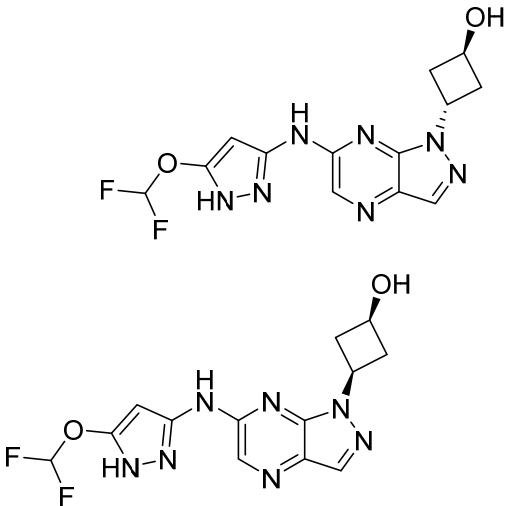
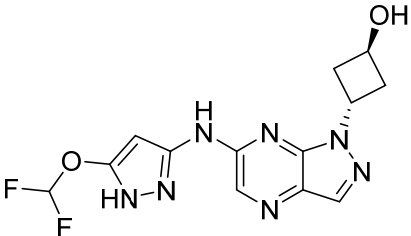
Ejemplo Nº	Estructura
121	
122	
123	
124	
125	

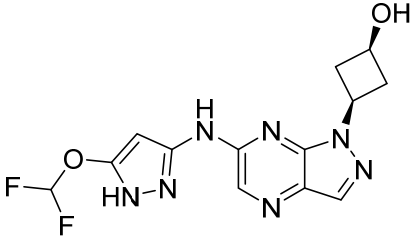
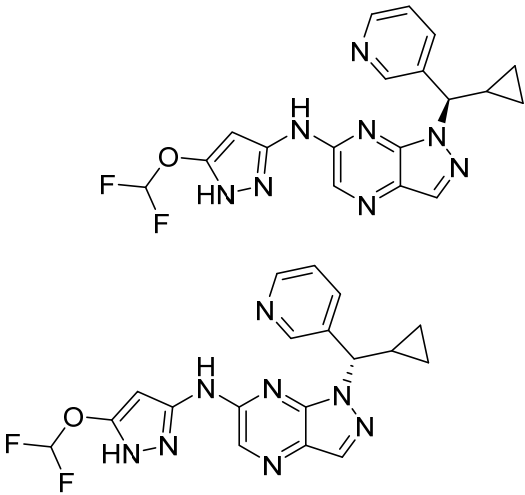
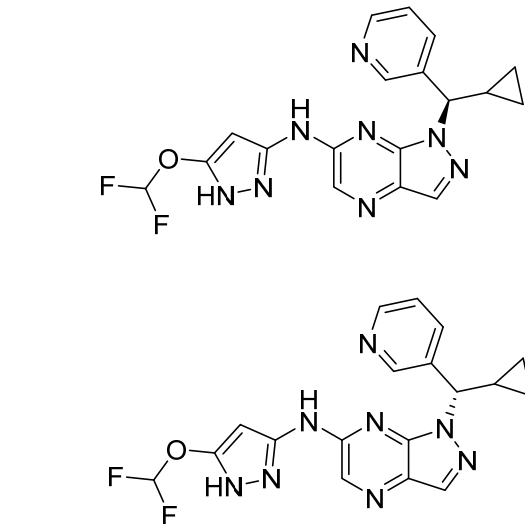
Ejemplo Nº	Estructura
126	
127	
128	
129	
130	

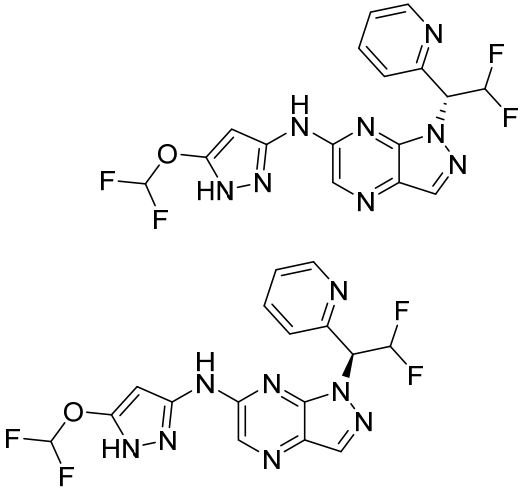
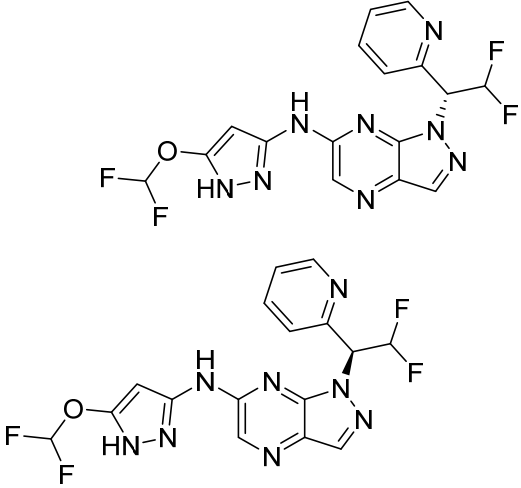
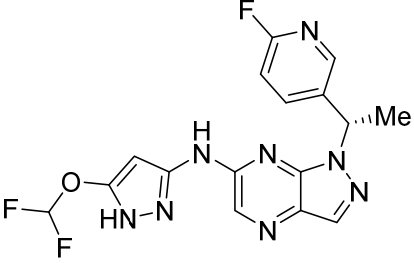
Ejemplo Nº	Estructura
131	
132	
133	
134	
135	
136	

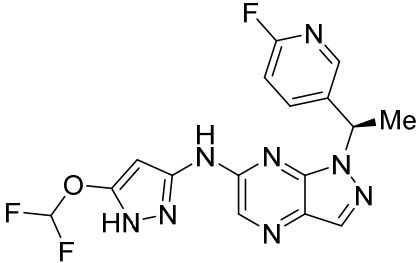
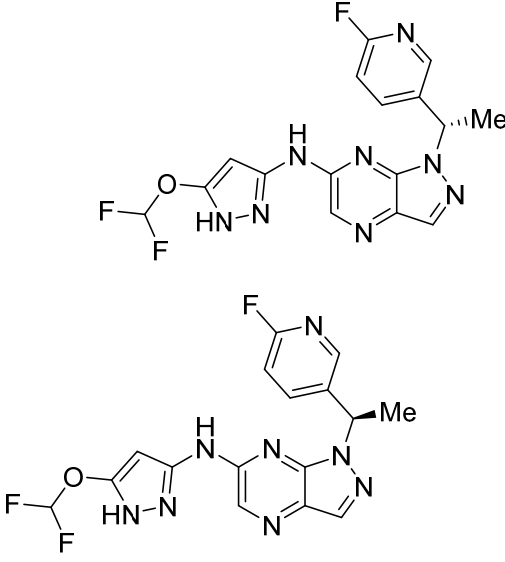
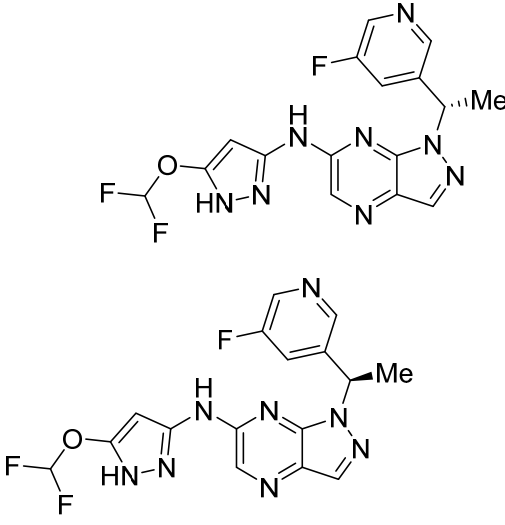
Ejemplo Nº	Estructura
137	
138	
139	
140	
141	

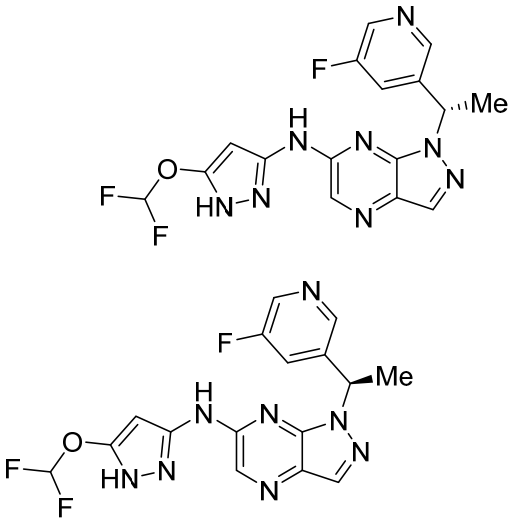
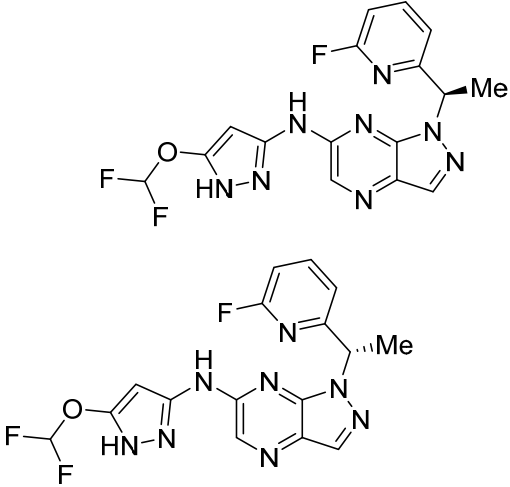
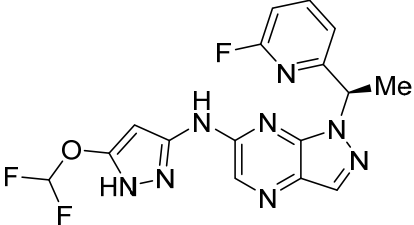
Ejemplo Nº	Estructura
	
142	
143	

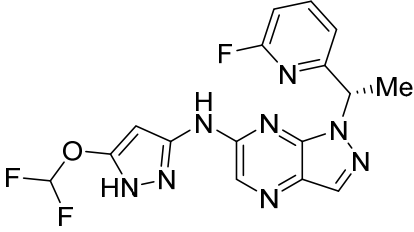
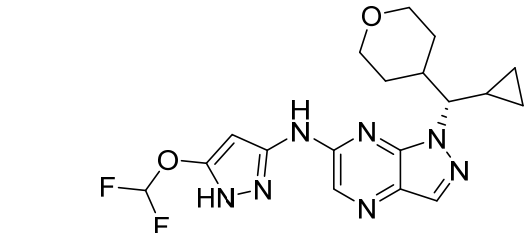
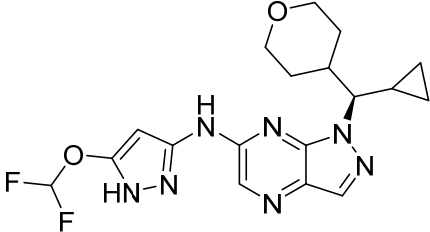
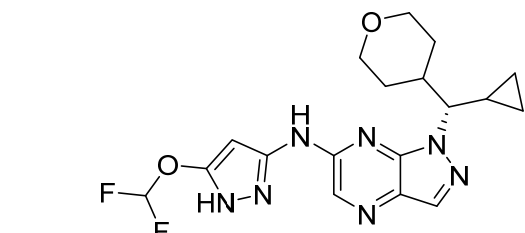
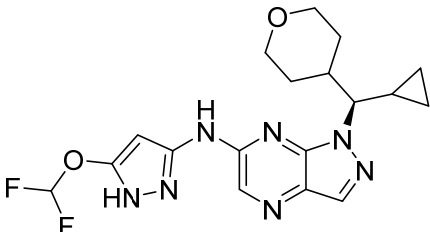
Ejemplo Nº	Estructura
144	
145	
146	

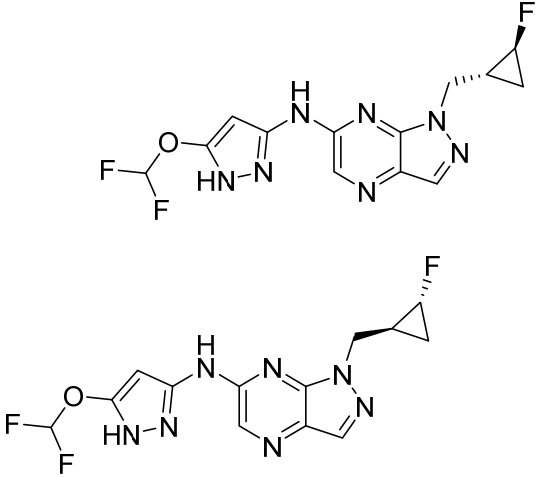
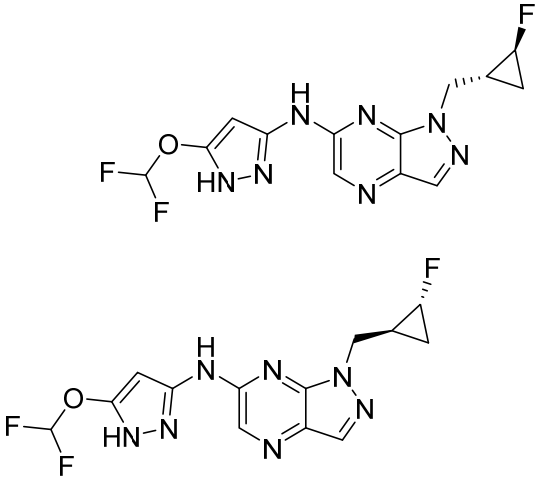
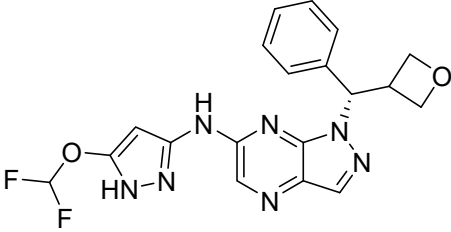
Ejemplo Nº	Estructura
	 Chemical structure of a triazole-pyrazole derivative. It features a 1,2,4-triazole ring connected via its 5-position to the 4-position of a pyrazole ring. The pyrazole ring is substituted at the 3-position with a hydroxycyclobutyl group (a cyclobutane ring with a hydroxyl group attached to one of its carbons).
147	 Chemical structure of a triazole-pyrazole derivative. It features a 1,2,4-triazole ring connected via its 5-position to the 4-position of a pyrazole ring. The pyrazole ring is substituted at the 3-position with a (cyclopropylmethyl)pyridin-3-yl group (a pyridine ring with a cyclopropylmethyl group attached to its 3-position).
148	 Chemical structure of a triazole-pyrazole derivative. It features a 1,2,4-triazole ring connected via its 5-position to the 4-position of a pyrazole ring. The pyrazole ring is substituted at the 3-position with a (cyclopropylmethyl)pyridin-3-yl group (a pyridine ring with a cyclopropylmethyl group attached to its 3-position).

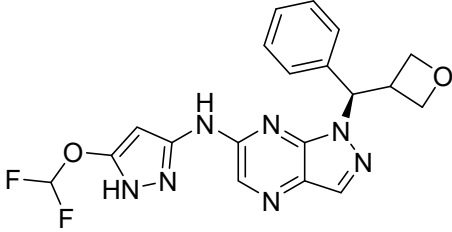
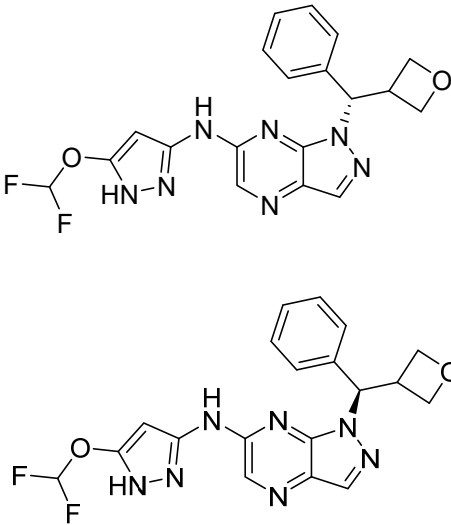
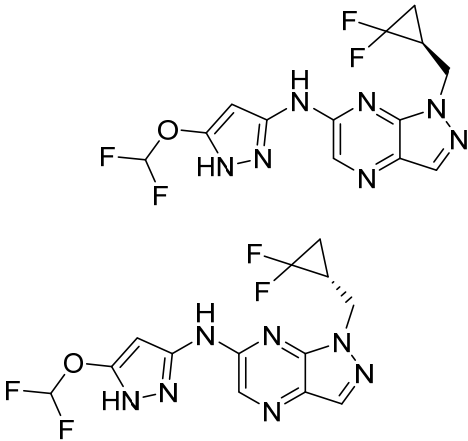
Ejemplo Nº	Estructura
149	
150	
151	

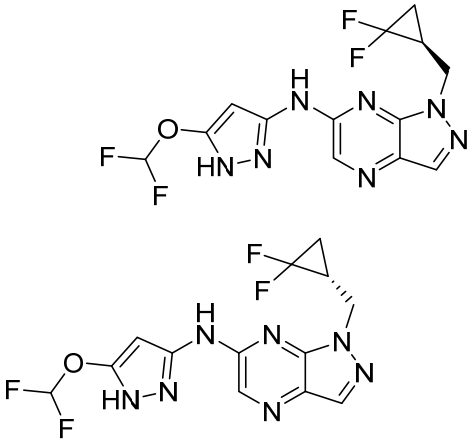
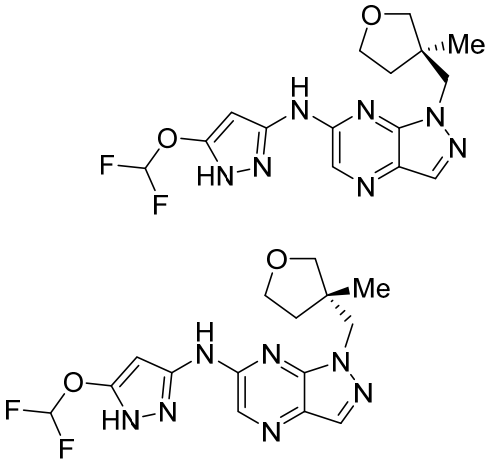
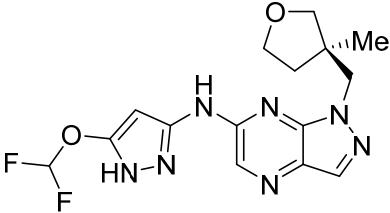
Ejemplo Nº	Estructura
	 Chemical structure of a triazole-pyridine derivative. It features a 1,2,3-triazole ring substituted at the 4-position with a 2,2,2-trifluoroethoxy group (-OCH₂CF₃) and at the 5-position with a 4-fluorophenyl group (-CH₂-C₆H₄-F). The triazole ring is also substituted at the 1-position with a methyl group (-CH₃).
152	 Chemical structure of a triazole-pyridine derivative, showing two enantiomers. The structure is identical to the one above, but the methyl group on the triazole ring is shown with different stereochemistry (one with a wedge bond, one with a dash bond).
153	 Chemical structure of a triazole-pyridine derivative, showing two enantiomers. The structure is identical to the one above, but the methyl group on the triazole ring is shown with different stereochemistry (one with a wedge bond, one with a dash bond).

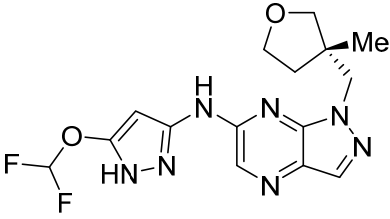
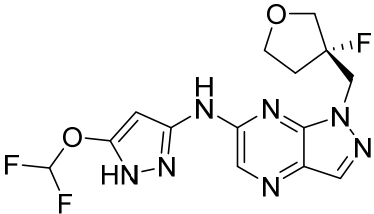
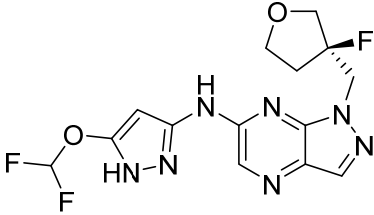
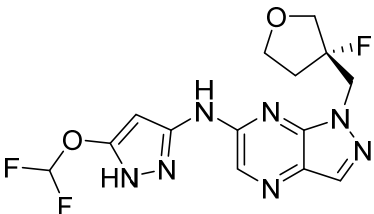
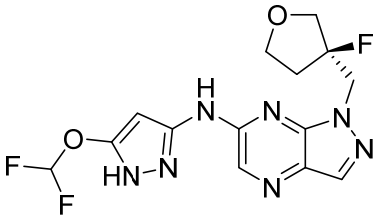
Ejemplo Nº	Estructura
154	 Chemical structures of Example 154 enantiomers. The top structure shows the (S)-enantiomer with a dashed bond to the methyl group on the 4-fluoropyridin-2-yl ring. The bottom structure shows the (R)-enantiomer with a wedged bond to the methyl group. Both structures consist of a 4-fluoropyridin-2-yl ring attached to a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzotriazin-5-yl group via an amine linkage, which is further substituted with a 2-(difluoromethoxy)phenyl group.
155	 Chemical structures of Example 155 enantiomers. The top structure shows the (R)-enantiomer with a wedged bond to the methyl group on the 4-fluoropyridin-2-yl ring. The bottom structure shows the (S)-enantiomer with a dashed bond to the methyl group. Both structures consist of a 4-fluoropyridin-2-yl ring attached to a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzotriazin-5-yl group via an amine linkage, which is further substituted with a 2-(difluoromethoxy)phenyl group.
156	 Chemical structure of Example 156 enantiomer. The structure shows the (R)-enantiomer with a wedged bond to the methyl group on the 4-fluoropyridin-2-yl ring. It consists of a 4-fluoropyridin-2-yl ring attached to a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzotriazin-5-yl group via an amine linkage, which is further substituted with a 2-(difluoromethoxy)phenyl group.

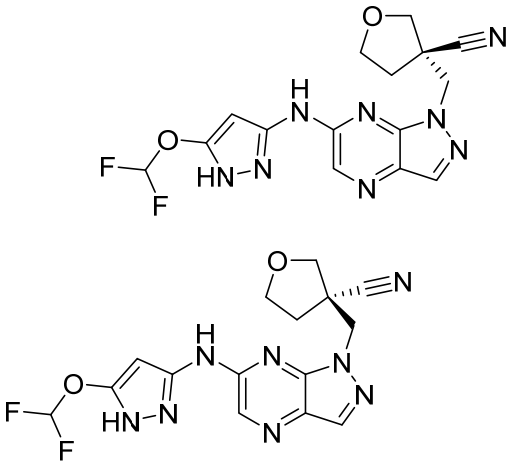
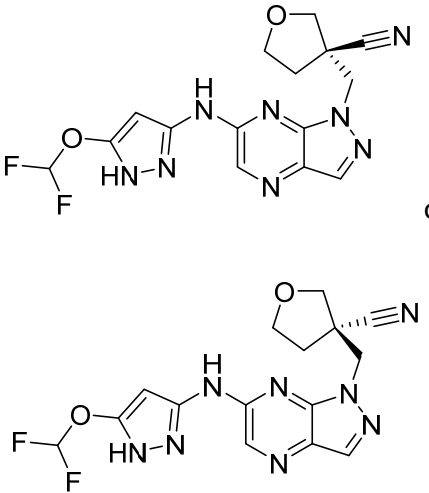
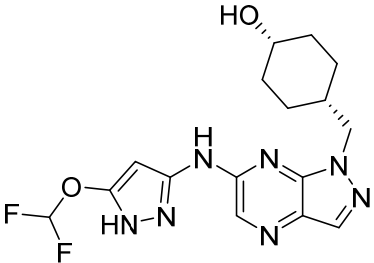
Ejemplo Nº	Estructura
	
157	 
158	 

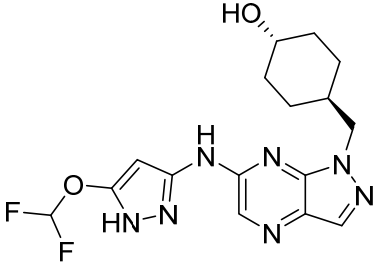
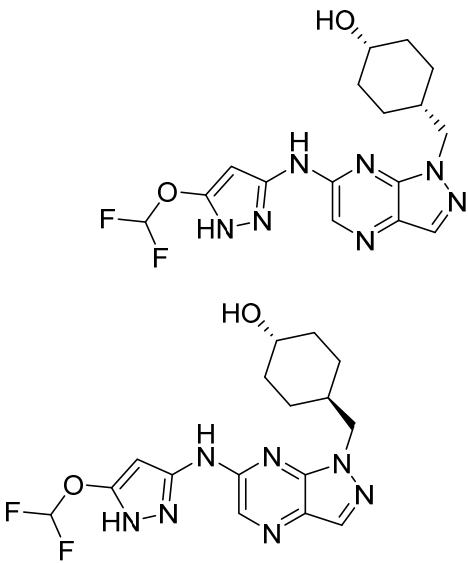
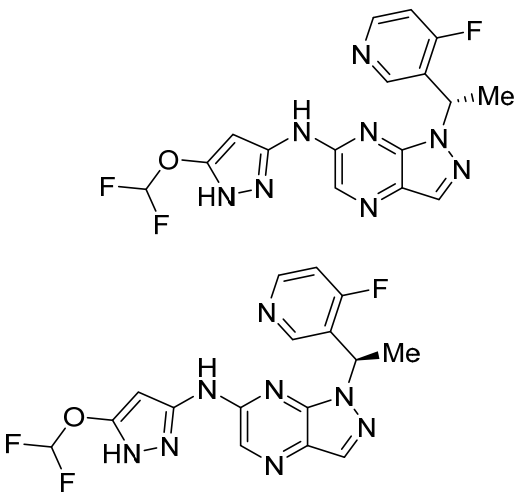
Ejemplo Nº	Estructura
159	
160	
161	

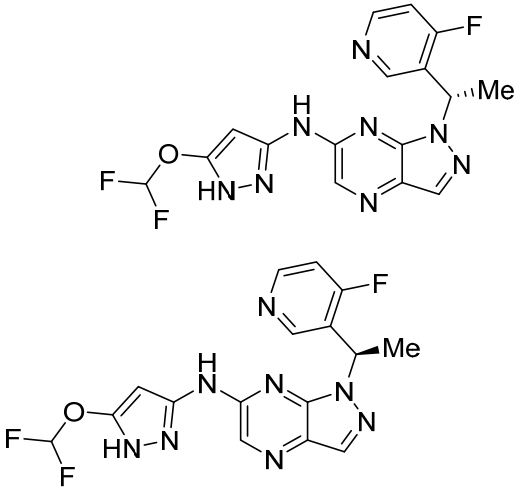
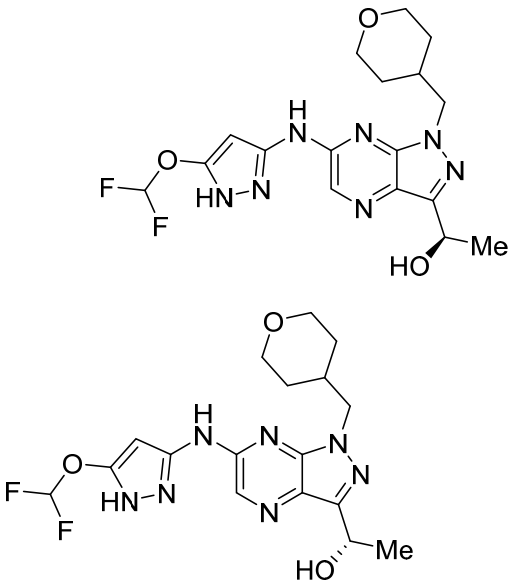
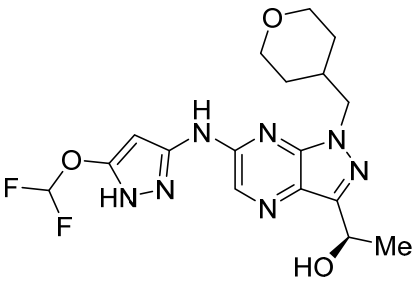
Ejemplo Nº	Estructura
	
162	
163	

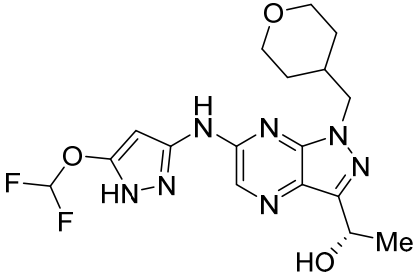
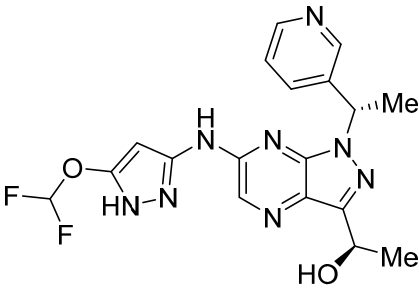
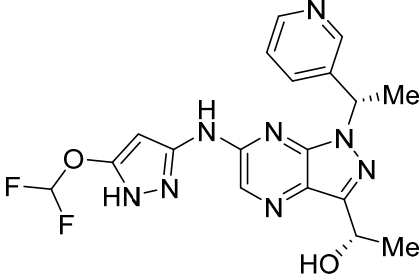
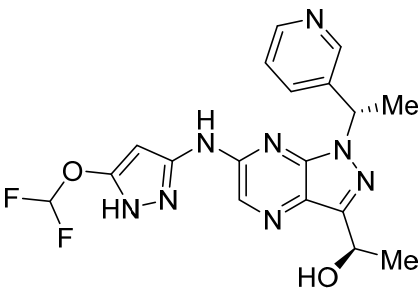
Ejemplo Nº	Estructura
164	
165	
166	

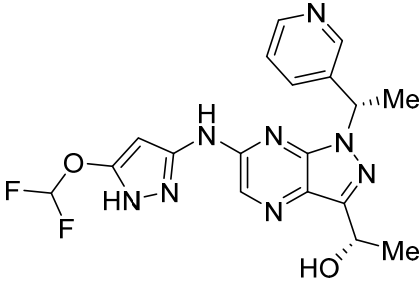
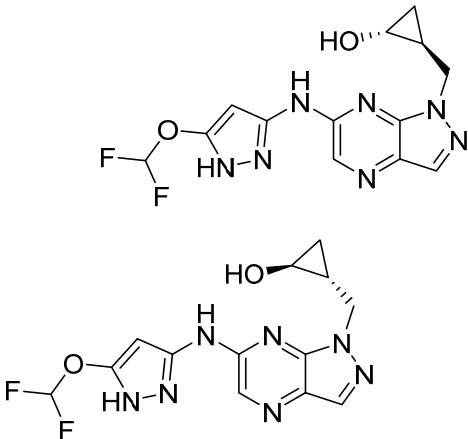
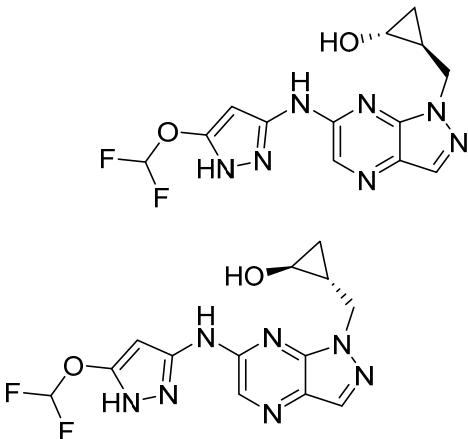
Ejemplo Nº	Estructura
	
167	 
168	 

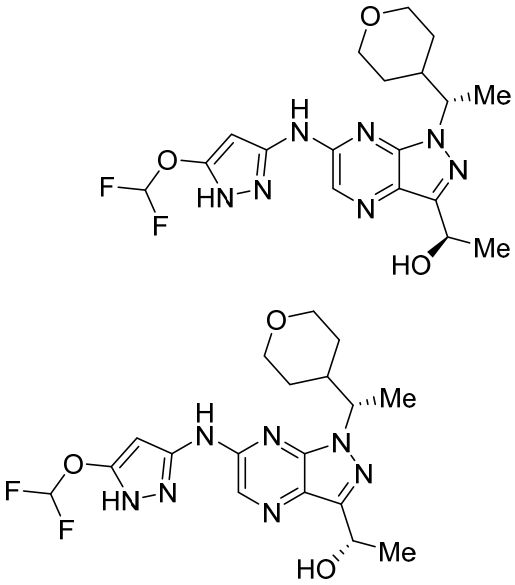
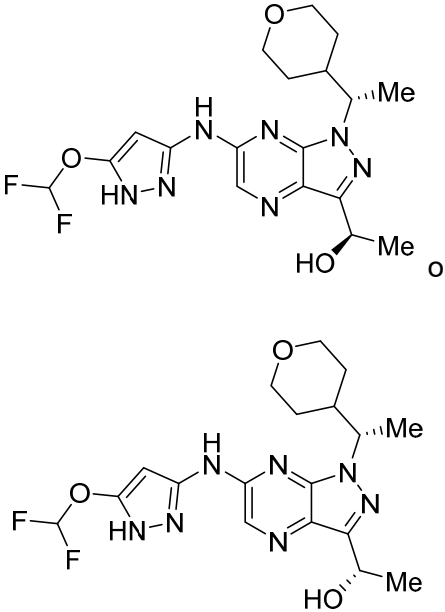
Ejemplo Nº	Estructura
169	
170	
171	

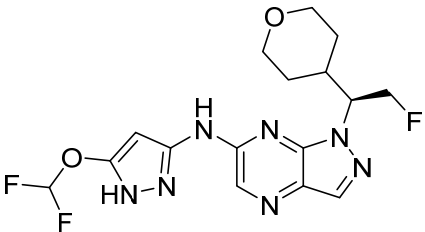
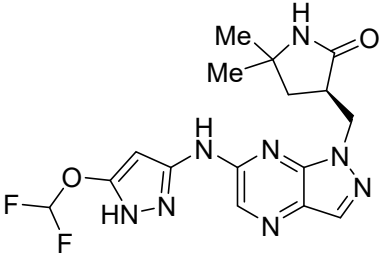
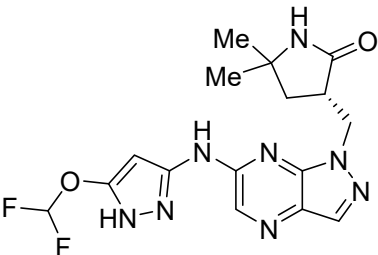
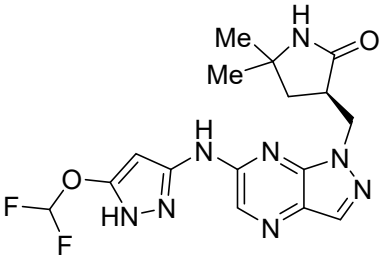
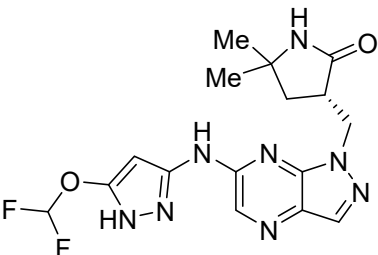
Ejemplo Nº	Estructura
	
172	
173	

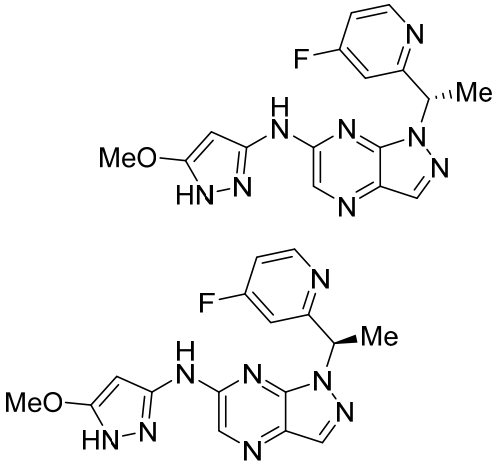
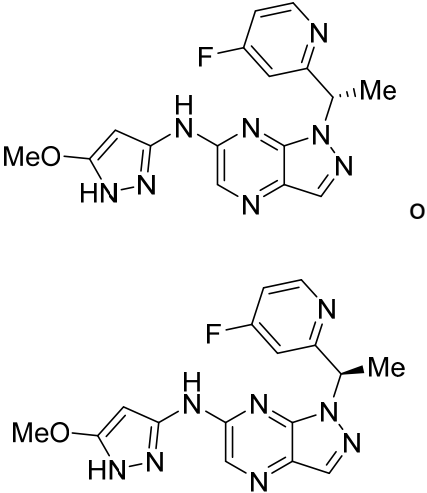
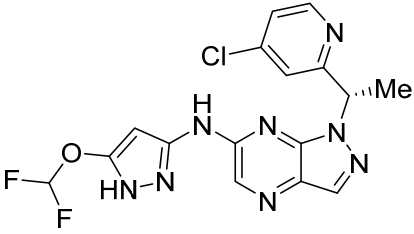
Ejemplo Nº	Estructura
174	
175	
176	

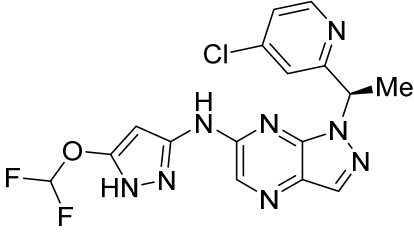
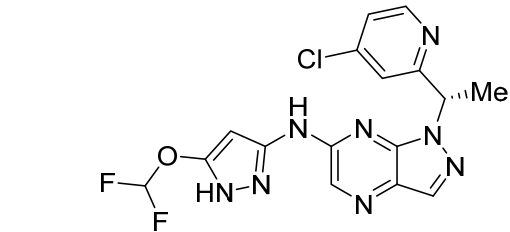
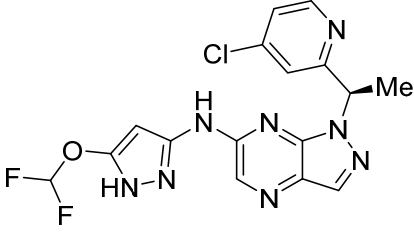
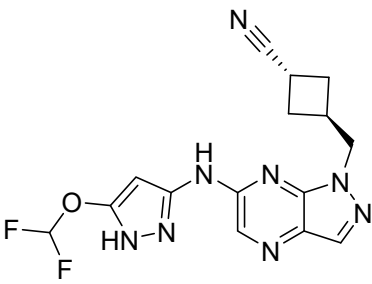
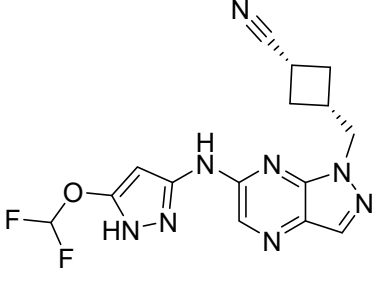
Ejemplo Nº	Estructura
	
177	 
178	

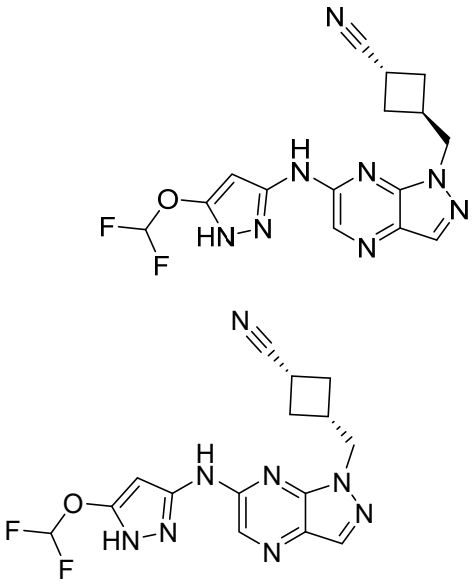
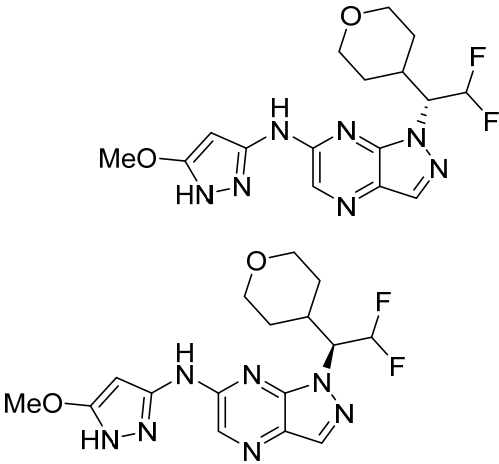
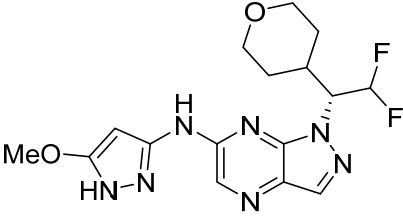
Ejemplo Nº	Estructura
	
179	
180	

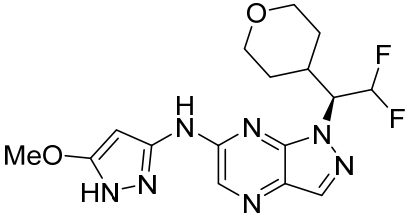
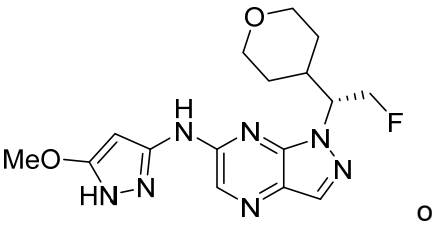
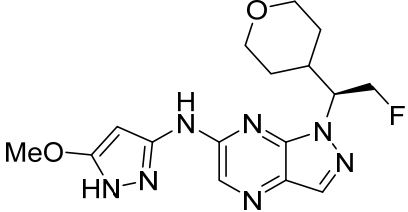
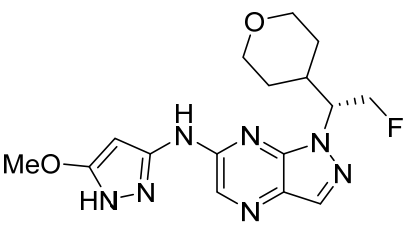
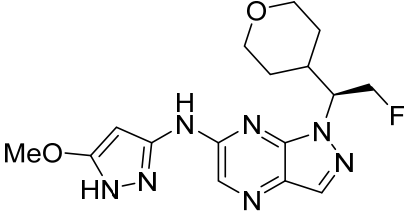
Ejemplo Nº	Estructura
181	
182	

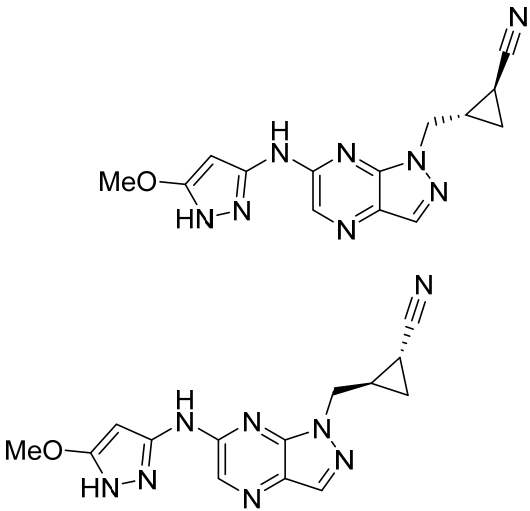
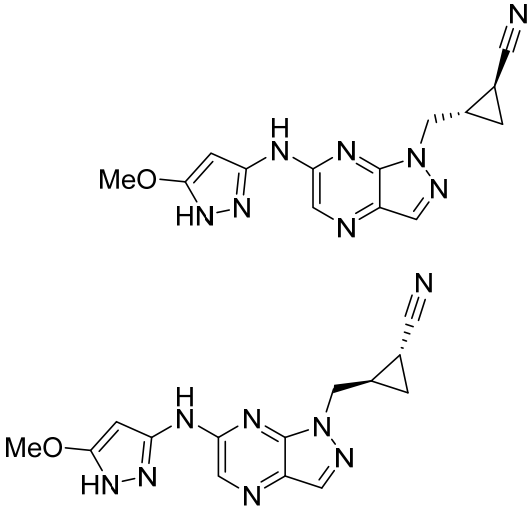
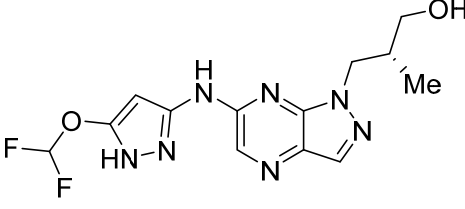
Ejemplo Nº	Estructura
183	
184	 
185	 

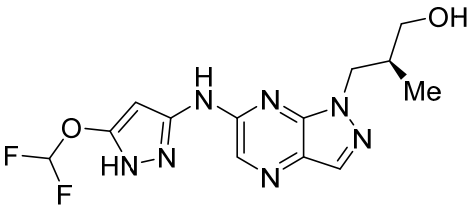
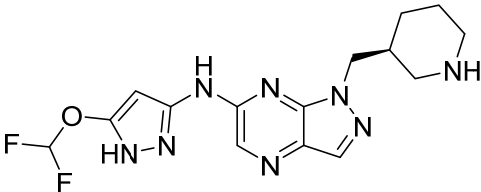
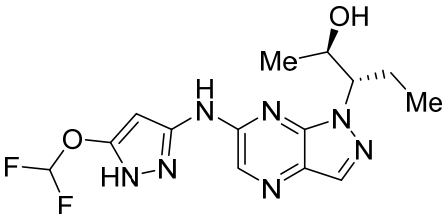
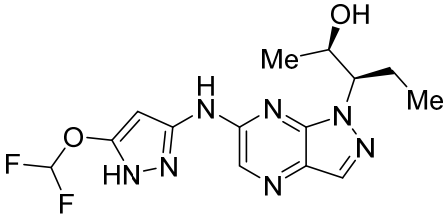
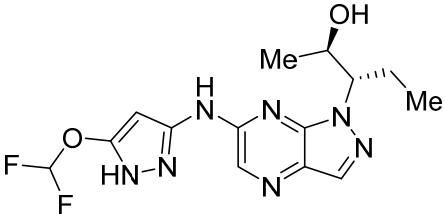
Ejemplo Nº	Estructura
186	 Chemical structure of compound 186, showing two enantiomers. The top structure is a (S)-enantiomer with a dashed bond to the methyl group, and the bottom structure is a (R)-enantiomer with a wedged bond. Both feature a 4-fluoropyridine ring, a 4-methoxy-1H-imidazole ring, and a 1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-yl group.
187	 Chemical structure of compound 187, showing two enantiomers. The top structure is a (S)-enantiomer with a dashed bond to the methyl group, and the bottom structure is a (R)-enantiomer with a wedged bond. Both feature a 4-fluoropyridine ring, a 4-methoxy-1H-imidazole ring, and a 1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-yl group.
188	 Chemical structure of compound 188, showing a single enantiomer with a dashed bond to the methyl group. It features a 3-chloropyridine ring, a 2-(difluoromethoxy)-1H-imidazole ring, and a 1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-yl group.

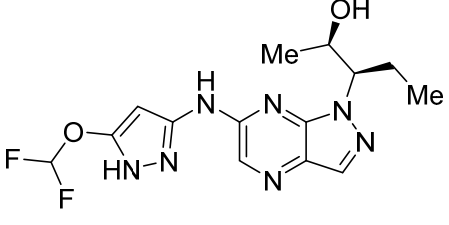
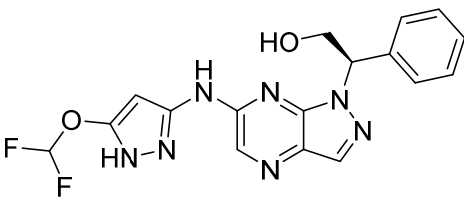
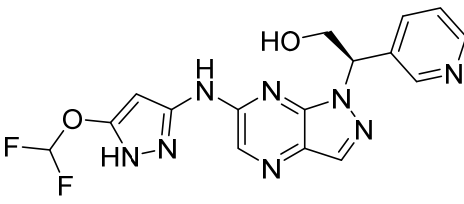
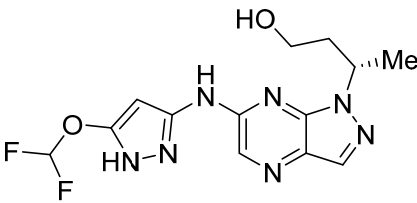
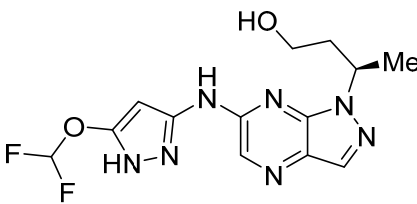
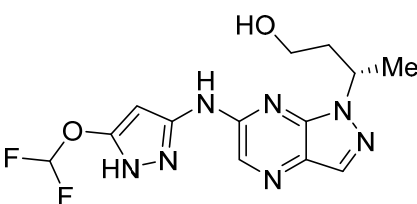
Ejemplo Nº	Estructura
	
189	 
190	 

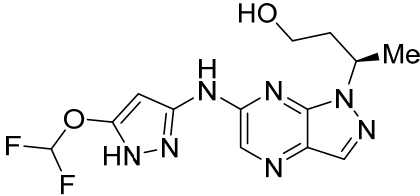
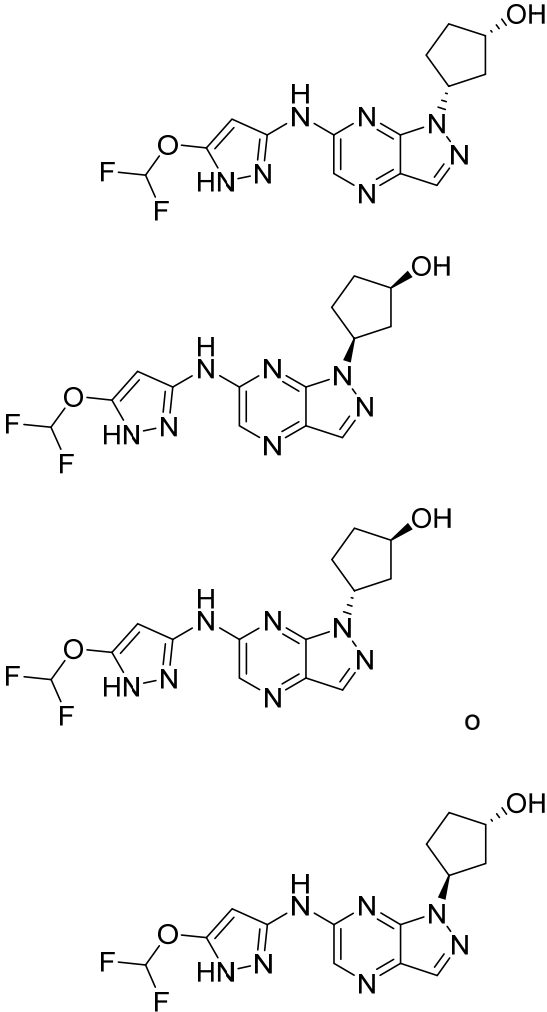
Ejemplo Nº	Estructura
191	
192	
193	

Ejemplo Nº	Estructura
	
194	 
195	 

Ejemplo Nº	Estructura
196	
197	
198	

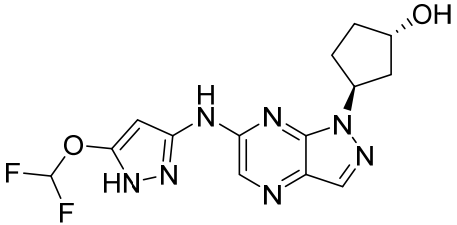
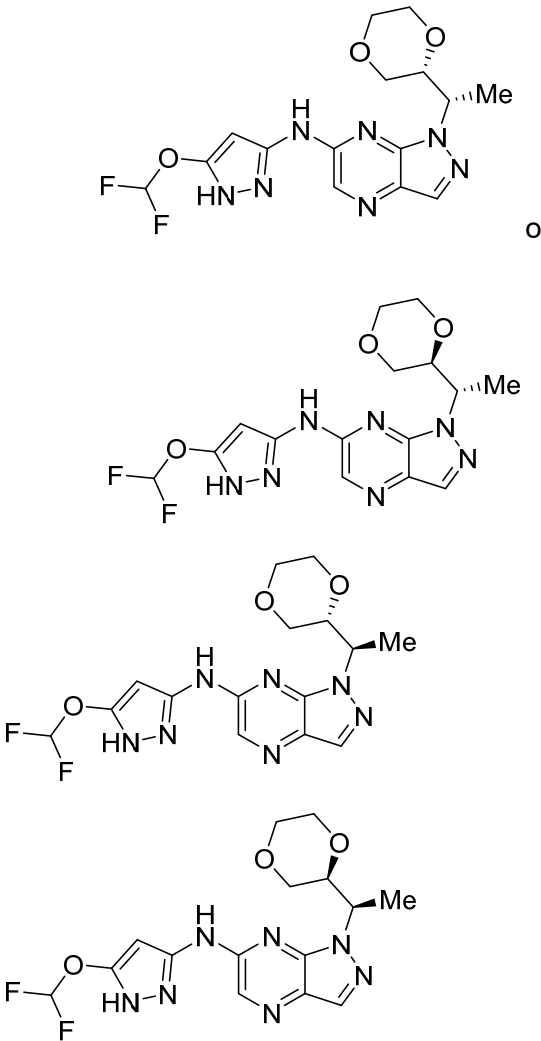
Ejemplo Nº	Estructura
199	
200	
201	 
202	

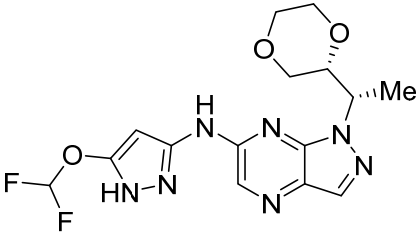
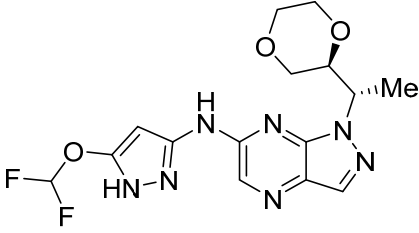
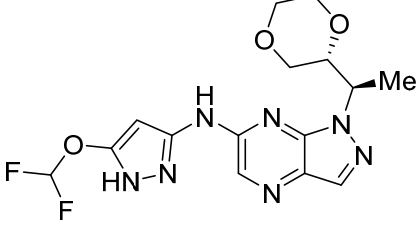
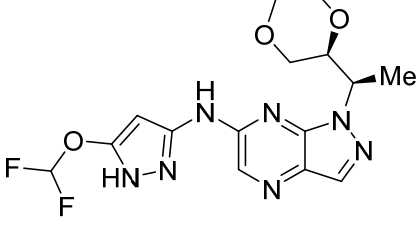
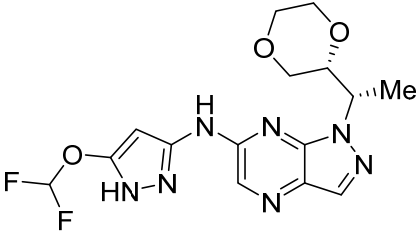
Ejemplo Nº	Estructura
	
203	
204	
205	 o 
206	 o

Ejemplo Nº	Estructura
	
207	

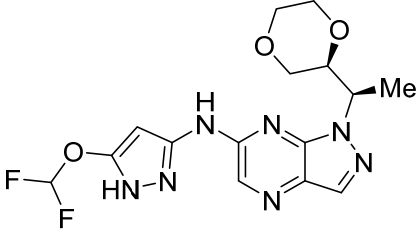
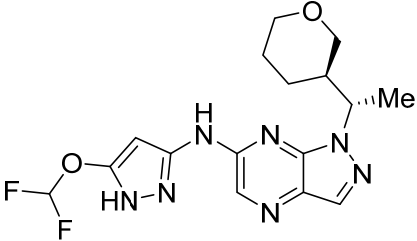
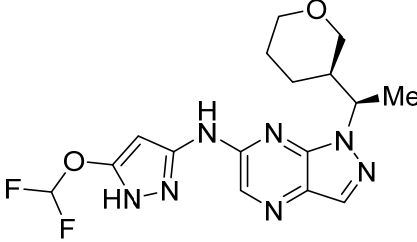
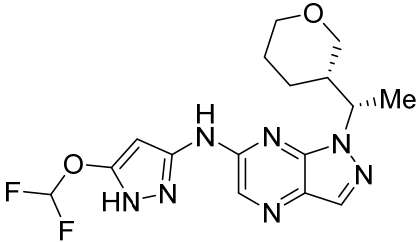
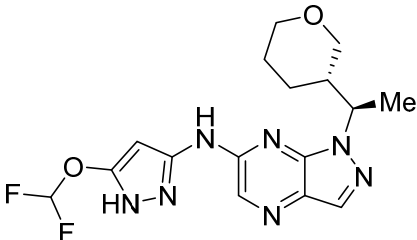
Ejemplo Nº	Estructura
208	o o o
209	o

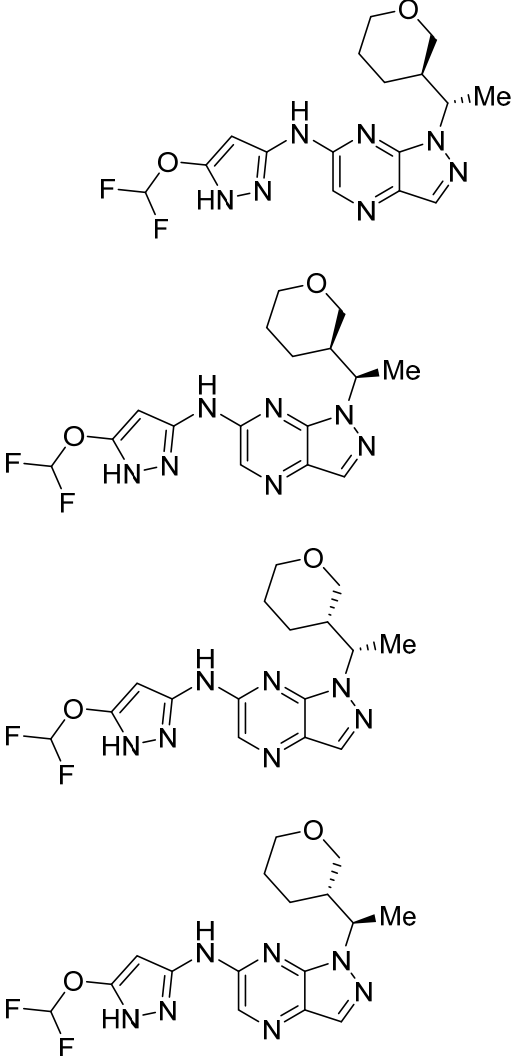
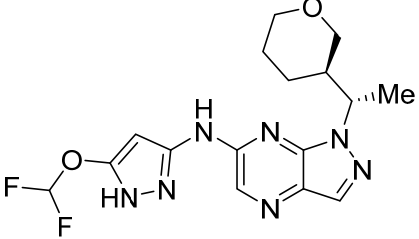
Ejemplo Nº	Estructura
210	

Ejemplo Nº	Estructura
	
211	

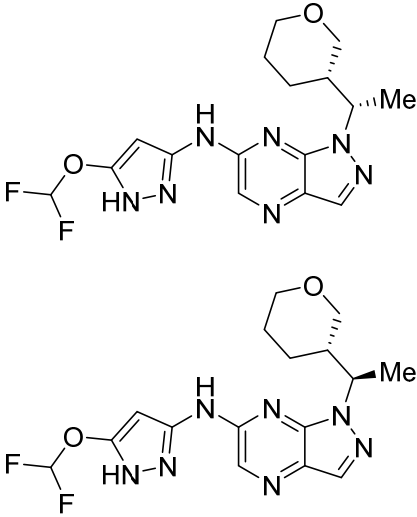
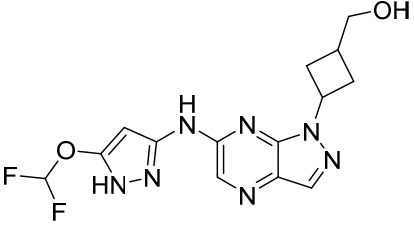
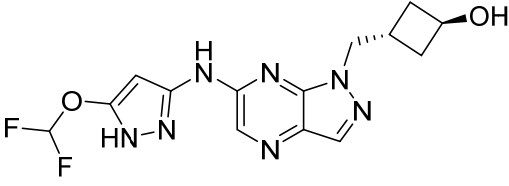
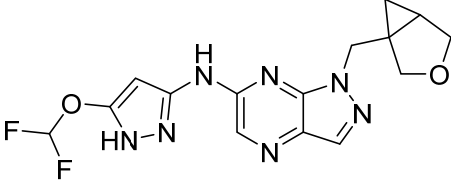
Ejemplo Nº	Estructura
212	   
213	

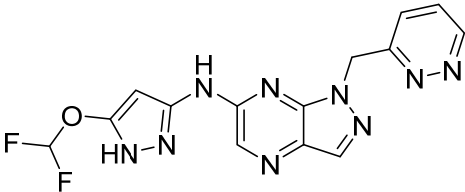
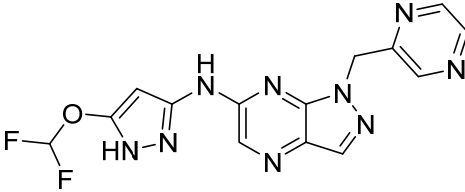
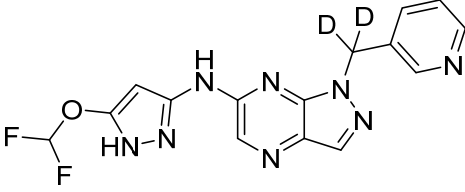
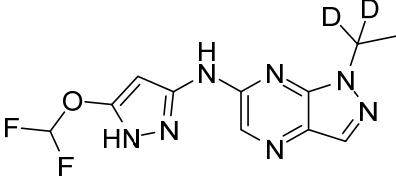
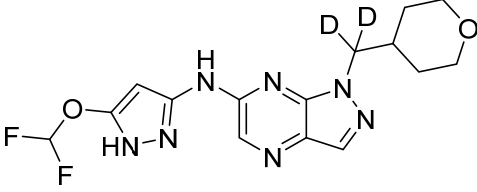
Ejemplo Nº	Estructura
	<chem>CO[C@H](CN1C=NC2=C1N=CN2)C3OCCO3c4cc(OC(F)F)nn4</chem> o <chem>CO[C@@H](CN1C=NC2=C1N=CN2)C3OCCO3c4cc(OC(F)F)nn4</chem> o <chem>CO[C@H](CN1C=NC2=C1N=CN2)C3OCCO3c4cc(OC(F)F)nn4</chem>
214	<chem>CO[C@H](CN1C=NC2=C1N=CN2)C3OCCO3c4cc(OC(F)F)nn4</chem> o <chem>CO[C@@H](CN1C=NC2=C1N=CN2)C3OCCO3c4cc(OC(F)F)nn4</chem> o <chem>CO[C@H](CN1C=NC2=C1N=CN2)C3OCCO3c4cc(OC(F)F)nn4</chem> o

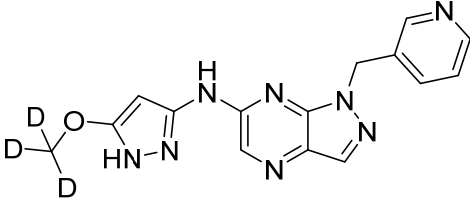
Ejemplo Nº	Estructura
	
215	 o  o  o 

Ejemplo Nº	Estructura
216	 Four chemical structures of Example 216 are shown, representing different stereoisomers of a complex molecule. The molecule consists of a 1,2,4-triazole ring connected via an amine group to a pyrimidine ring, which is further connected to a 1,2,4-triazole ring substituted with a difluoromethoxy group. The pyrimidine ring is also substituted with a 1-methyl-2-(difluoromethoxy)-1,2,4-triazol-5-yl group. The stereochemistry of the methyl group on the pyrimidine ring is indicated by wedged and dashed bonds.
217	 Chemical structure of Example 217, showing a complex molecule with a 1,2,4-triazole ring connected via an amine group to a pyrimidine ring, which is further connected to a 1,2,4-triazole ring substituted with a difluoromethoxy group. The pyrimidine ring is also substituted with a 1-methyl-2-(difluoromethoxy)-1,2,4-triazol-5-yl group. The stereochemistry of the methyl group on the pyrimidine ring is indicated by a wedged bond.

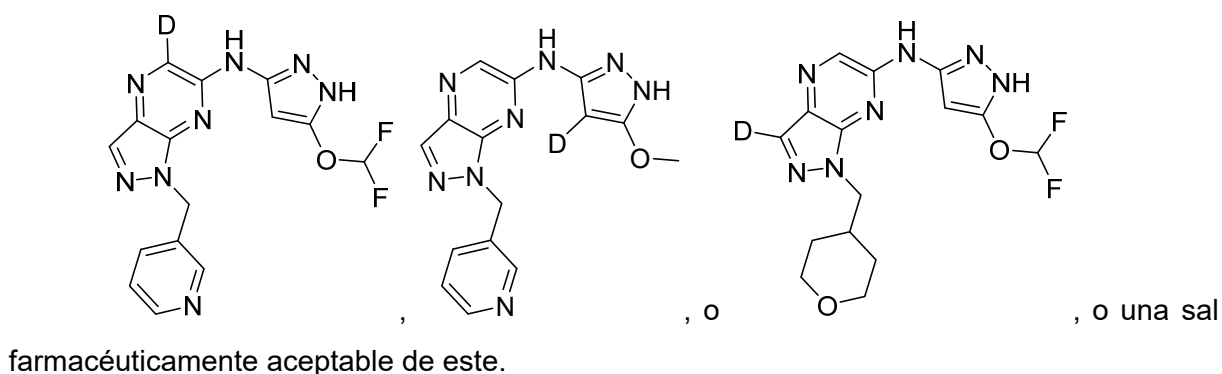
Ejemplo Nº	Estructura
	o o
218	o o

Ejemplo Nº	Estructura
	
219	
220	
221	

Ejemplo Nº	Estructura
222	
223	
224	
225	
226	

Ejemplo Nº	Estructura
227	

También se contempla en la presente un compuesto representado por:



El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal farmacéutica que es, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuada para usar en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación y respuesta alérgica indebidas, y es proporcional con una razonable relación beneficio/riesgo. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, SM Berge *et al.* describe sales farmacológicamente aceptables en *J. Pharm. ciencia*, 1977, 66, 1–19.

Incluidas en las presentes enseñanzas están las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente. Los compuestos que tienen grupos básicos pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con ácido(s) farmacéuticamente aceptable(s). Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos descritos en la presente incluyen sales de ácidos inorgánicos (tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico) y de ácidos orgánicos (tales como acético, bencenosulfónico, benzoico, etanosulfónico, metanosulfónico, y ácidos succínicos). Los compuestos de las presentes enseñanzas con grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con base(s)

farmacéuticamente aceptable(s). Las sales básicas farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos (tales como sales de sodio y potasio) y sales de metales alcalinotérreos (tales como sales de magnesio y calcio).

Los compuestos que tienen uno o más centros quirales pueden existir en varias formas estereoisómeras, es decir, cada centro quiral puede tener una configuración *R* o *S*, o puede ser una mezcla de ambas. Los estereoisómeros son compuestos que difieren solo en su disposición espacial. Los estereoisómeros incluyen todas las formas diastereoisómeras y enantioméricas de un compuesto. Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros son estereoisómeros que tienen dos o más centros
5
10 quirales que no son idénticos y no son imágenes especulares entre sí.

Cuando la configuración estereoquímica en un centro quiral en un compuesto que tiene uno o más centros quirales se representa por su nombre químico (p. ej., donde la configuración se indica en el nombre químico por "*R*" o "*S*") o estructura (p. ej., el configuración se indica mediante enlaces en "cuña"), el enriquecimiento de la configuración indicada con respecto a la configuración opuesta es superior al 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o 99,9 % (excepto cuando la designación "rac" o "racemato acompaña a la estructura o nombre, como se explica en los dos párrafos siguientes). El "enriquecimiento de la configuración indicada en relación con la configuración opuesta" es un porcentaje molar y se determina dividiendo el número de compuestos con la configuración estereoquímica indicada en el(los)
15
20 centro(s) quiral(es) por el número total de todos los compuestos con la misma o configuración estereoquímica opuesta en una mezcla.

Cuando la configuración estereoquímica en un centro quiral en un compuesto se representa mediante un nombre químico (p. ej., donde la configuración se indica en el nombre con "*R*" o "*S*") o estructura (p. ej., la configuración se indica mediante enlaces en "cuña") y la designación "rac" o "racemato" acompaña a la estructura o se designa en el nombre químico, se pretende una mezcla racémica.
25

Cuando dos estereoisómeros se representan por sus nombres químicos o estructuras, y los nombres o estructuras están conectados por una "o", se refiere a uno u otro de los dos estereoisómeros, pero no a ambos.

Cuando un compuesto divulgado que tiene un centro quiral se representa mediante una estructura sin mostrar una configuración en ese centro quiral, se pretende que la estructura abarque el compuesto con la configuración *S* en ese centro quiral, el compuesto
30

con la configuración *R* en ese centro quiral, o el compuesto con una mezcla de configuración *R* y *S* en ese centro quiral. Cuando un compuesto divulgado que tiene un centro quiral se representa mediante su nombre químico sin indicar una configuración en ese centro quiral con “*S*” o “*R*”, se pretende que el nombre abarque el compuesto con la configuración *S* en ese centro quiral, el compuesto con la configuración *R* en ese centro quiral, o el compuesto con una mezcla de configuración *R* y *S* en ese centro quiral.

Una mezcla racémica significa una mezcla del 50 % de un enantiómero y el 50 % de su enantiómero correspondiente. Las presentes enseñanzas abarcan todas las mezclas enantioméricamente puras, enantioméricamente enriquecidas, diastereoisómeros puras, diastereoisómeramente enriquecidas y racémicas, y mezclas diastereoisómeras de los compuestos descritos en la presente.

Las mezclas enantioméricas y diastereoisómeras se pueden resolver en los enantiómeros o estereoisómeros que los componen mediante métodos bien conocidos, como la cromatografía de gases en fase quiral, la cromatografía líquida de alta resolución en fase quiral, la cristalización del compuesto como un complejo salino quiral o la cristalización del compuesto en un solvente quiral. Los enantiómeros y diastereómeros también se pueden obtener a partir de intermedios, reactivos y catalizadores diastereómeros o enantiómeros puros mediante métodos sintéticos asimétricos bien conocidos.

"Pico 1" en la sección Experimental se refiere a un compuesto de producto de reacción previsto obtenido de una separación/purificación por cromatografía que eluye antes que un segundo compuesto de producto de reacción previsto de esta reacción anterior. El segundo compuesto del producto previsto se denomina "pico 2".

Cuando un compuesto divulgado se designa con un nombre o estructura que indica un solo enantiómero, a menos que se indique lo contrario, el compuesto es al menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o 99,9 % ópticamente puro (también denominado “enantioméricamente puro”). La pureza óptica es el peso de la mezcla del enantiómero mencionado o representado dividido por el peso total de la mezcla de ambos enantiómeros.

Cuando la estereoquímica de un compuesto divulgado se nombra o representa por estructura, y la estructura nombrada o representada abarca más de un estereoisómero (p. ej., como en un par diastereoisómero), debe entenderse que, a menos que se indique lo contrario, uno de los incluidos se incluyen los estereoisómeros o cualquier mezcla de los estereoisómeros abarcados. Debe entenderse además que la pureza estereoisómera de los

estereoisómeros mencionados o representados es de al menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o 99,9 % en peso. La pureza del estereoisómero en este caso se determina dividiendo el peso total de la mezcla de los estereoisómeros incluidos en el nombre o la estructura por el peso total de la mezcla de todos los estereoisómeros. En los compuestos de la divulgación, se entiende que cualquier posición designada específicamente como "D" o "deuterio" tiene un enriquecimiento en deuterio al 50, 80, 90, 95, 98 o 99 %. El "enriquecimiento en deuterio" es un porcentaje molar y se determina dividiendo el número de compuestos con deuterio en la posición indicada por el número total de todos los compuestos. Cuando una posición se designa como "H" o "hidrógeno", la posición tiene hidrógeno en su abundancia natural. Cuando una posición no dice si está presente hidrógeno o deuterio, la posición tiene hidrógeno en su abundancia natural. Una modalidad alternativa específica está dirigida a un compuesto de la divulgación que tiene un enriquecimiento en deuterio de al menos 5, 10, 25, 50, 80, 90, 95, 98 o 99 % en una o más posiciones no designadas específicamente como "D" o "deuterio".

Como se usa en la presente, muchos restos (p. ej., alquilo, alcoxi, cicloalquilo o heterociclilo) se denominan "sustituidos" u "opcionalmente sustituidos". Cuando un resto se modifica por uno de estos términos, a menos que se indique lo contrario, indica que se puede sustituir cualquier parte del resto que un experto en la técnica sabe que está disponible para sustitución, lo que incluye uno o más sustituyentes. Cuando está presente más de un sustituyente, cada sustituyente puede seleccionarse independientemente. Dichos medios de sustitución son bien conocidos en la técnica y/o enseñados por la presente descripción. Los sustituyentes opcionales pueden ser cualquier sustituyente que sea adecuado para unirse al resto.

Los compuestos de la divulgación son inhibidores de CDK2. Como se usa en la presente, el término "inhibidor selectivo de CDK2" significa un compuesto que inhibe selectivamente CDK2 sobre otras CDK y el kinoma. Dicho de otra manera, un inhibidor selectivo de CDK2 tiene poca o ninguna actividad contra otras CDK y el kinoma. La actividad inhibitoria de un inhibidor selectivo de CDK2 contra CDK2 es más potente en términos del valor IC_{50} (es decir, el valor IC_{50} es subnanomolar) en comparación con su actividad inhibidora contra otras CDK y muchas otras quinasas. La potencia se puede medir utilizando ensayos bioquímicos conocidos.

En algunas modalidades, los compuestos de la divulgación son selectivos en comparación con CDK2 en comparación con CDK1. En algunas de tales modalidades, los

compuestos muestran una selectividad al menos 10 veces para CDK2 en comparación con CDK1. En otras modalidades, los compuestos muestran una selectividad de al menos 20 veces para CDK2 en comparación con CDK1. En modalidades específicas, los compuestos muestran una selectividad de al menos 30 veces para CDK2 en comparación con CDK1. En determinadas modalidades, los compuestos muestran una selectividad de al menos 40 veces para CDK2 en comparación con CDK1. En otras modalidades, los compuestos muestran una selectividad de al menos 50 veces para CDK2 en comparación con CDK1. Por ejemplo, los compuestos muestran una selectividad de al menos 100 veces para CDK2 en comparación con CDK1. En algunas modalidades, los compuestos de la invención son selectivos en comparación con CDK2 en comparación con CDK4 y/o CDK6. En algunas de tales modalidades, los compuestos muestran una selectividad al menos 10 veces para CDK2 en comparación con CDK4 y/o CDK6. En otras modalidades, los compuestos muestran una selectividad de al menos 20 veces para CDK2 en comparación con CDK4 y/o CDK6. En modalidades específicas, los compuestos muestran una selectividad de al menos 30 veces para CDK2 en comparación con CDK4 y/o CDK6.

Algunos compuestos de la divulgación tienen la ventaja de una buena estabilidad metabólica. Un indicador de una buena estabilidad metabólica es una alta estabilidad microsomal. El metabolismo hepático es una vía de eliminación predominante para los fármacos de molécula pequeña. La eliminación de compuestos por metabolismo hepático se puede evaluar in vitro utilizando microsomas hepáticos humanos (HLM) o hepatocitos humanos. Los compuestos se incuban con HLM más cofactores apropiados o hepatocitos humanos y se mide el agotamiento del compuesto para determinar un aclaramiento intrínseco in vitro (Clint). El Clint se escala al aclaramiento corporal total (CL) y se determina una tasa de extracción hepática (ER) dividiendo CL por el flujo sanguíneo hepático humano estándar. Se considera que los compuestos que tienen una relación de extracción hepática baja tienen una buena estabilidad metabólica. En algunas modalidades, un compuesto de la divulgación tiene una ER calculada de <0,3, <0,4, <0,5, <0,6.

Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de la divulgación (también denominadas en la presente "composiciones farmacéuticas divulgadas") comprenden uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables y un compuesto de la divulgación (p. ej., un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (Ia)), o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. --

Como se usa en la presente, "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a

una sustancia que asiste en la administración de un agente activo, por ejemplo, un anticuerpo o fragmento de unión de este, para y/o absorción por un sujeto y puede incluirse en las composiciones de la presente invención sin causar un efecto toxicológico adverso significativo en el paciente. Los ejemplos no taxativos de vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen agua, NaCl, soluciones salinas normales, lactato de Ringer, sacarosa normal, glucosa normal, aglutinantes, agentes de relleno, desintegrantes, lubricantes, recubrimientos, edulcorantes, sabores, soluciones salinas (como la solución de Ringer), alcoholes, aceites, gelatinas, carbohidratos como lactosa, amilosa o almidón, hidroximetilcelulosa, ésteres de ácidos grasos, polivinilpirrolidina y colorantes, y similares.

Dichas preparaciones se pueden esterilizar y, si se desea, se pueden mezclar con agentes auxiliares tales como lubricantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, amortiguadores, colorantes y/o sustancias aromáticas y similares que no reaccionan de forma nociva ni interfieren con la actividad de las composiciones proporcionadas en la presente. Un experto normal en la técnica reconocerá que otros excipientes farmacéuticos son adecuados para usar con los compuestos descritos o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la divulgación incluyen opcionalmente uno o más vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables para las mismas, tales como lactosa, almidón, celulosa y dextrosa. También se pueden incluir otros excipientes, como agentes aromatizantes, edulcorantes y conservantes, como metil, etil, propil y butil parabenos. Se pueden encontrar listas más completas de excipientes adecuados en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (5.ª ed., Pharmaceutical Press (2005)). Un experto en la materia sabrá preparar formulaciones adecuadas para varios tipos de vías de administración. Los procedimientos e ingredientes convencionales para la selección y preparación de formulaciones adecuadas se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences (2003 - 20.ª edición) y en The United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF19) publicado en 1999. Los vehículos, diluyentes y/o excipientes son "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la composición farmacéutica y no perjudiciales para el receptor de esta.

Métodos de tratamiento

Los compuestos descritos en este documento inhiben la CDK2 y, por lo tanto, son útiles para tratar enfermedades en las que la CDK2 está desregulada, como el cáncer. La presente descripción proporciona un método para inhibir CDK2 en un sujeto que lo necesita,

que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente, una de sus sales farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica descrita en la presente.

5 En algunas modalidades, la divulgación proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con CDK2 en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (Ia) o cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno asociado con CDK2 está asociado con una amplificación del gen de la ciclina E1 (CCNE1) y/o sobreexpresión de
10 CCNE1. En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es cáncer.

Los sujetos que "necesitan inhibir CDK2" son aquellos que tienen una enfermedad para la cual se puede lograr un efecto terapéutico beneficioso mediante la inhibición de CDK2, por ejemplo, una desaceleración en la progresión de la enfermedad, alivio de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o aumento de la longevidad del sujeto en vista de la
15 enfermedad.

En algunas modalidades, la divulgación proporciona un método para tratar una enfermedad/afección/o cáncer asociado o modulado por CDK2, donde la inhibición de CDK2 tiene un beneficio terapéutico, que incluye, entre otros, el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita. El método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un
20 compuesto descrito en la presente, una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica divulgada en la presente.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un método para tratar a un sujeto con cáncer, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente, una de sus sales farmacéuticamente aceptable o una composición
25 farmacéutica descrita en la presente. En otra modalidad, el cáncer se caracteriza por la amplificación o sobreexpresión de CCNE1 o CCNE2.

En consecuencia, en algunas modalidades de los métodos, se ha determinado previamente que el sujeto o paciente tiene una amplificación del gen de la ciclina E1 (CCNE1) y/o un nivel de expresión de CCNE1 en una muestra biológica obtenida del sujeto o paciente
30 que es mayor que un nivel de expresión de control de CCNE1.

En otra modalidad, la descripción proporciona un método para inhibir el crecimiento de

células tumorales (por ejemplo, cancerosas) in vitro. El método incluye poner en contacto las células tumorales (por ejemplo, cancerosas) in vitro con un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. En otra modalidad, la presente descripción proporciona un método para inhibir el crecimiento de células tumorales (por ejemplo, cancerosas) con amplificación y/o sobreexpresión de CCNE1 en un sujeto o paciente. El método incluye administrar al sujeto o paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad, la descripción proporciona un método para tratar a un sujeto con cáncer, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente, una de sus sales farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica descrita en la presente en conjunto con otros agentes o tratamientos de cáncer estándares, como se describe a continuación.

Como se usa en la presente, "cáncer" se refiere a cualquier crecimiento o tumor maligno y/o invasivo causado por un crecimiento celular anormal. El cáncer incluye tumores sólidos llamados así por el tipo de células que los forman, cáncer de la sangre, de la médula ósea o del sistema linfático. Los ejemplos de tumores sólidos incluyen sarcomas y carcinomas. Los cánceres de la sangre incluyen, pero no se limitan a, leucemia, linfoma y mieloma. El cáncer también incluye el cáncer primario que se origina en un sitio específico del cuerpo, un cáncer metastásico que se diseminó desde el lugar donde comenzó a otras partes del cuerpo, una recurrencia del cáncer primario original después de la remisión y un segundo cáncer primario que es un nuevo cáncer primario en una persona con antecedentes de cáncer previo de un tipo diferente al anterior. En algunas de tales modalidades, el cáncer se caracteriza por la amplificación y/o sobreexpresión de CCNE1 y/o CCNE2.

Los cánceres a tratar de acuerdo con los métodos descritos incluyen cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer de útero (por ejemplo, carcinosarcoma uterino), cáncer de próstata, cáncer de pulmón (incluyendo NSCLC, SCLC, carcinoma de células escamosas (p. ej., carcinoma de células escamosas de pulmón (LUSC) o adenocarcinoma (p. ej., adenocarcinoma pulmonar (LUAD)), cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cáncer de cuello, cáncer colorrectal (por ejemplo, cáncer de colon, adenocarcinoma colorectal (COADREAD)), cáncer de riñón (incluido el RCC), cáncer de hígado (incluido el HCC), cáncer de páncreas, cáncer de estómago (es decir, gástrico), cáncer urotelial, cáncer cerebral, mesotelioma (MESO), cáncer de piel (por ejemplo, melanoma), sarcoma o cáncer de tiroides,

incluida la metástasis (en particular, la metástasis cerebral) de todos los cánceres enumerados. En algunas modalidades, el cáncer se caracteriza por la amplificación y/o sobreexpresión de CCNE1 y/o CCNE2 descrita en la presente. En algunas modalidades de los métodos proporcionados en la presente, se identifica que el sujeto tiene un cáncer
5 caracterizado por la amplificación y/o sobreexpresión de CCNE1 y/o CCNE2.

En modalidades adicionales de los métodos proporcionados en la presente, el cáncer es cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer de útero, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de esófago, cáncer de hígado, cáncer de páncreas o cáncer de estómago. En algunas de tales modalidades, el cáncer se caracteriza por la amplificación y/o
10 sobreexpresión de CCNE1 y/o CCNE2.

En modalidades adicionales de los métodos proporcionados en la presente, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de ovario, cáncer endometrial, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de mama triple negativo y adenocarcinoma de pulmón. En algunas modalidades, el cáncer se caracteriza por la amplificación y/o sobreexpresión de CCNE1. En
15 algunas modalidades, el cáncer ha evolucionado pese al tratamiento con platino.

En algunas modalidades, el cáncer es resistente al platino y/o refractario al platino. En algunas modalidades, el cáncer ha evolucionado pese al tratamiento con platino.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno asociado con CDK2 es un adenocarcinoma, carcinoma o cistoadenocarcinoma.

En otras modalidades, el cáncer es cáncer de mama, incluyendo, por ejemplo, cáncer de mama ER-positivo/HR-positivo, HER2-negativo; cáncer de mama ER-positivo/HR-positivo, HER2-positivo; cáncer de mama triple negativo (TNBC); o cáncer de mama inflamatorio. En algunas modalidades, el cáncer de mama es cáncer de mama resistente a quimioterapia o radioterapia, cáncer de mama resistente a endocrino, cáncer de mama resistente a
20 trastuzumab o cáncer de mama que demuestra resistencia primaria o adquirida a la inhibición de CDK4/CDK6. En algunas modalidades, el cáncer de mama es avanzado o cáncer de mama metastásico. En algunas modalidades de cada uno de los anteriores, el cáncer de mama se caracteriza por la amplificación y/o sobreexpresión de CCNE1 y/o CCNE2.
25

En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama positivo para HR. En algunas modalidades, el cáncer de mama es cáncer de mama positivo para ER. En algunas modalidades, el cáncer de mama es positivo para HR, negativo para HER2. En algunas
30

modalidades, el cáncer de mama es positivo para ER, negativo para HER2. En algunas modalidades, el cáncer de mama responde al tratamiento con un inhibidor de CDK4/6. En algunas modalidades, el cáncer de mama es resistente al tratamiento con un inhibidor de CDK4/6. En algunas modalidades, el cáncer de mama ha evolucionado pese al tratamiento con un inhibidor de CDK4/6. En algunas modalidades, el inhibidor de CDK4/6 es palbociclib. En algunas modalidades, el cáncer de mama ha evolucionado pese al primer tratamiento con palbociclib y/o fulvestrant y el segundo tratamiento con abemaciclib y/o fulvestrant. En algunas modalidades, el método comprende además administrar una cantidad eficaz de un inhibidor de CDK4/6. En algunas modalidades, el inhibidor de CDK4/6 se selecciona de palbociclib y ribociclib, o una combinación de estos. En algunas modalidades, el inhibidor de CDK4/6 es ribociclib. En algunas modalidades, el cáncer de mama tiene sobreexpresión y/o amplificación de CCNE.

En algunas modalidades, el cáncer de mama es cáncer de mama triple negativo.

En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de ovario. En algunas de tales modalidades, el cáncer es cáncer de ovario caracterizado por la amplificación y/o sobreexpresión de CCNE1 y/o CCNE2. En algunas de tales modalidades, el cáncer es (a) cáncer de ovario; (b) caracterizado por amplificación y/o sobreexpresión de ciclina E1 (CCNE1) o ciclina E2 (CCNE2); o (c) tanto (a) como (b). En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de ovario.

En algunas modalidades, el compuesto de la divulgación se administra como terapia de primera línea. En otras modalidades, el compuesto de la divulgación se administra como terapia de segunda línea (o posterior). En algunas modalidades, el compuesto de la divulgación se administra como terapia de segunda línea (o posterior) después del tratamiento con un agente terapéutico endocrino y/o un inhibidor de CDK4/CDK6. En algunas modalidades, el compuesto de la divulgación se administra como terapia de segunda línea (o posterior) después del tratamiento con un agente terapéutico endocrino, por ejemplo, un inhibidor de aromatasas, un SERM o un SERD. En algunas modalidades, el compuesto de la divulgación se administra como terapia de segunda línea (o posterior) después del tratamiento con un inhibidor de CDK4/CDK6. En algunas modalidades, el compuesto de la divulgación se administra como terapia de segunda línea (o posterior) después del tratamiento con uno o más regímenes de quimioterapia, por ejemplo, que incluyen taxanos o agentes de platino. En algunas modalidades, el compuesto de la divulgación se administra como terapia de segunda línea (o posterior) después del tratamiento con agentes dirigidos contra HER2, por ejemplo,

trastuzumab.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno asociado con CDK2 son células de neuroblastoma amplificadas con N-myc (ver Molenaar, et al., Proc Natl Acad Sci USA 106(31): 12968-12973) Cánceres de pulmón mutantes K-Ras (ver Hu, S., et al., Mol Cancer Ther, 2015. 14(11): 2576-85, y cánceres con mutación FBW7 y sobreexpresión de CCNE1 (ver Takada, et al., Cancer Res, 2017. 77(18): 4881-4893).

En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción se pueden usar para tratar la enfermedad de células falciformes y la anemia de células falciformes.

Los ejemplos de cánceres que son tratables usando los compuestos de la presente divulgación incluyen, de modo no taxativo, cáncer de huesos, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma maligno cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer en la región anal, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de falopio, carcinoma de endometrio, cáncer de endometrio, carcinoma de cuello, carcinoma de vagina, carcinoma de vulva, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer de sistema endócrino, cáncer de glándulas tiroideas, cáncer de glándulas paratiroides, cáncer de glándulas adrenales, sarcoma de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer de pene, leucemia crónica o aguda que incluye leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfoblástica crónica, tumores sólidos infantiles, linfoma linfocítico, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uretra, carcinoma de pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central (SNC), linfoma de SNC primario, angiogénesis tumoral, tumor de eje espinal, glioma de tronco encefálico, adenoma pituitario, sarcoma de Kaposi, cáncer epidermoide, cáncer de células escamosas, linfoma de células T, cánceres inducidos por el ambiente que incluye los inducidos por asbesto y combinación de dichos cánceres. Los compuestos de la presente divulgación también son útiles para el tratamiento de cánceres metastásicos.

En algunas modalidades, los cánceres tratables con compuestos de la presente descripción incluyen, entre otros, melanoma (por ejemplo, melanoma maligno metastásico, melanoma resistente a la inhibición de BRAF y HSP90, melanoma cutáneo de piel (SKCM), cáncer renal (por ejemplo, carcinoma de células claras), cáncer de próstata (por ejemplo, adenocarcinoma de próstata refractario a hormonas), cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de pulmón de células pequeñas), cáncer de cabeza y cuello de células escamosas (p. ej., carcinoma de

células escamosas de cabeza y cuello (NHSC), cáncer urotelial (por ejemplo, vejiga) y cánceres con alta inestabilidad de microsatélites (MSIhigh). Además, la descripción incluye tumores malignos refractarios o recurrentes cuyo crecimiento puede inhibirse utilizando los compuestos de la descripción.

5 En algunas modalidades, los cánceres que se pueden tratar usando los compuestos de la presente divulgación incluyen, de modo no taxativo, tumores sólidos (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de esófago, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, glioblastoma, sarcoma, cáncer de vejiga, etc.), cánceres hematológicos (por ejemplo, linfoma, leucemia como la leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), DLBCL, linfoma de células del manto, linfoma no Hodgkin (incluido el linfoma folicular, incluido el LNH en recaída o refractario y el folicular recurrente), linfoma de Hodgkin o mieloma múltiple) y combinaciones de dichos
10 cánceres.
15

 En algunas modalidades, los cánceres que se pueden tratar usando los compuestos de la presente descripción incluyen, entre otros, colangiocarcinoma, cáncer de las vías biliares, cáncer de mama triple negativo, rabdomiosarcoma, cáncer de pulmón de células pequeñas, leiomiomasarcoma, carcinoma hepatocelular (p. ej., carcinoma hepatocelular de hígado (LIHC)),
20 sarcoma de Ewing, cáncer de cerebro, tumor cerebral, astrocitoma, neuroblastoma, neurofibroma, carcinoma de células basales, condrosarcoma, sarcoma epitelioides, cáncer de ojo, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal, leucemia de células peludas, cáncer intestinal, cáncer de células de los islotes, cáncer oral, cáncer de boca, cáncer de garganta, cáncer de laringe, cáncer de labio,
25 mesotelioma, cáncer de cuello, cáncer de cavidad nasal, cáncer ocular, melanoma ocular, cáncer pélvico, cáncer rectal, carcinoma de células renales, cáncer de glándula salival, cáncer de senos paranasales, cáncer de columna, cáncer de lengua, carcinoma tubular, cáncer de uretra y cáncer de uretra.

 En algunas modalidades, los cánceres tratables con los compuestos de la presente descripción incluyen la identificación genómica de objetivos significativos en cáncer (GISTIC)
30 y feocromocitoma y paraganglioma (PCPG).

 En algunas modalidades, los cánceres tratables con los compuestos de la presente descripción incluyen tumores avanzados/recidivantes; cáncer de ovario resistente al platino o

refractario al platino amplificado por CCNE1; cáncer de endometrio (con terapia previa con platino) que evolucionó después de 2 o más líneas de tratamiento y cáncer gástrico (con terapia previa con platino) que evolucionó después de 2 o más líneas de tratamiento y ER+ HER2-BC que evolucionó pese a CDK4/6i. En algunas modalidades, los cánceres tratables con los compuestos de la presente descripción incluyen cáncer de ovario amplificado por CCNE1 resistente al platino o refractario al platino; cáncer de endometrio amplificado por CCNE1 que falló a 2 o más líneas de tratamiento; tumores avanzados/recidivantes amplificados por CCNE1 que no pertenecen a los otros grupos; ER+ HER2- BC que evolucionó pese a CDK4/6i; cáncer de ovario amplificado por CCNE1 resistente al platino o refractario al platino y ER+ HER2- BC que evolucionó pese a CDK4/6i.

En algunas modalidades, las enfermedades e indicaciones que son tratables usando los compuestos de la presente descripción incluyen, entre otros, cánceres hematológicos, sarcomas, cánceres de pulmón, cánceres gastrointestinales, cánceres del tracto genitourinario, cánceres de hígado, cánceres de huesos, cánceres del sistema nervioso, cánceres ginecológicos y cánceres de piel.

Ejemplos de cánceres hematológicos incluyen linfomas y leucemias tales como leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto, linfoma no Hodgkin (incluyendo LNH recidivante o refractario y folicular recurrente), linfoma de Hodgkin, enfermedades mieloproliferativas (por ejemplo, mielofibrosis primaria (PMF), policitemia vera (PV) y trombocitosis esencial (ET)), síndrome de mielodisplasia (MDS), linfoma linfoblástico agudo de células T (T-ALL) y mieloma múltiple (MM).

Ejemplos de sarcomas incluyen condrosarcoma, sarcoma de Ewing, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, angiosarcoma, fibrosarcoma, liposarcoma, mixoma, rabdomioma, rabdosarcoma, fibroma, lipoma, hematoma y teratoma.

Ejemplos de cánceres de pulmón incluyen cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), carcinoma broncogénico, de células escamosas, de células pequeñas no diferenciadas, de células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma, carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, hamartoma condromatoso, y mesotelioma. Ejemplos de cánceres gastrointestinales incluyen cánceres de esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiomasarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiomasarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal,

insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosos, hamartoma, leiomioma) y cáncer colorrectal.

- 5 Ejemplos de cánceres del tracto genitourinario incluyen cánceres de riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma]), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma (PRAD), sarcoma) y testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores
10 adenomatoides, lipoma).

Los cánceres de hígado ejemplares incluyen hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular y hemangioma.

- Ejemplos de cánceres óseos incluyen, por ejemplo, sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de
15 Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, cordoma de tumor maligno de células gigantes, osteocronoma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes.

- Ejemplos de cánceres del sistema nervioso incluyen cánceres de cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges (meningioma, meningo-
20 meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, glioma de cerebro de grado inferior (LGG), ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma, glioblastoma multiforme (GBM), oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos) y de la médula espinal (neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma), así como neuroblastoma y enfermedad de Lhermitte-Duclos.

- 25 Ejemplos de cánceres ginecológicos incluyen cánceres de útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (carcinoma cervical, carcinoma de células escamosas de cuello de útero (CESC), displasia cervical pretumoral), ovarios (carcinoma ovárico (cistadenocarcinoma seroso, cistoadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado), tumores de células de la granulosa-tecal, células de Sertoli-Leydig tumores, disgerminoma,
30 teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide (rabdomyosarcoma embrionario) y trompas de

Falopio (carcinoma).

Ejemplos de cánceres de piel incluyen melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células de Merkel, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, lunares, nevus displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma y queloides. En algunas modalidades, las enfermedades e indicaciones que son tratables usando los compuestos de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de células falciformes (por ejemplo, anemia de células falciformes), cáncer de mama triple negativo (TNBC), síndromes mielodisplásicos, cáncer testicular, cáncer de las vías biliares, cáncer de esófago y carcinoma urotelial.

10 *Combinaciones*

Los compuestos de la descripción pueden administrarse como agentes individuales o pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos contra el cáncer, en particular, agentes estándar de cuidado apropiados para el cáncer particular.

El término "agente terapéutico contra el cáncer adicional", como se usa en la presente, significa uno o más agentes terapéuticos, distintos de un compuesto de la descripción, que se usa o se puede usar en el tratamiento del cáncer. En algunas modalidades, dichos agentes terapéuticos anticancerígenos adicionales incluyen compuestos derivados de las siguientes clases: inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, agentes antiangiogénicos, inhibidores de topoisomerasa I y II, alcaloides vegetales, agentes hormonales y antagonistas, inhibidores del factor de crecimiento, radiación, inhibidores de la transducción de señales, tales como inhibidores de proteínas tirosina quinasas y/o serina/treonina quinasas, inhibidores del ciclo celular, modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de enzimas, oligonucleótidos antisentido o derivados de oligonucleótidos, citotóxicos, agentes inmunooncológicos y similares.

En algunas modalidades, el agente anticancerígeno adicional es un agente endocrino, como un inhibidor de la aromatasa, un SERD o un SERM.

En algunas modalidades, el agente anticancerígeno adicional es un inhibidor de PIK3CA que incluye, entre otros, alpelisib (PIQRAY), BEBT-908, BPI-21668, buparlisib, inavolisib, TQB-3525, RLY-2608, miransertib, MEN-1611, LOXO-783, HS-10352, HH-CYH33, gedatolisib y fimepinostat.

En algunas modalidades, el agente anticancerígeno adicional es un conjugado de

anticuerpo y fármaco que incluye, entre otros, Trastuzumab deruxtecán (Enhertu), Trastuzumab duocarmazina, Trastuzumab emtansina (Kadcyla), Upifitamab rilsodotin, mirvetuximab soravtansina, Tisotumab vedotina (Tivdak), Praluzatamab ravtansina, Sacituzumab govitecán o Sacituzumab Govitecan-hziy (Trodelvy), Datopotamab deruxtecán, 5 Ladiratuzumab vedotina, Patritumab deruxtecán, STRO-002, MORab-202, DS-6000, Anetumab, avtansina, XMT-2056, Disitamab Vedotina (RC48-ADC, Aidexi).

En algunas modalidades, el agente anticancerígeno adicional es un inhibidor de PLK1 que incluye, entre otros onvansertib, BI2536, BI6727, GSK461364A, TAK960, rigosertib.

En algunas modalidades, el agente anticancerígeno adicional es Estrógeno PROTAC 10 (ARV-471, H3B-5942).

En otras modalidades, un compuesto de la divulgación se puede administrar en combinación con un agente de cuidado estándar. En algunas modalidades, un compuesto de la divulgación puede administrarse en combinación con terapia endocrina, por ejemplo, agentes como letrozol, fulvestrant, tamoxifeno, exemestano o anastrozol. En algunas 15 modalidades, un compuesto de la divulgación se puede administrar en combinación con un agente quimioterapéutico, por ejemplo, docetaxel, paclitaxel, cisplatino, carboplatino, capecitabina, gemcitabina, vinorelbina o doxorubicina liposomal . En otras modalidades, un compuesto de la invención se puede administrar en combinación con un agente anti-HER2, por ejemplo, trastuzumab o pertuzumab.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IVa), Fórmula (IVb), Fórmula (IVa-1), Fórmula (IVb-1), Fórmula (Va), Fórmula (Vb), Fórmula (Vc), Fórmula (Vd), Fórmula (Va-1), Fórmula (Vb-1), Fórmula (Vc-1), o Fórmula (Vd-1) o una 20 sal farmacéuticamente aceptable de este puede administrarse en combinación con una cantidad eficaz de carboplatino, ribociclib, fulvestrant o una combinación de estos.

En algunas modalidades, el agente anticanceroso adicional es un agente antiangiogénesis, que incluye, por ejemplo, inhibidores de VEGF, inhibidores de VEGFR, inhibidores de TIE-2, inhibidores de PDGFR, inhibidores de angiopoetina, inhibidores de PKCb, inhibidores de COX-2 (ciclooxigenasa II), integrinas (alfa -v/beta-3), inhibidores de MMP-2 30 (matriz-metaloproteínasa 2) e inhibidores de MMP-9 (matriz-metaloproteínasa 9). Los agentes antiangiogénicos preferidos incluyen sunitinib (Sutent™), bevacizumab (Avastin™), axitinib (AG 13736), SU 14813 (Pfizer) y AG 13958 (Pfizer). Los agentes antiangiogénicos adicionales

incluyen vatalanib (CGP 79787), sorafenib (Nexavar™), pegaptanib octasodium (Macugen™), vandetanib (Zactima™), PF-0337210 (Pfizer), SU 14843 (Pfizer), AZD 2171 (AstraZeneca), ranibizumab (Lucentis™), Neovastat™ (AE 941), tetratimolibdato (Coprexatm), AMG 706 (Amgen), VEGF Trap (AVE 0005), CEP 7055 (Sanofi-Aventis), XL 880 (Exelixis), telatinib (BAY 57 -9352), y CP-868,596 (Pfizer). Otros agentes antiangiogénicos incluyen enzastaurina (LY 317615), midostaurina (CGP 41251), perifosina (KRX 0401), teprenona (Selbex™) y UCN 01 (Kyowa Hakko). Otros ejemplos de agentes antiangiogénicos incluyen celecoxib (Celebrex™), parecoxib (Dynastat™), deracoxib (SC 59046), lumiracoxib (Preige™), valdecoxib (Bextra™), rofecoxib (Vioxx™), iguratimod (Careram™), IP 751 (Invedus), SC-58125 (Pharmacia) y etoricoxib (Arcoxia™). Otros agentes antiangiogénicos incluyen exisulind (Aptosyn™), salsalato (Amigesic™), diflunisal (Dolobid™), ibuprofeno (Motrin™), ketoprofeno (Orudis™), nabumetona (Relafen™), piroxicam (Feldene™), naproxeno (Aleve™, Naprosyn™), diclofenac (Voltaren™), indometacina (Indocin™), sulindac (Clinoril™), tolmetin (Tolectin™), etodolac (Lodine™), ketorolaco (Toradol™) y oxaprozin (Daypro™) . Otros agentes antiangiogénicos más incluyen ABT 510 (Abbott), apratastat (TMI 005), AZD 8955 (AstraZeneca), inciclinida (Metastat™) y PCK 3145 (Procyon).

Otros agentes antiangiogénicos más (inclusive inhibidores de VEGFR / PDGFR) incluyen, entre otros, ponatinib (Iclusig), BT1718, anlotinib, lenvatinib (Lenvima), tivozanib (Fotivda), dovitinib, brolucizumab (Beovu), aflibercept (Eylea), y faricimab.

Otros agentes antiangiogénicos más incluyen acitretina (Neotigason™), plitidepsina (aplidine™), cilengtida (EMD 121974), combretastatina A4 (CA4P), fenretinida (4 HPR), halofuginona (Tempostatintm), Panzem™ (2-metoxiestradiol), PF-03446962 (Pfizer), rebimastat (BMS 275291), catumaxomab (Removab™), lenalidomida (Revlimid™), escualamina (EVIZON™), talidomida (Thalomid™), Ukrain™ (NSC 631570), Vitaxin™ (MEDI 522), y ácido zoledrónico (Zometa™).

En otras modalidades, el agente anticancerígeno adicional es un denominado inhibidor de la transducción de señales (por ejemplo, que inhibe cómo se comunican dentro de la célula las moléculas reguladoras que gobiernan los procesos fundamentales del crecimiento celular, la diferenciación y la supervivencia). Los inhibidores de la transducción de señales incluyen moléculas pequeñas, anticuerpos y moléculas antisentido. Los inhibidores de la transducción de señales incluyen, por ejemplo, inhibidores de quinasa (por ejemplo, inhibidores de tirosina quinasa o inhibidores de serina/treonina quinasa) e inhibidores del ciclo celular. Más específicamente, los inhibidores de la transducción de señales incluyen, por ejemplo,

inhibidores de farnesil proteína transferasa, inhibidores de EGF, ErbB-1 (EGFR), ErbB-2, pan erb, inhibidores de IGF1R, MEK, inhibidores de c-Kit, inhibidores de FLT-3, K-Ras inhibidores, inhibidores de la quinasa PI3, inhibidores de JAK, inhibidores de STAT, inhibidores de la quinasa Raf, inhibidores de Akt, inhibidores de mTOR, inhibidores de la quinasa P70S6, inhibidores de la vía WNT y los llamados inhibidores de quinasa multidiana. Los ejemplos adicionales de inhibidores de la transducción de señales que se pueden usar junto con un compuesto de la invención y las composiciones farmacéuticas descritas en el presente incluyen BMS 214662 (Bristol-Myers Squibb), Ionafernib (Sarasar™), pelitrexol (AG 2037), matuzumab (EMD 7200), nimotuzumab (TheraCIM h-R3™), panitumumab (Vectibix™), vandetanib (Zactima™), pazopanib (SB 786034), ALT 110 (Alteris Therapeutics), BIBW 2992 (Boehringer Ingelheim) y Cervene™ (TP 38). Otros ejemplos de inhibidores de la transducción de señales incluyen gefitinib (Iressa™), cetuximab (Erbix™), erlotinib (Tarceva™), trastuzumab (Herceptin™), sunitinib (Sutent™), imatinib (Gleevec™), crizotinib (Pfizer), lorlatinib (Pfizer), dacomitinib (Pfizer), bosutinib (Pfizer), gedatolisib (Pfizer), canertinib (CI 1033), pertuzumab (Omnitarg™), lapatinib (Tycerb™), pelitinib (EKB 569), miltefosina (Miltefosin™), BMS 599626 (Bristol-Myers Squibb), Lapuleucel-T (Neuvenge™), NeuVax™ (vacuna contra el cáncer E75), Osidem™ (IDM 1), mubritinib (TAK-165), CP-724,714 (Pfizer), panitumumab (Vectibix™), ARRY 142886 (Array Biopharm), everolimus (Certican™), zotarolimus (Endeavor™), temsirolimus (Torisel™), AP 23573 (ARIAD) y VX 680 (Vertex), XL 647 (Exelixis), sorafenib (Nexavar™), LE-AON (Universidad de Georgetown) y GI-4000 (Globelimmune). Otros inhibidores de la transducción de señales incluyen ABT 751 (Abbott), alvocidib (flavopiridol), BMS 387032 (Bristol Myers), EM 1421 (Erimos), indisulam (E 7070), seliciclib (CYC 200), BIO 112 (Onc Bio), BMS 387032 (Bristol-Myers Squibb), palbociclib (Pfizer) y AG 024322 (Pfizer).

En otras modalidades, el agente anticanceroso adicional es un denominado agente antineoplásico clásico. Los agentes antineoplásicos clásicos incluyen, entre otros, moduladores hormonales tales como agentes terapéuticos hormonales, antihormonales, agonistas de andrógenos, antagonistas de andrógenos y antiestrógenos, inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), inhibidores de la ADN metiltransferasa, agentes silenciadores o agentes activadores de genes, ribonucleasas, proteosómica, inhibidores de la topoisomerasa I, derivados de la camptotecina, inhibidores de la topoisomerasa II, agentes alquilantes, antimetabolitos, inhibidor de poli(ADP-ribosa) polimerasa-1 (PARP-1) (como, por ejemplo, talazoparib, olapariv, rucaparib, niraparib, iniparib, veliparib), inhibidores de la microtubulina, antibióticos, inhibidores del huso derivados de plantas, compuestos coordinados con platino, agentes terapéuticos génicos, oligonucleótidos antisentido, agentes de direccionamiento

vascular (VTA) y estatinas. Los ejemplos de agentes antineoplásicos clásicos usados en terapia de combinación con un compuesto de la invención, opcionalmente con uno o más agentes incluyen, pero no se limitan a, glucocorticoides, como dexametasona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona y progestágenos como medroxiprogesterona, acetato de megestrol (Megace), mifepristona (RU-486), moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM, como tamoxifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, afimoxifeno, arzoxifeno, bazedoxifeno, fispemifeno, ormeloxifeno, ospemifeno, toremifeno, trilostano y CHF 4227 (Cheisi), reguladores descendentes selectivos del receptor de estrógeno (SERD, como fulvestrant, LSZ102, G1T48, RAD1901, elacestrant, GDC-9545, giredestrant, SAR439859, amcenestrant, AZD9833, camizestrant, LY3484356, Zn-c5, D-0502), exemestano (Aromasin), anastrozol (Arimidex), atamestano, fadrozol, letrozol (Femara), formestano; hormona liberadora de gonadotropina (GnRH; también conocida comúnmente como luteinizante hormona liberadora de hormona [LHRH]) agonistas como buserelina (Suprefact), goserelina (Zoladex), leuprorelina (Lupron) y triptorelina (Trels tar), abarelix (Plenaxis), ciproterona, flutamida (Eulexin), megestrol, nilutamida (Nilandron) y osaterona, dutasterida, epristerida, finasterida, Serenoa repens, PHL 00801, abarelix, goserelina, leuprorelina, triptorelina, bicalutamida; agentes antiandrógenos, como enzalutamida, acetato de abiraterona, bicalutamida (Casodex); y combinaciones de los mismos. Otros ejemplos de agentes antineoplásicos clásicos utilizados en combinación con un compuesto de la invención incluyen, entre otros, ácido suberolanilida hidroxámico (SAHA, Merck Inc. /Aton Pharmaceuticals), depsipéptido (FR901228 o FK228), G2M-777, MS-275, butirato de pivaloiloimetilo y PXD-101; Onconasa (ranpirnasa), PS-341 (MLN-341), Velcade (bortezomib), 9-aminocamptotecina, belotecán, BN-80915 (Roche), camptotecina, diflomotecán, edotecarina, exatecán (Daiichi), gimatecán, 10-hidroxycamptotecina, irinotecán HCl (Camptosar), lurtotecan, Orathecin (rubitecan, Supergen), SN-38, topotecan, camptotecin, 10-hidroxycamptotecina, 9-aminocamptotecina, irinotecan, SN-38, edotecarin, topotecan, aclarubicina, adriamicina, amonafida, amrubicina, annamicina, daunorrubicina, doxorrubicina, elsamitrucina, epirrubicina, etopósido, idarrubicina, galarrubicina, hidroxycarbamida, nemorrubicina, novantrona (mitoxantrona), pirarrubicina, pixantrona, procarbazona, rebeccamicina, sobuzoxano, taflupósido, valrubicina, Zinecard (dexrazoxano), N-óxido de mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, AMD-473, altretamina, AP-5280, apazicuona, brostalicina, bendamustina, busulfán, carbocina, carmustina, clorambucilo, dacarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina, mafosfamida, mecloretamina, melfalán, mitobronitol, mitolactol, mitomicina C, mitoxantrona, nimustina, ranimustina, temozolomida, tiotepa y compuestos alquilantes coordinados con platino como

cisplatino, paraplatino (carboplatino), eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, eloxatina (oxaliplatino, Sanofi), estreptozocina, satrplatino, y combinaciones de estos.

En aún otras modalidades, el agente anticancerígeno adicional es un inhibidor de la dihidrofolato reductasa (como metotrexato y NeuTrexin (glucuronato de trimetresato)),
5 antagonistas de purina (como ribósido de 6-mercaptopurina, mercaptopurina, 6-tioguanina, cladribina, clofarabina (Clolar), fludarabina, nelarabina y raltitrexed), antagonistas de pirimidina (como 5-fluorouracilo (5-FU), Alimta (premetrexed disódico, LY231514, MTA), capecitabina (Xeloda™), arabinósido de citosina, Gemzar™ (gemcitabina, Eli Lilly), Tegafur (UFT Orzel o Uforal y que incluye la combinación TS-1 de tegafur, gimestat y otostat),
10 doxifluridina, carmofur, citarabina (que incluye ocfosfato, estearato de fosfato, liberación sostenida y formas liposomales), enocitabina, 5-azacitidina (Vidaza), decitabina y etinilescitidina) y otros antimetabolitos como eflornitina, hidroxiurea, leucovorina, nolatrexed (Thymitaq), triapina, trimetrexato, ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6 -ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoil)-L-glutámico, AG-014699 (Pfizer Inc.), ABT-472 (Abbott
15 Laboratories), INO-1001 (Inotek Pharmaceuticals), KU-0687 (KuDOS Pharmaceuticals) y GPI 18180 (Guilford Pharm Inc) y combinaciones de este.

Otros ejemplos de agentes citotóxicos antineoplásicos clásicos incluyen, entre otros, Abraxane (Abraxis BioScience, Inc.), Batabulin (Amgen), EPO 906 (Novartis), Vinflunine (Bristol-Myers Squibb Company), actinomicina D, bleomicina, mitomicina C, neocarzinostatina
20 (Zinostatin), vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina (Navelbine), docetaxel (Taxotere), ortataxel, paclitaxel (incluido el conjugado de taxoprexina a DHA/pacitaxel), cisplatino, carboplatino, nedaplatino, oxaliplatino (Eloxatin), satraplatino, camptosar, capecitabina (Xeloda), oxaliplatino (Eloxatin), Taxotere alitretinoína, Canfosfamida (Telcyta™), DMXAA (Antisoma), ácido ibandronico, L-asparaginasa, pegaspargasa (Oncaspar™), Efaproxiral (Efaproxyn™ - radioterapia), bexaroteno (Targretin™), Tescmilifene (DPPE: mejora la eficacia de los citotóxicos), Theratope™ (Biomira), Tretinoína (Vesanoid™), tirapazamina (Trizaone™), motexafina gadolinio (Xcytrin™), Cotara™ (mAb) y NBI-3001 (Protox Therapeutics), poliglutamato-paclitaxel (Xyotax™) y combinaciones de estos. Otros ejemplos de agentes antineoplásicos clásicos incluyen, entre otros, Advexin (ING 201), TNFerade (GeneVec, un
30 compuesto que expresa TNFalfa en respuesta a la radioterapia), RB94 (Baylor College of Medicine), Genasense (Oblimersen, Genta), Combretastatina A4P (CA4P), Oxi-4503, AVE-8062, ZD-6126, TZZT-1027, Atorvastatina (Lipitor, Pfizer Inc.), Pravastatina (Pravachol, Bristol-Myers Squibb), Lovastatina (Mevacor, Merck Inc.), simvastatina (Zocor, Merck Inc.), fluvastatina (Lescol, Novartis), cerivastatina (Baycol, Bayer), rosuvastatina (Crestor,

AstraZeneca), lovostatina, niacina (Advicor, Kos Pharmaceuticals), Caduet, Lipitor, torcetrapib y combinaciones de los mismos.

En otras modalidades, el agente anticancerígeno adicional es un modulador epigenético, por ejemplo, un inhibidor de EZH2, SMARCA4, PBRM1, ARID1A, ARID2, 5 ARID1B, DNMT3A, TET2, MLL1/2/3, NSD1/2, SETD2, BRD4, DOT1L, HKMTsanti, PRMT1-9, LSD1, UTX, IDH1/2 o BCL6.

En modalidades adicionales, el agente anticancerígeno adicional es un agente inmunomodulador, como, entre otros, un inhibidor de CTLA-4 (p. ej., ipilimumab), PD-1 o PD-L1 (por ejemplo, pembrolizumab, nivolumab, avelumab, atezolizumab, durvalumab, 10 cemiplimab o dostertolimab), LAG-3 (p. ej., relatlimab, TIM-3, TIGIT, 4-1BB, OX40, GITR, CD40 o una terapia de células CAR-T.

En algunas modalidades, el agente anticancerígeno adicional es un inhibidor de EGFR como afatinib, osimertinib, lapatinib, erlotinib, dacomitinib, poziotinib, neratinib o gefitinib o un anticuerpo de EGFR como cetuximab, panitumumab o necitumumab.

15 Alternativamente, un compuesto de la divulgación, una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica divulgada en la presente pueden administrarse en combinación con otros agentes anticancerígenos que no son inhibidores de EGFR, por ejemplo, en combinación con MEK, incluidos los inhibidores de MEK mutantes (trametinib, cobimetinib, binimetinib, selumetinib, refametinib); c-MET, incluidos inhibidores 20 mutantes de c-Met (savolitinib, cabozantinib, foretinib) y anticuerpos MET (emibetuzumab); inhibidores de quinasa mitótica (inhibidores de CDK4/6 tales como palbociclib, ribociclib, abemaciclib, lerociclib, trilaciclib, dalpiciclib, BPI-16350); agentes antiangiogénicos, por ejemplo, bevacizumab, nintedanib; inductores de apoptosis tales como inhibidores de Bcl-2, por ejemplo, venetoclax, obatoclax, navitoclax e inhibidores de Mcl-1, por ejemplo, AZD-5991, 25 AMG-176, S-64315; e inhibidores de mTOR, por ejemplo, rapamicina, temsirolimus, everolimus, ridoforolimus.

Un compuesto de la divulgación, una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica divulgada en la presente también se puede administrar en combinación con una cantidad eficaz de un segundo agente seleccionado del grupo que 30 consiste en palbociclib (por ejemplo, ibrance®), ribociclib, abemaciclib, tamoxifeno, letrozol, olaparib (por ejemplo, lynparza®), niraparib, carboplatino, cisplatino, paclitaxel, gemcitabina, megestrol acetato, acetato de medroxiprogesterona, capecitabina (por ejemplo, xeloda®),

regorafenib (por ejemplo, stivarga®), afatinib (por ejemplo, gilotrif®), osimertinib (por ejemplo, tagrisso®), gefitinib (por ejemplo, iressa®), erlotinib (por ejemplo, tarceva ®), ramucirumab (por ejemplo, cyramza®), un inhibidor de EGFR, pralsetinib, ABT-263 (navitoclax), MK-1775 (adavosertib), BAY-1895344, berzosertib, ceralasertib, SRA-737, LY2603618 (rabusertib) o 5 trastuzumab (por ejemplo, herceptin®), o combinaciones de estos. El inhibidor de EGFR puede seleccionarse entre afatinib, osimertinib, lapatinib, erlotinib, dacomitinib, poziotinib, neratinib, gefitinib JBJ-04-125-02, alflutinib (AST 2818), aumolertinib (antes almonertinib) (HS10296), BBT-176 , BI-4020, BPI-361175, BPI-D0316, CH7233163, gilitertinib, icotinib, JND-3229, lazertinib, nazartinib (EGF 816), avitinib, PCC-0208027, rezivertinib (BPI-7711), 10 TQB3804, zorifertinib (AZ- 3759), o DZD9008; un anticuerpo EGFR tal como cetuximab, panitumumab, necitumumab, HLX07, JMT101; o un anticuerpo biespecífico de EGFR y MET (p. ej., amivantamab ((JNJ-61186372, JNJ-372)).

Biomarcadores y marcadores farmacodinámicos

La divulgación proporciona además marcadores predictivos (por ejemplo, 15 biomarcadores y marcadores farmacodinámicos, por ejemplo, número de copias de genes, secuencia de genes, niveles de expresión o niveles de fosforilación) para identificar a los sujetos humanos que tienen, se sospecha que tienen o están en riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno. asociado con CDK2 para quienes la administración de un inhibidor de CDK2 ("un inhibidor de CDK2" como se usa en la presente se refiere a un compuesto de 20 la divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable de este) es probable que sea eficaz.--

CCNE1

En una modalidad, el biomarcador es CCNE1. En particular, una amplificación del gen de la ciclina E1 (CCNE1) y/o un nivel de expresión de CCNE1 en una muestra biológica indicaría que el paciente o sujeto podría beneficiarse de la administración de un compuesto 25 de Fórmula (I) o Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

CCNE1 es un factor del ciclo celular esencial para el control del ciclo celular en la transición G1/S (Ohtsubo et al., 1995, Mol. Cell. Biol. 15:2612-2624). CCNE1 actúa como una subunidad reguladora de CDK2, interactuando con CDK2 para formar un complejo de holoenzima serina/treonina quinasa. La subunidad CCNE1 de este complejo de holoenzimas 30 proporciona la especificidad de sustrato del complejo (Honda et al., 2005, EMBO 24:452-463). CCNE1 está codificado por el gen de la ciclina E1 ("CCNE1") (número de acceso de GenBank NM_001238). La secuencia de aminoácidos de CCNE1 humano se encuentra en el número

de acceso de GenBank NP_001229 / número de acceso de UniProtKB P24864).

En un aspecto, la presente descripción proporciona un método para tratar a un sujeto que tiene, o corre el riesgo de desarrollar, una enfermedad o trastorno asociado con CDK2, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica descrita en la presente, donde el sujeto tiene una amplificación del gen CCNE1 y/o tiene un nivel de expresión de CCNE1 superior al nivel de expresión de control de CCNE1. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno asociado con CDK2 es cáncer.

También se proporciona en la presente un método para tratar a un paciente que tiene un nivel de expresión amplificado de CCNE1 y que padece, o corre el riesgo de desarrollar, un cáncer de tumor sólido, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica descrita en la presente.

Una amplificación del gen CCNE1 y/o un nivel de expresión de CCNE1 que es más alto que un nivel de expresión de control de CCNE1 es indicativo/predictivo de que un sujeto humano que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno asociado con CDK2 responderá a un inhibidor de CDK2. En algunas modalidades, el nivel de expresión de CCNE1 puede ser el nivel de ARNm de CCNE1. En otras modalidades, el nivel de expresión de CCNE1 puede ser el nivel de proteína CCNE1.

Otros biomarcadores

En algunas modalidades, el biomarcador contemplado puede ser p16 (también conocido como inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 2A, inhibidor de quinasa 4 dependiente de ciclina A, supresor de tumores múltiples 1 y p16-INK4a), que actúa como un regulador negativo de la proliferación de células normales al interactuar con CDK4 y CDK6. En otras modalidades, el biomarcador contemplado puede ser la fosforilación de Rb en la serina correspondiente a la posición de aminoácido 780. Rb es un regulador del ciclo celular y actúa como un supresor de tumores. Rb se activa tras la fosforilación por la ciclina D-CDK4/6 en Ser780 y Ser795 y por la ciclina E/CDK2 en Ser807 y Ser811.

El biomarcador contemplado también puede seleccionarse del grupo que consiste en RB1, RBL1, RBL2, CDKN2A, CDKN1A, CDKN1B, FBXW7, CCNE1, CCNE2, CCNA1,

CCNA2, CCND1, CCND2, CCND3, CDK2, CDK3, CDK4, CDK6, CDKN2A, CDKN1A, CDKN1B E2F1, E2F2, E2F3, MYC, MYCL, MYCN, EZH2, ER, HER2, HER3, HPV+ y EGFR.

Muestras biológicas

Las muestras biológicas adecuadas para los métodos descritos en la presente incluyen cualquier muestra que contenga sangre o células tumorales obtenidas o derivadas del sujeto humano que necesita tratamiento. Por ejemplo, una muestra biológica puede contener células tumorales de una biopsia de un paciente que padece un tumor sólido. Se puede obtener una biopsia de tumor por una variedad de medios conocidos en la técnica. Alternativamente, se puede obtener una muestra de sangre de un paciente que padezca un cáncer hematológico.-

Se puede obtener una muestra biológica de un sujeto humano que tenga, se sospeche que tenga o esté en riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno asociado con CDK2. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno asociado con CDK2 es un cáncer (como los descritos anteriormente).

Los métodos para obtener y/o almacenar muestras que conservan la actividad o la integridad de las moléculas (por ejemplo, ácidos nucleicos o proteínas) en la muestra son bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, una muestra biológica puede ponerse en contacto adicionalmente con uno o más agentes adicionales tales como tampones y/o inhibidores, incluidos uno o más inhibidores de nucleasa, proteasa y fosfatasa, que preservan o minimizan los cambios en las moléculas de la muestra.

Métodos de administración y formas de dosificación

La cantidad precisa de compuesto administrado para proporcionar una "cantidad efectiva" al sujeto dependerá del modo de administración, el tipo y la gravedad del cáncer, y de las características del sujeto, como salud general, edad, sexo, peso corporal y tolerancia a las drogas. El experto en la materia podrá determinar las dosis apropiadas dependiendo de estos y otros factores. Cuando se administra en combinación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo, cuando se administra en combinación con un agente anticancerígeno, la "cantidad eficaz" de cualquier agente terapéutico adicional dependerá del tipo de fármaco utilizado. Las dosis adecuadas se conocen para agentes terapéuticos aprobados y pueden ser ajustadas por el experto en la materia de acuerdo con la condición del sujeto, el tipo de condición(es) que se está(n) tratando y la cantidad de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (Ia) que se está usando siguiendo, por ejemplo, las dosis reportadas en la literatura y

recomendadas en *Physician's Desk Reference* (57. a Ed., 2003).

“Tratar” o “tratamiento” se refiere a obtener un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede ser terapéutico, lo que incluye lograr, parcial o sustancialmente, uno o más de los siguientes resultados: reducir parcial o sustancialmente la extensión de la enfermedad, afección o cáncer; mejorar o mejorar un síntoma clínico o indicador asociado con la enfermedad, condición o cáncer; retrasar, inhibir o disminuir la probabilidad de progresión de la enfermedad, condición o cáncer; o disminuyendo la probabilidad de recurrencia de la enfermedad, condición o cáncer.

El término "cantidad efectiva" significa una cantidad cuando se administra al sujeto que produce resultados beneficiosos o deseados, incluidos los resultados clínicos, por ejemplo, inhibe, suprime o reduce los síntomas de la afección que se está tratando en el sujeto en comparación con un control. Por ejemplo, se puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz en forma de dosificación unitaria (por ejemplo, de 0,1 mg a aproximadamente 50 g por día, alternativamente de 1 mg a aproximadamente 5 gramos por día; y en otra alternativa de 10 mg a 1 gramo por día).

Los términos "administrar", "administrar", "administración" y similares, como se usan aquí, se refieren a métodos que se pueden usar para permitir el suministro de composiciones al sitio deseado de acción biológica. Estos métodos incluyen, pero no se limitan a, intraarticular (en las articulaciones), intravenoso, intramuscular, intratu-moral, intradérmico, intraperitoneal, subcutáneo, oral, tópico, intratecal, por inhalación, transdérmico, rectal y similares. Las técnicas de administración que se pueden emplear con los agentes y métodos descritos en la presente se encuentran en, por ejemplo, Goodman y Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, edición actual; Pérgamo; y Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (edición actual), Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania.

Además, un compuesto de la divulgación, una sal farmacéuticamente aceptable de esta o una composición farmacéutica de la divulgación se pueden coadministrar con otros agentes terapéuticos. Como se usa en la presente, los términos "administración conjunta", "administrado en combinación con" y sus equivalentes gramaticales pretenden comprender la administración de dos o más agentes terapéuticos a un solo sujeto, y se pretende que incluyan pautas de tratamiento en los que los agentes se administren mediante la misma vía de administración o mediante vías diferentes, o al mismo tiempo o en momentos distintos. En algunas modalidades, uno o más compuestos de la divulgación, una sal farmacéuticamente aceptable de esta o una composición farmacéutica de la divulgación se administrarán

conjuntamente con otros agentes. Estos términos abarcan la administración de dos o más agentes al sujeto de modo que ambos agentes y/o sus metabolitos estén presentes en el sujeto al mismo tiempo. Incluyen la administración simultánea en composiciones separadas, la administración en momentos diferentes en composiciones separadas y/o la administración en una composición donde están presentes ambos agentes. Por lo tanto, en algunas modalidades, los compuestos descritos en este documento y los otros agentes se administran en una sola composición. En algunas modalidades, los compuestos descritos en este documento y los otros agentes se mezclan en la composición.

El modo particular de administración y el régimen de dosificación serán seleccionados por el médico tratante, teniendo en cuenta las particularidades del caso (p. ej., el sujeto, la enfermedad, el estado patológico implicado, el tratamiento particular). El tratamiento puede implicar dosis diarias o multidiarias o menos que diarias (como semanales o mensuales, etc.) durante un período de unos pocos días a meses, o incluso años. Sin embargo, un experto en la técnica reconocería inmediatamente las dosis apropiadas y/o equivalentes observando las dosis de las composiciones aprobadas para tratar una enfermedad usando los inhibidores de CDK2 descritos como guía.

Los compuestos de la divulgación o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se pueden administrar a un paciente en una variedad de formas dependiendo de la vía de administración seleccionada, como entenderán los expertos en la técnica. Los compuestos de las presentes enseñanzas pueden administrarse, por ejemplo, mediante administración oral, parenteral, bucal, sublingual, nasal, rectal, parche, bomba o transdérmica y las composiciones farmacéuticas formuladas en consecuencia. La administración parenteral incluye las formas de administración intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, transepitelial, nasal, intrapulmonar, intratecal, rectal y tópica. La administración parenteral puede ser por infusión continua durante un período de tiempo seleccionado.

La composición farmacéutica de la divulgación se formula para ser compatible con su vía de administración deseada. En una modalidad, la composición se formula de acuerdo con los procedimientos de rutina como una composición farmacéutica adaptada para la administración intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral, intranasal o tópica a seres humanos. En modalidades preferidas, la composición farmacéutica se formula para administración intravenosa.

Típicamente, para la administración terapéutica oral, un compuesto de la divulgación o una sal farmacéuticamente aceptable de este puede incorporarse con un excipiente y usarse

en forma de tabletas ingeribles, tabletas bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares.

5 Típicamente para la administración parenteral, las soluciones de un compuesto de la divulgación generalmente pueden prepararse en agua mezclada adecuadamente con un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos, DMSO y mezclas de los mismos con o sin alcohol, y en aceites. En condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estos preparados contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

10 Típicamente, para uso inyectable, son apropiadas soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles de un compuesto de la divulgación para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. -----

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar y no pretenden limitar de ninguna manera el alcance de la divulgación.

EJEMPLIFICACIÓN

15 **Preparación de los compuestos de ejemplo**

Definiciones

AcOH significa ácido acético;

t-AmOH significa alcohol terc-amílico;

Ac. significa acuoso;

20 Bn significa bencilo;

Boc significa *terc*-butoxicarbonilo;

Boc₂O significa dicarbonato de di-*terc*-butilo;

(BPin)₂ significa 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano;

br significa amplio;

25 Brettphos significa 2-(Diciclohexilfosfino)3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo;

BrettPhos Pd G3 significa [(2-di-ciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1' - metanosulfonato de bifenil)]paladio(II);

n-BuOH significa butan-1-ol;

t-BuOH significa butanol terciario;

5 t-BuOK significa terc-butóxido de potasio;

t-BuXPhos Pd G3 significa (2-Di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil) paladio (II) metanosulfonato;

°C significa grados Celsius;

CDCl₃ significa deuterocloroformo;

10 Cs₂CO₃ significa carbonato de cesio;

CuCN significa cianuro de cobre;

δ significa desplazamiento químico;

d significa doblete;

dd significa doblete de dobletes;

15 dq significa doblete de cuartetos;

dt significa doblete de tripletes;

DAST significa trifluoruro de dietilaminoazufre;

DBU significa 1,8-diazabicyclo[5. 4. 0]undec-7-eno;

DCM significa diclorometano;

20 DEA significa dietilamina;

DEAD significa azodicarboxilato de dietilo;

DIAD significa azodicarboxilato de diisopropilo;

DIBAL-H significa hidruro de diisobutilaluminio;

DIPEA significa N-etildiisopropilamina o N,N-diisopropiletilamina;

DMA significa N,N-dimetilacetamida;

DMF significa N,N-dimetilformamida;

DMSO significa dimetilsulfóxido;

5 DMSO-d₆ significa sulfóxido de hexadeuterodimetilo;

EA significa acetato de etilo;

Et significa etilo;

Et₂O significa éter dietílico;

EtOAc significa acetato de etilo;

10 EtOH significa etanol;

Eq. significa equivalente;

g significa gramo;

HATU significa hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio

15 HBF₄ significa ácido tetrafluorobórico;

HCl significa ácido clorhídrico;

HCOH significa formaldehído;

HCO₂H significa ácido fórmico;

Hept significa hepteto;

20 ¹H NMR significa resonancia magnética nuclear de protones;

H₂O significa agua;

H₂O₂ significa peróxido de hidrógeno;

HPLC significa cromatografía líquida de alta presión;

h significa hora;

IPA significa 2-propanol;

K_2CO_3 significa carbonato de potasio;

5 KI significa yoduro de potasio;

KOH significa hidróxido de potasio;

K_3PO_4 significa fosfato de potasio tribásico;

L significa litro;

LCMS significa espectrometría de masas por cromatografía líquida;

10 LDA significa diisopropilamida de litio;

$LiAlH_4$ significa hidruro de litio y aluminio;

LiOH significa hidróxido de litio;

m significa multiplete;

M significa molar;

15 Me significa metilo;

MeCN significa acetonitrilo;

MeI significa yodometano;

MeLi significa metil litio;

MeMgBr significa bromuro de metilmagnesio;

20 $MeNH_2$ significa metilamina;

MeOH significa metanol;

$MeOH-d_4$ significa deuterometanol;

mg significa miligramo;

MgSO₄ significa sulfato de magnesio;

MHz significa mega Hertz;

mins significa minutos;

5 mL significa mililitros;

mmol significa milimoles;

MPLC significa cromatografía líquida de presión media;

MS m/z significa pico de espectro de masas;

MTBE significa metil terc-butil éter;

10 N₂ significa nitrógeno;

NaBH₄ significa borohidruro de sodio;

Na₂CO₃ significa carbonato de sodio;

NaH significa hidruro de sodio;

NaHCO₃ significa bicarbonato de sodio;

15 NaOH significa hidróxido de sodio;

Na₂SO₄ significa sulfato de sodio;

NCS significa N-clorosuccinimida;

NH₃ significa amoníaco;

NH₄Cl significa cloruro de amonio;

20 NH₄HCO₃ significa bicarbonato de amonio;

NH₂OH significa hidroxilamina;

NH₄OH es hidróxido de amonio;

NMP significa N-metilpirrolidina;

PE significa éter de petróleo;

$\text{Pd}(\text{anfos})\text{Cl}_2$ significa Bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II);

$\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ significa bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0);

5 $\text{Pd}(\text{OAc})$ significa acetato de paladio;

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ significa tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0);

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ significa [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II);

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ significa tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0);

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$ significa dicloruro de paladio(II)bis(trifenilfosfina);

10 Pd/C significa paladio sobre carbón;

$\text{Pd}(\text{OH})_2$ significa hidróxido de paladio;

PPh_3 significa trifenilfosfina;

q significa cuarteto;

rt significa temperatura ambiente;

15 RT significa tiempo de retención;

RuPhos Pd G3 significa metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II);

s significa singlete;

sat. significa saturado;

20 SFC significa cromatografía de fluidos supercríticos;

soln. significa solución;

t significa triplete;

TBAF significa fluoruro de tetrabutylamonio;

TBDMSCl significa terc-butil(cloro)dimetilsilano;

TEA significa trietilamina;

TFA significa ácido trifluoroacético;

5 TfOH significa ácido trifluoroetanosulfónico;

THF significa tetrahidrofurano;

TLC significa cromatografía en capa fina;

TsOH significa ácido p-toluenosulfónico;

μL significa microlitros;

10 μmol significa micromol;

Xantphos significa 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno;

Xantphos Pd G2 significa cloro[(4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II);

15 Xantphos Pd G3 significa metanosulfonato de [(4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II);

XPhos Pd G2 significa cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II).

20 Los métodos para preparar los compuestos de la invención pueden llevarse a cabo en disolventes adecuados que pueden ser fácilmente seleccionados por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), productos intermedios o productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones, por ejemplo, temperaturas que pueden variar desde la temperatura de congelación del disolvente hasta la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo en un solvente o en una mezcla de
25 más de un solvente. Dependiendo del paso de reacción particular, el experto en la materia puede seleccionar los disolventes adecuados para un paso de reacción particular.

La preparación de compuestos de la invención puede implicar la protección y desprotección de varios grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados, puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica. La química de los grupos protectores se puede encontrar, por ejemplo, en Wuts and Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 5th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, (2014), que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

Las reacciones pueden controlarse según cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de productos se puede controlar por medios espectroscópicos, como espectroscopia de resonancia magnética nuclear (NMR) (por ejemplo, ^1H o ^{13}C), espectroscopia infrarroja (IR), espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), espectrometría de masas (MS), o por métodos cromatográficos como la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o la cromatografía en capa fina (TLC). Instrumentos y métodos analíticos para la caracterización de compuestos:

LC-MS: Los datos de cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS) se obtuvieron con un LCMSD de la serie 1200 de Agilent Technologies utilizando ionización API-ESI equipado con una columna de fase inversa (Sunfire C18, tamaño de partícula de 3,5 μm , 4,6 x dimensiones de 50 mm) a 50 grados centígrados. La fase móvil consistió en una mezcla de disolvente TFA al 0,01 % en agua y TFA al 0,01 % en acetonitrilo. Se utilizó un gradiente constante de aumento del 5 % a 95 % orgánico en 1,3 min, 95 % orgánico durante 1,7 min. El caudal fue constante a 2 ml/min. Como alternativa, los datos de cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS) se obtuvieron con un LCMSD de la serie 1200 de Agilent Technologies utilizando ionización API-ESI utilizando ionización ESI equipada con una columna de fase inversa (XBridge C18, tamaño de partícula de 3,5 μm , 4,6 x 50 mm dimensiones) a 45 grados Celsius. La fase móvil consistió en una mezcla de solvente 10 mM NH_4HCO_3 en agua y acetonitrilo. Se utilizó un gradiente constante de aumento del 5 % a 95 % orgánico en 1,4 min, 95 % orgánico durante 1,6 min. El caudal fue constante a 1,8 ml/min.

Prep LC-MS: La HPLC preparativa se realizó en un sistema preparativo Gilson 281 equipado con una columna de fase inversa Welch Xtimate 10u C18 100A, empaquetada AXIA, de 250 x 21,2 mm a 20 grados Celsius. La fase móvil consistió en una mezcla de solvente ácido fórmico al 0,1 % en agua y ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo. Se utilizó un gradiente constante de fase móvil acuosa al 70 %/orgánica al 30 % a acuosa al 30 %/orgánica al 70 % en el transcurso de 15 minutos. El caudal fue constante a 30 ml/min. Alternativamente, equipado con Columna: Welch Xtimate 10u C18 21,2*250mm, 10 μm ; La fase móvil consistió

en una mezcla de solvente Agua (10 mmol/L $\text{NH}_4\text{HCO}_3 + 0,05\% \text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) y acetonitrilo. Se utilizó un gradiente constante de fase móvil acuosa al 70 %/orgánica al 30 % a acuosa al 30 %/orgánica al 70 % en el transcurso de 15 minutos. El caudal fue constante a 30 ml/min.

5 Cromatografía en gel de sílice: La cromatografía en gel de sílice se realizó en una unidad Biotage® Isolera One o una unidad Biotage® Isolera Prime.

10 NMR de protones: los espectros de ^1H NMR se obtuvieron con un instrumento de NMR Bruker AVANCE III de 400 MHz, 400 MHz (tiempo de adquisición = 3,16 segundos con un retraso de 1 segundo; 8 a 32 exploraciones) o un instrumento de NMR Bruker AVANCE III de 400 MHz, 400 MHz (adquisición tiempo = 3,98 segundos con un retraso de 1 segundo; 8 a 32 escaneos) o un instrumento de NMR Bruker AVANCE III 500 MHz, 500 MHz (tiempo de adquisición = 3,17 segundos con un retraso de 1 segundo; 8 a 32 escaneos). A menos que se indique lo contrario, todos los protones se informaron en el disolvente DMSO- d_6 como partes por millón (ppm) con respecto al DMSO residual (2,50 ppm).

SFC: Sistema de preparación de aguas (SFC80, SFC150, SFC200, SFC350).

15 HPLC quiral: Gilson 281 (proveedor: GILSON).

Un experto en la materia reconocerá que son posibles las modificaciones del gradiente, la longitud de la columna y el caudal y que algunas condiciones pueden ser más adecuadas para la caracterización de compuestos que otras, dependiendo de las especies químicas que se analicen.

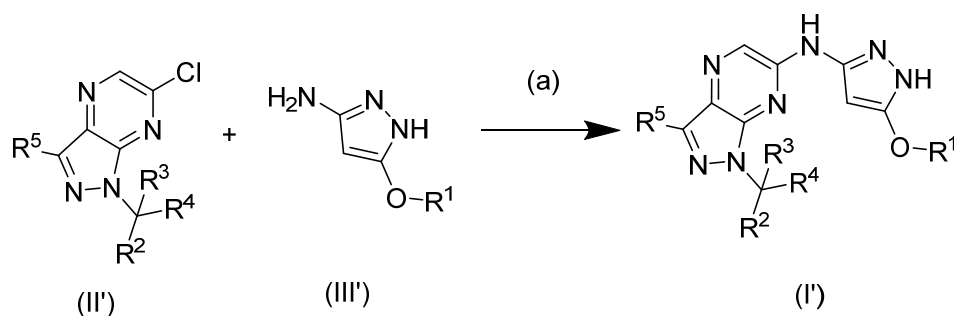
20 Los siguientes códigos se refieren a las condiciones de HPLC preparativa utilizadas como se indica en las secciones Ejemplos preferidos y Preparación. Se optimizaron los gradientes individuales para cada compuesto según fuera apropiado.

Código de Prep-HPLC	Condiciones
HPLC-1	Xtimate 150A, 21,2 x 250 mm, 10 mm; 15-95 % MeCN/ H_2O (0,1 % NH_4HCO_3)
HPLC-2	Xtimate 150A, 21,2 x 250 mm, 10 mm; 15-95 % MeCN/ H_2O (0,1

	% NH ₄ HCO ₃ + NH ₄ OH)
HPLC-3	Xtimate 150A, 21,2 x 250 mm, 10 mm; 15-95 % MeCN/H ₂ O (10 mM NH ₄ HCO ₃)
HPLC-4	Xtimate 150A, 21,2 x 250 mm, 10 mm; 15-95 % MeCN/H ₂ O (10 mM NH ₄ HCO ₃ + NH ₄ OH)
HPLC-5	Xtimate 150A, 21,2 x 250 mm, 10 mm; 15-95 % MeCN/H ₂ O (0,1% HCO ₂ H)

Esquemas Generales

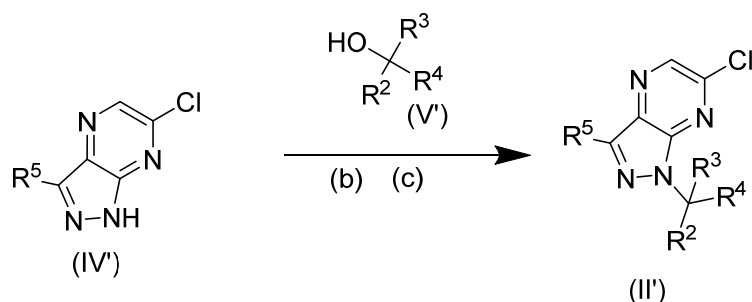
De acuerdo con un primer proceso, los compuestos de Fórmula (I') pueden prepararse a partir de los compuestos de Fórmulas (II') y (III'), como se ilustra en el Esquema 1.



5 Esquema 1

El compuesto de Fórmula (I') se puede preparar a partir de los compuestos de Fórmulas (II') y (III') según el paso de proceso (a) un acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig. Las condiciones típicas comprenden la reacción de la amina de fórmula (III') con el cloruro de fórmula (II') en presencia de una base inorgánica adecuada, un catalizador adecuado en un disolvente adecuado a temperatura elevada. Las condiciones preferidas comprenden la reacción de los compuestos de Fórmulas (II') y (III') en presencia de BrettPhos Pd G3, tBuBrettPhos Pd G3, BrettPhos Pd G4, tBuBrettPhos Pd G4, t-BuXphos Pd G3, tBuXPhos Pd G4 o Xantphos Pd G3 o Pd₂(dba)₃/tBuXPhos en presencia de una base adecuada como Cs₂CO₃, K₂CO₃, K₃PO₄ o KOAc en un disolvente adecuado como dioxano, tolueno, t-AmOH, NMP o DMF, entre 90°C y 130°C.

De acuerdo con un segundo proceso, el compuesto de Fórmula (II') se puede preparar a partir de los compuestos de Fórmulas (IV') y (V'), como se ilustra en el Esquema 2.



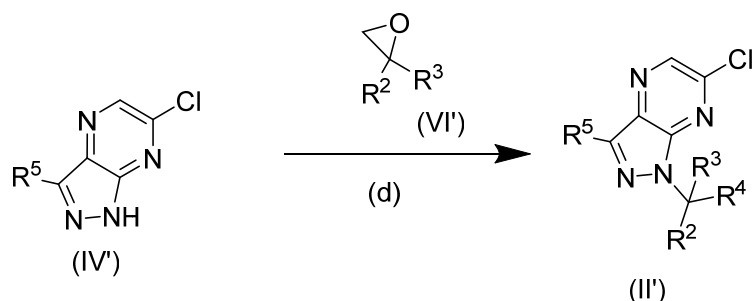
Esquema 2

- 5 El compuesto de fórmula (II'), donde al menos uno de R³ o R⁴ es H, se puede preparar a partir de los compuestos de fórmulas (IV') y (V') según el paso de proceso (b) una reacción de Mitsunobu. Las condiciones típicas comprenden la reacción del compuesto de fórmula (IV') con el alcohol de fórmula (V') en presencia de un azodicarboxilato adecuado, como DIAD o DEAD, en presencia de PPh₃, en un disolvente adecuado como THF o tolueno. entre 0 °C y
- 10 80 °C.

Alternativamente, en donde tanto R³ como R⁴ no son H, el compuesto de Fórmula (II') se puede preparar a partir de los compuestos de Fórmulas (IV') y (V') según el paso de proceso (c), una reacción de alquilación. Las condiciones típicas comprenden la reacción de los compuestos de fórmulas (IV') y (V') en presencia de un catalizador ácido, como TfOH, en

15 un disolvente aprótico polar adecuado, como DCM entre 0 °C y rt.

De acuerdo con un tercer proceso, el compuesto de Fórmula (II') se puede preparar a partir de los compuestos de Fórmulas (IV') y (VI'), como se ilustra en el Esquema 3.



Esquema 3

El compuesto de Fórmula (II') se puede preparar a partir de los compuestos de Fórmulas (IV') y (VI') mediante el paso de proceso (d), una reacción de apertura de epóxido. Las condiciones típicas comprenden la reacción de los compuestos de fórmulas (IV') y (VI') en presencia de una base inorgánica adecuada, como K₂CO₃, en un disolvente aprótico polar adecuado, como MeCN entre rt y temperatura elevada, como 90°C.

Los compuestos de fórmulas (II'), (IV'), (V') y (VI') están disponibles comercialmente o pueden prepararse por analogía con los métodos conocidos en la literatura, o los métodos descritos en la sección Experimental a continuación.

Los compuestos de Fórmulas (I'), (II') y (IV') pueden convertirse en compuestos alternativos de Fórmulas (I'), (II') y (IV') mediante transformaciones químicas estándar, conocidas por los expertos en la técnica. Los ejemplos de estas transformaciones incluyen, pero no se limitan a:

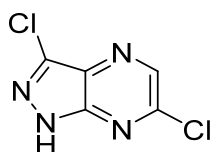
Reducción de una cetona a alcohol secundario usando NaBH₄, fluoración usando selectflor o DAST, cloración usando NCS en conjunto con HBF₄, transformación de yoduros de arilo a cetonas usando metodología Stille o transformación de un grupo yodo a nitrilo usando CuCN.

Los expertos en la técnica apreciarán que puede ser necesario utilizar una estrategia de grupo protector adecuada para la preparación de compuestos de fórmula (I'). Los grupos protectores típicos pueden comprender carbamato y preferiblemente Boc para la protección de aminas, incluidos los pirazoles, o un grupo TIPS o bencilo para la protección de un alcohol primario o secundario.

Se apreciará además que puede ser necesario o deseable llevar a cabo las transformaciones en un orden diferente al descrito en los esquemas, o modificar una o más de las transformaciones, para proporcionar el compuesto deseado de la invención.

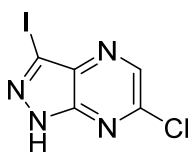
Preparaciones

Preparación 1. 3,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina



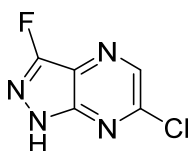
Se añadió BF_4 (852 mg, 9,71 mmol) seguido de NCS (864 mg, 6,47 mmol) a una suspensión de 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (500 mg, 6,47 mmol) en MeCN (12 ml) y la reacción se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla enfriada se concentró al vacío y se añadió NaOH 1 M (9,5 ml) para neutralizar la solución. La suspensión resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título, 596 mg, como un sólido de color amarillo pálido. LCMS m/z = 191 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación 2. 6-cloro-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina



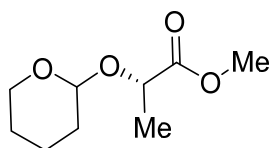
Se añadieron HBF_4 (1,704 g, 194 mmol) y 1-yodopirrolidin-2,5-diona (2,91 g, 12,9 mmol) a una solución de 6-cloro-1H-pirazol[3,4-b]pirazina (1,0 g, 6,47 mmol) en MeCN y la reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La reacción enfriada se concentró al vacío, el residuo se diluyó con agua, luego se añadió NaOH (2,5 ml) y tiosulfato de sodio hasta que el color rojizo se volvió amarillo pálido de forma constante. La mezcla se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título, 1,71 g, 94 % de rendimiento. LCMS m/z = 281 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación 3. 6-cloro-3-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina



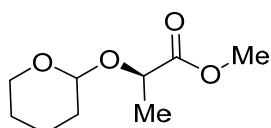
Una mezcla de 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (500 mg, 3,23 mmol) y Selectfluor (2,28 g, 6,46 mmol) en MeCN (8 ml) y agua (2 ml) se agitó a 100 °C en un tubo sellado durante 15 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/PE (1/1) para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 22 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 173 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación 4. (2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propanoato de metilo



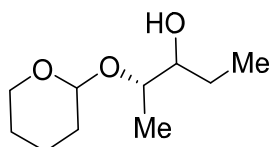
Una mezcla de (S)-2-hidroxiopropanoato de metilo (10,0 g, 96,1 mmol), 3,4-dihidro-2H-pirano (8,08 g, 96,1 mmol) y TsOH (1,65 g, 9,61 mmol) en DCM (100 ml) se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/PE (1/30) para dar el compuesto del título (9,70 g, 53 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

Preparación 5. (2R)-2-((tetrahydro-2H-piran-2-yl)oxy)propanoato de metilo



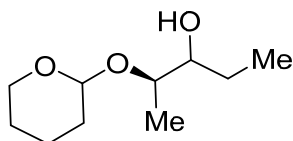
El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo, 97,7 g, 53 % a partir de (R)-2-hidroxiopropanoato de metilo, siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 4.

Preparación 6. (2S)-2-((tetrahydro-2H-piran-2-yl)oxy)pentan-3-ol



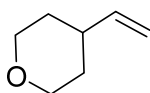
Se añadió gota a gota DIBAL-H (1,5 M/tolueno, 2,8 ml, 4,2 mmol) a -78 °C en N₂ y la mezcla se agitó a -70 °C durante 30 min a una mezcla de (2S)-2-((tetrahydro-2H-piran-2-yl)oxy)propanoate de metilo (Preparación 4, 700 mg, 3,72 mmol) en tolueno (30 ml). Se añadió bromuro de etilmagnesio (1,0 M en THF, 6,0 ml, 6,0 mmol), la reacción se agitó a -70 °C durante 20 min y se calentó lentamente a rt. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y se añadió HCl acuoso (10 %) hasta que se disolvió todo el precipitado. La fase acuosa se extrajo con THF/tolueno y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, NaOH acuoso (1M) y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/PE (1/5) para dar el compuesto del título (600 mg, 85 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

Preparación 7. (2R)-2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)pentan-3-ol



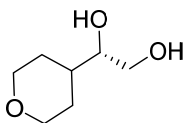
El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo, 600 mg, 85 %, a partir de (2R)-2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)propanoato de metilo (Preparación 5), siguiendo el
5 procedimiento descrito en la Preparación 7.

Preparación 8. 4-viniltetrahydro-2H-pirano



A una mezcla de hidruro de sodio (2,08 g, 52,5 mmol) en THF (25 ml) se añadió bromuro de metiltrifenilfosfano (18,70 g, 52,5 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante
10 2 h. Después de enfriar a rt, se añadió oxano-4-carbaldehído (5,00 g, 43,8 mmol) y la reacción se agitó a rt durante 15 h. La reacción se diluyó con éter y se lavó con NaHCO₃ ac. y salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/PE (1/5) para dar el compuesto del título (0,9 g, 18 % de rendimiento) como un aceite incoloro. 1H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm
15 5,83-5,75 (m, 1H), 5,02-4,93 (m, 2H), 3,85-3,82 (m, 2H), 3,34-3,29 (m, 2H), 2,19-2,14 (m, 1H), 1,32-1,24 (m, 4H).

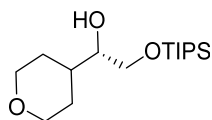
Preparación 9. (S)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etano-1,2-diol



A una mezcla de AD-mix-alpha (12,7 g, 16 mmol) en t-BuOH:H₂O 1:1 (150 mL) se le
20 añadió 4-viniltetrahydro-2H-pirano (Preparación 8, 0,9 g, 8 mmol) a 0 °C y la solución se dejó calentar a rt. La reacción se cubrió con papel de aluminio para excluir la luz y luego se agitó a temperatura ambiente durante dos días. La mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió sulfito de sodio (15 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió EtOAc, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x) y DCM:MeOH 10:1. Las capas
25 orgánicas combinadas se secaron y evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del

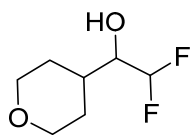
título (0,6 g, 51 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS $m/z = 147 [M+H]^+$.

Preparación 10. (S)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2-((triisopropilsilil)oxi)etano-1-ol



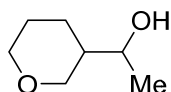
A una mezcla de (1S)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etano-1,2-diol (Preparación 9, 600
5 mg, 4,10 mmol) y 1H-imidazol (830 mg, 12,2 mmol) en DCM (6 ml) se añadió clorotris(propan-
2-il)silano (790 mg, 4,10 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó a rt durante 15 h. La mezcla de
reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se evaporó al vacío y el
residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con
EtOAc/PE (1/5) para dar el compuesto del título (0,7 g, 56 % de rendimiento) como un aceite
10 amarillo. LCMS $m/z = 303 [M+H]^+$.

Preparación 11. 2,2-difluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etano-1-ol



Una mezcla de tetrahydro-2H-piran-4-carbaldehído (500 mg, 4,38 mmol),
(difluorometil)trimetilsilano (543 mg, 4,38 mmol) y CsF (1,99 g, 13,14 mmol) en DMF (5 ml) se
15 agitó durante la noche. Se añadió TBAF (5 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura
ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa
orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró
al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo
con EtOAc/PE (1/4) para dar el compuesto del título (230 mg, 31 % de rendimiento). LCMS
20 $m/z = 167 [M+H]^+$.

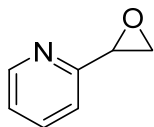
Preparación 12. 1-(tetrahydro-2H-piran-3-il)etano-1-ol



A una solución de tetrahydro-2H-piran-3-carbaldehído (500 mg, 4,38 mmol) en THF (20
mL) se añadió MeMgBr (1 M en THF, 4,4 mL, 4,4 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó durante
25 30 min a esta temperatura y luego se dejó calentar a rt y se agitó durante 2 h más. La mezcla

resultante se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título crudo que se usó directamente en el siguiente paso.

Preparación 13. 2-(oxiran-2-il)piridina

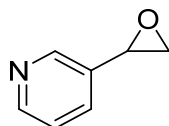


5

A una solución de H₂O (25 mL) y dioxano (90 mL) se le añadió 2-etenilpiridina (14 g, 133 mmol) y AcOH (7,98 g, 133 mmol), luego 1-bromopirrolidin-2,5-diona (Se añadieron lentamente 25,9 g, 146 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió Na₂CO₃ (42,2 g, 399 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se concentró al vacío hasta aproximadamente 20 ml y luego se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/PE (1/2) para dar el compuesto del título (14 g, 87 %) como un aceite amarillo. LCMS m/z = 122 [M+H]⁺.

10

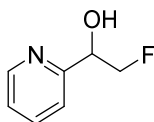
Preparación 14. 3-(oxiran-2-il)piridina



15

El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo, 4 g, 35 % de rendimiento, a partir de 3-etenilpiridina, siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 13. LCMS m/z = 122 [M+H]⁺.

Preparación 15. 2-fluoro-1-(piridin-2-il)etano-1-ol

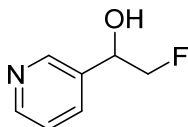


20

Una mezcla de 2-(oxiran-2-il)piridina (Preparación 13, 8 g, 66,0 mmol) y TBAF/THF 1 M (120 ml) se calentó a reflujo durante 1 día. La reacción enfriada se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se concentró al vacío hasta aproximadamente 20 ml y luego se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/PE (1/3) para dar el compuesto del título (1 g, rendimiento 11 %) como un aceite amarillo. LCMS

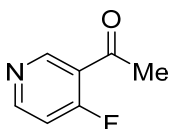
m/z = 142 [M+H]⁺.

Preparación 16. 2-fluoro-1-(piridin-3-il)etano-1-ol



5 El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo, 120 mg, 3 % de rendimiento a partir de 3-(oxiran-2-il)piridina (Preparación 14), siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 15. LCMS m/z = 142 [M+H]⁺.

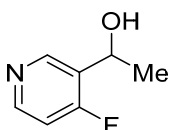
Preparación 17. 1-(4-fluoropiridin-3-il)etano-1-ona



10 Parte 1. A una solución de ácido 4-fluoropiridin-3-carboxílico (300 mg, 2,12 mmol), clorhidrato de metoxi(metil)amina (310 mg, 3,18 mmol) y DIPEA (548 mg, 4,24 mmol) en DMF (5 mL) se añadió HATU (965 mg, 2,54 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/PE (1/1) para dar 4-fluoro-N-metoxi-N-metilnicotinamida (250 mg, 64 % de rendimiento) como un sólido amarillo.-

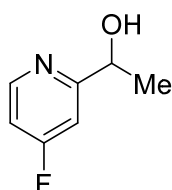
15 Parte 2. A una mezcla de 4-fluoro-N-metoxi-N-metilpiridin-3-carboxamida (Parte 1, 200 mg, 1,08 mmol) en THF (5 mL) se le añadió MeMgBr (2 M en THF, 2,2 mL, 4,4 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó a rt durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/PE (1/1) para dar
20 el compuesto del título (150 mg, 80 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS m/z = 140 [M+H]⁺.

Preparación 18. 1-(4-fluoropiridin-3-il)etan-1-ol



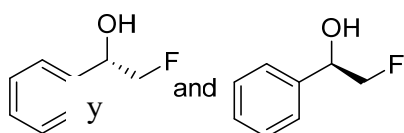
A una mezcla de 1-(4-fluoropiridin-3-il)etan-1-ona (Preparación 17, 150 mg, 1,07 mmol) en MeOH (4 ml) se le añadió NaBH₄ (162 mg, 4,28 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/PE (2/1) para dar el compuesto del título (100 mg, 66 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS m/z = 142 [M+H]⁺.

Preparación 19. 1-(4-fluoropiridin-2-il)etan-1-ol



A una solución de 4-fluoropiridin-2-carbaldehído (2,5 g, 19,9 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C, se añadió MeMgBr (2 M en THF, 15 ml, 30 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/PE (2/1) para dar el compuesto del título (1,7 g, 64 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS m/z = 142 [M+H]⁺.

Preparación 20 y 21. (S)-2-fluoro-1-feniletano-1-ol y (R)-2-fluoro-1-feniletano-1-ol



Una mezcla de estireno (10,0 g, 96,01 mmol) y reactivo selectfluor (51,0 g, 144,02 mmol) en MeCN/H₂O (100 ml/50 ml) se calentó a 90 °C durante la noche en N₂. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/PE (1/20~1/5) para dar 2-fluoro-1-feniletan-1-ol (2,50 g, 73 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,40-7,25(m, 5H), 5,72 (d, 1H), 4,86-4,80 (m, 1H), 4,50-4,01 (m, 2H).

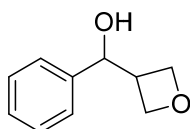
Esto se purificó adicionalmente mediante SFC utilizando una columna OD-H 20 x 250 mm, 10 μm (Daicel), fase móvil: CO₂/MeOH (0,2 % MeOH/NH₃) = 85/15 a 70 g/min para

proporcionar:

Enantiómero 1: (S)-2-fluoro-1-feniletano-1-ol o (R)-2-fluoro-1-feniletano-1-ol, 300 mg.-

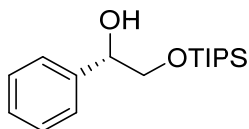
Enantiómero 2: (R)-2-fluoro-1-feniletano-1-ol o (S)-2-fluoro-1-feniletano-1-ol (300 mg).

5 Preparación 22. oxetan-3-il(fenil)metanol



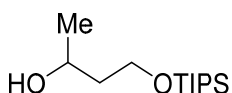
A una solución de oxetano-3-carbaldehído (500 mg, 5,80 mmol) en THF (10 mL) se le añadió fenil litio (13 mL, 17,4 mmol) lentamente a -78 °C bajo N₂ y la reacción se agitó a -78 °C durante 30 min. y otras 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,2 g, crudo).

Preparación 23. (S)-1-fenil-2-((triisopropilsilil)oxi)etano-1-ol



A una mezcla de (S)-1-feniletano-1,2-diol (1,50 g, 10,8 mmol) y 1H-imidazol (2,20 g, 32,5 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió gota a gota clortriisopropilsilano (2,09 g, 10,8 mmol) a 25 °C, y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se lavó con DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/PE (1/30) para dar el compuesto del título (900 mg, 28 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

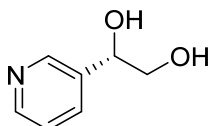
20 Preparación 24. 4-((triisopropilsilil)oxi)butan-2-ol



A una mezcla de butano-1,3-diol (2 g, 22,1 mmol) y 1H-imidazol (4,51 g, 66,3 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió clortris(propan-2-il)silano (4,26 g, 22,1 mmol) a 0 °C, y la

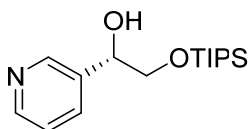
reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/PE (1/5) para dar el compuesto del título (2g, 37 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS m/z = 247 [M+H]⁺.

Preparación 25. (S)-1-(piridin-3-il)etano-1,2-diol



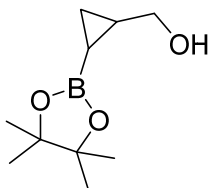
El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo, 700 mg, 38% de rendimiento, a partir de 3-vinilpiridina siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 9. LCMS m/z = 140 [M+H]⁺.

Preparación 26. (S)-1-(piridin-3-il)-2-((triisopropilsilil)oxi)etano-1-ol



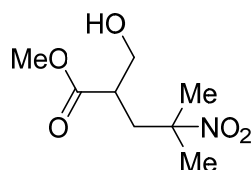
El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo, 700 mg, 47 % de rendimiento, a partir de (1S)-1-(piridin-3-il)etano-1,2-diol (Preparación 25), siguiendo el método descrito en la Preparación 23. LCMS m/z = 296 [M+H]⁺.

Preparación 27. (2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopropil)metanol



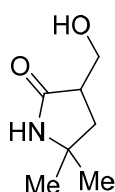
A una solución de 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopropano-1-carboxilato de etilo (300 mg, 1,24 mmol) en THF (20 ml) se añadió LiAlH₄ (150 mg, 3,72 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con Na₂SO₄·10H₂O, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (206 mg, crudo) como un aceite amarillo que se usó directamente en el siguiente paso.

Preparación 28. 2-(hidroximetil)-4-metil-4-nitropentanoato de metilo



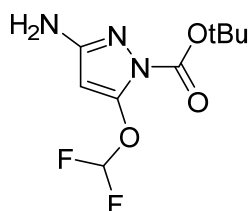
A una solución de 2-nitropropano (917 mg, 10,3 mmol) en THF (8 ml) se le añadió DBU (131 mg, 0,861 mmol). Después de agitar a 65 °C durante 10 min, se añadió gota a gota 2-(hidroximetil)prop-2-enoato de metilo (1 g, 8,61 mmol). Se agitó la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h, después a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/PE (1/4) para brindar el compuesto del título (900 mg, 51 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

10 Preparación 29. 3-(hidroximetil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona



A una solución de 2-(hidroximetil)-4-metil-4-nitropentanoato de metilo (Preparación 28, 350 mg, 1,70 mmol) en EtOH (5 ml) se le añadió Raney Ni (100 mg) y la reacción se agitó a 25 °C bajo 2 bar de H₂ durante 16 h. La reacción se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (200 mg, 82 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z =144 [M+H]⁺.

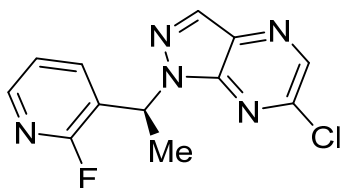
Preparación 30. 3-amino-5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-amina (24 g, 64,39 mmol, 40 % de pureza) en DCM (200 mL), se añadió KOH (4,5 M, 114,47 ml) y Boc₂O (28,10 g, 128,77 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (40

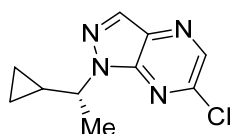
mL x 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL x3), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO 0~13 % EtOAc/PE) para dar el compuesto del título (5 g, 31,16 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,52 - 7,11 (m, 1H), 6,66 (br s, 2H), 5,12 (s, 1H), 1,52 - 1,61 (m, 9H).

Preparación 31. (S)-6-cloro-1-(1-(2-fluoropiridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina



Una mezcla de 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (400 mg, 2,59 mmol), (R)-1-(2-fluoropiridin-3-il)etan-1-ol (438 mg, 3,11 mmol) y PPh₃ (815 mg, 2,59 mmol) en THF (8 ml) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota DIAD (628 mg, 3,11 mmol) y la reacción se dejó calentar lentamente hasta rt y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se cargó previamente sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía Isco (0 a 60 % de EtOAc/Hex) para dar un aceite incoloro. Este se purificó adicionalmente mediante Isco de fase inversa (0 a 100 % MeCN/0,1 % TFA ac.). El producto se neutralizó usando NaHCO₃ y se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro, 320 mg, 44,6 % de rendimiento. LCMS m/z = 278 [M+H]⁺.

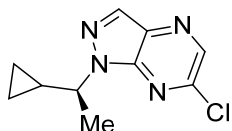
Preparación 32. (R)-6-cloro-1-(1-ciclopropiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina



Una mezcla de 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (300 mg, 1,94 mmol), (S)-1-ciclopropiletano-1-ol (167 mg, 1,94 mmol) y PPh₃ (611 mg, 2,329 mmol) en THF se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota DIAD (471 mg, 2,329 mmol) y la reacción se dejó calentar lentamente hasta rt. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se cargó previamente sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía Isco (0 a 60 % de EtOAc/Hex) para dar un aceite incoloro. Este se purificó adicionalmente mediante Isco de fase inversa (0 a 100 % MeCN/0,1 % TFA ac.) para proporcionar el compuesto del título como un aceite

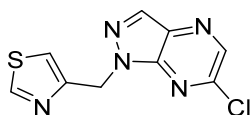
incoloro, 70 mg.

Preparación 33. (S)-6-cloro-1-(1-ciclopropiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina



El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro, 152 mg, 35,2 % de
5 rendimiento, a partir de 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina y (R)-1-ciclopropiletano-1-ol, siguiendo un procedimiento similar. a lo descrito en la Preparación 32. ¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ: 8,51 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 4,22 (p, 1H), 1,71 (dd, 3H), 0,70 (p, 1H), 0,41 (t, 2H), 0,35 (t, 2H).

Preparación 34. 4-((6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)tiazol

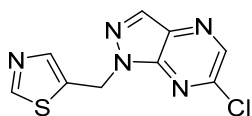


10

El compuesto del título se obtuvo, 242 mg, 49,5% de rendimiento, como un aceite incoloro que solidificó al reposar, a partir de 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina y tiazol-4-ilmetanol, siguiendo un procedimiento similar al lo descrito en la Preparación 32. LCMS m/z = 252, 253 [M+H]⁺.

15

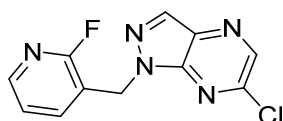
Preparación 35. 5-((6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)tiazol



El compuesto del título se obtuvo, 243 mg, 49,5% de rendimiento, como un sólido blanco, a partir de 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina y tiazol-5-ilmetanol, siguiendo un procedimiento similar al lo descrito en la Preparación 32. LCMS m/z = 252, 253 [M+H]⁺.

20

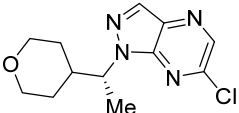
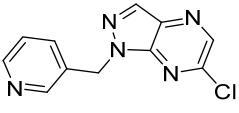
Preparación 36. 6-cloro-1-((2-fluoropiridin-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina

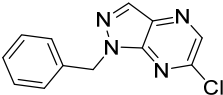
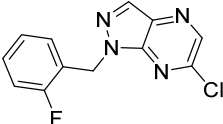
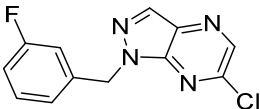


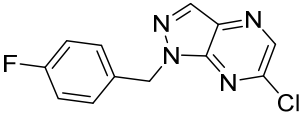
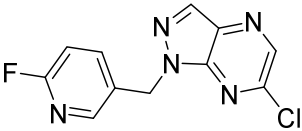
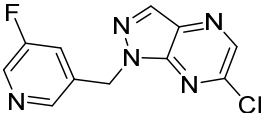
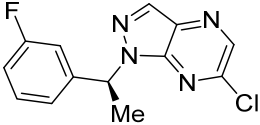
Una mezcla de 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (200 mg, 1,294 mmol), (2-fluoropiridin-3-il)metanol (197 mg, 1,553 mmol) y PPh₃ (407 mg, 1,553 mmol) en THF (5 ml) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota DIAD (314 mg, 1,553 mmol) y la reacción se dejó calentar lentamente hasta rt. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se cargó previamente sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía Isco (0 a 100 % EtOAc/Hex) para dar el compuesto del título, como un aceite incoloro, 216 mg, 63,5 % de rendimiento, que solidificó al reposar. LCMS m/z = 264 [M+H]⁺.

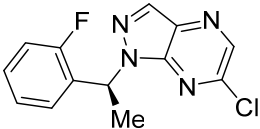
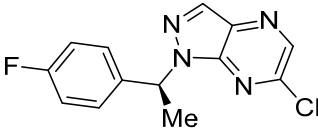
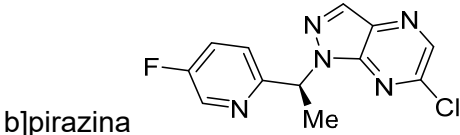
Preparativos 37-57

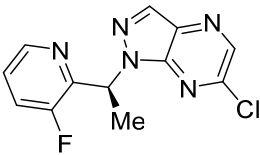
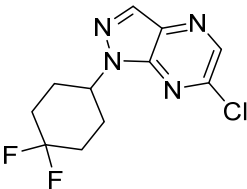
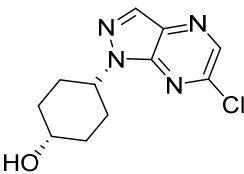
Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir de 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina y el alcohol apropiado, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 36.

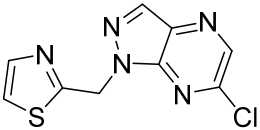
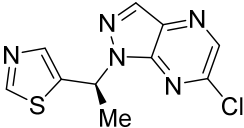
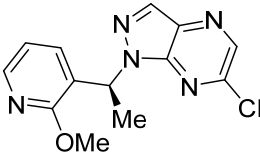
Preparación Nº	Nombre/Estructura/Alcohol/Datos
37	(R)-6-cloro-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (S)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etano-1-ol 250 mg, 83 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 267 [M+H]⁺
38	6-cloro-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: piridin-3-metanol 153 mg, 38,5 % de rendimiento, aceite incoloro que solidificó

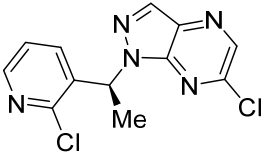
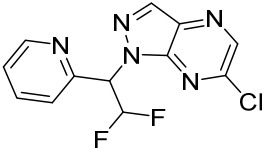
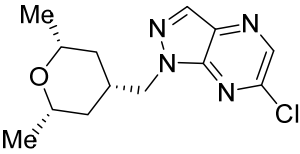
	al reposar. LCMS m/z = 247 [M+H] ⁺
39	1-bencil-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: alcohol bencílico 201 mg, 50,8 % de rendimiento, como un aceite incoloro que solidificó al reposar. LCMS m/z = 245 [M+H]⁺
40	6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (2-fluorofenil)metanol 243 mg, 71,5 % de rendimiento, como un aceite incoloro que solidificó al reposar. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,24 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 7,24 – 7,10 (m, 3H), 5,80 (s, 2H).
41	6-cloro-1-(3-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (3-fluorofenil)metanol 193 mg, 56,8 % de rendimiento, como un aceite incoloro. LCMS m/z = 263, 264 [M+H]⁺

42	6-cloro-1-(4-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (4-fluorofenil)metanol 243 mg, 71,5 % de rendimiento, como un aceite incoloro. LCMS m/z = 263, 264 [M+H]⁺
43	6-cloro-1-((6-fluoropiridin-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (6-fluoropiridin-3-il)metanol 170 mg, 49,8 % de rendimiento, aceite incoloro que solidificó al reposar. LCMS m/z = 264 [M+H]⁺
44	6-cloro-1-((5-fluoropiridin-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (5-fluoropiridin-3-il)metanol 179 mg, 52,5 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 265 [M+H]⁺
45	(S)-6-cloro-1-(1-(3-fluorofenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina 

	Alcohol: (R)-1-(3-fluorofenil)etano-1-ol 216 mg, 60,3% de rendimiento como aceite de color amarillo pálido. LCMS m/z = 277, 278 [M+H]⁺
46	(S)-6-cloro-1-(1-(2-fluorofenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (R)-1-(2-fluorofenil)etano-1-ol 188 mg, 35 % de rendimiento, aceite amarillo pálido. LCMS m/z = 277 [M+H]⁺
47	(S)-6-cloro-1-(1-(4-fluorofenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (R)-1-(4-fluorofenil)etan-1-ol 276 mg, 51,4% de rendimiento, aceite amarillo pálido. ¹H NMR (500 Hz, CDCl₃) δ: 8,52 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,44 (dd, 2H), 7,00 (dd, 2H), 6,16 (q, 1H), 2,00 (d, 3H).
48	(S)-6-cloro-1-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (R)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etano-1-ol 481 mg, 66,9 % de rendimiento como un aceite viscoso incoloro. LCMS m/z = 278, 279 [M+H]⁺

49	 (S)-6-cloro-1-(1-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina Alcohol: (R)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etan-1-ol 481 mg, 66,9 % de rendimiento como un aceite viscoso incoloro. LCMS m/z = 278, 279 [M+H]⁺
50	6-cloro-1-(4,4-difluorociclohexil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: 4,4-difluorociclohexan-1-ol 232 mg, 65,7 % de rendimiento como un sólido blanco. LCMS m/z = 273, 274 [M+H]⁺
51	(1s,4s)-4-(6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)ciclohexan-1-ol  Alcohol: (1r,4r)-ciclohexano-1,4-diol. 95 mg, 19,4 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 253 [M+H]⁺

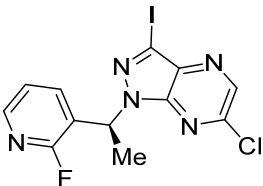
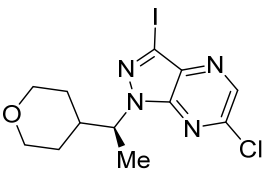
52	2-((6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)tiazol  Alcohol: tiazol-2-ilmetanol 243 mg, 49,7% de rendimiento como aceite viscoso. LCMS m/z = 252, 253 [M+H]⁺
53	 (S)-5-(1-(6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)etil)tiazol Alcohol: (R)-1-(tiazol-5-il)etano-1-ol 379 mg, 55,1 % de rendimiento como un aceite de color amarillo pálido. LCMS m/z = 266 [M+H]⁺
54	(S)-6-cloro-1-(1-(2-metoxipiridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (R)-1-(2-metoxipiridin-3-il)etano-1-ol 437 mg, 58,3 % de rendimiento como un sólido blanco. LCMS m/z = 290 [M+H]⁺
55	(S)-6-cloro-1-(1-(2-cloropiridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina

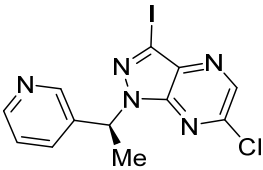
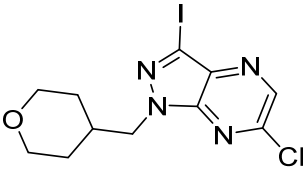
	 Alcohol: (R)-1-(2 cloropiridin-3-il)etano-1-ol 473 mg, 62,1 % de rendimiento como un sólido blanco. LCMS m/z = 296 [M+H]⁺
56	 6-cloro-1-(2,2-difluoro-1-(piridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina Alcohol: 2,2-difluoro-1-(piridin-2-il)etano-1-ol 53 mg, 38 % de rendimiento como un sólido de color amarillo pálido. LCMS m/z = 296, 297 [M+H]⁺
57	6-cloro-1-(((2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: ((2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metanol 793 mg, 87% como aceite viscoso. LCMS m/z = 281 [M+H]⁺

Preparativos 58-61

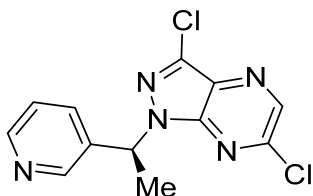
Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir de 6-cloro-3-yodo-1H-

pirazolo[3,4-b]pirazina y el alcohol apropiado, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 36.

Preparación Número	Nombre/Estructura/Alcohol/Datos
58	(S)-6-cloro-1-(1-(2-fluoropiridin-3-il)etil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (R)-1-(2 fluoropiridin-3-il)etano-1-ol 1,08 g, 70,9 % de rendimiento, como un sólido blanco, LCMS m/z = 405 [M+H]⁺
59	(S)-6-cloro-3-yodo-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (R)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etan-1-ol 602 mg, rendimiento del 86 %, como un sólido blanquecino, LCMS m/z = 393 [M+H]⁺
60	(S)-6-cloro-3-yodo-1-(1-(piridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina

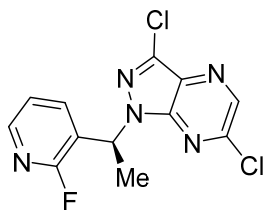
	 Alcohol: (R)-1-(piridin-3-il)etano-1-ol 583 mg, 56,5% de rendimiento, como un sólido blanquecino.
61	6-cloro-3-yodo-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol 1,03 g, 76% de rendimiento como sólido cristalino blanco.

Preparación 62. (S)-3,6-dicloro-1-(1-(piridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina



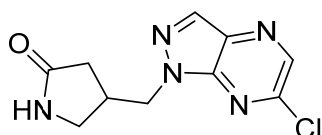
Una mezcla de 3,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (300 mg, 1,587 mmol), (R)-1-(piridin-3-il)etan-1-ol (215 mg, 1,746 mmol) y PPh₃ (500 mg, 1,905 mmol) en THF (8 ml) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota DIAD (385mg, 1,905 mmol) y la reacción se dejó calentar lentamente hasta rt. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se cargó previamente sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía Isco (0 a 40 % de EtOAc/Hex). El producto se purificó adicionalmente mediante Isco (0-60 % EtOAc/DCM) para dar el compuesto del título, como un sólido blanquecino, 230 mg. LCMS m/z = 296 [M+H]⁺.

Preparación 63. (S)-3,6-dicloro-1-(1-(2-fluoropiridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina



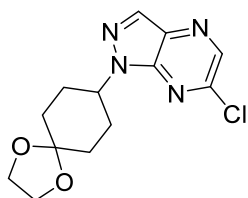
Una mezcla de 3,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (213 mg, 1,127 mmol), (R)-1-(2-fluoropiridin-3-il)etan-1-ol (175 mg, 1,24 mmol) y PPh₃ (355 mg, 1,352 mmol) en THF (8 mL) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota DIAD (273 mg, 1,352 mmol) y la reacción se dejó calentar lentamente hasta rt. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se cargó previamente sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía Isco (0 a 40 % EtOAc/Hex) para dar el compuesto del título como un sólido blanco, 182 mg. LCMS m/z = 314 [M+H]⁺.----

Preparación 64. 4-((6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)pirrolidin-2-ona



A una mezcla de 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (300 mg, 1,94 mmol), 4-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (246 mg, 2,135 mmol) y PPh₃ (611 mg, 2,329 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota DIAD (471 mg, 2,329 mmol) a 0 °C y la reacción se dejó calentar hasta rt. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH/DCM (0 a 5 %) para dar el compuesto del título (152 mg) como un sólido blanquecino. LCMS m/z = 252 [M+H]⁺.

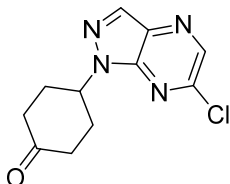
Preparación 65. 6-cloro-1-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina--



Una mezcla de 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (300 mg, 1,94 mmol), 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (368 mg, 2,34 mmol) y PPh₃ (611 mg, 2,34 mmol) en THF (8 ml) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota DIAD (471 mg, 2,34 mmol) y la reacción se dejó calentar lentamente hasta rt. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se cargó previamente sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía Isco (0 a 50 % EtOAc/Hex)

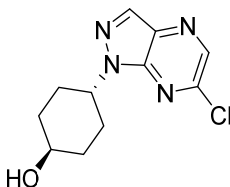
para dar el compuesto del título, como un aceite incoloro, 324 mg que se cristalizó al reposar. LCMS m/z = 295 [M+H]⁺.

Preparación 66. 4-(6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)ciclohexan-1-ona



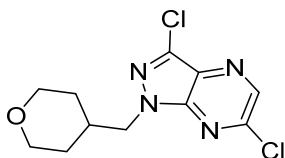
- 5 Se añadió HCl 1 M (2,75 ml) a una solución de 6-cloro-1-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il)-1H-pirazolo[3,4-b] pirazina (Preparación 65, 270 mg, 0,92 mmol) en THF (3 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se calentó a 60 °C durante 1 h, luego se enfrió a rt. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se neutralizó utilizando solución ac. NaHCO₃. La suspensión resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título, 194 mg, 77,3 %, como un sólido blanco. LCMS m/z = 251 [M+H]⁺.
- 10

Preparación 67. (1r,4r)-4-(6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)ciclohexan-1-ol



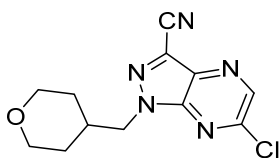
- Se añadió NaBH₄ (36 mg, 0,957 mmol) a una solución enfriada con hielo de 4-(6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)ciclohexan-1-ona (Preparación 66, 160 mg, 0,638 mmol) en MeOH (4 ml) y la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío y se añadió una solución de NH₄Cl sat. ac. y luego agua. La suspensión resultante se agitó durante varios minutos y luego se filtró, se lavó con agua y se secó por succión para dar un sólido blanco, 130 mg. Este se recrystalizó en MeCN para proporcionar el compuesto del título, 90 mg como agujas blancas. LCMS m/z = 253 [M+H]⁺.
- 15
- 20

Preparación 68. 3,6-dicloro-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina



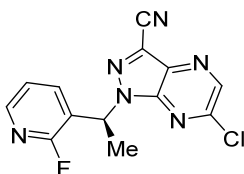
Se añadieron NCS (221 mg, 1,654 mmol) y HBF₄ (218 mg, 2,481 mmol) a una solución de 6-cloro-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazol [3,4-b]pirazina (Preparación 87, 209 mg, 0,827 mmol) en MeCN (2 ml) y la reacción se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla
5 enfriada se concentró al vacío, la suspensión resultante se neutralizó con NaOH 1 M (150 µl), se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto bruto. Este se purificó mediante cromatografía Isco (0 a 25 % de EtOAc/Hex) para dar el compuesto del título, 135 mg, 56,8 %, de un sólido blanco. LCMS m/z = 289 [M+H]⁺.

10 Preparación 69. 6-cloro-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-3-carbonitrilo



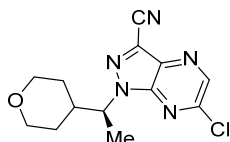
Se añadió CuCN (54 mg, 0,607 mmol) a una solución de 6-cloro-3-yodo-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 61, 209 mg, 0,552 mmol) en
15 DMSO (1,5 ml) y la reacción se calentó a 150 °C durante 1,5 h. La mezcla enfriada se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La mezcla bifásica se filtró a través de Celite® y el filtrado se separó. La capa orgánica se lavó con agua, luego con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía Isco (0 a 40 % de EtOAc/Hex) para dar el compuesto del título, 62 mg, 40,4 %, como un sólido blanco. LCMS m/z = 278 [M+H]⁺.
20

Preparación 70. (S)-6-cloro-1-(1-(2-fluoropiridin-3-il)etil)-1H-pirazol[3,4-b]pirazina-3-carbonitrilo



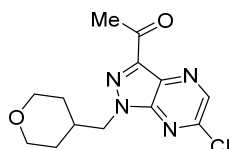
El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, 105 mg, 46,7 % de rendimiento, a partir de (S)-6-cloro-1-(1-(2-fluoropiridin-3-il)etil)-3-yodo-1H-pirazolo [3,4-b]pirazina (Preparación 58), siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 69. LCMS $m/z = 303 [M+H]^+$.

5 Preparación 71. (S)-6-cloro-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-3-carbonitrilo



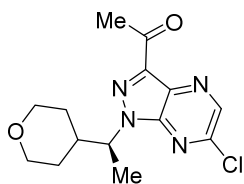
El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, 170 mg, 37,9 % de rendimiento, a partir de (S)-6-cloro-3-yodo-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 59), siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 69. LCMS $m/z = 292 [M+H]^+$.

Preparación 72. 1-(6-cloro-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)etano-1-ona



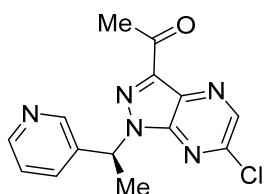
15 Una mezcla de 6-cloro-3-yodo-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 61, 1,0 g, 2,64 mmol), tributil(1-etoxivinil)estannano (1,002 g, 2,77 mmol) y $Pd(PPh_3)Cl_2$ (93 mg, 0,132 mmol) en dioxano (10 ml) se agitó a 90 °C durante la noche. La reacción se enfrió a 60 °C, se añadió HCl 1 M (2,6 ml) y la mezcla se agitó durante 45 min. La mezcla se enfrió a rt, se añadió NaOH 1 M (2,6 ml), la mezcla se diluyó con EtOAc y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía Isco (0 a 100 % de EtOAc/Hex) para dar el compuesto del título, 697 mg, 90 % de rendimiento, como un sólido cristalino de color amarillo pálido. LCMS $m/z = 295 [M+H]^+$.

25 Preparación 73. (S)-1-(6-cloro-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)etano-1-ona



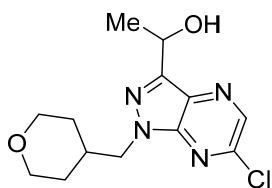
El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, 634 mg, 80 % de rendimiento, a partir de (S)-6-cloro-3-yodo-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H -pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 59), siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 72. LCMS m/z = 309 [M+H]⁺.

Preparación 74. (S)-1-(6-cloro-1-(1-(piridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)etano-1-ona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido cristalino de color amarillo pálido, 697 mg, 88 % de rendimiento, a partir de (S)-6-cloro-3-yodo-1-(1-(piridin-3-il)etil)-1H-pirazolo [3,4-b]pirazina (Preparación 60), siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 72. LCMS m/z = 302 [M+H]⁺.

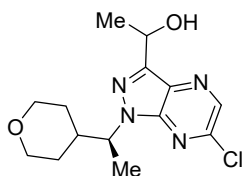
Preparación 75. 1-(6-cloro-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)etano-1-ol



Se añadió NaBH₄ (45 mg, 1,194 mmol) a una solución de 1-(6-cloro-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina -3-il)etano-1-ona (Preparación 72, 352 mg, 1,194 mmol) en MeOH (7 ml) a -40 °C y la reacción se dejó calentar lentamente hasta rt. Se agregó NH₄Cl sat ac. y agua y la mezcla se concentró al vacío. La suspensión acuosa resultante se repartió entre agua y DCM, las capas se separaron y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía Isco (0 a 100 % de EtOAc/Hex) para dar el compuesto del título, 217 mg, 61,2 %, como un sólido

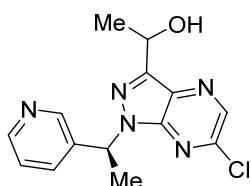
blancuzco. LCMS $m/z = 297 [M+H]^+$.

Preparación 76. 1-(6-cloro-1-((S)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)etan-1-ol



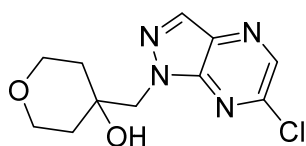
- 5 El compuesto del título se obtuvo como un aceite viscoso incoloro, 412 mg, 81 % de rendimiento, a partir de (S)-1-(6-cloro-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)etano-1-ona (Preparación 73), siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 75.

10 Preparación 77. 1-(6-cloro-1-((S)-1-(piridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)etano-1-ol



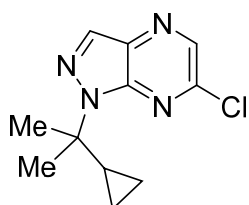
- 15 Se añadió NaBH_4 (45 mg, 1,18 mmol) a una solución de (S)-1-(6-cloro-1-(1-(piridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)etan-1-ona (Preparación 74, 297 mg, 0,98 mmol) disuelta en MeOH (5 ml) y enfriada en un baño de hielo y la reacción agitada durante 20 min. La reacción se inactivó con NH_4Cl ac. sat., luego agua y la mezcla se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), filtraron y evaporaron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía Isco (0 a 5 % de MeOH/DCM) para dar el compuesto del título, 103 mg, 34,4 %, como una espuma de color canela. LCMS $m/z = 304 [M+H]^+$.

20 Preparación 78. 4-((6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)tetrahydro-2H-piran-4-ol



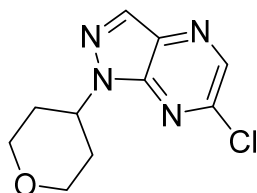
Una mezcla de 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (175 mg, 1,132 mmol), 1,6-dioxaspiro[2,5]octano (155 mg, 1,359 mmol) y K_2CO_3 (313 mg, 2,265 mmol) en MeCN (3 ml) se calentó a 90 °C durante 2 días. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar el producto bruto. Este se purificó mediante cromatografía Isco (0 a 100 % EtOAc/Hex) para dar 4-((6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)tetrahidro-2H-pirano-4 -ol, 33 mg de aceite incoloro que cristalizó al reposar y 4-((6-cloro-2H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)tetrahidro-2H-piran-4-ol, 36 mg de aceite incoloro que cristalizó al reposar. El análisis NOE confirmó las asignaciones estructurales. LCMS m/z = 269, 270 $[M+H]^+$.

10 Preparación 79. 6-cloro-1-(2-ciclopropilpropan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina



A una solución de 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (1,35 g, 8,78 mmol) y 2-ciclopropilpropan-2-ol (440 mg, 4,39 mmol) en DCM (30 ml) se añadió trifluorometanosulfónico ácido (658 mg, 4,39 mmol) gota a gota a 0°C y la reacción se agitó a 0°C durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ sat. ac. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc (9/1) para dar el compuesto del título (320 mg, 31 % de rendimiento) como un aceite incoloro. 1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 1,69 (s, 6H), 1,65-1,58 (m, 1H), 0,42-0,40 (m, 4H).

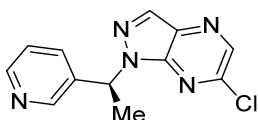
20 Preparación 80. 6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina



A una mezcla de 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (200 mg, 1,29 mmol), tetrahidro-2H-piran-4-ol (197 mg, 1,93 mmol) y PPh_3 (506 mg, 1,93 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota DIAD (390 mg, 1,93 mmol) a 0°C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche en N_2 . La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica

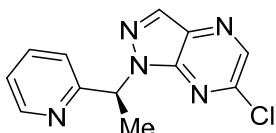
combinada se lavó con agua y salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/PE (1/4) para dar el compuesto del título (150 mg, 49 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 239 [M+H]⁺.

5 Preparación 81. (S)-6-cloro-1-(1-(piridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina



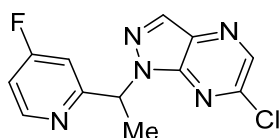
A una mezcla de 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (1,0 g, 6,46 mmol), (R)-1-(piridin-3-il)etan-1-ol (1,19 g, 9,69 mmol) y PPh₃ (2,54 g, 9,69 mmol) en THF (30 ml) se añadió gota a gota DIAD (1,95 g, 9,69 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/PE (1/4) para brindar el compuesto del título (1,5 g, 89 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 260 [M+H]⁺.

15 Preparación 82. (S)-6-cloro-1-(1-(piridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina



A una mezcla de 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (900 mg, 5,82 mmol), (R)-1-(piridin-2-il)etan-1-ol (859 mg, 6,98 mmol) y PPh₃ (2,28 g, 8,73 mmol) en THF (20 ml) se añadió gota a gota DIAD (1,76 g, 8,73 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/PE (15) para dar el compuesto del título (900 mg, 59 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 260 [M+H]⁺.

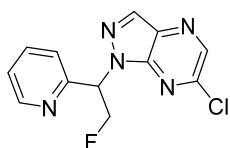
25 Preparación 83. 6-cloro-1-(1-(4-fluoropiridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina



A una mezcla de 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (200 mg, 1,29 mmol), 1-(4-fluoropiridin-2-il)etanol (200 mg, 1,40 mmol) y PPh₃ (510 mg, 1,94 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota DIAD (254 mg, 1,94 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó durante la noche.

- 5 La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/PE (1/10) para brindar el compuesto del título (120 mg, 29 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 278 [M+H]⁺.

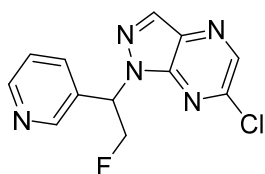
10 Preparación 84. 6-cloro-1-(2-fluoro-1-(piridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina



A una mezcla de 2-fluoro-1-(piridin-2-il)etan-1-ol (Preparación 15, 400 mg, 2,83 mmol), 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (437 mg, 2,83 mmol) y PPh₃ (1,11 g, 4,24 mmol) en THF (10 ml) se añadió lentamente DIAD (857 mg, 4,24 mmol) y la reacción se agitó a rt durante 15

- 15 h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/PE (1/1) para brindar el compuesto del título (400 mg, 51 % de rendimiento). como un aceite incoloro. LCMS m/z = 278 [M+H]⁺.

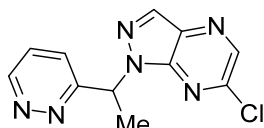
20 Preparación 85. 6-cloro-1-(2-fluoro-1-(piridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina



A una mezcla de 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (120 mg, 0,776 mmol), 2-fluoro-1-(piridin-3-il)etan-1-ol (Preparación 16, 109 mg, 0,776 mmol) y PPh₃ (304 mg, 1,16 mmol) en tolueno (5 ml), se añadió DIAD (234 mg, 1,16 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante 2

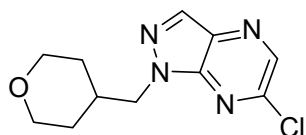
h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/PE (2/1) para brindar el compuesto del título (180 mg, 84 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS m/z = 278 [M+H]⁺.

Preparación 86. 6-cloro-1-(1-(piridazin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina



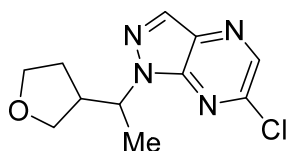
A una mezcla de 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (850 mg, 5,49 mmol), 1-(piridazin-3-il)etan-1-ol (681 mg, 5,49 mmol) y PPh₃ (2,15 g, 8,23 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota DIAD (1,66 g, 8,23 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó a 25 °C durante 18 h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/PE (1/4) para brindar el compuesto del título (550 mg, 38 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 261, 263 [M+H]⁺.

Preparación 87. 6-cloro-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina---



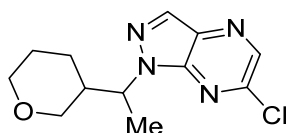
A una mezcla de 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (1,0 g, 6,5 mmol), (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol (1,13 g, 9,75 mmol) y PPh₃ (2,56 g, 9,75 mmol) en THF (30 ml) se añadió DIAD (1,96 g, 9,75 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente en N₂. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/PE (1/3) para brindar el compuesto del título (1,57 g, 95 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 253 [M+H]⁺.

Preparación 88. 6-cloro-1-(1-(tetrahydrofuran-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina



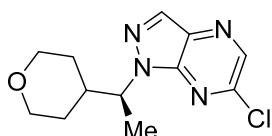
A una mezcla de 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (200 mg, 3,34 mmol), 1-(tetrahydrofuran-3-il)etanol (400 mg, 3,40 mmol) y PPh₃ (1,02 g, 3,88 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota DIAD (508 mg, 3,88 mmol) a 0 °C, y la reacción se agitó a rt durante la noche. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/PE (1/10) para brindar el compuesto del título (240 mg, 29 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 253 [M+H]⁺.

10 Preparación 89. 6-cloro-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina --



A una mezcla de 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (300 mg, 1,94 mmol), PPh₃ (760 mg, 2,90 mmol) y 1-(tetrahydro-2H-piran-3-ilo) Se añadió etan-1-ol (Preparación 12, 377 mg, 2,90 mmol) en THF (8 ml) DIAD (586 mg, 2,90 mmol) a 0°C y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/PE (1/4) para dar el compuesto del título (323 mg, 62 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS m/z = 267 [M+H]⁺.

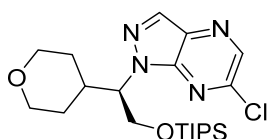
20 Preparación 90. (S)-6-cloro-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina



A una mezcla de 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (250 mg, 1,62 mmol), (R)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etano-1-ol (200 mg, 1,70 mmol) y PPh₃ (636 mg, 2,43 mmol) en THF

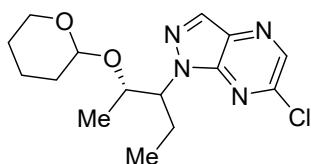
(10 ml) se añadió gota a gota DIAD (422 mg, 2,43 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice EtOAc/PE (1/10) para brindar el compuesto del título (80 mg, 19 % de rendimiento) como sólido amarillo. LCMS m/z = 267 [M+H]⁺.

Preparación 91. (R)-6-cloro-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2-((triisopropilsilil)oxi)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina



A una mezcla de (S)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2-((triisopropilsilil)oxi)etano-1-ol (Preparación 10, 700 mg, 2,31 mmol), se añadió 6-cloro- 1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (357 mg, 2,31 mmol) y PPh₃ (907 mg, 3,46 mmol) en tolueno (5 mL) DIAD (699 mg, 3,46 mmol) a 0 °C y se la reacción se agitó a 80 °C durante 4 h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/PE (1/1) para dar el compuesto del título (700 mg, 69 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS m/z = 439 [M+H]⁺.

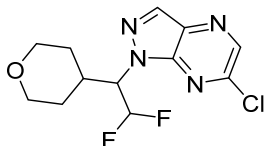
Preparación 92. 6-cloro-1-((2S)-2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)pentan-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina



A una mezcla de 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (400 mg, 2,59 mmol), (2S)-2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)pentan-3 -ol (Preparación 6, 730 mg, 3,88 mmol) y PPh₃ (784 mg, 3,88 mmol) en THF (10 ml) se añadieron gota a gota DIAD (1,02 g, 3,88 mmol) a 0°C y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/PE (1/10) para dar el compuesto del título (180 mg, 21 % de

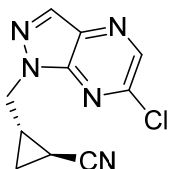
rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $m/z = 241$ $[M-84+H]^+$.

Preparación 93. 6-cloro-1-(2,2-difluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazol[3,4-b]pirazina



- 5 A una mezcla de 2,2-difluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etano-1-ol (Preparación 11, 200 mg, 1,20 mmol), tetrahydro-2H-piran-4-ol (185 mg, 1,20 mmol) y PPh_3 (471 mg, 1,8 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota DIAD (363 mg, 1,8 mmol) a $0^\circ C$ y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío.
- 10 El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/PE (1/4) para dar el compuesto del título (250 mg, 69 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $m/z = 303$ $[M+H]^+$.

Preparación 94. Trans-rac-2-((6-cloro-1H-pirazol[3,4-b]pirazin-1-il)metil)ciclopropano-1-carbonitrilo



15

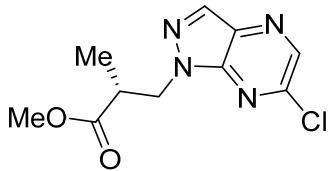
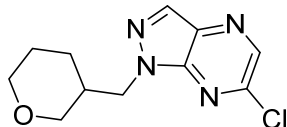
Trans-racemato

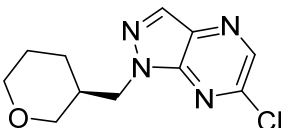
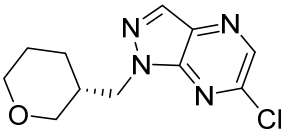
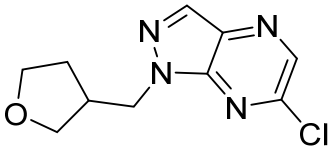
- A una mezcla de 6-cloro-1H-pirazol[3,4-b]pirazina (794 mg, 5,14 mmol), trans-2-(hidroximetil)ciclopropano-1-carbonitrilo (500 mg, 5,14 mmol) y PPh_3 (1,61 g, 6,16 mmol) en tolueno (10 ml) se añadieron gota a gota DIAD (1,24 g, 6,16 mmol) a $0^\circ C$ y la reacción se agitó a $80^\circ C$ durante la noche. Las reacción se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/PE (1/4) para dar el compuesto del título (400 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $m/z = 234$ $[M+H]^+$.
- 20

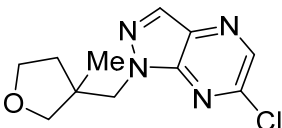
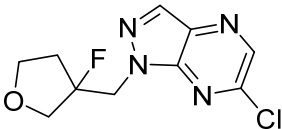
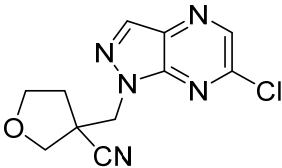
25

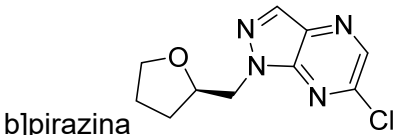
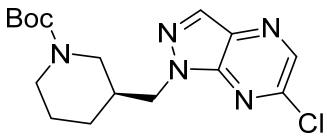
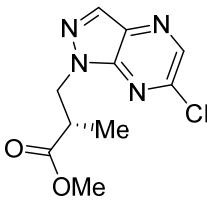
Preparación 95-182

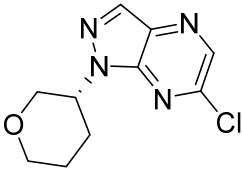
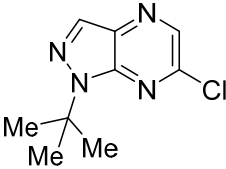
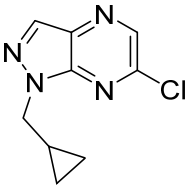
- 5 A una mezcla de 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina, 6-cloro-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina o 6-cloro-3-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 3) (1 equiv.) como se indica en la tabla, se añadió el alcohol apropiado (1,0 a 3,0 equiv.) y PPh₃ (1,5 a 2,0 equiv.) en THF DIAD (1,5 a 2,0 equiv.) gota a gota a 0°C, y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumieron los materiales de partida. La reacción se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/PE para dar los compuestos del título.

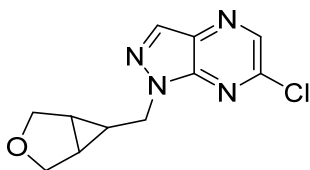
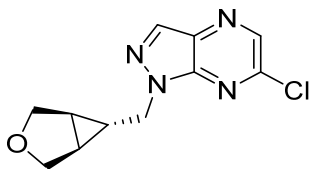
Preparación Nº	Nombre/Estructura/Alcohol/Datos
Uso de 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina	
95	(R)-3-(6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)-2-metilpropanoato de metilo  Alcohol: (R)-3-hidroxi-2-metilpropanoato de metilo 200 mg, 40 % de rendimiento como un sólido blanco. LCMS m/z = 255, 257 [M+H]⁺
96	6-cloro-1-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina 

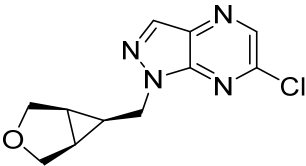
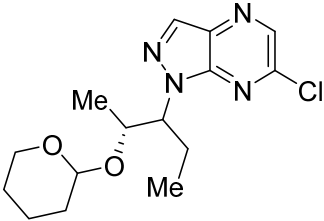
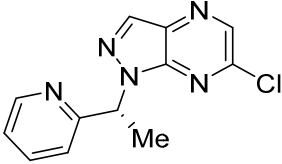
	Alcohol: (tetrahidro-2H-piran-3-il)metanol 1,2 g, 92 % de rendimiento como un sólido blanco. LCMS m/z = 253 [M+H]⁺
97 ^A	(S)-6-cloro-1-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (S)-(tetrahiyro-2H-piran-3-il)metanol 501 mg, 88 % de rendimiento como un sólido amarillo. LCMS m/z = 253 [M+H]⁺
98	(R)-6-cloro-1-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (R)-(tetrahidro-2H-piran-3-il)metanol 320 mg, 65 % de rendimiento como sólido. LCMS m/z = 253 [M+H]⁺
99	6-cloro-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina 

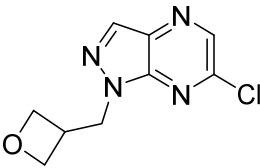
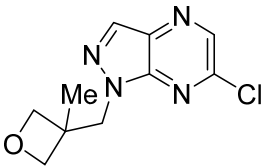
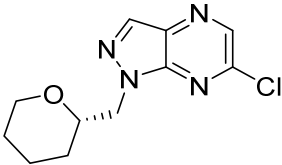
	Alcohol: (tetrahidrofuran-3-il)metanol 1,0 g, 80 % de rendimiento como un sólido blanco. LCMS m/z = 239 [M+H]⁺
100	6-cloro-1-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (3-metiltetrahidrofuran-3-il)metanol 300 mg, 61 % de rendimiento como un sólido blanco. LCMS m/z = 253 [M+H]⁺
101	6-cloro-1-((3-fluorotetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (3-fluorotetrahidrofuran-3-il)metanol 150 mg, 42 % de rendimiento como un sólido blanco. LCMS m/z = 271 [M+H]⁺
102	3-((6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)tetrahidrofuran-3-carbonitrilo 

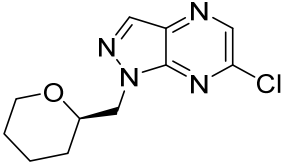
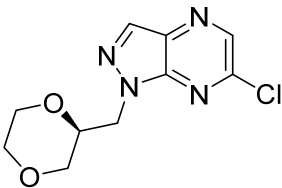
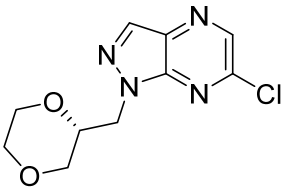
	Alcohol: 3-(hidroximetil)oxolano-3-carbonitrilo 200 mg, 78 % de rendimiento como un sólido blanco. LCMS m/z = 264 [M+H]⁺
103	(R)-6-cloro-1-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (R)-(tetrahidrofuran-2-il)metanol 200 mg, 86 % de rendimiento como un sólido amarillo. LCMS m/z = 239 [M+H]⁺
104	(S)-3-((6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo  Alcohol: (S)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo 300 mg, 52 % de rendimiento, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 352 [M+H]⁺
105	(S)-3-(6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)-2-metilpropanoato de metilo 

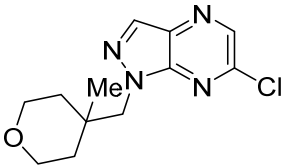
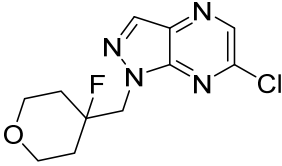
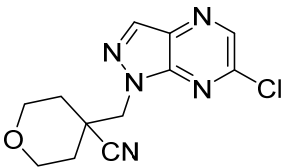
	Alcohol: (S)-3-hidroxi-2-metilpropanoato de metilo 100 mg, 24 % de rendimiento como un sólido amarillo. LCMS m/z = 255 [M+H]⁺
106	(R)-6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (S)-tetrahidro-2H-piran-3-ol 80 mg, 51% de rendimiento como sólido blanco. LCMS m/z = 239 [M+H]⁺
107	1-(terc-butil)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: 2-metilpropan-2-ol 126 mg, 60 % de rendimiento como un sólido amarillo. LCMS m/z = 211 [M+H]⁺
108	6-cloro-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina 

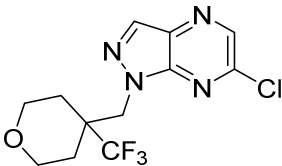
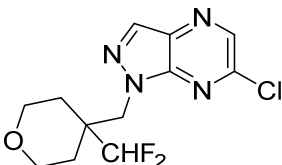
	Alcohol: ciclopropilmetanol 100 mg, 74 % de rendimiento como un sólido blanco. LCMS m/z = 209 [M+H]⁺
109 ^A	1-((3-oxabicyclo[3. 1. 0]hexan-6-il)metil)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (3-oxabicyclo[3. 1. 0]hexan-6-il)metanol 200 mg, 41 % de rendimiento como un sólido blanco. LCMS m/z = 251 [M+H]⁺
110	1-(((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3. 1. 0]hexan-6-il)metil)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: ((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3. 1. 0]hexan-6-il)metanol 270 mg, 84 % de rendimiento como un sólido amarillo. LCMS m/z = 251 [M+H]⁺
111	1-(((1R,5S,6s)-3-oxabicyclo[3. 1. 0]hexan-6-il)metil)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina

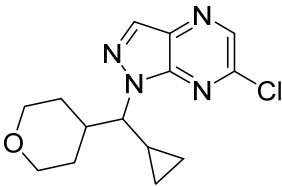
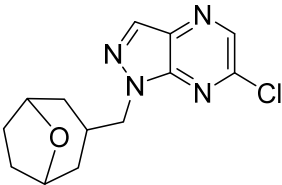
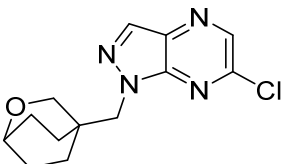
	 Alcohol: ((1R,5S,6s)-3-oxabicyclo[3. 1. 0]hexan-6-il)metanol 280 mg, 57 % de rendimiento como un aceite amarillo. LCMS m/z = 251 [M+H]⁺
112	6-cloro-1-((2R)-2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)pentan-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (2R)-2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)pentan-3-ol (Preparación 7) 90 mg, 42 % de rendimiento como un sólido amarillo. LCMS m/z = 241 [M+H]⁺
113	(R)-6-cloro-1-(1-(piridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (S)-1-(piridin-2-il)etano-1-ol 200 mg, 59 % de rendimiento como un sólido amarillo. LCMS m/z = 260 [M+H]⁺

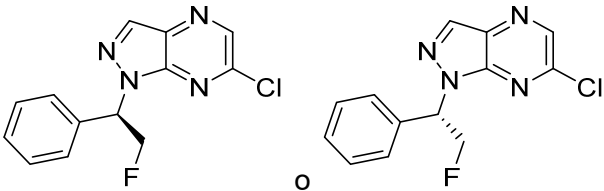
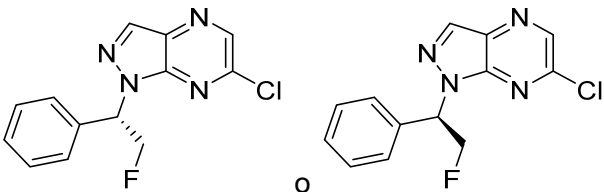
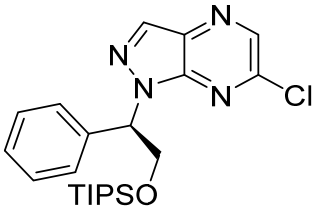
114	6-cloro-1-(oxetan-3-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (oxetan-3-il)metanol 110 mg, 75 % de rendimiento como un sólido blanco. LCMS m/z = 225 [M+H]⁺
115	6-cloro-1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (3-metiloxetan-3-il)metanol 180 mg, 77 % de rendimiento como un sólido blanco. LCMS m/z = 239 [M+H]⁺
116	(S)-6-cloro-1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (S)-(tetrahidro-2H-piran-2-il)metanol 220 mg, 67 % de rendimiento como un sólido amarillo. LCMS m/z = 253 [M+H]⁺

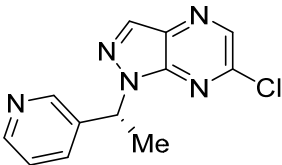
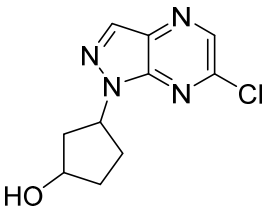
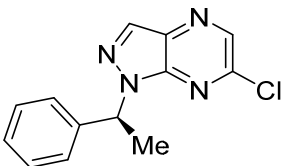
117	(R)-6-cloro-1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (R)-(tetrahidro-2H-piran-2-il)metanol 300 mg, 92 % de rendimiento, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 253 [M+H]⁺
118	(S)-1-((1,4-dioxan-2-il)metil)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (S)-(1,4-dioxan-2-il)metanol 80 mg, 19 % de rendimiento como un sólido amarillo. LCMS m/z = 255 [M+H]⁺
119	(R)-1-((1,4-dioxan-2-il)metil)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (R)-(1,4-dioxan-2-il)metanol 80 mg, 19 % de rendimiento como un aceite amarillo. LCMS

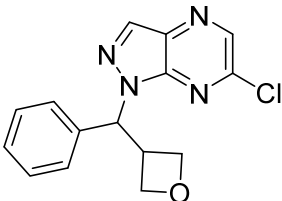
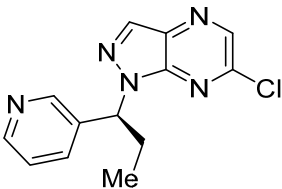
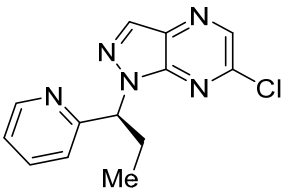
	m/z = 255 [M+H] ⁺
120	6-cloro-1-((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metanol 200 mg, 25 % de rendimiento como un sólido blanco. LCMS m/z = 267 [M+H]⁺
121	6-cloro-1-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metanol 150 mg, 42 % de rendimiento como un sólido blanco. LCMS m/z = 271 [M+H]⁺
122	4-((6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo 

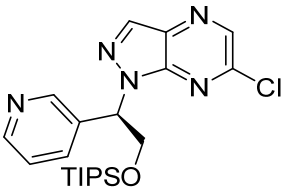
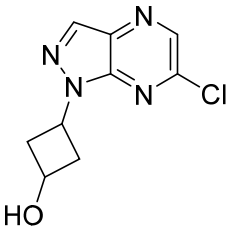
	Alcohol: 4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo 400 mg, 89 % de rendimiento como un sólido blanco. LCMS m/z = 278 [M+H]⁺
123 ^A	6-cloro-1-((4-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (4-(trifluorometil)tetrahidro2H-piran-4-il)metanol 60 mg, 28 % de rendimiento como un sólido blanco. LCMS m/z = 321 [M+H]⁺
124 ^A	6-cloro-1-((4-(difluorometil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (4-(difluorometil)tetrahidro2H-piran-4-il)metanol 300 mg, 36 % de rendimiento como un sólido blanco. LCMS m/z = 303 [M+H]⁺
125	6-cloro-1-(ciclopropil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina

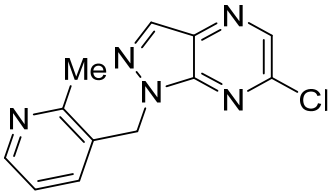
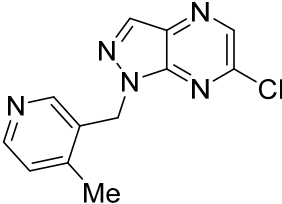
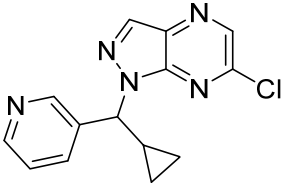
	 Alcohol: ciclopropil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol 180 mg, 64 % de rendimiento como un sólido amarillo. LCMS m/z = 293 [M+H]⁺
126	1-((8-oxabicyclo[3. 2. 1]octan-3-il)metil)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (8-oxabicyclo[3. 2. 1]octan-3-il)metanol 246 mg, 57 % de rendimiento como un sólido amarillo. LCMS m/z = 279 [M+H]⁺
127	1-((2-oxabicyclo[2. 2. 2]octan-4-il)metil)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (2-oxabicyclo[2. 2. 2]octan-4-il)metanol 150 mg, 83 % de rendimiento como un sólido blanco. LCMS m/z = 279 [M+H]⁺

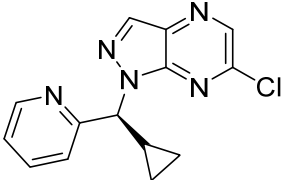
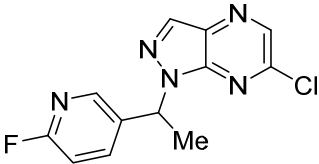
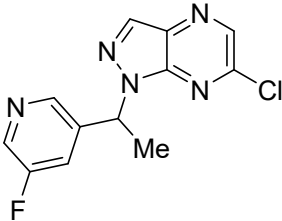
128	(R)-6-cloro-1-(2-fluoro-1-feniletil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina o (S)-6-cloro-1-(2-fluoro-1-feniletilo) -1H-pirazol[3,4-b]pirazina  Alcohol: Enantiómero 1 (Preparación 20 y 21) 150 mg, 54 % de rendimiento como un aceite amarillo. LCMS m/z = 277 [M+H]⁺
129	(S)-6-cloro-1-(2-fluoro-1-feniletil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina o (R)-6-cloro-1-(2-fluoro-1-feniletilo) -1H-pirazol[3,4-b]pirazina  Alcohol: Enantiómero 2 (Preparación 20 y 21) 150 mg, 54 % de rendimiento como un aceite amarillo. LCMS m/z = 277 [M+H]⁺
130	(R)-6-cloro-1-(1-fenil-2-((triisopropilsilil)oxi)etil)-1H- pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (S)-1-fenil-2-((triisopropilsilil)oxi)etano-1-ol

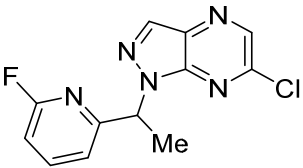
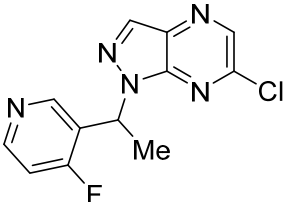
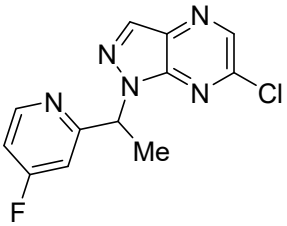
	(Preparación 23) 700 mg, 53 % de rendimiento como un sólido amarillo.
131	(R)-6-cloro-1-(1-(piridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (S)-1-(piridin-3-il)etan-1-ol 200 mg, 59 % de rendimiento como un sólido blanco. LCMS m/z = 260 [M+H]⁺
132	3-(6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)ciclopentan-1-ol  Alcohol: ciclopentano-1,3-diol 200 mg, 43 % de rendimiento como un sólido blanco. LCMS m/z = 239 [M+H]⁺
133	(S)-6-cloro-1-(1-feniletil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina 

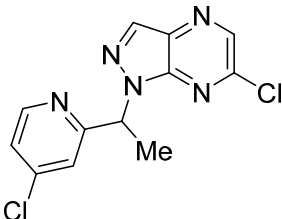
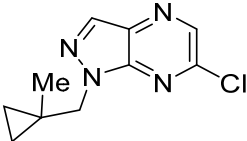
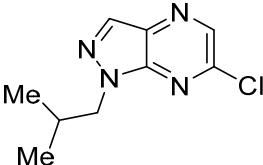
	Alcohol: (R)-1-feniletano-1-ol 550 mg, 66% de rendimiento. LCMS m/z = 259 [M+H]⁺
134	6-cloro-1-(oxetan-3-il(fenil)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: oxetan-3-il(fenil)metanol (Preparación 22) 300 mg, 30 % de rendimiento. LCMS m/z = 301 [M+H]⁺
135	(S)-6-cloro-1-(1-(piridin-3-il)propil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (R)-1-(piridin-3-il)propan-1-ol 120 mg, 44 % de rendimiento como un aceite amarillo. LCMS m/z = 274 [M+H]⁺
136	(S)-6-cloro-1-(1-(piridin-2-il)propil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina 

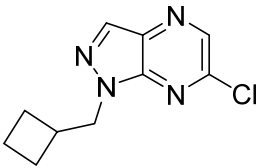
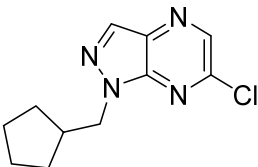
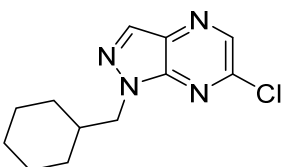
	Alcohol: (R)-1-(piridin-2-il)propan-1-ol 200 mg, 56 % de rendimiento como un aceite amarillo. LCMS m/z = 274 [M+H]⁺
137 ^A	(R)-6-cloro-1-(1-(piridin-3-il)-2-((triisopropilsilil)oxi)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (S)-1-(piridin-3-il)-2-((triisopropilsilil)oxi)etano-1-ol (Preparación 26) 600 mg, 59 % de rendimiento como un aceite amarillo. LCMS m/z = 432 [M+H]⁺
138	3-(6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)ciclobutan-1-ol  Alcohol: ciclobutano-1,3-diol 135 mg, 47 % de rendimiento como un sólido blanco. LCMS m/z = 225 [M+H]⁺
139	6-cloro-1-((2-metilpiridin-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina

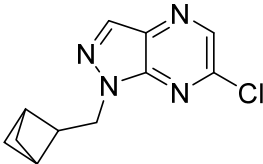
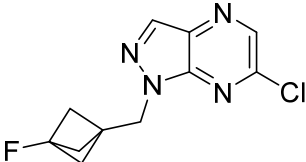
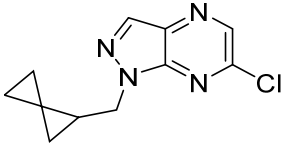
	 Alcohol: (2-metilpiridin-3-il)metanol 300 mg, 71 % de rendimiento, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 260 [M+H]⁺
140	 6-cloro-1-((4-metilpiridin-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina Alcohol: (4-metilpiridin-3-il)metanol 260 mg, 77 % de rendimiento como un sólido amarillo. LCMS m/z = 260 [M+H]⁺
141	6-cloro-1-(ciclopropil(piridin-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: ciclopropil(piridin-3-il)metanol 250 mg, 47 % de rendimiento como un aceite amarillo. LCMS mz = 286 [M+H]⁺

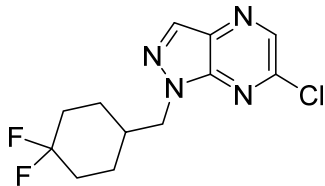
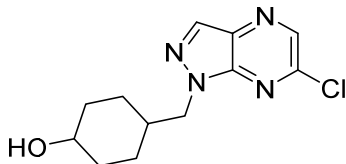
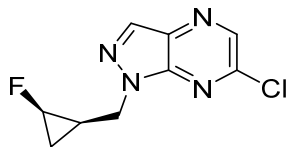
142	(S)-6-cloro-1-(ciclopropil(piridin-2-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: clorhidrato de (R)-ciclopropil(piridin-2-il)metanol 50 mg, 16 % de rendimiento como un aceite amarillo. LCMS mz = 286 [M+H]⁺
143	6-cloro-1-(1-(6-fluoropiridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: 1-(6-fluoropiridin-3-il)etan-1-ol 450 mg, 83 % de rendimiento como un sólido blanco. LCMS mz = 278 [M+H]⁺
144	 6-cloro-1-(1-(5-fluoropiridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina Alcohol: 1-(5-fluoropiridin-3-il)etan-1-ol 120 mg, 55 % de rendimiento como un sólido amarillo. LCMS mz = 278 [M+H]⁺

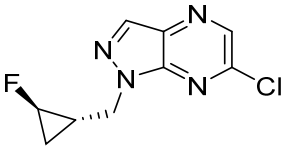
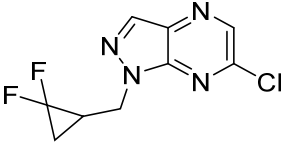
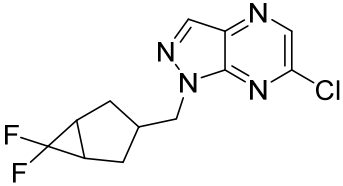
145	6-cloro-1-(1-(6-fluoropiridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: 1-(6-fluoropiridin-2-il)etan-1-ol 560 mg, 78 % de rendimiento como un sólido amarillo. LCMS mz = 278 [M+H]⁺
146	 6-cloro-1-(1-(4-fluoropiridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina Alcohol: 1-(4-fluoropiridin-3-il)etano-1-ol (Preparación 18) 70 mg, 36 % de rendimiento como un sólido amarillo. LCMS mz = 278 [M+H]⁺
147	 6-cloro-1-(1-(4-fluoropiridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina Alcohol: 1-(4-fluoropiridin-2-il)etan-1-ol (Preparación 19) 210 mg, 53 % de rendimiento como un sólido amarillo. LCMS

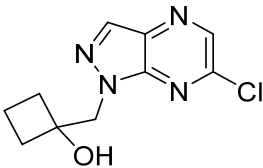
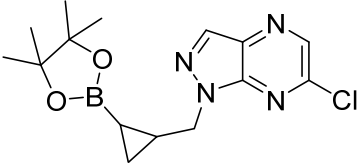
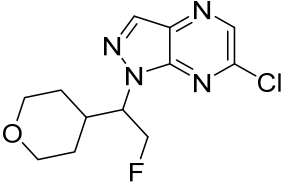
	mz = 278 [M+H] ⁺
148	6-cloro-1-(1-(4-cloropiridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: 1-(4-cloropiridin-2-il)etanol-1-ol 320 mg, 37 % de rendimiento. LCMS m/z = 294 [M+H]⁺
149	6-cloro-1-((1-metilciclopropil)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (1-metilciclopropil)metanol 130 mg, 90 % de rendimiento como un aceite amarillo. LCMS m/z = 223 [M+H]⁺
150	6-cloro-1-isobutil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: 2-metilpropan-1-ol 150 mg, 55% de rendimiento. LCMS m/z = 211 [M+H]⁺

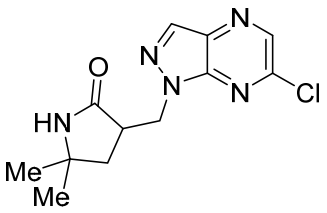
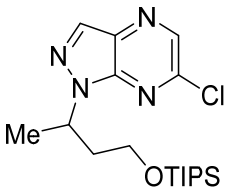
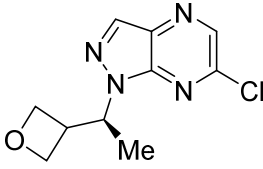
151	6-cloro-1-(ciclobutilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: ciclobutilmetanol 150 mg, 52 % de rendimiento. LCMS m/z = 223 [M+H]⁺
152	6-cloro-1-(ciclopentilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: ciclopentilmetanol 170 mg, 56 % de rendimiento. LCMS m/z = 237 [M+H]⁺
153	6-cloro-1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: ciclohexilmetanol 160 mg, 50 % de rendimiento. LCMS m/z = 251 [M+H]⁺
154	1-(biciclo[1. 1. 1]pentan-1-ilmetil)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina

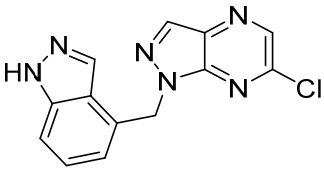
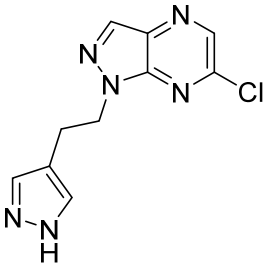
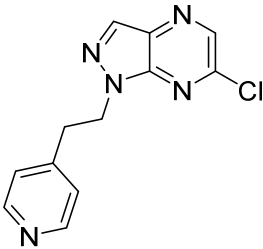
	 Alcohol: biciclo[1. 1. 1]pentan-1-ilmetanol 180 mg, 59% de rendimiento. LCMS m/z = 235 [M+H]⁺
155	6-cloro-1-((3-fluorobiciclo[1. 1. 1]pentan-1-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (3-fluorobiciclo[1. 1. 1]pentan-1-il)metanol 88 mg, 53 % de rendimiento como un sólido amarillo. LCMS m/z = 253 [M+H]⁺
156	6-cloro-1-(espiro[2. 2]pentan-1-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: espiro[2. 2]pentan-1-ilmetanol 520 mg, 85% de rendimiento como aceite incoloro. LCMS m/z = 235 [M+H]⁺
157	6-cloro-1-((4,4-difluorociclohexil)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina

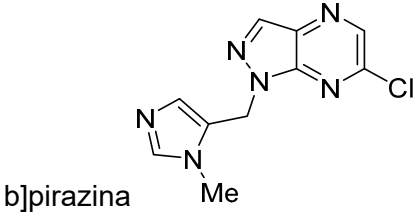
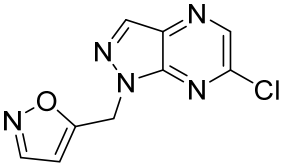
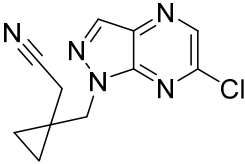
	 Alcohol: 4,4-difluorociclohexitmetanol 120 mg, 42% de rendimiento. LCMS m/z = 287 [M+H]⁺
158	4-((6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)ciclohexan-1-ol  Alcohol: 4-(hidroximetil)ciclohexan-1-ol 600 mg, 87% de rendimiento. LCMS m/z = 267 [M+H]⁺
159	Cis-Rac-6-cloro-1-((2-fluorociclopropil)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  cis-racemato Alcohol: cis-rac-(2-fluorociclopropil)metanol 150 mg, 61% de rendimiento. LCMS m/z = 227 [M+H]⁺
160	Trans-rac-6-cloro-1-((2-fluorociclopropil)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina

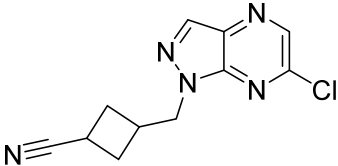
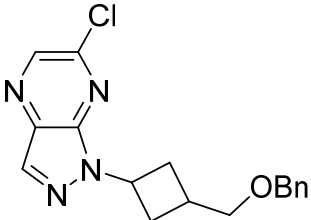
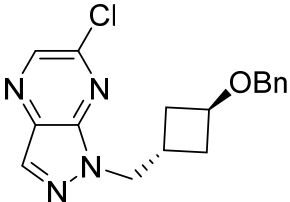
	 trans-racemato Alcohol: trans-rac-(2-fluorociclopropil)metanol 490 mg, 83% de rendimiento como aceite incoloro. LCMS m/z = 227 [M+H]⁺
161	6-cloro-1-((2,2-difluorociclopropil)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (2,2-difluorociclopropil)metanol 125 mg, 27 % de rendimiento como un sólido amarillo. LCMS m/z = 245 [M+H]⁺
162 ^A	6-cloro-1-((6,6-difluorobiciclo[3. 1. 0]hexan-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (6,6-difluorobiciclo[3. 1. 0]hexan-3-il)metanol 260 mg, 91 % de rendimiento como un sólido blanco. LCMS m/z = 285 [M+H]⁺

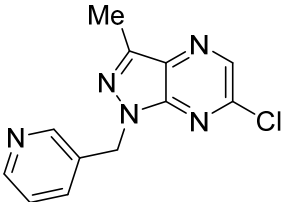
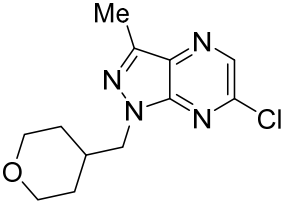
163 ^A	1-((6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)ciclobutan-1-ol  Alcohol: 1-(hidroximetil)ciclobutan-1-ol 180 mg, 75 % como un sólido blanco. LCMS m/z = 239 [M+H]⁺
164	6-cloro-1-((2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopropil)metil)-1H-pirazol[3,4-b]pirazina  Alcohol: (2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopropil)metanol (Preparación 27) 80 mg, 23 % como un sólido amarillo. LCMS m/z = 335 [M+H]⁺
165 ^A	6-cloro-1-(2-fluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: 2-fluoro-1-(oxan-4-il)etano-1-ol 900 mg, 59% como un aceite amarillo. LCMS m/z = 285 [M+H]⁺

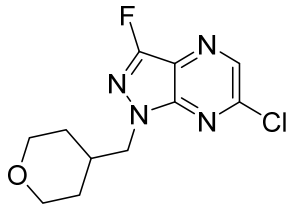
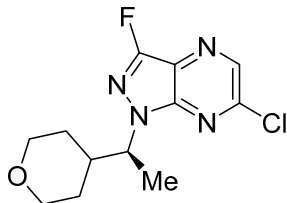
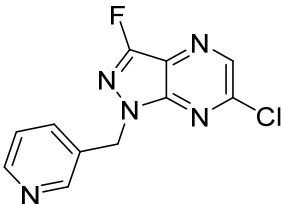
166 ^A	3-((6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona  Alcohol: 3-(hidroximetil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona (Preparación 29) 300 mg, 38 % como un sólido amarillo. LCMS m/z = 280 [M+H]⁺
167	6-cloro-1-(4-((triisopropilsilil)oxi)butan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: 4-((triisopropilsilil)oxi)butan-2-ol (Preparación 24) 300 mg, 39 % de rendimiento como un sólido blanco. LCMS m/z = 383 [M+H]⁺
168	 (S)-6-cloro-1-(1-(oxetan-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina Alcohol: (R)-1-(oxetan-3-il)etan-1-ol

	320 mg, 77% como un aceite amarillo. LCMS m/z = 239 [M+H] ⁺
169	1-((1H-indazol-4-il)metil)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (1H-indazol-4-il)metanol 150 mg, 39 % como un sólido amarillo. LCMS m/z = 285 [M+H]⁺
170	1-(2-(1H-pirazol-4-il)etil)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: 2-(1H-pirazol-4-il)etano-1-ol 300 mg, 97 % como un sólido amarillo. LCMS m/z = 249 [M+H]⁺
171 ^A	6-cloro-1-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: 2-(piridin-4-il)etano-1-ol

	300 mg, 71% como un aceite amarillo. LCMS m/z = 260 [M+H] ⁺
172 ^A	6-cloro-1-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol 257 mg, 58% como un aceite amarillo. LCMS m/z = 249 [M+H]⁺
173	 5-((6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)isoxazol Alcohol: (isoxazol-5-il)metanol 65mg, 21%. LCMS m/z = 236 [M+H]⁺
174 ^A	2-(1-((6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)ciclopropil)acetonitrilo  Alcohol: 2-(1-(hidroximetil)ciclopropil)acetonitrilo 90 mg, 14% como sólido. LCMS m/z = 248 [M+H]⁺
175 ^A	3-((6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)ciclobutano-1-

	carbonitrilo  Alcohol: 3-(hidroximetil)ciclobutano-1-carbonitrilo 280 mg, 84% como un aceite amarillo. LCMS m/z = 248 [M+H]⁺
176 ^A	1-(3-((benciloxi)metil)ciclobutil)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: 3-((benciloxi)metil)ciclobutan-1-ol 460 mg, 53 % como un sólido amarillo. LCMS m/z = 329 [M+H]⁺
177 ^A	1-(((1r,3r)-3-(benciloxi)ciclobutil)metil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina- 6-amina  Alcohol: trans-3-(benciloxi)ciclobutil)metanol 450 mg, 58 % como un sólido amarillo. LCMS m/z = 329 [M+H]⁺

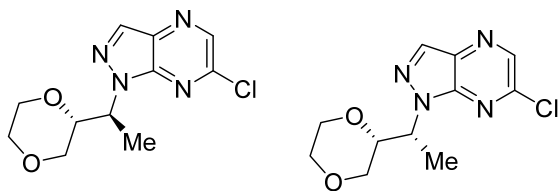
Uso de 6-cloro-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina	
178	6-cloro-3-metil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: piridin-3-ilmetanol 450 mg, 58% de rendimiento. LCMS m/z = 260 [M+H]⁺
179	6-cloro-3-metil-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol 580 mg, 92% de rendimiento. LCMS m/z = 267 [M+H]⁺
Uso de 6-cloro-3-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 3)	
180	6-cloro-3-fluoro-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina

	 Alcohol: (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol 100 mg, 64% de rendimiento. LCMS m/z = 271 [M+H]⁺
181 ^A	(S)-6-cloro-3-fluoro-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (R)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etan-1-ol 1,38 g, 60 % de rendimiento como un sólido blanco. LCMS m/z = 285 [M+H]⁺
182 ^A	6-cloro-3-fluoro-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina  Alcohol: (piridin-3-il)metanol 80 mg, 35% de rendimiento. LCMS m/z = 264 [M+H]⁺

A - tolueno fue el disolvente y la reacción y se agitó a 80 °C hasta que se consumieron todos los materiales de partida.

Preparación 183 y 184. Trans-rac-1-(1-(1,4-dioxan-2-il)etil)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-

b]pirazina y cis-rac-1-(1-(1,4-dioxan-2-il)etil)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina



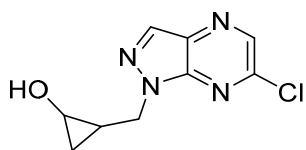
Trans-racemato y cis-racemato

Se añadió gota a gota DEAD (783 mg, 4,5 mmol) a una solución enfriada con hielo de
5 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (540 mg, 3,5 mmol), 1-(1,4-dioxan-2 -il)etano-1-ol (400 mg,
3,0 mmol) y PPh₃ (917 mg, 3,5 mmol) en THF (10 ml) y la reacción se agitó a 20 °C durante
la noche. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica
combinada se lavó con agua y salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío.
El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE:EtOAc= 4:1)
10 para proporcionar:

Producto 1: Trans-rac-1-(1-(1,4-dioxan-2-il)etil)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina o
Cis-rac-1-(1-(1,4-dioxan-2-il)etil)-6 -cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (90 mg, 11 % de
rendimiento)

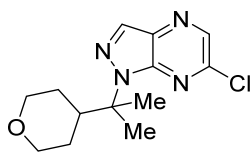
Producto 2: Cis-rac-1-(1-(1,4-dioxan-2-il)etil)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazine o
15 trans-rac-1-(1-(1,4-dioxan-2-il)etil)-6 -cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazine (230 mg, 29% de
rendimiento). LCMS m/z = 269, 271 [M+H]⁺.

Preparación 185. 2-((6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)ciclopropan-1-ol



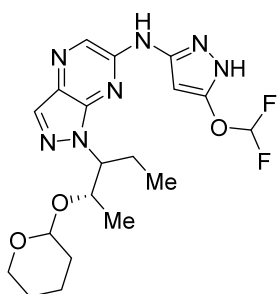
A una solución de 6-cloro-1-((2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-
20 il)ciclopropil)metil)-1H-pirazol[3,4- b]pirazina (Preparación 164, 80 mg, 0,239 mmol) en AcOH
(2 ml) a 0 °C, se añadió H₂O₂ (30 % en peso, 1 ml) y la reacción se agitó a 25 °C durante 18
h. La reacción enfriada se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía
ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/PE (1/5) para proporcionar el compuesto
del título (20 mg, 37 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 225 [M+H]⁺. ----

Preparación 186. 6-cloro-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina



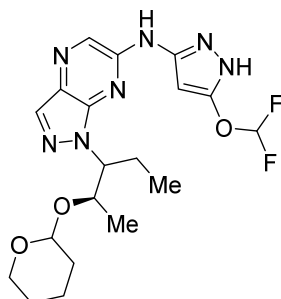
A una solución de 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (426 mg, 2,76 mmol) y 2-(oxan-4-il)propan-2-ol (200 mg, 1,38 mmol) en DCM (15 ml) se añadió ácido trifluorometanosulfónico (621 mg, 4,14 mmol) gota a gota a 0 °C y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ sat. ac., se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc (10/1) para brindar el compuesto del título (70 mg, 18 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 281 [M+H]⁺.

Preparación 187. N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)pentan-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina



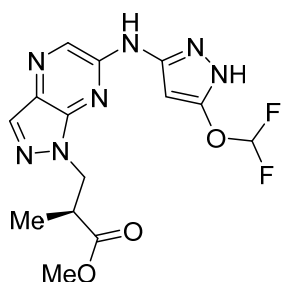
Una mezcla de 6-cloro-1-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)pentan-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 92, 180 mg, 0,554 mmol), 5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-amina (124 mg, 0,831 mmol), BrettPhos Pd G₄ (19,5 mg, 20 μmol) y KOAc (163 mg, 1,66 mmol) en dioxano (5,0 mL) se agitó a 90 °C durante la noche bajo N₂. La mezcla de reacción se enfrió a rt y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/PE (1/1) para dar el compuesto del título (90 mg, 37 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS m/z = 438 [M+H]⁺.

Preparación 188. N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((2R)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)pentan-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina



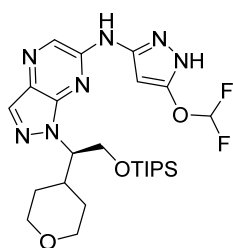
Se obtuvo el compuesto del título, 80 mg, 66 % de rendimiento a partir de 6-cloro-1-((2R)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)pentan-3-il)-1H-pirazolo [3,4-b]pirazina (Preparación 112) y 5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-amina, siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 187. LCMS m/z = 438 $[M+H]^+$.

Preparación 189. (S)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)-2 metilpropanoato de metilo



El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo, 70 mg, 48 % de rendimiento, a partir de (S)-3-(6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)-2-metilpropanoato de metilo. (Preparación 105) y 5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-amina, siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 187. LCMS m/z = 368 $[M+H]^+$.

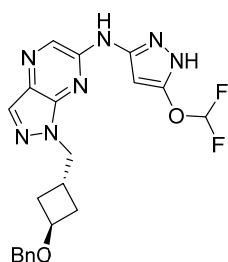
Preparación 190. (R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-((trisisopropilsilil)oxi)etil)-1H-pirazol[3,4-b]pirazina-6-amina



Una mezcla de (R)-6-cloro-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-((trisisopropilsilil)oxi)etil)-

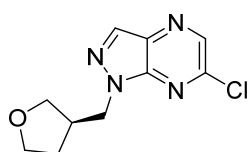
1H-pirazolo[3,4-b] pirazina (Preparación 91, 600 mg, 1,36 mmol), 5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-amina (243 mg, 1,63 mmol), KOAc (400 mg, 4,08 mmol) y BrettPhos Pd G4 (100 mg, 0,11 mmol) en dioxano (8 ml) se agitó a 90 °C durante 2 h en N₂. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/PE (2/1) para dar el compuesto del título (600 mg, 80 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 552 [M+H]⁺.

Preparación 191. 1-(((1r,3r)-3-(benciloxi)ciclobutil)metil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina



Una mezcla de 1-((trans-3-(benciloxi)ciclobutil)metil)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 177, 400 mg, 1,21 mmol), 5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-amina (216 mg, 1,45 mmol), t-BuXPhos Pd G3 (96,6 mg, 12,1 μmol) y KOAc (355 mg, 3,62 mmol) en dioxano (10 mL) se agitó a 100 °C durante la noche bajo N₂. La mezcla enfriada se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/PE (1/1) para proporcionar el compuesto del título (350 mg, 65 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 442 [M+H]⁺.

Preparación 192. (R)-6-cloro-1-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-

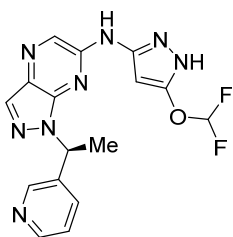


Se añadió DIAD (471 mg, 2,33 mmol) a una solución helada de 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (300 mg, 1,94 mmol), R-(tetrahydrofuran-3-il) metanol (198 mg, 1,94 mmol) y PPh₃ (611 mg, 2,33 mmol) en THF (10 ml). La mezcla resultante se dejó calentar lentamente y la reacción se completó cuando alcanzó los 5 °C. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía Isco (0-40 % EtOAc/Hex) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro viscoso (381 mg, 82 %). LCMS m/z = 239 [M+H]⁺.

Ejemplos preferidos

Ejemplo 1

(S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(piridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-6 -amina



5

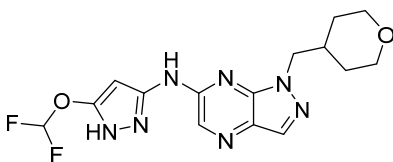
Una mezcla de (S)-6-cloro-1-(1-(piridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 81, 600 mg, 2,4 mmol), 5- (difluorometoxi)-1H-pirazol-3-amina (413 mg, 2,77 mmol), Pd₂(dba)₃ (423 mg, 0,46 mmol), tBuXPhos (196 mg, 0,46 mmol) y KOAc (453 mg, 4,62 mmol) en dioxano (15 ml) se desgasificó con N₂ (x3) y luego se calentó a 100 °C durante la noche bajo N₂. La mezcla de reacción se enfrió a rt y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂; EtOAc al 50 %/PE) y luego por prep-HPLC-1 para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (168 mg, 18 %) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 373 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,29 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,59(s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,31 (t, 1H), 6,65-6,60 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 1,92 (d, 3H).

10

15

Ejemplo 2

N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina



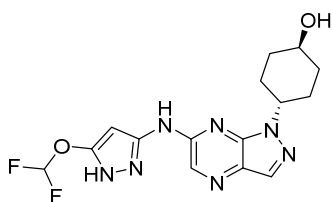
Una mezcla de 6-cloro-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 87, 780 mg, 3,09 mmol), 5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-amina (554 mg, 3,72 mmol), tBuXphos Pd G3 (150 mg, 0,19 mmol) y KOAc (892 mg, 9,08 mmol) en dioxano (15 mL) se agitó a 90 °C durante 6 h en N₂. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC-4 preparatoria para proporcionar el compuesto

20

del título como un sólido blanco (361,4 mg, 32 %). LCMS m/z = 366 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,21 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 5,98 (d, 1H), 4,40 (d, 2H), 3,87-3,75 (m, 2H), 3,29-3,16 (m, 2H), 2,24-2,11 (m, 1H), 1,46-1,29 (m, 4H).

5 Ejemplo 3

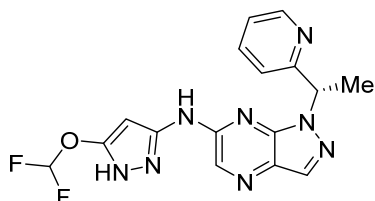
(1r,4r)-4-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)ciclohexan-1-ol



Una mezcla de (1r,4r)-4-(6-cloro-1Hpirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)ciclohexan-1-ol (Preparación 67, 45 mg, 0,178 mmol), 5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-amina (29 mg, 0,196 mmol), t BuBrettPhos Pd G3 (7,61 mg, 8,9 mmol) y KOAc (52 mg, 0,534 mmol) en dioxano (1 mL) se agitó a 90 °C durante 1 H. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó mediante Isco de fase inversa (0 a 80 % MeCN/H₂O (+ 0,1 % TFA). Las fracciones apropiadas se trataron con NaHCO₃ y se extrajeron con MeOH al 10 %/DCM (4x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron hasta sequedad al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (21,3 mg, 33 %). LCMS m/z = 366 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,22 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,95-4,82 (m, 1H), 4,69 (d, 1H), 3,61-3,49 (m, 1H), 2,07-1,84 (m, 6H), 1,56-1,41 (m, 2H).

20 Ejemplo 4

(S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(piridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-6 -amina

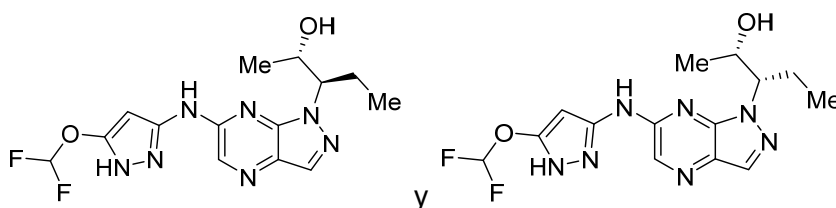


Una mezcla de (S)-6-cloro-1-(1-(piridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina

(Preparación 82, 980 mg, 3,77 mmol), 5- (difluorometoxi)-1H-pirazol-3-amina (562 mg, 3,77 mmol), t-BuXPhos Pd G4 (100 mg, 0,126 mmol) y KOAc (1,10 g, 11,3 mmol) en dioxano (10 ml) se agitó a 100 °C durante la noche bajo N₂. La mezcla de reacción se enfrió a rt, se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc/PE 4:1) seguido de prep-HPLC-1 para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (205 mg, 14%). LCMS m/z = 373 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,55 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,74-7,69 (m, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,45-6,40 (m, 1H), 5,86 (s, 1H), 1,95 (d, 3H).

Ejemplo 5 y 6

(2S,3R)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)pentan-2-ol y (2S,3S)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)pentan-2-ol



Se añadió TFA (200 mg, 2,06 mmol) a una mezcla de N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)pentan-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina (Preparación 187, 90 mg, 0,205 mmol) en DCM (20 mL) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 5 h a 25 °C. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-1 seguido de una purificación adicional mediante quiral-SFC (Daicel IC 20x250 mm, 10 mm; 40 % MeOH (+0,2 % MeOH/NH₃) en CO₂) para proporcionar los compuestos del título como sólidos blancos.

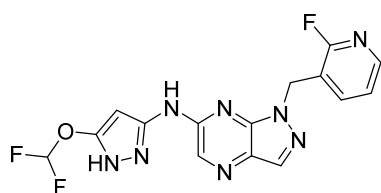
Pico 1, Ejemplo 5, (2S,3R)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)pentan-2-ol o (2S,3S)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)pentan-2-ol (17,8 mg): LCMS m/z = 354 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,19 (br s, 1H), 10,90 (br s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,06 (d, 1H), 4,60-4,53 (m, 1H), 4,02-3,98 (m, 1H), 2,14-1,99 (m, 2H), 0,79 (d, 3H), 0,61 (t, 3H).

Pico 2, Ejemplo 6, (2S,3S)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)pentan-2-ol o (2S,3R)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)pentan-2-ol

il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)pentan-2-ol (6,4 mg): LCMS m/z = 354 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,23 (br s, 1H), 10,92 (br s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,80-4,60 (m, 2H), 4,20-4,00 (m, 1H), 2,10-1,80 (m, 2H), 1,43 (d, 3H), 0,59 (t, 3H).

5 Ejemplo 7

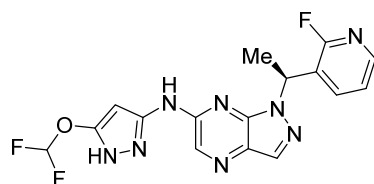
N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((2-fluoropiridin-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina



Una mezcla de 6-cloro-1-((2-fluoropiridin-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 36, 65 mg, 0,247 mmol), 5-(difluorometoxi)- 1H-pirazol-3-amina (40 mg, 0,271 mmol), t BuBrettPhos Pd G3 (10,5 mg, 12 mmol) y KOAc (73 mg, 0,740 mmol) en dioxano (1 mL) se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó mediante Isco de fase inversa (0 a 80 % MeCN/ H_2O (+ 0,1 % TFA). Las fracciones apropiadas se trataron con $NaHCO_3$ y se extrajeron con MeOH al 10 %/DCM (4x). Los orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron hasta sequedad al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (33 mg, 36 %). LCMS m/z = 376 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,27 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,72-7,63 (m, 1H), 7,47-7,12 (m, 2H), 5,89 (s, 1H), 5,83 (s, 2H).

20 Ejemplo 8

(S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(2-fluoropiridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina -6-amina

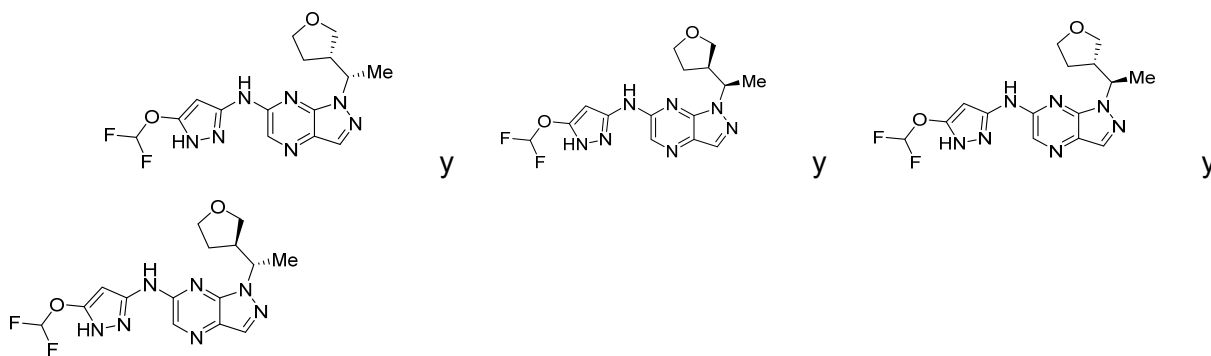


Una mezcla de (S)-6-cloro-1-(1-(2-fluoropiridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina

(Preparación 31, 73 mg, 0,263 mmol), 5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-amina (43 mg, 0,289 mmol), ^tBuBrettPhos Pd G3 (11 mg, 13 mmol) y KOAc (77 mg, 0,789 mmol) en dioxano (1 ml) se agitó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó mediante Isco de fase inversa (0 a 80 % MeCN/H₂O (+ 0,1 % TFA). Las fracciones apropiadas se trataron con NaHCO₃ y se extrajeron con MeOH al 10 %/DCM (4x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron hasta sequedad al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (26 mg, 30 %). LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,24 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,91 (ddd, 1H), 7,47-7,12 (m, 2H), 6,65 (q, 1H), 5,95 (d, 1H), 1,89 (d, 3H).

Ejemplo 9, 10, 11 y 12

N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((S)-1-((S)-tetrahidrofuran-3-il)etil)-1H-pirazol[3,4-b]pirazin-6-amina y N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((R)-1-((R)-tetrahidrofuran-3-il)etil)-1H-pirazol[3,4-b] pirazin-6-amina y N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((R)-1-((S)-tetrahidrofuran-3-il)etil)-1H-pirazolo [3,4-b]pirazin-6-amina y N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((S)-1-((R)-tetrahidrofuran-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina



Parte 1. Una mezcla de 6-cloro-1-(1-(tetrahidrofuran-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 88, 240 mg, 0,94 mmol), 5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-amina (212 mg, 1,42 mmol), BrettPhos Pd G4 (40 mg, 0,42 mmol) y KOAc (280 mg, 1,42 mmol) en dioxano (5 ml) se agitó a 90 °C durante la noche bajo N₂. La mezcla de reacción se enfrió a rt y se evaporó hasta sequedad al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 50 %/PE) seguido de prep-HPLC-1 para producir:

Pico intermedio 1 (100 mg, 29 %) y pico intermedio 2 (130 mg, 37 %) como sólidos amarillos.

Parte 2. El pico intermedio 1 de la parte 1 se purificó mediante Prep-SFC (Daicel OD; 20 x 250 mm, 10 mm; MeOH al 40 % (MeOH al 0,2 %/NH₃) en CO₂) para producir:

Pico 1, Ejemplo 9, N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((S)-1-((S)-tetrahydrofuran-3-il)etil)-1H-pirazol [3,4-b]pirazin-6-amina o N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((R)-1-((R)-tetrahydrofuran-3-il)etil)-1H-pirazol[3,4-b]pirazin-6-amina o N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((R)-1-((S)-tetrahydrofurano-3-il) etil)-1H-pirazol[3,4-b]pirazin-6-amina o N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((S)-1-((R)-tetrahydrofuran-3-il)etil)-1H-pirazol[3,4-b]pirazin-6-amina (30,5 mg); LCMS m/z = 366 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,22 (br s, 1H), 10,93 (br s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,15-5,05 (m, 1H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,67-3,51 (m, 3H), 2,83-2,77 (m, 1H), 2,83-2,77 (m, 1H), 1,53-1,38 (m, 5H).

Pico 2, Ejemplo 10, N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((R)-1-((R)-tetrahydrofuran-3-il)etil)-1H-pirazol [3,4-b]pirazin-6-amina o N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((S)-1-((S)-tetrahydrofuran-3-il) etil)-1H-pirazol[3,4-b]pirazin-6-amina o N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((R)-1-((S)-tetrahydrofurano-3-il) etil)-1H-pirazol[3,4-b]pirazin-6-amina o N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((S)-1-((R)-tetrahydrofuran-3-il)etil)-1H-pirazol[3,4-b]pirazin-6-amina (29,6 mg); LCMS m/z = 366 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,22 (br s, 1H), 10,93 (br s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,15-5,05 (m, 1H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,67-3,51 (m, 3H), 2,83-2,77 (m, 1H), 2,83-2,77 (m, 1H), 1,53-1,38 (m, 5H).

Parte 3. El pico intermedio 2 de la parte 1 se purificó mediante Prep-SFC (Daicel OD; 20 x 250 mm, 10 mm; MeOH al 30 % (MeOH al 0,2 %/NH₃) en CO₂) para producir:

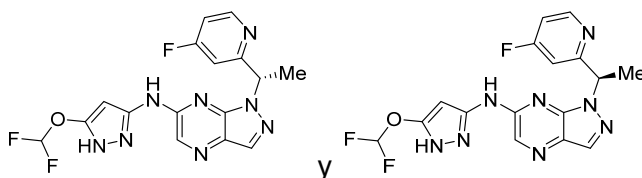
Pico 3, Ejemplo 11, N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((R)-1-((S)-tetrahydrofuran-3-il)etil)-1H-pirazol [3,4-b]pirazin-6-amina o N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((S)-1-((R)-tetrahydrofuran-3-il)etil)-1H-pirazol[3,4-b]pirazin-6-amina o N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((S)-1-((S)-tetrahydrofurano-3-il)etil)-1H-pirazol[3,4-b]pirazin-6-amina o N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((R)-1-((R)-tetrahydrofuran-3-il)etil)-1H-pirazol[3,4-b]pirazin-6-amina (45,4 mg); LCMS m/z = 366 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,35-11,90 (br s, 1H), 11,05-10,65 (br s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,08-5,03 (m, 1H), 3,80-3,75 (m, 1H), 3,68-3,64 (m, 1H), 3,35-3,30 (m, 1H), 3,23-3,18 (m, 1H), 2,86-2,83 (m, 1H), 2,10-2,07 (m, 1H), 1,80-1,75 (m, 1H), 1,50 (d, 3H).

Pico 4, Ejemplo 12, N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((S)-1-((R)-tetrahydrofuran-

3-il)etil)-1H-pirazol [3,4-b]pirazin-6-amina o N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((R)-1-((S)-tetrahydrofuran-3-ilo)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((S)-1-((S)-tetrahydrofurano-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((R)-1-((R)-tetrahydrofuran-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina (48,1 mg); LCMS m/z = 366 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,35-11,90 (br, 1H), 11,05-10,65 (br, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,08-5,03 (m, 1H), 3,80-3,75 (m, 1H), 3,68-3,64 (m, 1H), 3,35-3,30 (m, 1H), 3,23-3,18 (m, 1H), 2,86-2,83 (m, 1H), 2,10-2,07 (m, 1H), 1,80-1,75 (m, 1H), 1,50 (d, 3H).

Ejemplo 13 y 14

10 (S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(4-fluoropiridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina y (R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(4-fluoropiridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina



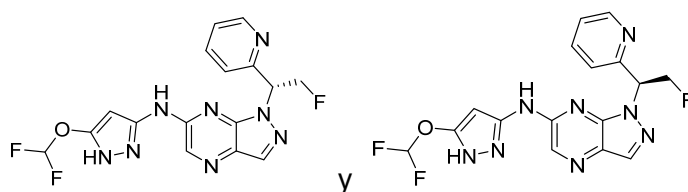
Una mezcla de 6-cloro-1-(1-(4-fluoropiridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 147, 120 mg, 0,43 mmol), 5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-amina (96 mg, 0,64 mmol), BrettPhos Pd G4 (20 mg, 0,021 mmol) y KOAc (127 mg, 1,30 mmol) en dioxano (5 mL) se agitó a 90 °C durante la noche bajo N₂. La mezcla de reacción se enfrió a rt y se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 50 % EtOAc/PE) seguido de HPLC-1 preparatoria para producir N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(4-fluoropiridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina como un sólido amarillo (60 mg, 35 %). El racemato se separó mediante preparación quiral-SFC (Daicel OX 20 x 250 mm, 10 mm; MeOH al 35 % (MeOH al 0,2 %/NH₃) en CO₂) para proporcionar los compuestos del título como sólidos blancos.

Pico 1, Ejemplo 13, (S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(4-fluoropiridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(4-fluoropiridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina (8,8 mg, 5 %). LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,80-11,40 (br s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,33 (t, 1H), 6,62-6,59 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 1,89 (d, 3H).

Pico 2, Ejemplo 14, (R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(4-fluoropiridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(4-fluoropiridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina (8,3 mg, 5 %). LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,24 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,33 (t, 1H), 6,62-6,59 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 1,89 (d, 3H).

Ejemplo 15 y 16

(R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(2-fluoro-1-(piridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina y (S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(2-fluoro-1-(piridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina



Una mezcla de 6-cloro-1-(2-fluoro-1-(piridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 84, 400 mg, 1,44 mmol), 5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-amina (256 mg, 1,72 mmol), KOAc (422 mg, 4,31 mmol) y BrettPhos Pd G4 (80 mg) en dioxano (5 ml) se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc/PE 3:1) para dar N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(2-fluoro-1-(piridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina (100 mg, 18 %) que se separó mediante SFC quiral (Daicel AD-H, 20 x 250 mm, 10 mm; 30 % de MeOH en CO₂) para dar:

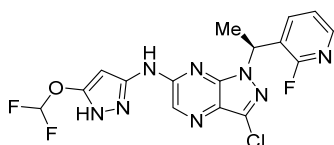
Pico 1, Ejemplo 15, (R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(2-fluoro-1-(piridin-2-il)etil)-1H-pirazol [3,4-b]pirazin-6-amina o (S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(2-fluoro-1-(piridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina sólido blanco (20,2 mg, 3 %): LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,36 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,80-7,70 (m, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,12-7,10 (m, 1H), 6,92-6,89 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,50-5,34 (m, 2H).

Pico 2, Ejemplo 16, (S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(2-fluoro-1-(piridin-2-il)etil)-1H-pirazol [3,4-b]pirazin-6-amina o (R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(2-fluoro-1-(piridin-2-il)etil)-1H-pirazolo [3,4-b]pirazin-6-amina sólido blanco (13,2 mg, 2 %):

LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,36 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,73 (td, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,92-6,88 (m, 1H), 5,85-5,83 (m, 1H), 5,48-5,30 (m, 2H).

Ejemplo 17

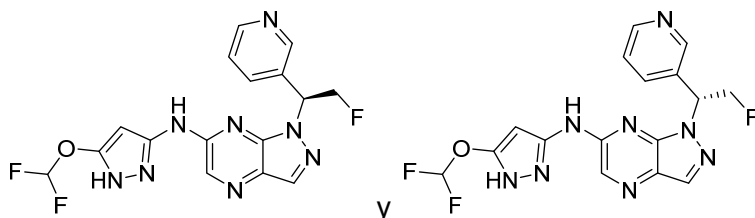
5 (S)-3-cloro-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(2-fluoropiridin-3-il)etil)-1H-pirazol[3,4-b]pirazina-6-amina



Una mezcla de (S)-3,6-dicloro-1-(1-(2-fluoropiridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 63, 89 mg, 0,285 mmol), 5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-amina (47 mg, 0,314 mmol), ^tBuBrettPhos Pd G3 (12 mg, 14 mmol) y KOAc (84 mg, 0,855 mmol) en dioxano (1 ml) se agitó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se disolvió en DCM, se filtró y se purificó mediante Isco (0-10 % MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (46,4 mg, 38 %). LCMS m/z = 425 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,31 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,04-7,93 (m, 1H), 7,50-7,11 (m, 2H), 6,67 (q, 1H), 5,99 (d, 1H), 1,87 (d, 3H).

Ejemplo 18 y 19

(S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(2-fluoro-1-(piridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina y (R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(2-fluoro-1-(piridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina--



Una mezcla de 6-cloro-1-(2-fluoro-1-(piridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 85, 180 mg, 0,65 mmol), 5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-amina (115 mg, 0,78 mmol), KOAc (190 mg, 1,94 mmol) y BrettPhos Pd G4 (40 mg) en dioxano (5 ml) se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad al vacío y el residuo se purificó

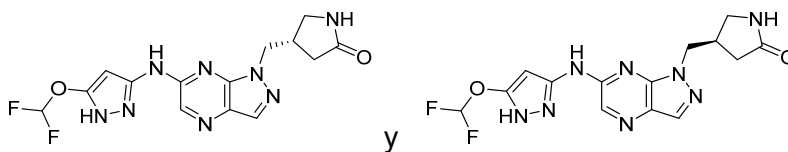
mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc/PE 3:1) seguida de HPLC-1 preparatoria para producir N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(2-fluoro-1-(piridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina (~100 mg). Esto se separó mediante Prep-SFC quiral (Daicel AD, 20 x 250 mm, 10 mm; MeOH al 35 % (MeOH al 0,2 %/NH₃) en CO₂ para dar los compuestos del título.

Pico 1, Ejemplo 18, (S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(2-fluoro-1-(piridin-3-il)etil)-1H-pirazolo [3,4-b]pirazin-6-amina o (R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(2-fluoro-1-(piridin-3-ilo))etil)-1H-pirazolo [3,4-b]pirazin-6-amina (25,9 mg, 10 %): LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,34 (s, 1H), 10,94 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,53-8,50 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,33 (t, 1H), 6,96-6,90 (m, 1H), 5,90-5,87 (m, 1H), 5,39-5,05 (m, 2H).

Pico 2, Ejemplo 19, (R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(2-fluoro-1-(piridin-3-il)etil)-1H-pirazolo [3,4-b]pirazin-6-amina o (S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(2-fluoro-1-(piridin-3-ilo))etil)-1H-pirazolo [3,4-b]pirazin-6-amina (30,7 mg, 12 %): LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,50-11,90 (br, 1H), 11,30-10,85 (br, 1H), 8,72-8,70 (m, 1H), 8,53-8,51 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,32 (t, 1H), 6,96-6,90 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,41-5,05 (m, 2H).

Ejemplo 20 y 21

(S)-4-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)pirrolidin-2-ona y (R)-4-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)pirrolidin-2-ona-----



Una mezcla de 4-((6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)pirrolidin-2-ona (Preparación 64, 152 mg, 0,60 mmol), 5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-amina (99 mg, 0,66 mmol), KOAc (178 mg, 1,81 mmol) y BrettPhos Pd G4 (26 mg) en dioxano (2 ml) se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con MeOH al 5 %/DCM y se lavó con agua. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron hasta sequedad al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía Isco (SiO₂, 0-10 % MeOH/DCM) para producir 4-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-

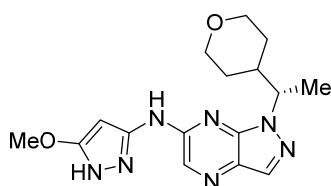
il)metil)pirrolidin-2-ona (89 mg, 40%). El racemato se separó mediante Prep-SFC quiral (Daicel AD, 20 x 250 mm, 10 mm; MeOH al 40 % (MeOH al 0,2 %/NH₃) en CO₂ para dar los compuestos del título.

Pico 1, Ejemplo 20, (S)-4-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-ilo) metil)pirrolidin-2-ona o (R)-4-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-1-il)metil)pirrolidin-2-ona (sólido amarillo, 30,5 mg, 68%); LCMS m/z = 365 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,64-11,74 (br s, 1H), 11,74-10,38 (br s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,82-4,72 (m, 1H), 4,53 (dd, 1H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,96-2,92 (m, 1H), 2,89-2,83 (m, 1H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,87-1,79 (m, 1H).

Pico 2, ejemplo 21, (R)-4-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-ilo)metil) pirrolidin-2-ona o (S)-4-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-1-il)metil) pirrolidin-2-ona (sólido amarillo, 33,2 mg, 74%); LCMS m/z = 365 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,35 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,82-4,77 (m, 1H), 4,53 (dd, 1H), 3,11-3,06 (m, 1H), 2,96-2,92 (m, 1H), 2,89-2,83 (m, 1H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,86-1,81 (m, 1H).

Ejemplo 22

(S)-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-6-amina

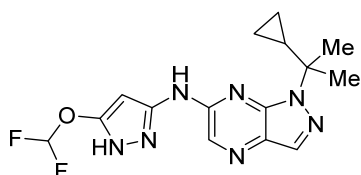


Una mezcla de (S)-6-cloro-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 90, 350 mg, 1,31 mmol), clorhidrato de 5-metoxi-1H-pirazol-3-amina (294 mg, 1,97 mmol), BrettPhos Pd G4 (20 mg, 0,21 mmol) y KOAc (643 mg, 6,56 mmol) en dioxano (10 ml) se agitó a 90 °C durante la noche bajo N₂. La mezcla de reacción se enfrió a rt y se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 50 % EtOAc/PE) seguido de prep-HPLC-1 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (116 mg, 25 %). LCMS m/z = 344 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) δ: 12,10-11,60 (m, 1H), 10,59 (br s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 5,62 (br s, 1H), 4,93 (s, 1H), 3,90-3,81 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,76-3,71 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,15-3,11 (m, 1H), 2,00-1,96 (m, 1H), 1,71-1,66 (m, 1H), 1,47 (d, 3H), 1,40-1,25 (m, 1H), 1,25-1,11 (m, 1H), 0,93-0,85 (m, 1H).

5 Ejemplo 23

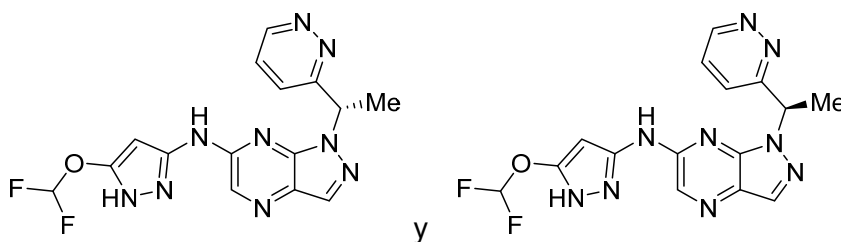
1-(2-ciclopropilpropan-2-il)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina



Una mezcla de 6-cloro-1-(2-ciclopropilpropan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 79, 100 mg, 0,422 mmol), 5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-amina (62,9 mg, 0,422 mmol), BrettPhos Pd G4 (64,6 mg, 0,042 mmol) y KOAc (123 mg, 1,26 mmol) en dioxano (2 mL) se desgasificó con N₂ (x3) y se calentó a 90 °C durante 3h bajo N₂. La mezcla de reacción se enfrió a rt y se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 50 %/PE) seguida de HPLC prep-1 para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (25,2 mg, 17 %). LCMS m/z = 349 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,30-11,48 (br, 1H), 11,06-10,26 (br, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,22 (t, 1H), 6,22 (s, 1H), 1,68 (s, 6H), 1,65-1,62 (m, 1H), 0,36-0,33 (m, 4 H).

Ejemplo 24 y 25

(S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(piridazin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6 -amina y (R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(piridazin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b] pirazina-6-amina



Se desgasificó una mezcla de 6-cloro-1-(1-(piridazin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-

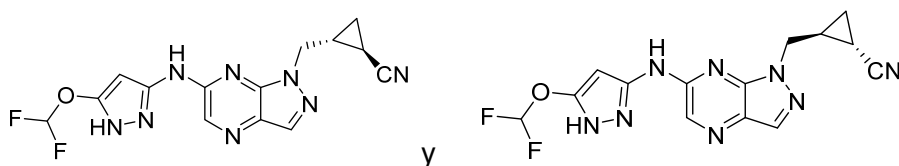
b]pirazina (Preparación 86, 1,1 g, 4,23 mmol), 5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-amina (693 mg, 4,65 mmol), BrettPhos Pd G4 (195 mg, 0,21 mmol) y KOAc (1,24 g, 12,7 mmol) en dioxano (20 mL) con N₂ (x3) y luego se calienta a 100 °C durante la noche bajo N₂. La mezcla de reacción se enfrió a rt y se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc/PE 4:1) y luego mediante prep-HPLC-1 para dar N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(piridazin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina (600 mg, 38 %). El racemato (600 mg) se separó mediante preparación quiral-SFC (Daicel AD, 20 x 250 mm, 10 mm; MeOH al 40 % (MeOH al 0,2 %/NH₃) en CO₂ para proporcionar los compuestos del título como sólidos blancos.

10 Pico 1, Ejemplo 24, (S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(piridazin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(piridazin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina (297 mg): LCMS m/z = 374 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,29 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 9,15 (t, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 6,83 (q, 1H), 5,87 (s, 1H), 2,02 (d, 3H).

15 Pico 2, Ejemplo 25, (R)-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(piridazin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (S)-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(piridazin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina (269 mg, 89 %): LCMS m/z = 374 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,28 (br s, 1H), 10,87 (br s, 1H), 9,14 (dd, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,30 (t, 1H), 6,83-6,80 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 2,00 (d, 3H).

20 Ejemplo 26 y 27

(1R,2R)-2-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)ciclopropano-1-carbonitrilo y (1S,2S)-2-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-1-il) metil)ciclopropano-1-carbonitrilo



25 Una mezcla de trans-rac-2-((6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)ciclopropano-1-carbonitrilo (Preparación 94, 370 mg, 1,58 mmol), 5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-amina (235 mg, 1,58 mmol), BrettPhos Pd G4 (145 mg, 0,158 mmol) y KOAc (465 mg, 4,74 mmol) en dioxano (10 mL) se agitó a 100 °C toda la noche bajo N₂. La mezcla de reacción se enfrió a rt y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂,

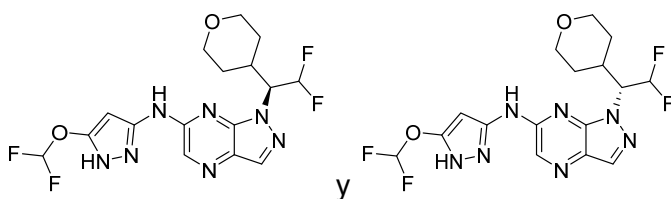
EtOAc al 50 %/PE) y por prep-HPLC-1 para dar la mezcla racémica de los compuestos del título (200 mg, 36%). La mezcla racémica se separó mediante SFC quiral (Daicel OD, 20 x 250 mm, 10 mm; IPA al 30 % (+0,2 % MeOH/NH₃) en CO₂ para proporcionar los compuestos del título como sólidos amarillos.

Pico 1, Ejemplo 26, (1R,2R)-2-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-1-il)metil)ciclopropano-1-carbonitrilo o (1S,2S)-2-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo [3,4- b]pirazin-1-il)metil)ciclopropano-1-carbonitrilo (83,6 mg): LCMS m/z = 347 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,24 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,51 (d, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,30 (m, 1H), 1,19 (m, 1H).

Pico 2, Ejemplo 27, (1S,2S)-2-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-1-il) metil)ciclopropano-1-carbonitrilo o (1R,2R)-2-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo [3,4- b]pirazin-1-il)metil)ciclopropano-1-carbonitrilo (90,6 mg): LCMS m/z = 347 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,25 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,51 (d, 2H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,88-1,83 (m, 1H), 1,33-1,28 (m, 1H), 1,21-1,15 (m, 1H).-----

Ejemplo 28 y 29 -----

(S)-1-(2,2-difluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazol[3,4-b] pirazin-6-amina y (R)-1-(2,2-difluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-N-(5-(difluorometoxi) -1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina



Una mezcla de 6-cloro-1-(2,2-difluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 93, 230 mg, 0,76 mmol), 5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-amina (113 mg, 0,76 mmol), BrettPhos Pd G4 (165 mg, 0,1 mmol) y KOAc (223 mg, 2,28 mmol) en dioxano (5 ml) se desgasificó con N₂ (x3) y luego se calentó a 90 °C durante la noche bajo N₂. La mezcla de reacción se enfrió a rt y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice seguido de HPLC-3 prep para dar 1-(2,2-difluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-

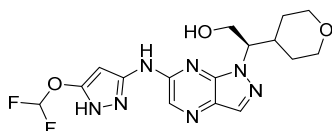
pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina (150 mg, 48 %). El material racémico se separó mediante SFC quiral para proporcionar los compuestos del título como sólidos amarillos.

Pico 1, Ejemplo 28, (S)-1-(2,2-difluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (R)-1-(2,2-difluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina (55,4 mg): LCMS m/z = 416 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,27 (br s, 1H), 10,95 (br s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 6,57 (dt, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,59-5,55 (m, 1H), 3,89-3,73 (m, 2H), 3,32-3,19 (m, 1H), 1,84-1,80 (m, 1H), 1,50 -1,21 (m, 3H), 1,01-0,97 (m, 1H).

Pico 2, Ejemplo 29, (R)-1-(2,2-difluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (S)-1-(2,2-difluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina (60,6 mg): LCMS m/z = 416 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,27 (br s, 1H), 10,95 (br s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 6,57 (dt, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,59-5,55 (m, 1H), 3,89-3,73 (m, 2H), 3,32-3,19 (m, 1H), 1,84-1,80 (m, 1H), 1,50-1,21 (m, 3H), 1,01-0,97 (m, 1H).

Ejemplo 30

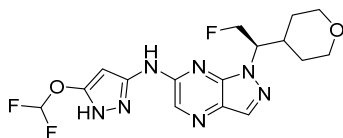
(R)-2-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanol



Una mezcla de (R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2-((trisisopropilsilil)oxi)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina (Preparación 190, 500 mg, 0,906 mmol) y TBAF/THF 1 M se calentó a reflujo durante 0,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O. Los extractos orgánicos combinados se evaporaron hasta sequedad al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 5:1 EtOAc/PE), seguido de preparación. HPLC-1 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (250 mg, 70%). LCMS m/z = 396 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,16 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,81-4,79 (m, 1H), 4,68-4,65 (m, 1H), 3,94-3,85 (m, 2H), 3,84-3,81 (m, 1H), 3,72-3,67 (m, 1H), 3,33-3,25 (m, 1H), 3,17-3,11 (m, 1H), 2,21-2,18 (m, 1H), 1,77-1,74 (m, 1H), 1,45-1,35 (m, 2H), 0,86-0,83 (m, 1H). ----

Ejemplo 31

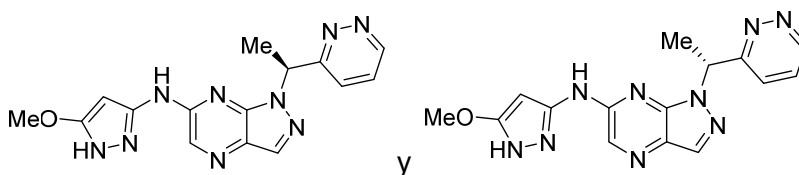
(R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(2-fluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazol[3,4-b] pirazina-6-amina



- 5 A una mezcla de (R)-2-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etan-1-ol (Ejemplo 30, 140 mg, 0,354 mmol) en DCM (2 mL) se añadió DAST (114 mg, 0,708 mmol) a 0 °C y el resultante mezcla agitada durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ acuoso y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante prep-HPLC-1 para dar el compuesto del título como
- 10 un sólido blanco (10 mg, 7%). LCMS m/z = 398 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,21 (br, s, 1H), 10,84 (br s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,40-5,30 (m, 1H), 5,00-4,97 (m, 1H), 4,89-4,85 (m, 1H), 3,88-3,84 (m, 1H), 3,72-3,69(m, 1H), 3,33-3,28 (m, 1H), 3,20-3,12 (m, 1H), 2,21-2,18 (m, 1H), 1,77-1,74 (m, 1H), 1,45-1,40 (m, 1H), 1,40 -1,35 (m, 1H), 0,86-0,83 (m, 1H).

15 Ejemplo 32 y 33

(S)-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(piridazin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina y (R)-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(piridazin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina



- 20 Una mezcla de 6-cloro-1-(1-(piridazin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 86, 2,0 g, 7,67 mmol), 5-metoxi-1H- pirazol-3-amina (867 mg, 7,67 mmol), BrettPhos Pd G4 (352 mg, 0,383 mmol) y KOAc (3,00 g, 60,6 mmol) en dioxano (20 ml) se agitó a 100 °C durante la noche en N₂. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 50 %/PE) seguido de prep-
- 25 HPLC-1 para dar N-(5-metoxi-1H-pirazol-racémico). 3-il)-1-(1-(piridazin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina (800 mg, 30%). El compuesto de racemato (800 mg) se separó

mediante quiral-SFC (Daicel AD, 20 x 250 mm, 10 mm; MeOH al 40 % (MeOH al 0,2 %/NH3) en CO2) para proporcionar los compuestos del título como sólidos amarillos.

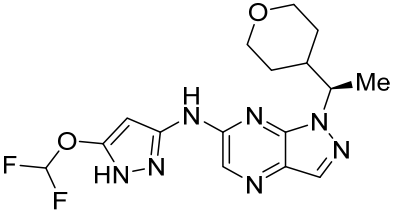
5 Pico 1, Ejemplo 32, (S)-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(piridazin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (R)-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(piridazin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina (266 mg): LCMS m/z = 338 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,76 (br s, 1H), 10,57 (br s, 1H), 9,14 (dd, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 6,70-6,52 (m, 1H), 5,70-5,52 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,01 (d, 3H).

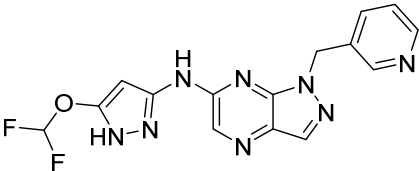
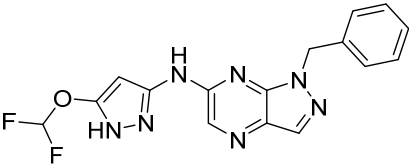
10 Pico 2, Ejemplo 33, (R)-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(piridazin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (S)-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(piridazin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina (346 mg): LCMS m/z = 338 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,75 (br s, 1H), 10,58 (br s, 1H), 9,14 (dd, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 6,70-6,52 (m, 1H), 5,70-5,52 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,01 (d, 3H).

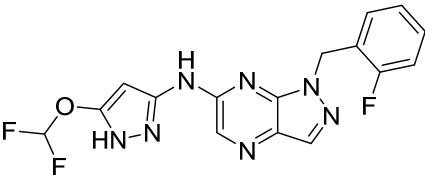
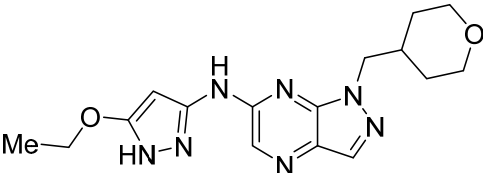
Ejemplo 34-140

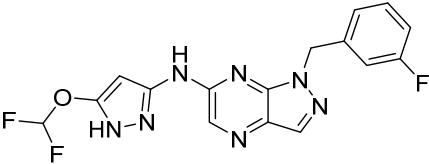
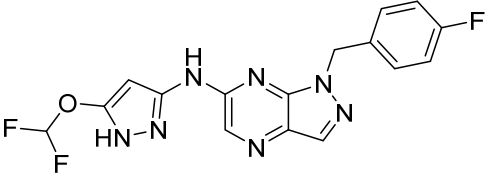
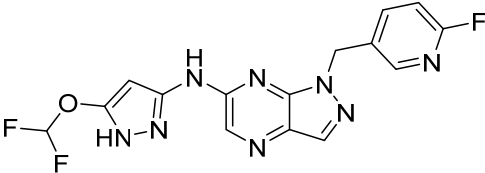
15 Los compuestos del título se prepararon a partir de la amina apropiada (Amina-1, Amina-2 o Amina-3), el cloruro apropiado (RCl) y el sistema catalítico de Pd apropiado usando un método análogo al descrito para el Ejemplo 8. Purificación por ISCO o HPLC como se indica en la siguiente tabla.

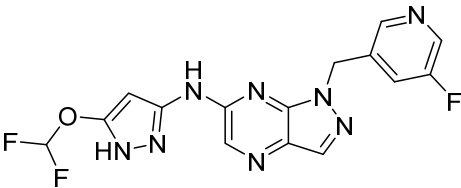
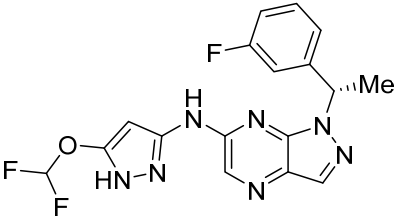
Amina-1: 5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-amina; Amina-2: 5-etoxi-1H-pirazol-3-amina; Amina-3: 5-metoxi-1H-pirazol-3-amina

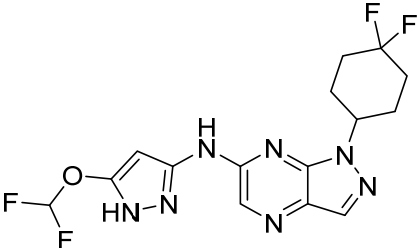
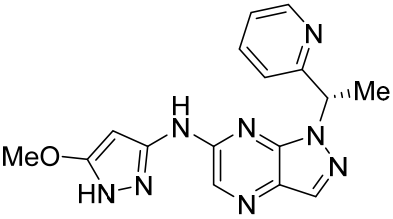
Ejemplo n. °	Nombre/Estructura/Amina/RCl/Catalizador/Datos
34	(R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-6-amina 

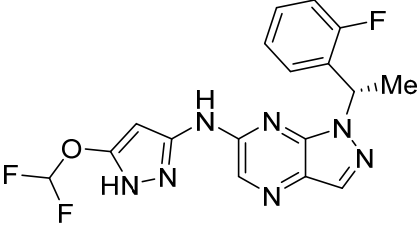
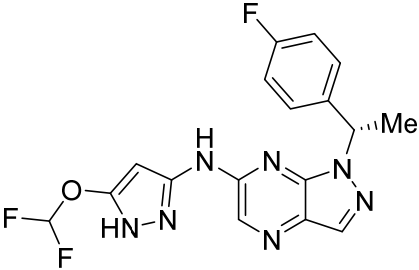
	Amina-1; RCl: (R)-6-cloro-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 37); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: sólido amarillo pálido (22,1 mg, 26 %); LCMS m/z = 381 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,19 (d, 1H), 10,75 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 5,95 (d, 1H), 5,02-4,91 (m, 1H), 3,94-3,84 (m, 1H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,11 (td, 1H), 2,14-2,01 (m, 1H), 1,76 (dt, 1H), 1,48 (d, 3H), 1,35 (qd, 1H), 1,18 (qd, 1H), 0,79 (d, 1H) - un pico está oscurecido por la señal del agua.
35	N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina  Amina-1; RCl: 6-cloro-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 38); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: sólido amarillo pálido (35,4 mg, 32 %); LCMS m/z = 359 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,30 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,21 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,51-7,14 (m, 2H), 5,82 (s, 2H).
36	1-bencil-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina  Amina-1; RCl: 1-bencil-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 39); tBuBrettPhos Pd G3

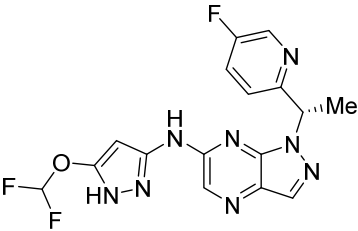
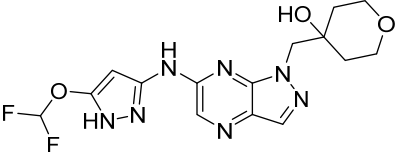
	ISCO: sólido amarillo pálido (26,7 mg, 30 %); LCMS m/z = 358 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,24 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,57-6,99 (m, 7H) , 5,94 (d, 1H), 5,75 (s, 2H).
37	N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina  Amina-1; RCl: 6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 40); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: sólido amarillo pálido (34,5 mg, 39 %); LCMS m/z = 376 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,24 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,49-7,07 (m, 5H) , 5,93 (s, 1H), 5,80 (s, 2H).
38	N-(5-etoxi-1H-pirazol-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina  Amina-2; RCl: 6-cloro-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 87); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: sólido amarillo pálido (20,8 mg, 26 %); LCMS m/z = 344 [M+H]⁺
39	N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(3-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina

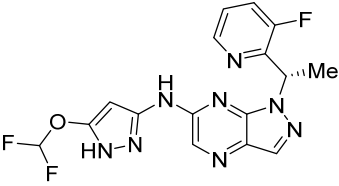
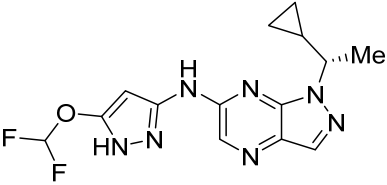
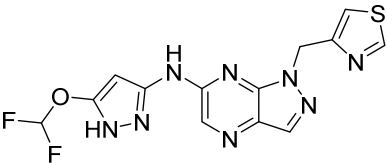
	 Amina-1; RCl: 6-cloro-1-(3-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 41); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: sólido amarillo pálido (37,8 mg, 43 %); LCMS m/z = 376 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,26 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,50-7,13 (m, 2H), 7,13-7,02 (m, 3H), 5,90 (s, 1H), 5,78 (s, 2H).
40	N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(4-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina  Amina-1; RCl: 6-cloro-1-(4-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 42); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: sólido amarillo pálido (24,7 mg, 28 %); LCMS m/z = 376 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,26 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,48-7,08 (m, 5H), 5,92 (s, 1H), 5,74 (s, 2H).
41	N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((6-fluoropiridin-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina  Amina-1; RCl: 6-cloro-1-((6-fluoropiridin-3-il)metil)-1H-

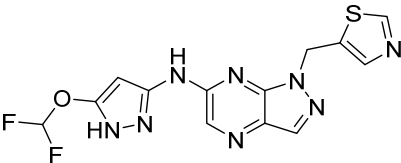
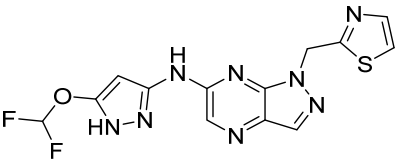
	pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 43); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: Sólido blanco (32 mg, 38%); LCMS m/z = 377 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,31 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,21 (d, 2H), 7,92-7,80 (m, 1H), 7,51-7,08 (m, 2H), 5,89 (s, 1H), 5,83 (s, 2H).
42	N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((5-fluoropiridin-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina  Amina-1; RCl: 6-cloro-1-((5-fluoropiridin-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 44); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: Sólido blanco (29 mg, 34%); LCMS m/z = 377 [M+H]⁺; ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,30 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,22 (d, 2H), 7,58 (dt, 1H), 7,31 (t, 1H), 5,94-5,82 (m, 3H).
43	(S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(3-fluorofenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina  Amina-1; RCl: (S)-6-cloro-1-(1-(3-fluorofenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 45); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: Sólido blanco (33 mg, 36%); LCMS m/z = 390 [M+H]⁺; ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,22 (d, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,48-7,11 (m, 4H), 7,07 (td, 1H), 6,54 (q, 1H), 5,92 (d, 1H),

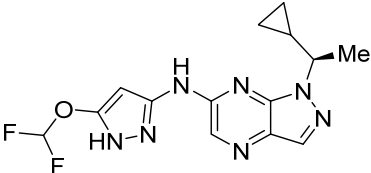
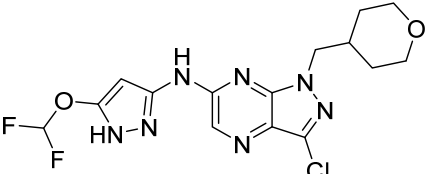
	1,89 (d, 3H).
44	1-(4,4-difluorociclohexil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina  Amina-1; RCl: 6-cloro-1-(4,4-difluorociclohexil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 50); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: Sólido amarillo (44 mg, 45%); LCMS m/z = 386 [M+H]⁺; ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,14 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,25-5,12 (m, 1H), 2,25-2,14 (m, 6H), 2,06-1,97 (m, 2H)
45	(S)-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(piridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina  Amina-3; RCl: (S)-6-cloro-1-(1-(piridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 82); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: Sólido amarillo (14 mg, 14%); LCMS m/z = 337 [M+H]⁺; ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,83 (d, 1H), 10,43 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,71 (t, 1H), 7,33 -7,23 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,96 (d, 3H).

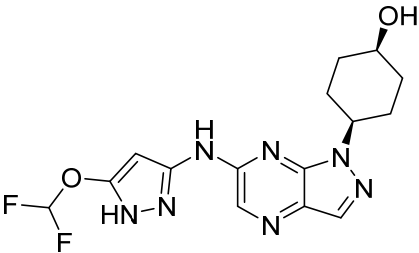
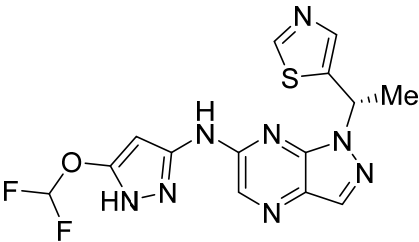
46	(S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(2-fluorofenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina  Amina-1; RCl: (S)-6-cloro-1-(1-(2-fluorofenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 46); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: Sólido blanco (37 mg, 32%); LCMS m/z = 390 [M+H]⁺; ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,17 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 8,21 (d, 2H), 7,48-7,09 (m, 5H), 6,64 (d, 1H) , 6,00 (s, 1H), 1,90 (d, 3H).
47	(S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(4-fluorofenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina  Amina-1; RCl: (S)-6-cloro-1-(1-(4-fluorofenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 47); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: Sólido blanco (49 mg, 41%); LCMS m/z = 390 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,23 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,20 (d, 2H), 7,51-7,06 (m, 5H), 6,52 (q, 1H) , 5,92 (d, 1H), 1,88 (d, 3H).
48	(S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina -6-amina

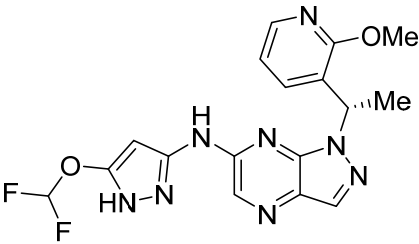
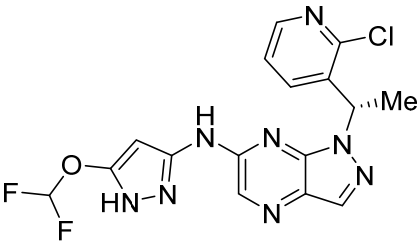
	 Amina-1; RCl: (S)-6-cloro-1-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 48); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: Sólido blanco (46 mg, 35%); LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,27 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,21 (d, 2H), 7,64 (td, 1H), 7,47 -7,12 (m, 2H), 6,52 (q, 1H), 5,85 (d, 1H), 1,93 (d, 3H).
49	4-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)tetrahidro-2H-pirano-4 -ol  Amina-1; RCl: 4-((6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)tetrahidro-2H-piran-4-ol (Preparación 78); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: Sólido blanco (16,9 mg, 36 %); LCMS m/z = 382 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,12 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,60 (d, 4H), 1,63 (dt, 2H), 1,41 (d, 2H).
50	(S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina -6-amina

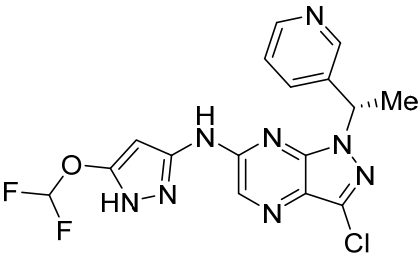
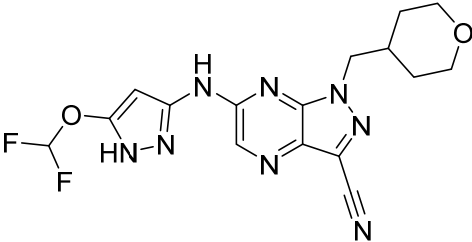
	 Amina-1; RCl: (S)-6-cloro-1-(1-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 49); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: Sólido amarillo (55 mg, 44%); LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,26 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,49-7,15 (m, 2H), 6,63 (q, 1H), 5,88 (s, 1H), 1,95 (d, 3H).
51	(S)-1-(1-ciclopropiletil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina  Amina-1; RCl: (S)-6-cloro-1-(1-ciclopropiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 33); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: sólido amarillo pálido (38,1 mg, 37 %); LCMS m/z = 336 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,89 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,05 (t, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,26 (t, 1H), 1,34 (d, 3H), 1,12 (q, 1H), 0,34 (dd, 1H), 0,25-0,14 (m, 1H), 0,05 (q, 2H).
52	N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(tiazol-4-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina 

	Amina-1; RCl: 4-((6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)tiazol (Preparación 34); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: sólido amarillo pálido (59 mg, 43%); LCMS m/z = 365 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,38 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 5,87 (s, 3H).
53	N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(tiazol-5-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina  Amina-1; RCl: 5-((6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)tiazol (Preparación 35); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: sólido blanco (44,4 mg, 39 %); LCMS m/z = 365 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,33 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,33 (t, 1H), 6,07 (s, 2H), 5,92 (s, 1H).
54	N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(tiazol-2-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina  Amina-1; RCl: 2-((6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)tiazol (Preparación 52); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: sólido blanco (44,7 mg, 34 %); LCMS m/z = 365 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,34 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 6,14 (s, 2H), 5,86 (s,

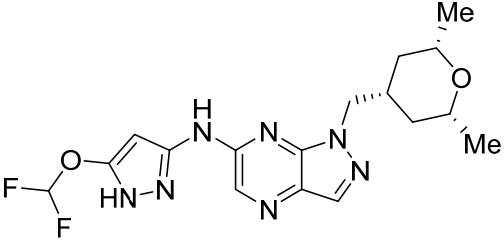
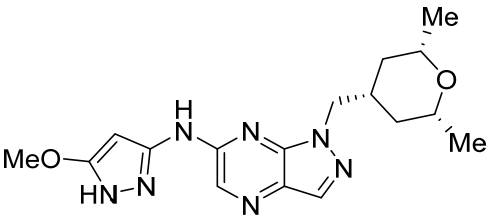
	1H).
55	(R)-1-(1-ciclopropiletil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina  Amina-1; RCl: (R)-6-cloro-1-(1-ciclopropiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 32); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: sólido blanco (49,5 mg, 47 %); LCMS m/z = 336 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,14 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,64-4,37 (m, 1H), 1,59 (d, 3H), 1,36 (dq, 1H), 0,59 (hept, 1H), 0,44 (dd, 1H), 0,30 (q, 2H).
56	3-cloro-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina -6-amina  Amina-1; RCl: 3,6-dicloro-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 68); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: sólido blanco (49,6 mg, 38 %); LCMS m/z = 400 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,25 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,37 (d, 2H), 3,81 (d, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,21-2,09 (m, 1H), 1,46-1,27 (m, 4H).
57	(1s,4s)-4-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)ciclohexan-1-ol

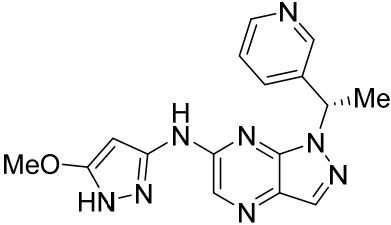
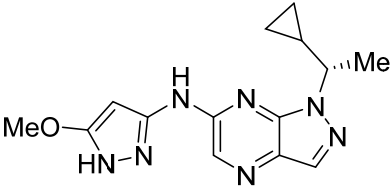
	 Amina-1; RCl: (1s,4s)-4-(6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)ciclohexan-1-ol (Preparación 51); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: Sólido blanco (61 mg, 44%); LCMS m/z = 366 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,14 (s, 1H), 10,71 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,86 (br s, 1H), 4,50 (br s, 1H), 3,92 (s, 1H), 2,38 (d, 2H), 1,83 (d, 2H), 1,66 (d, 4H).
58	(S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(tiazol-5-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-6 -amina  Amina-1; RCl: (S)-5-(1-(6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)etil)tiazol (Preparación 53); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: sólido amarillo pálido (46,1 mg, 42 %); LCMS m/z = 379 [M+H]⁺; ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,33 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,00 (q, 1H), 5,89 (d, 1H), 1,93 (d, 3H).
59	(S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(2-metoxipiridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina -6-amina

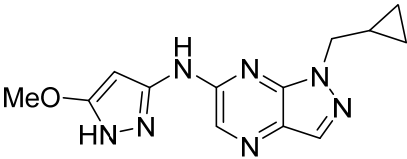
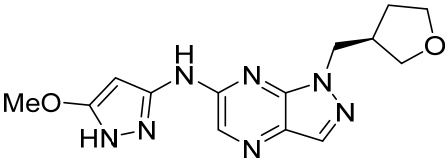
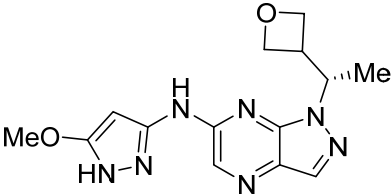
	 Amina-1; RCl: (S)-6-cloro-1-(1-(2-metoxipiridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 54); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: Sólido amarillo pálido (46 mg, 37%); LCMS m/z = 403 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,13 (d, 1H), 10,76 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,30 (t, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,49 (q, 1H), 6,07 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,84 (d, 3H).
60	(S)-1-(1-(2-cloropiridin-3-il)etil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina -6-amina  Amina-1; RCl: (S)-6-cloro-1-(1-(2-cloropiridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 55); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: sólido amarillo pálido (42,3 mg, 36 %); LCMS m/z = 407 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,17 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,48-7,07 (m, 2H), 6,60 (q, 1H), 6,06 (s, 1H), 1,88 (d, 3H).
61	(S)-3-cloro-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(piridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-6-amina

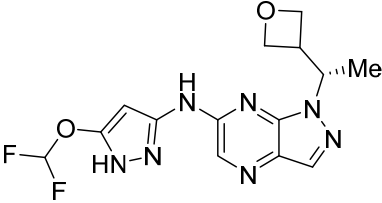
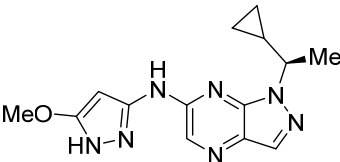
	 Amina-1; RCl: (S)-3,6-dicloro-1-(1-(piridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 62); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: Sólido blancuzco (42,8 mg, 36 %); LCMS m/z = 407 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,34 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,55-7,15 (m, 2H), 6,65 (q, 1H), 5,94 (s, 1H), 1,89 (d, 3H).
62	6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina- 3-carbonitrilo  Amina-1; RCl: 6-cloro-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-3-carbonitrilo (Preparación 69); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: sólido amarillo pálido (21,7 mg, 26 %); LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,31 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,32 (t1H), 6,04 (s, 1H), 4,52 (d, 2H), 3,88-3,75 (m, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,20 (br s, 1H), 1,50-1,28 (m, 4H).
63	(S)-6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1-(1-(2-fluoropiridin-3-il)etil)-1H-pirazol[3,4- b] pirazina-3-carbonitrilo

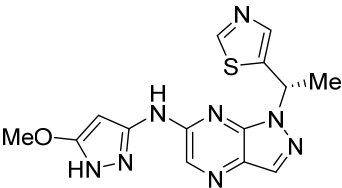
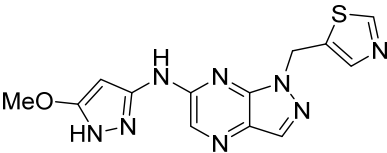
	Amina-1; RCl: (S)-6-cloro-1-(1-(2-fluoropiridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-3-carbonitrilo (Preparación 70); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: sólido amarillo (58,4 mg, 41 %); LCMS m/z = 416 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,36 (s, 1H), 11,24 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,02 (t, 1H), 7,53 -7,13 (m, 2H), 6,80 (q, 1H), 6,02 (s, 1H), 1,92 (d, 3H).
64	(S)-6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazol[3, 4-b]pirazina-3-carbonitrilo Amina-1; RCl: (S)-6-cloro-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-3-carbonitrilo (Preparación 71); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: sólido amarillo (32,6 mg, 29 %); LCMS m/z = 405 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,32 (s, 1H), 11,19 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,23 -5,10 (m, 1H), 3,89 (d, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,14 (t, 1H), 2,14-2,04 (m, 1H), 1,74 (d, 1H), 1,51 (d, 3H), 1,41-1,30 (m, 1H), 1,25-1,13 (m, 2H), 0,87 (d, 1H).

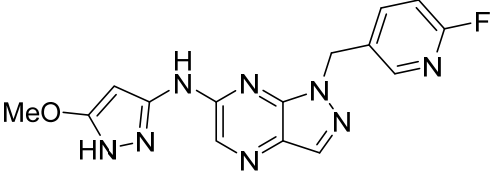
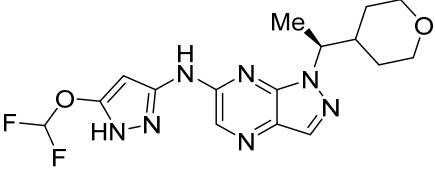
65	N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(((2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2Hpiran-4-il)metil)-1Hpirazol[3,4 -b]pirazina-6-amina  Amina-1; RCl: 6-cloro-1-(((2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 57); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: espuma de color amarillo pálido (43,6 mg, 31%); LCMS m/z = 394 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,16 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,34 (d,), 3,40 - 3,31 (m, 2H), 2,31-2,17 (m, 1H), 1,45 (d, 2H), 1,04 (d, 6H), 0,93 (q, 2H).
66	1-(((2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazol[3,4-b]pirazina-6-amina  Amina-3; RCl: 6-cloro-1-(((2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 57); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: sólido amarillo pálido (31,5 mg, 20 %); LCMS m/z = 358 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,79 (d, 1H), 10,42 (d, 1H), 8,37-7,98 (m, 2H), 5,96 (d, 1H), 4,39-4,14 (m, 2H), 3,84 (d, 3H), 3,37 (d, 2H), 2,25 (s, 1H), 1,45 (d, 2H), 1,04 (dd, 6H), 0,94 (d, 2H).

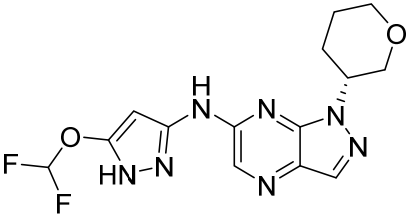
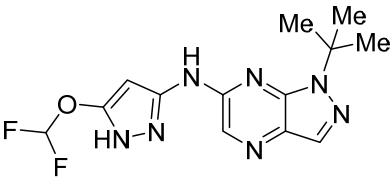
67	(S)-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(piridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina  Amina-3; RCl: (S)-6-cloro-1-(1-(piridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 81); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: sólido amarillo pálido (22,2 mg, 21 %); LCMS m/z = 337 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,84 (d, 1H), 10,47 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,34 (dt, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,12-5,60 (d, 1H), 3,87 (d, 3H), 2,00-1,85 (m, 3H).
68	(S)-1-(1-ciclopropiletil)-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina  Amina-3; RCl: (S)-6-cloro-1-(1-ciclopropiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 33); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: sólido tostado (39,2 mg, 36 %); LCMS m/z = 300 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,76 (d, 1H), 10,37 (d, 1H), 8,38-7,97 (m, 2H), 5,92 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 3,83 (d, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,37 (s, 1H), 0,60 (s, 1H), 0,38 (d, 3H).
69	1-(ciclopropilmetil)-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina

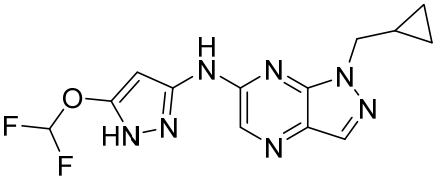
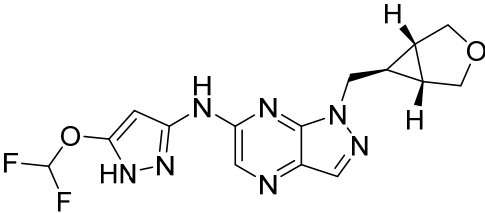
	 Amina-3; RCl: 6-cloro-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 108); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: sólido tostado (27,4 mg, 22 %); LCMS m/z = 286 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,79 (d, 1H), 10,40 (d, 1H), 8,35-8,01 (m, 2H), 5,94 (d, 1H), 4,39-4,16 (m, 2H), 3,84 (d, 3H), 1,27 (d, 1H), 0,54-0,39 (m, 4H).
70	(R)-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-6 -amina  Amina-3; RCl: (R)-6-cloro-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 192); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: sólido tostado (43,8 mg, 31 %); LCMS m/z = 316 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,80 (d, 1H), 10,44 (d, 1H), 8,43-8,00 (m, 2H), 5,97 (d, 1H), 4,62-4,23 (m, 2H), 3,98-3,73 (m, 4H), 3,63 (dd, 3H), 2,81 (s, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,70 (dt, 1H).
71	(S)-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(oxetan-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina 

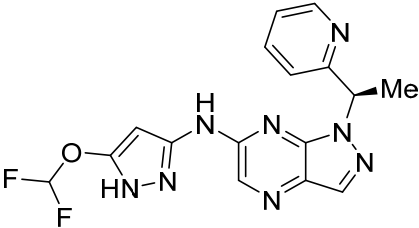
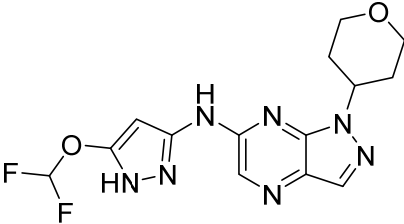
	Amina-3; RCl: (S)-6-cloro-1-(1-(oxetan-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 168); BrettPhos Pd G4 Prep-HPLC-1; Sólido amarillo (52 mg, 21 %); LCMS m/z = 316 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,71 (br s, 1H), 10,75-10,16 (br s, 1H), 8,18 (br s, 1H), 8,11 (s, 1H), 5,69-5,42 (m, 2H), 4,75-4,70 (m, 1H), 4,60-4,57 (m, 1H), 4,46-4,44 (m, 1H), 4,25-4,22 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,56-3,50 (m, 1H), 1,41 (d, 3H).
72	(S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(oxetan-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-6 -amina  Amina-1; RCl: (S)-6-cloro-1-(1-(oxetan-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 168); BrettPhos Pd G4 Prep-HPLC-1; Sólido amarillo (56 mg, 28 %); LCMS m/z = 352 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,82-11,69 (br s, 1H), 11,70-10,22 (br s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,58 (m, 1H), 4,74-4,71 (m, 1H), 4,53-4,50 (m, 1H), 4,45-4,42 (m, 1H), 4,28-4,26 (m, 1H), 3,59-3,49 (m, 1H), 1,39 (d, 3H).
73	(R)-1-(1-(ciclopropiletil)-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina  Amina-3; RCl: (R)-6-cloro-1-(1-(ciclopropiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 32); BrettPhos Pd G4

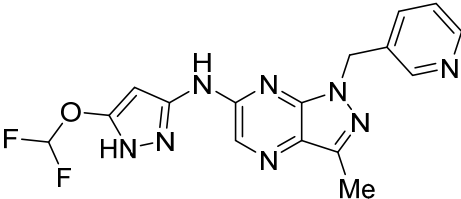
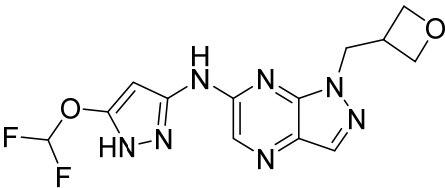
	ISCO: espuma de color amarillo pálido (21,4 mg, 17 %); LCMS m/z = 300 [M+H]⁺; ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,76 (d, 1H), 10,37 (d, 1H), 8,36-8,01 (m, 2H), 5,92 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,37 (s, 1H), 0,60 (s, 1H), 0,38 (d, 3H).
74	(S)-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(tiazol-5-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina  Amina-3; RCl: (S)-5-(1-(6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)etil)tiazol (Preparación 53); BrettPhos Pd G4 ISCO: sólido amarillo pálido (38,8 mg, 36 %); LCMS m/z = 343 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ: 8,91 (s, 1H), 8,13 (d, 2H), 7,92 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,63 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,09 (d, 3H).
75	N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1-(tiazol-5-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina  Amina-3; RCl: 5-((6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)tiazol (Preparación 35); BrettPhos Pd G4 ISCO: sólido amarillo pálido (53,1 mg, 38 %); LCMS m/z = 329 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,89 (d, 1H), 10,54 (d, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 6,41-5,50 (m, 3H), 4,00 (d, 1H), 3,82 (s, 2H).

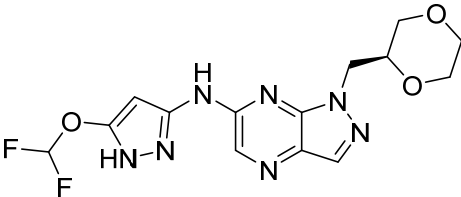
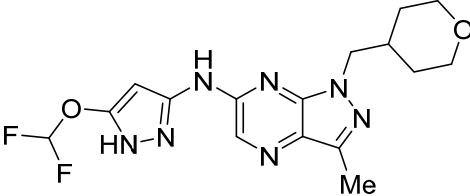
76	1-((6-fluoropiridin-3-il)metil)-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-6-amina  Amina-3 (como sal HCl); RCl: 6-cloro-1-((6-fluoropiridin-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 43); tBuBrettPhos Pd G3 ISCO: sólido amarillo pálido (20,1 mg, 33 %); LCMS m/z = 341 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,87 (d, 1H), 10,51 (d, 1H), 8,37-8,07 (m, 3H), 7,85 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,30-5,54 (m, 3H), 3,85 (d, 3H).
77	<u>(S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-6-amina</u>  Amina-1; RCl (S)-6-cloro-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 90); tBuXphos Pd G4 prep-HPLC-4; Sólido blanco (158 mg, 30%). LCMS m/z = 380 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,20 (br s, 1H), 10,74 (br s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,00-4,94 (m, 1H), 3,91-3,86 (m, 1H), 3,73-3,66 (m, 1H), 3,28-3,25 (m, 1H), 3,14-3,08 (m, 1H), 2,08-2,06 (m, 1H), 1,76-1,73 (m, 1H), 1,47 (d, 3H), 1,34-1,16 (m, 2H), 0,80-0,77 (m, 1H).
78	(R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-6- amina

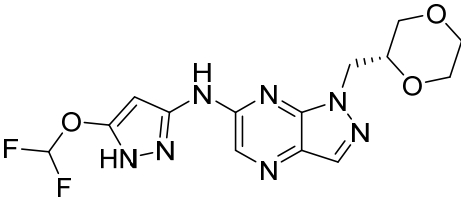
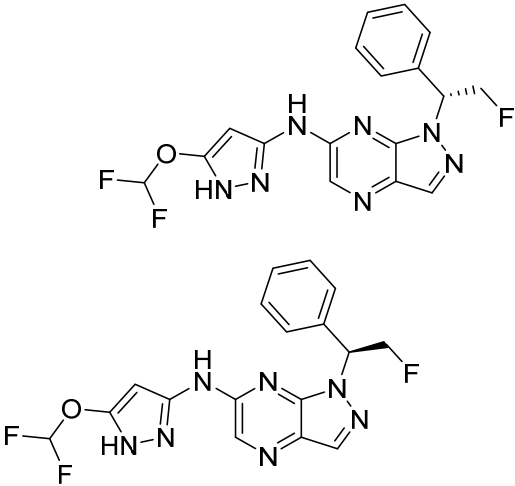
	 Amina-1; RCl: (R)-6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 106); tBuXphos Pd G3 Prep-HPLC-1; Sólido blanco (35,5 mg, 30%); LCMS m/z = 352 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,05 (br s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,08-5,03 (m, 1H), 3,98-3,92 (m, 2H), 3,72-3,66 (m, 1H), 3,41-3,33 (m, 1H), 2,26-2,15 (m, 1H), 2,11-2,05 (m, 1H), 1,85-1,80 (m, 2H).
79	1-(terc-butil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina  Amina-1; RCl: 1-(terc-butil)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 107); Pd2(dba)₃, tBuXPhos Prep-HPLC-1; Sólido blanco (6,1 mg, 3 %); LCMS m/z = 324 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,10 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,25 (t, 1H), 6,19 (s, 1H), 1,73 (s, 9H).
80	1-(ciclopropilmetil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina

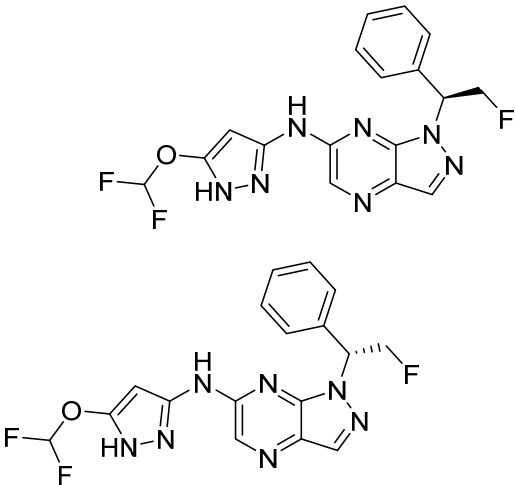
	 Amina-1; RCl: 6-cloro-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 108); tBuXphos Pd G3 Prep-HPLC-4; Sólido blanco (11,5 mg, 7%); LCMS m/z = 322 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,24 (br s, 1H), 10,80 (br s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,35 (d, 2H), 1,30-1,25 (m, 1H), 0,52-0,45 (m, 4H).
81	1-(((1R,5S,6s)-3-oxabicyclo[3. 1. 0]hexan-6-il)metil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazol [3,4-b]pirazina-6-amina  Amina-1; RCl: 1-(((1R,5S,6s)-3-oxabicyclo[3. 1. 0]hexan-6-il)metil)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 111) ; Pd₂(dba)₃, tBuXPhos Prep-HPLC-1; Sólido blanco (43,1 mg, 30%); LCMS m/z = 364 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,30-12,20 (br, 1H), 10,85-10,70 (br, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 5,96 (br s, 1H), 4,43 (d, 2H), 3,65 (d, 2H), 3,52 (d, 2H), 1,80-1,75 (m, 2H), 1,20-1,12 (m, 1H).
82	(R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(piridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-6 -amina

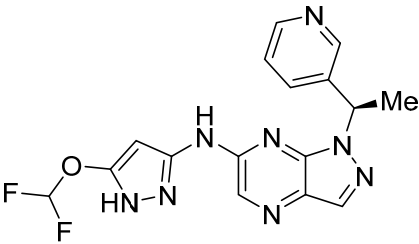
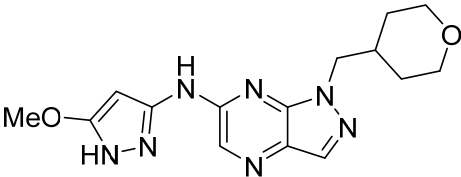
	 Amina-1; RCl: (R)-6-cloro-1-(1-(piridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 113); tBuXphos Pd G3 Prep-HPLC-1; Sólido blanco (41,9 mg, 16 %); LCMS m/z = 373 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,80-10,40 (br s, 1H), 8,55-8,52 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,74-7,69 (m, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,48-6,42 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 1,96 (d, 3H).
83	N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina  Amina-1; RCl: 6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 80); tBuXphos Pd G3 prep-HPLC-3; Sólido amarillo (77,8 mg, 44 %); LCMS m/z = 352 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,27 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,03-4,00 (m, 2H), 3,62-3,56 (m, 2H), 2,17-2,13 (m, 2H), 1,88-1,86 (m, 2H).
84	N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-3-metil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina

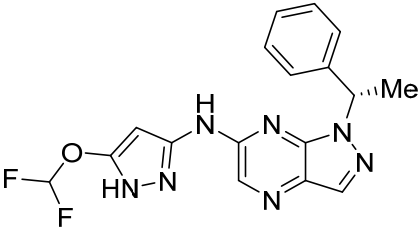
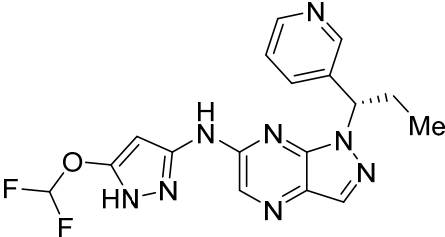
	 Amina-1; RCl: 6-cloro-3-metil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 178); tBuXphos Pd G3 prep-HPLC-3; Sólido amarillo (35,4 mg, 25%); LCMS m/z = 373 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,31 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,48-8,46 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,49-7,13 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 5,73 (s, 2H), 2,42 (s, 3H).
85	N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(oxetan-3-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina  Amina-1; RCl: 6-cloro-1-(oxetan-3-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 114); tBuXphos Pd G3 Prep-HPLC-4; Sólido blanco (54,5 mg, 33 %); LCMS m/z = 338 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,26 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,79 (d, 2H), 4,65 (dd, 2H), 4,52 (t, 3,47 (hepteto, 1H).
86	(S)-1-((1,4-dioxan-2-il)metil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina -6-amina

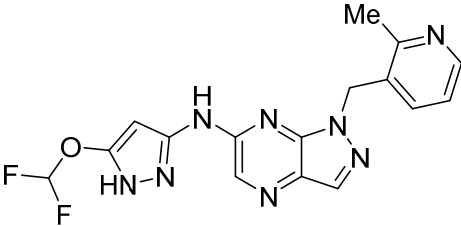
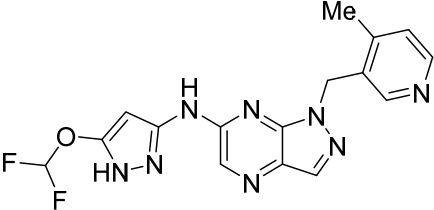
	 Amina-1; RCl: (S)-1-((1,4-dioxan-2-il)metil)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 118); tBuXphos Pd G3 Prep-HPLC-1; Sólido blanco (43,9 mg, 38%); LCMS m/z = 368 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,90-9,15 (br, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,63-4,41 (m, 2H), 4,01-3,99 (m, 1H), 3,78-3,71 (m, 2H), 3,64-3,60 (m, 1H), 3,52-3,45 (m, 2H), 3,41-3,35 (m, 1H).
87	N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-3-metil-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina -6-amina  Amina-1; RCl: 6-cloro-3-metil-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 179); tBuXphos Pd G3 Prep-HPLC-5; Sólido blanco (77 mg, 27 %); LCMS m/z = 380 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,15 (br s, 1H), 10,73 (br s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,30 (d, 2H), 3,82-3,77 (m, 2H), 3,28-3,19 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,15-2,11 (m, 1H), 1,40-1,22 (m, 4H).
88	(R)-1-((1,4-dioxan-2-il)metil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina -6-amina

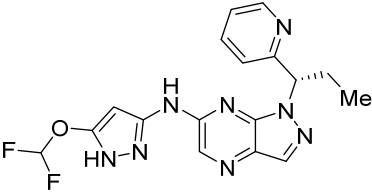
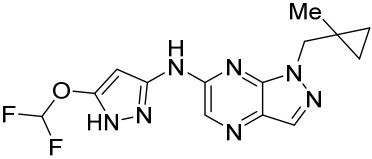
	 Amina-1; RCl: (R)-1-((1,4-dioxan-2-yl)methyl)-6-chloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 119); tBuXphos Pd G3 Prep-HPLC-4; Sólido blanco (43,9 mg, 38%); LCMS m/z = 368 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,45-10,85 (br, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,63-4,41 (m, 2H), 4,01-3,99 (m, 1H), 3,78-3,71 (m, 2H), 3,64-3,60 (m, 1H), 3,52-3,45 (m, 2H), 3,41-3,35 (m, 1H).
89	(R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(2-fluoro-1-feniletíl)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(2-fluoro-1-feniletíl)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina  Amina-1; RCl: (R)-6-cloro-1-(2-fluoro-1-feniletíl)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina o (S)-6-cloro-1-(2-fluoro-1-feniletíl)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 128); Pd₂(dba)₃, tBuXPhos Prep-HPLC-1; Sólido blanco (23,5 mg, 11%); LCMS m/z = 390

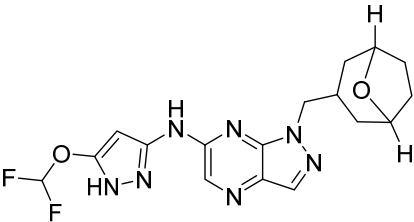
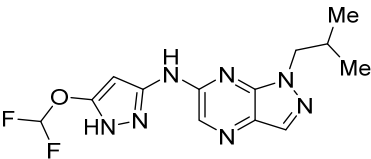
	[M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,32 (br s, 1H), 10,85 (br s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,38-7,29 (m, 3H), 7,32 (t, 1H), 6,86-6,80 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,35 (dt, 9,6 Hz, 1H), 5,13-4,96 (m, 1H).
90	(S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(2-fluoro-1-feniletil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(2-fluoro-1-feniletil)-1H-pirazolo[3,4-b] pirazin-6-amina  Amina-1; RCl: (S)-6-cloro-1-(2-fluoro-1-feniletil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina o (R)-6-cloro-1-(2-fluoro-1 -feniletil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 129); Pd₂(dba)₃, tBuXPhos Prep-HPLC-1; Sólido blanco (24,9 mg, 12%); LCMS m/z = 390 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,32 (br s, 1H), 10,85 (br s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,38-7,29 (m, 3H), 7,32 (t, 1H), 6,86-6,80 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,35 (dt, 1H), 5,13-4,96 (m, 1H).
91	(R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(piridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-6-amina

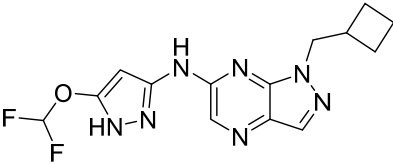
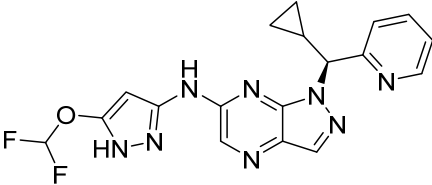
	 Amina-1; RCl: (R)-6-cloro-1-(1-(piridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 131); tBuXphos Pd G3 Prep-HPLC-1; Sólido blanco (1,4 mg, 0,5%); LCMS m/z = 373 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,31 (br s, 1H), 10,87 (br s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,47-8,43 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,32 (t, 1H), 6,63 (br s, 1H), 5,94 (s, 1H), 1,92 (día, 3H).
92	N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina  Amina-3; RCl: 6-cloro-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 87); tBuXphos Pd G3 Prep-HPLC-4; Sólido blanco (128,4 mg, 16 %); LCMS m/z = 330 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,63 (br s, 1H), 10,38 (br s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 6,35-5,55 (m, 1H), 4,50-4,22 (m, 2H), 3,82-3,79 (m, 5H), 3,25-3,19 (m, 2H), 2,25-2,08 (m, 1H), 1,41-1,31 (m, 4H).
93	(S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-feniletíl)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina

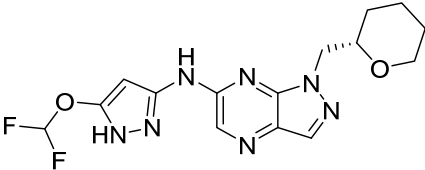
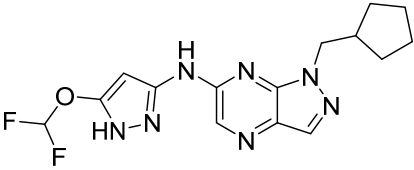
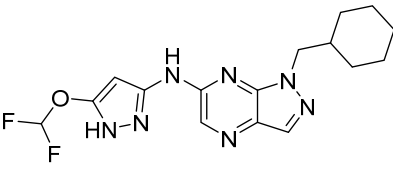
	 Amina-1; RCl: (S)-6-cloro-1-(1-feniletil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 133); tBuXphos Pd G3 prep-HPLC-3; Sólido blanco (272,5 mg, 38%); LCMS m/z = 372 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,22 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,19(s, 1H), 7,50-7,14 (m, 6H) , 6,508-6,48 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 1,89 (d, J = 6,8 Hz, 3H)
94	(S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(piridin-3-il)propil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-6 -amina  Amina-1; RCl: (S)-6-cloro-1-(1-(piridin-3-il)propil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 135); tBuXphos Pd G3 Prep-HPLC-1; Sólido blanco (19,8 mg, 11 %); LCMS m/z = 387 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,35-12,20 (br, 1H), 10,99-10,89 (br, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,33 (t, 1H), 6,35-6,30 (m, 1H), 5,95 (s, 1H) , 2,55-2,45 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 0,83 (t, 3H).
95	N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((2-metilpiridin-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina

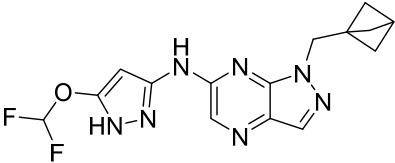
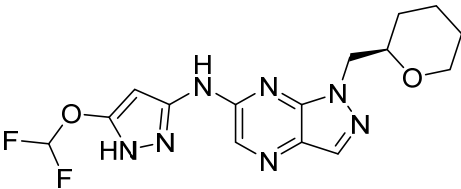
	 Amina-1; RCl: 6-cloro-1-((2-metilpiridin-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 139); tBuXphos Pd G3 Prep-HPLC-5; Sólido blanco (98 mg, 34 %); LCMS m/z = 373 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,27 (br s, 1H), 10,85 (br s, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,21-8,20 (m, 2H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,14-7,12 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,78 (s, 2H), 2,51 (s, 3H).
96	N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((4-metilpiridin-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina  Amina-1; RCl: 6-cloro-1-((4-metilpiridin-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 140); tBuXphos Pd G3 Prep-HPLC-4; Sólido blanco (33 mg, 11%); LCMS m/z = 373 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,29 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,36-8,31 (m, 2H), 8,22(s, 1H), 8,18 (s, 1H) , 7,32 (t, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,79 (s, 2H), 2,33 (s, 3H).
97	(S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(piridin-2-il)propil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-6-amina

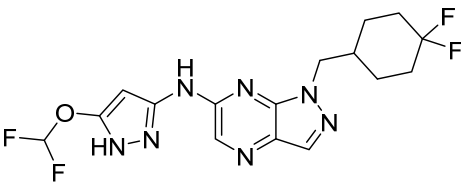
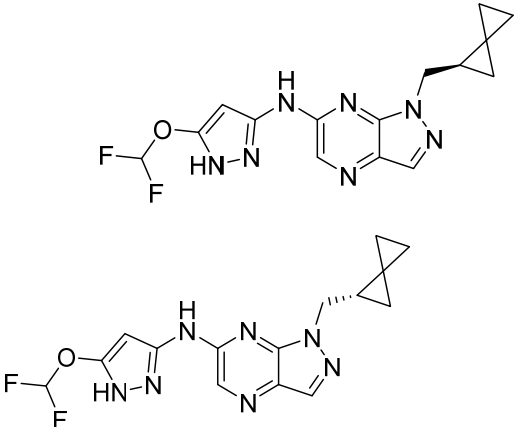
	 Amina-1; RCl: (S)-6-cloro-1-(1-(piridin-2-il)propil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 136); tBuXPhos/Pd₂(dba)₃ Prep-HPLC-1; Sólido amarillo (80 mg, 29 %); LCMS m/z = 387 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,39 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,73 (td, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,20-6,17 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 2,48-2,44 (m, 2H), 0,83 (t, 3H).
98	N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((1-metilciclopropil)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina  Amina-1; RCl: 6-cloro-1-((1-metilciclopropil)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 149); tBuXphos Pd G3 Prep-HPLC-1; Sólido amarillo (10,4 mg, 4 %); LCMS m/z = 336 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,50-11,95 (br s, 1H), 10,95-10,55 (br s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,30 (t, J = 73,6 Hz, 1H), 6,02 (br s, 1H), 4,35 (s, 2H), 0,97 (s, 3H), 0,72-0,70 (m, 2H), 0,33-0,30 (m, 2H).
99	1-((8-oxabicyclo[3. 2. 1]octan-3-il)metil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina -6-amina

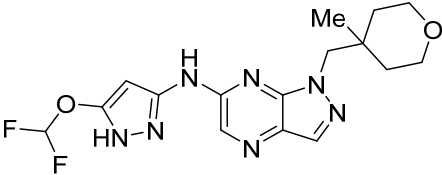
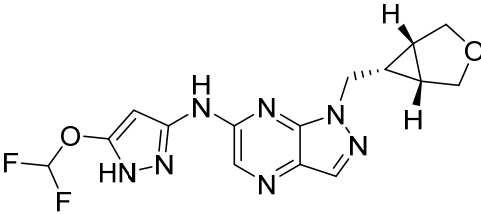
	 Amina-1; RCl: 1-((-8-oxabicyclo[3. 2. 1]octan-3-il)metil)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 126); Brett Phos Pd G4 Prep-HPLC-5; Sólido amarillo (113 mg, 26 %); LCMS m/z = 392 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,13 (br s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,20(s, 1H), 7,29 (t, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,27-4,25 (m, 2H), 4,16-4,13 (m, 2H), 1,79-1,75 (m, 2H), 1,66-1,61 (m, 2H), 1,44-1,30 (m, 5H).
100	N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-isobutil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina  Amina-1; RCl: 6-cloro-1-isobutil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 150); tBuXphos Pd G3 prep-HPLC-3; Sólido amarillo (131,5 mg, 43 %); LCMS m/z = 324 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,19 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,29 (d, 2H), 2,28-2,23 (m, 1H), 0,87 (d, 6H).
101	1-(ciclobutilmetil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina

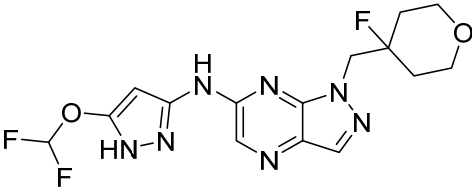
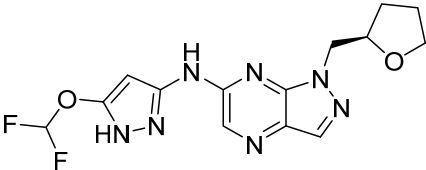
	 Amina-1; RCl: 6-cloro-1-(ciclobutilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 151); tBuXphos Pd G3 prep-HPLC-3; Sólido amarillo (99,5 mg, 33 %); LCMS m/z = 336 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,21 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,48-4,50 (d, 2H), 2,88-2,82 (m, 1H), 1,98-1,92 (m, 2H), 1,83-1,80 (m, 4H).
102	(S)-1-(ciclopropil(piridin-2-il)metil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-6- amina  Amina-1; RCl: (S)-6-cloro-1-(ciclopropil(piridin-2-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 142); tBuXPhos, Pd₂(dba)₃ Prep-HPLC-1; Sólido blanco (5,5 mg, 8 %); LCMS m/z = 399 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,35 (br s, 1H), 10,84 (br s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,80 (td, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,53-5,49 (m, 1H), 2,13-2,05 (m, 1H), 0,79-0,72 (m, 1H), 0,67-0,63 (m, 1H), 0,58-0,52 (m, 1H), 0,48-0,42 (m, 1H).
103	(S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina -6-amina

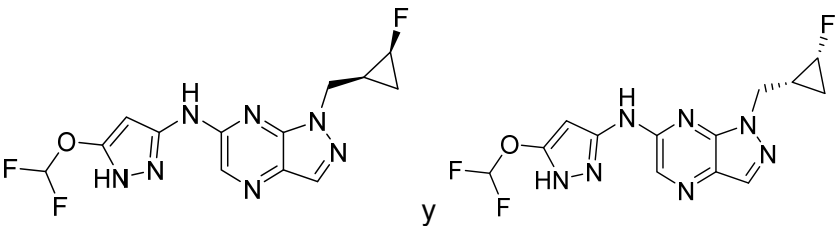
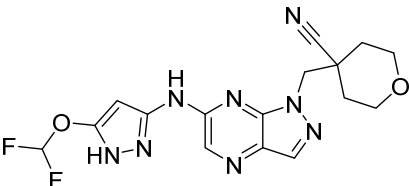
	 Amina-1; RCl: (S)-6-cloro-1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 116); Brett Phos Pd G4 SiO₂, 80% EtOAc/PE; Sólido blanco (66,1 mg, 45%); LCMS m/z = 366 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,24 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,55-4,36 (m, 2H), 3,84-3,77 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 1H), 1,77-1,73 (m, 1H), 1,55-1,52 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,29-1,23 (m, 1H).
104	1-(ciclopentilmetil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina  Amina-1; RCl: 6-cloro-1-(ciclopentilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 152); tBuXphos Pd G3 prep-HPLC-3; Sólido amarillo (39,2 mg, 27 %); LCMS m/z = 350 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,18 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,29 (t, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,37 (d, 2H), 1,61-1,48 (m, 7H), 1,34-1,29 (m, 2H).
105	1-(ciclohexilmetil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina 

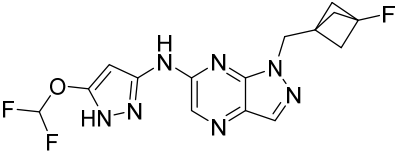
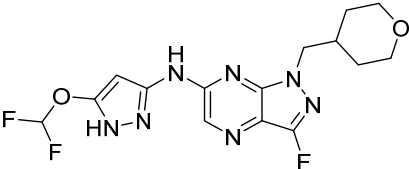
	Amina-1; RCl: 6-cloro-1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 153); tBuXPhos, Pd₂(dba)₃ prep-HPLC-3; Sólido blanco (37,6 mg, 26 %); LCMS m/z = 364 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,26 (br s, 1H), 10,86 (br s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,29 (t, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,29 (d, 2H), 1,96-1,90 (m, 1H), 1,65-1,50 (m, 5H), 1,20-0,98 (m, 5H).
106	1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilmetil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b] pirazin-6-amina  Amina-1; RCl: 1-(biciclo[1. 1. 1]pentan-1-ilmetil)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 154); Brett Phos Pd G4 Prep-HPLC-1; Sólido blanco (33,7 mg, 12 %); LCMS m/z = 348 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,15 (br s, 1H), 10,76 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,64 (s, 6H).
107	(R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina -6-amina  Amina-1; RCl: (R)-6-cloro-1-((tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 117); tBuXphos Pd G3 prep-HPLC-3; Sólido blanco (45 mg, 16%); LCMS m/z = 366 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,24 (br s, 1H), 10,77 (s, 1H),

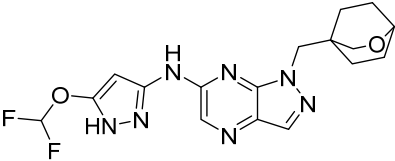
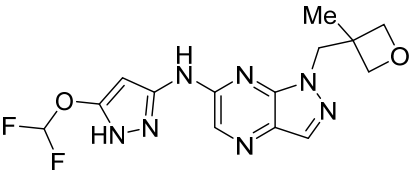
	8,19 (s, 1H), 8,15(s, 1H), 7,30 (t, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,57-4,54 (m, 1H), 4,40-4,38 (m, 1H), 3,83-3,81 (m, 2H), 1,77-1,76 (m, 1H), 1,55-1,52 (m, 1H), 1,40-1,38 (m, 3H), 1,29-1,27 (m, 1H).
108	1-((4,4-difluorociclohexil)metil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina  Amina-1; RCl: 6-cloro-1-((4,4-difluorociclohexil)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 157); tBuXPhos, Pd₂(dba)₃ Prep-HPLC-1; Sólido blanco (59 mg, 35%); LCMS m/z = 400 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,19 (br s, 1H), 10,81 (br s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,43 (d, 2H), 2,15-2,05 (m, 1H), 2,05-1,93 (m, 2H), 1,83-1,68 (m, 2H), 1,68-1,60 (m, 2H), 1,37-1,28 (m, 2H).
109	(R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(espiro[2,2]pentan-1-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-6- amina y (S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(espiro[2. 2]pentan-1-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-6-amina  y

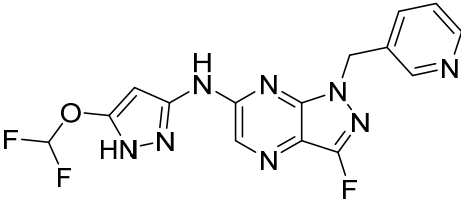
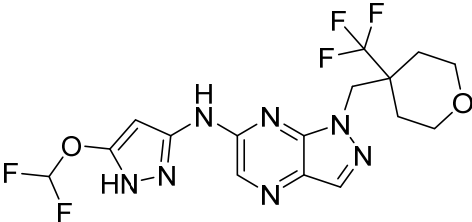
	Amina-1; RCl: 6-cloro-1-(espiro[2,2]pentan-1-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 156); tBuXPhos, Pd₂(dba)₃ Prep-HPLC-1; Sólido blanco (116,4 mg, 16 %); LCMS m/z = 348 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,22 (br s, 1H), 10,74 (br s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,29 (t, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,50-4,38 (m, 2H), 1,68-1,61 (m, 1H), 1,05-0,97 (m, 1H), 0,95-0,85 (m, 2H), 0,80-0,70 (m, 3H).
110	N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-6 -amina  Amina-1; RCl: 6-cloro-1-((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 120); tBuXphos Pd G3 Prep-HPLC-1; Sólido blanco (37 mg, 13 %); LCMS m/z = 380 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,45-11,95 (br s, 1H), 10,90-10,60 (br s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,71-3,67 (m, 2H), 3,55-3,49 (m, 2H), 1,60-1,57 (m, 2H), 1,57-1,29 (m, 2H), 0,99 (s, 3H).
111	1-(((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)metil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazol [3,4-b]pirazina-6-amina  Amina-1; RCl: 1-(((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)metil)-

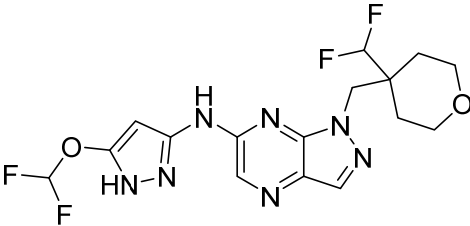
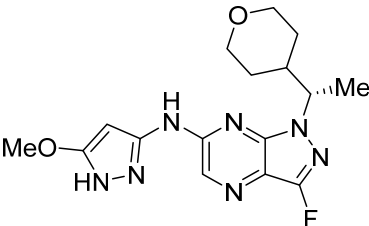
	6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b] pirazina (Preparación 110) ; Brett Phos Pd G4 Prep-HPLC-1; Sólido blanco (131 mg, 32 %); LCMS m/z = 364 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,22 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 5,94 -5,92 (m, 1H), 4,43 (d, 2H), 3,65 (d, 2H), 3,52 (d, 2H), 1,77 (s, 2H), 1,24-1,14 (m, 1H).
112	N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-6 -amina  Amina-1; RCl: 6-cloro-1-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 121); tBuXphos Pd G3 Prep-HPLC-1; Sólido blanco (38 mg, 18%); LCMS m/z = 384 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,20 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,79 (d, 2H), 3,77-3,72 (m, 2H), 3,52-3,47 (m, 2H), 1,91-1,79 (m, 2H), 1,64-1,58 (m, 2H).
113	(R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina  Amina-1; RCl: (R)-6-cloro-1-((tetrahydrofuran-2-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 103); BrettPhos Pd G4 Prep-HPLC-4; Sólido amarillo (66,9 mg, 22 %); LCMS m/z = 352 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,47 (br s, 1H), 12,19 (s, 1H), 10,73 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,49-7,15 (m, 2H), 7,31 (t, 1H),

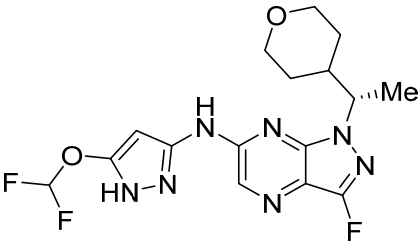
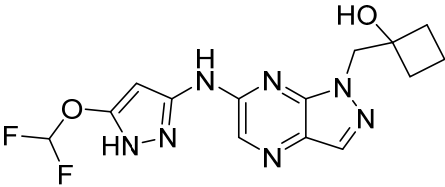
	5,95 (s, 1H), 4,57-4,29 (m, 3H), 3,78-3,59 (m, 2H), 1,84-1,72 (m, 4H).
114	N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(((1S,2S)-2-fluorociclopropil)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina y N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(((1R,2R)-2-fluorociclopropil)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6- amina  Amina-1; RCl: rac-cis-6-cloro-1-((-2-fluorociclopropil)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 159); Brett Phos Pd G3 prep-HPLC-3; Sólido amarillo (70,3 mg, 31%); LCMS m/z = 340 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,21 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,29 (t, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,94-4,77 (m, 1H), 4,59-4,56 (m, 2H), 1,49-1,46 (m, 1H), 0,95-0,85 (m, 2H).
115	4-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)tetrahidro-2H-pirano-4 -carbonitrilo  Amina-1; RCl: 4-((6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (Preparación 122); BrettPhos Pd G3 Prep-HPLC-4; Sólido amarillo (68 mg, 24 %); LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,25 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,90 (d, 2H),

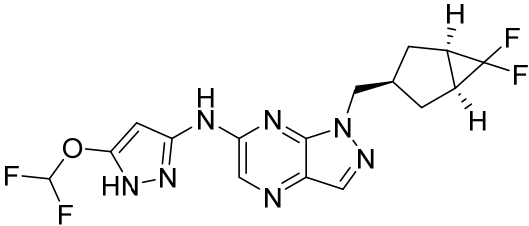
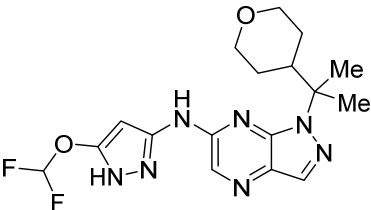
	3,48-3,41 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 4H).
116	N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-1H-pirazolo [3,4-b]pirazina -6-amina  Amina-1; RCl: 6-cloro-1-((3-fluorobiciclo[1. 1. 1]pentan-1-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 155); BrettPhos Pd G4 Prep-HPLC-1; Sólido amarillo (6,2 mg, 4 %); LCMS m/z = 366 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,18 (br s, 1H), 10,80 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 1,93 (s, 6H).
117	N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-3-fluoro-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina -6-amina  Amina-1; RCl: 6-cloro-3-fluoro-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 180); BrettPhos Pd G4 Prep-HPLC-1; Sólido blanco (39,3 mg, 31%); LCMS m/z = 384 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,50-12,10 (br, 1H), 11,15-10,82 (br s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,26 (d, 2H), 3,83-3,79 (m, 2H), 3,25-3,20 (m, 2H), 2,12-2,09 (m, 1H), 1,42-1,29 (m, 4H).
118	1-((2-oxabicyclo[2. 2. 2]octan-4-il)metil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina -6-amina

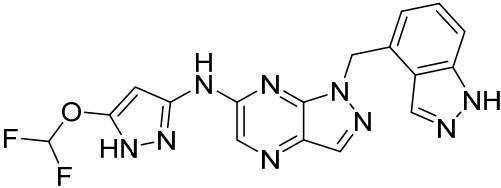
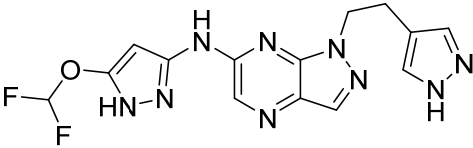
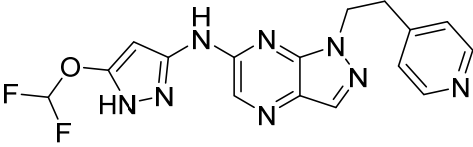
	 Amina-1; RCl: 1-((2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-yl)methyl)-6-chloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 127); BrettPhos Pd G3 Prep-HPLC-4; Sólido blanco (100 mg, 47%); LCMS m/z = 392 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,50-11,90 (br, 1H), 11,10-10,60 (br, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,65-3,61 (m, 1H), 1,81-1,78 (m, 2H), 1,55-1,48 (m, 6H) .
119	N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((3-metiloxetan-3-il)métil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina  Amina-1; RCl: 6-cloro-1-((3-metiloxetan-3-il)métil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 115); Brett Phos Pd G4 Prep-HPLC-1; Sólido amarillo (91,7 mg, 41 %); LCMS m/z = 352 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,40-12,10 (br, 1H), 10,90-10,70 (br, 1H), 8,21, (s, 1H), 8,18, (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 5,94 (br s, 1H), 4,75-4,70 (m, 4H), 4,29-4,25 (m, 2H), 1,13 (s, 3H).
120	N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-3-fluoro-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina

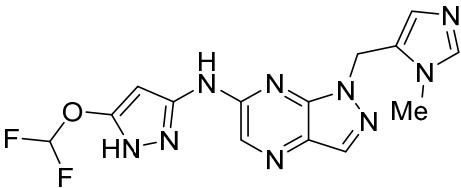
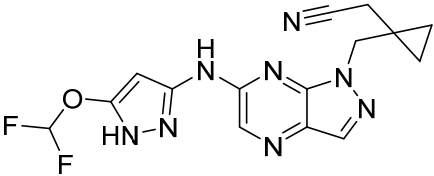
	 Amina-1; RCl: 6-cloro-3-fluoro-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 182); BrettPhos Pd G4 Prep-HPLC-1; Sólido blanco (34,2 mg, 40%); LCMS m/z = 377 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,36 (br s, 1H), 11,11 (br s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,31 (t, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,70 (s, 2H).
121	N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((4-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b] pirazina-6-amina  Amina-1; RCl: 6-cloro-1-((4-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 123); BrettPhos Pd G3 Prep-HPLC-1; Sólido blanco (22,5 mg, 27 %); LCMS m/z = 434 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,35-11,85 (br, 1H), 11,03-10,65 (br s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,29 (t, 1H), 6,08-6,00 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,91-3,80 (m, 4H), 1,83-1,80 (m, 4H).
122	N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((4-(difluorometil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b] pirazina-6-amina

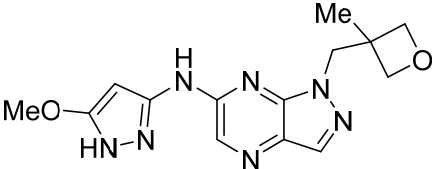
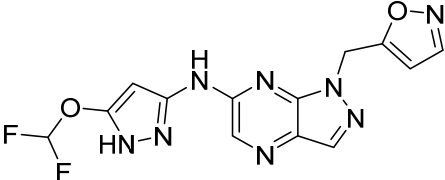
	 Amina-1; RCl: 6-cloro-1-((4-(difluorometil)tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 124); BrettPhos Pd G3 Prep-HPLC-5; Sólido blanco (73 mg, 27 %); LCMS m/z = 416 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,35-11,95 (br s, 1H), 11,03-10,65 (br s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 6,09 (t, 1H), 6,08-6,00 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,81-3,70 (m, 4H), 1,70-1,50 (m, 2H), 1,47-1,38 (m, 2H).
123	(S)-3-fluoro-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazol[3,4-b]pirazina-6-amina  Amina-3; RCl: (S)-6-cloro-3-fluoro-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 181); BrettPhos Pd G4 Prep-HPLC-5; Sólido amarillo (50,7 mg, 20 %); LCMS m/z = 362 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,90-11,65 (br, 1H), 10,80-10,50 (br, 1H), 8,18 (s, 1H), 5,80-5,60 (br, 1H), 4,75 (br s, 1H), 3,90-3,81 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,76-3,71 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,15-3,11 (m, 1H), 2,00-1,96 (m, 1H), 1,71-1,66 (m, 1H), 1,42 (d, 3H), 1,40-1,25 (m, 1H), 1,25-1,11 (m, 1H), 0,93-0,85 (m, 1H).
124	(S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-3-fluoro-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazol[3,4-b]pirazina-6-amina

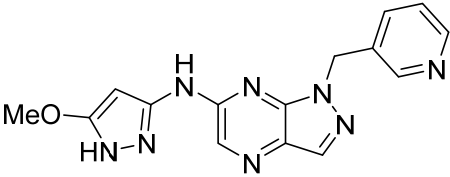
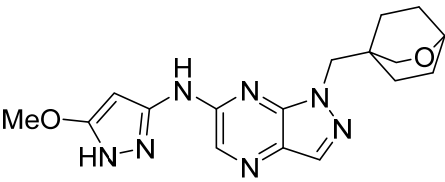
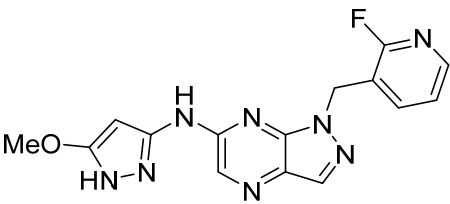
	 Amina-1; RCl: (S)-6-cloro-3-fluoro-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 181); BrettPhos Pd G4 Prep-HPLC-1; Sólido blanco (107 mg, 38%); LCMS m/z = 398 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,35-12,10 (br, 1H), 11,05-10,75 (br, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,24 (t, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,90-4,80 (m, 1H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,35-3,20 (m, 1H), 3,15-3,01 (m, 1H), 1,98- 1,86 (m, 1H), 1,71-1,66 (m, 1H), 1,35 (d, 3H), 1,40-1,20 (m, 1H), 1,15-1,07 (m, 1H), 0,90-0,80 (m, 1H).
125	1-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)ciclobutan-1-ol  Amina-1; RCl: 1-((6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)ciclobutan-1-ol (Preparación 163); Brett Phos Pd G3 Prep-HPLC-4; Sólido blanco (73 mg, 27 %); LCMS m/z = 352 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,21 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 2,29-2,22 (m, 2H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,65-1,63 (m, 1H), 1,47-1,45 (m, 1H).
126	1-(((1R,3r,5S)-6,6-difluorobiciclo[3. 1. 0]hexan-3-il)metil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H -pirazol[3,4-b]pirazina-6-amina

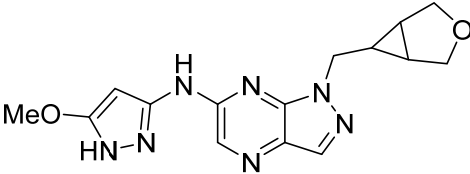
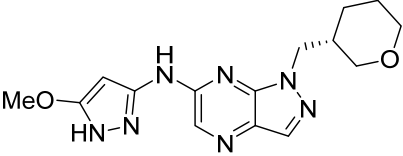
	 Amina-1; RCl: 6-cloro-1-((6,6-difluorobiciclo[3. 1. 0]hexan-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 162); Brett Phos Pd G4 Prep-SFC (Daicel OJ, 20 x 250 mm, 10 mm; MeOH al 30% (MeOH al 0,2 %/NH₃) en CO₂); Sólido blanco (9,4 mg); LCMS m/z = 398 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,80-11,30 (br, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,26 (t, 1H), 6,05 (s, 1H) , 4,31 (d, 2H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,21-2,10 (m, 4H), 1,60-1,55 (m, 2H), 1,30-1,20 (m, 1H).
127	N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-6-amina  Amina-1; RCl: 6-cloro-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 186); BrettPhos Pd G4 Prep-HPLC-1; Sólido blanco (34,9 mg, 35%); LCMS m/z = 394 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,05 (br s, 1H), 10,53 (br s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,25 (t, 1H) , 6,29 (s, 1H), 3,83-3,80 (m, 2H), 3,14-3,11 (m, 2H), 2,66-2,58 (m, 1H), 1,72 (s, 6H), 1,37-1,27 (m, 2H) , 1,13-1,08 (m, 2H).
128	1-((1H-indazol-4-il)metil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina

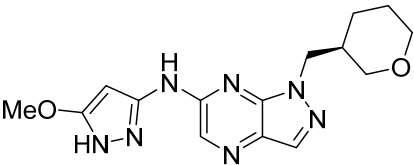
	 Amina-1; RCl: 1-((1H-indazol-4-yl)methyl)-6-chloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 169); Brett Phos Pd G4 Prep-HPLC-4; Sólido amarillo (50,1 mg, 24 %); LCMS m/z = 398 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13,13 (s, 1H), 12,29 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 6,05 (s, 2H), 5,94 (s, 1H).
129	1-(2-(1H-pirazol-4-il)etil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina  Amina-1; RCl: 1-(2-(1H-pirazol-4-il)etil)-6-chloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 170); BrettPhos Pd G4 Prep-HPLC-5; Sólido blanco (113 mg, 26 %); LCMS m/z = 362 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,47 (br s, 1H), 12,19 (s, 1H), 10,73 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,49-7,15 (m, 2H), 7,31 (t, 1H), 7,31 (s, 2H), 5,95 (s, 1H), 4,63 (t, 2H), 3,04 (t, 2H).
130	N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina  Amina-1; RCl: 6-chloro-1-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina

	b]pirazina (Preparación 171); BrettPhos Pd G4 Prep-HPLC-1; Sólido amarillo (60 mg, 72 %); LCMS m/z = 373 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,18 (s, 1H), 10,73 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,18-7,16 (m, 2H), 5,91 (s, 1H), 4,79 (t, 2H), 3,20 (t, 2H).
131	N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-6 -amina  Amina-1; RCl: 6-cloro-1-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 172); Brett Phos Pd G4 Prep-HPLC-1; Sólido blanco (6 mg, 2 %); LCMS m/z = 362 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,35 (br s, 1H), 10,92 (br s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,70-7,50 (m, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,10-6,85 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,78 (s, 2H), 3,58 (s, 3H).
132	2-(1-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)ciclopropil)acetonitrilo  Amina-1; RCl: 2-(1-((6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)ciclopropil)acetonitrilo (Preparación 174); Brett Phos Pd G4 Prep-HPLC-1; Sólido blanco (52,6 mg, 51%); LCMS m/z = 361 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,80-10,25 (br, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 2,58 (s, 2H), 0,90

	(t, 2H), 0,60 (t, 2H).
133	N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina  Amina-3; RCl: 6-cloro-1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 115); BrettPhos Pd G4 Prep-HPLC-1; Sólido blanco (213,7 mg, 34 %); LCMS m/z = 316 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,90-11,20 (br, 1H), 10,45-9,90 (br, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 5,80 (br s, 1H), 4,71 (d, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,27 (d, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,17 (s, 3H).
134	N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(isoxazol-5-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina  Amina-1; RCl: 5-((6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)isoxazole (Preparación 173); BrettPhos Pd G4 prep-HPLC-3; Sólido amarillo (18,7 mg, 10%); LCMS m/z = 349 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,52 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 7,31 (t, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,93 (s, 1H).
135	N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina

	 Amina-3; RCl: 6-cloro-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 38); BrettPhos Pd G4 Prep-HPLC-1; Sólido amarillo (36,1 mg, 18 %); LCMS m/z = 323 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,80 (br s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 5,78-5,74 (m, 3H), 3,82 (s, 3H).
136	1-((2-oxabicyclo[2. 2. 2]octan-4-il)metil)-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-6 -amina  Amina-3; RCl: 1-((2-oxabicyclo[2. 2. 2]octan-4-il)metil)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 127); BrettPhos Pd G4 Prep-HPLC-1; Sólido amarillo (89,6 mg, 29 %); LCMS m/z = 356 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,18 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 5,90 (br s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,63-3,61 (m, 1H), 1,80-1,77 (m, 2H), 1,55-1,48 (m, 7H).
137	1-((2-fluoropiridin-3-il)metil)-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina 

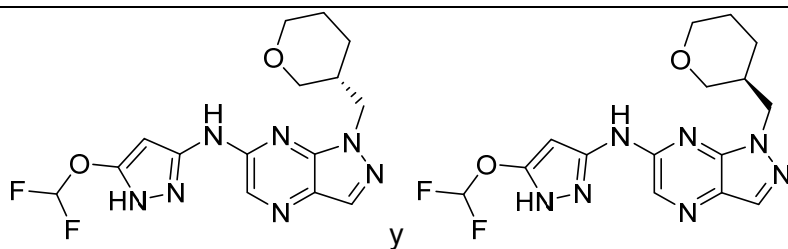
	Amina-3. HCl; RCl: 6-cloro-1-((2-fluoropiridin-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 36); BrettPhos Pd G4 Prep-HPLC-1; Sólido amarillo (56 mg, 29 %); LCMS m/z = 341 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,74 (br s, 1H), 10,70 (br s, 1H), 8,20-8,17 (m, 3H), 7,76 (br s, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 5,77-5,60 (m, 3H), 3,81 (s, 3H).
138	1-((3-oxabicyclo[3. 1. 0]hexan-6-il)metil)-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-6 -amina  Amina-3; RCl: 1-((3-oxabicyclo[3. 1. 0]hexan-6-il)metil)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 109); BrettPhos Pd G4 Prep-HPLC-1; Sólido amarillo (55 mg, 30%); LCMS m/z = 328 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,05-11,55 (br, 1H), 10,75-10,40 (br, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 5,73-5,51 (m, 1H), 4,50-4,20 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,66-3,50 (m, 4H), 1,78-1,74 (m, 2H), 1,23-1,13 (m, 1H.).
139	(S)-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-6-amina  Amina-3; RCl: (S)-6-cloro-1-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 97); BrettPhos Pd G4 Prep-HPLC-1; Sólido blanco (163 mg, 28%); LCMS m/z = 330 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,85-11,55 (br, 1H), 10,40-10,13

	(br, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 5,80-5,65 (m, 1H), 4,50-4,23 (m, 2H), 3,82 (t, 3H), 3,69-3,61 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 1H), 3,27-3,22 (m, 1H), 2,22-2,15 (m, 1H), 1,66-1,58 (m, 2H), 1,50-1,41 (m, 1H), 1,40-1,21 (m, 1H).
140	(R)-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-6-amina  Amina-3; RCl: (R)-6-cloro-1-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 98); BrettPhos Pd G4 Prep-HPLC-1; Sólido blanco (87 mg, 25%); LCMS m/z = 330 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,85-11,55 (br, 1H), 10,40-10,13 (br, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 5,80-5,65 (m, 1H), 4,50-4,23 (m, 2H), 3,82 (t, 3H), 3,69-3,61 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 1H), 3,27-3,22 (m, 1H), 2,22-2,15 (m, 1H), 1,66-1,58 (m, 2H), 1,50-1,41 (m, 1H), 1,40-1,21 (m, 1H).

Ejemplo 141-197.-----

Los compuestos del título se prepararon usando un método análogo al descrito para los Ejemplos 32 y 33, usando la amina (RNH₂) y el cloruro (RCl) apropiados y un sistema catalítico apropiado como se indica en la siguiente tabla. -----

Ejemplo n. °	Nombre/Estructura/Reactivos/Cat/HPLC/SFC/Datos
141 y 142	(R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina -6-amina y (S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-6-amina



Amina-1; RCl: 6-cloro-1-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 96); tBuXPhos Pd G3

prep-HPLC-1; SFC: Daicel OZ, 20 x 250 mm, 10 mm; 30 % de MeOH (0,2 % de MeOH/NH₃) en CO₂

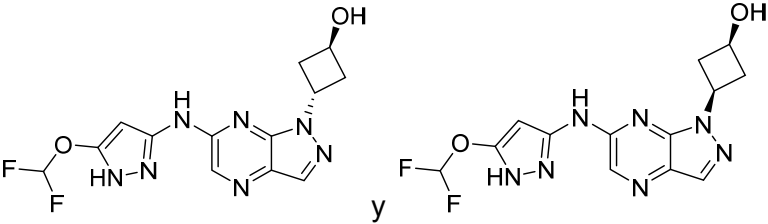
Pico 1, Ejemplo 141, (R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina, sólido blanco; LCMS m/z = 366 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,22 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,45-4,36 (m, 2H), 3,69-3,61 (m, 2H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,26-3,22 (m, 1H), 2,18-2,11 (m, 1H), 1,62-1,53 (m, 2H), 1,48-1,42 (m, 1H), 1,40-1,25 (m, 1H).

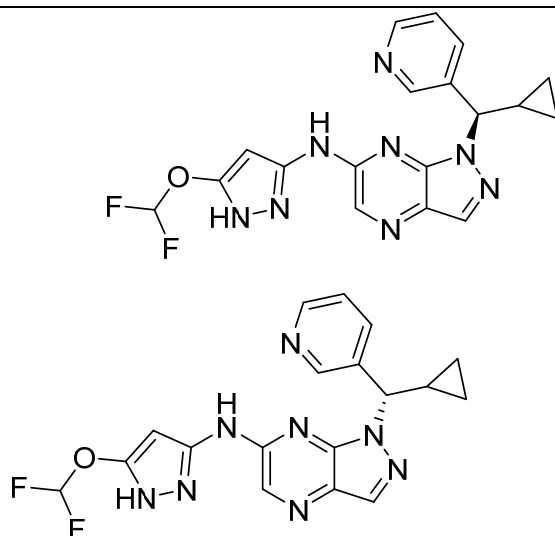
Pico 2, Ejemplo 142, (S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina, sólido blanco; LCMS m/z = 366 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,22 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,45-4,36 (m, 2H), 3,69-3,61 (m, 2H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,26-3,22 (m, 1H), 2,18-2,11 (m, 1H), 1,62-1,53 (m, 2H), 1,48-1,42 (m, 1H), 1,40-1,25 (m, 1H).

143 y
144

(R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina y (S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina

	Amina-1; RCl: 6-cloro-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 99); tBuXPhos Pd G3 prep-HPLC-1; SFC: Daicel IC, 20 x 250 mm, 10 mm; 45% MeOH (0,2% MeOH/NH₃) en CO₂ Pico 1, Ejemplo 143, (R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina; LCMS m/z = 352 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,21 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,52-4,44 (m, 2H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,69-3,32 (m, 2H), 3,58-3,52 (m, 1H), 2,83-2,79 (m, 1H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,72-1,67 (m, 1H). Pico 2, Ejemplo 144, (S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina; LCMS m/z = 352 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,21 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,52-4,44 (m, 2H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,69-3,32 (m, 2H), 3,58-3,52 (m, 1H), 2,83-2,79 (m, 1H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,72-1,67 (m, 1H).
145 y 146	(1r,3r)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)ciclobutan-1-ol y (1s,3s)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)ciclobutan-1-ol

	 Amina-1; RCl: 3-(6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)ciclobutan-1-ol (Preparación 138); tBuXPhos Pd G3 Prep-HPLC-5; SFC: Daicel Chiralpak DE, 20 x 250 mm, 10 mm; 30 % de MeOH (0,2 % DEA) en CO₂ Pico 1, Ejemplo 145, (1r,3r)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-1-il)ciclobutan-1-ol o (1s,3s)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-1-il)ciclobutan-1-ol, sólido blanco; LCMS m/z = 338 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,24 (br s, 1H), 10,80 (br s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 5,94 (br s, 1H), 5,38 (d, 1H), 5,13 (br s, 1H), 4,10-4,00 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 2H), 2,60-2,50 (m, 2H). Pico 2, Ejemplo 146, (1s,3s)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-1-il)ciclobutan-1-ol o (1r,3r)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-1-il)ciclobutan-1-ol, sólido amarillo; LCMS m/z = 338 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,36 (br s, 1H), 10,85 (br s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,26 (d, 1H), 4,58 (s, 1H), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,46-2,40 (m, 2H).
147 y 148	(R)-1-(ciclopropil(piridin-3-il)metil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6- amina y (S)-1-(ciclopropil(piridin-3-il)metil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina- 6-amina



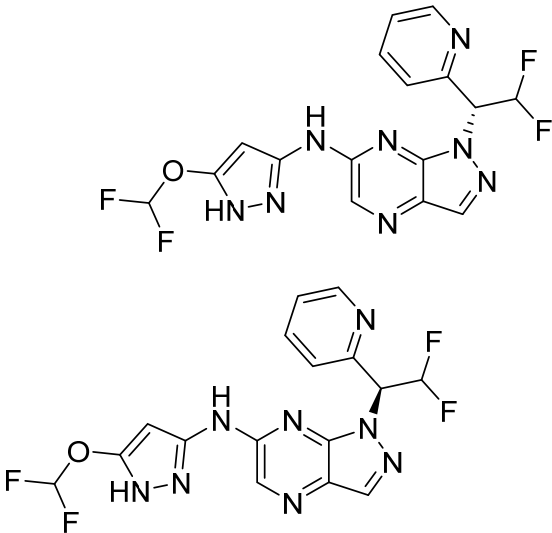
y

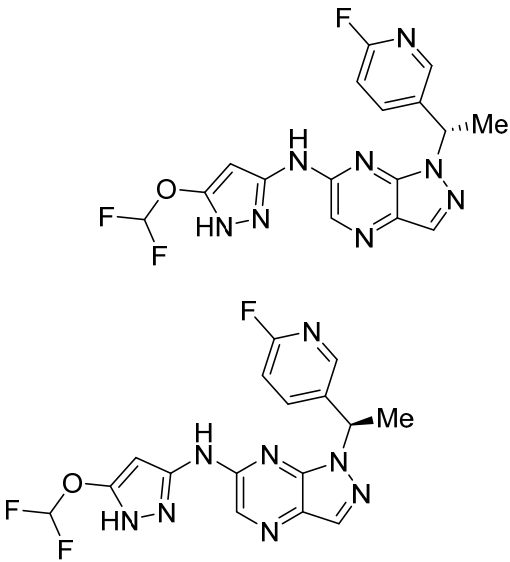
Amina-1; RCl: 6-cloro-1-(ciclopropil(piridin-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 141); tBuXPhos Pd G3

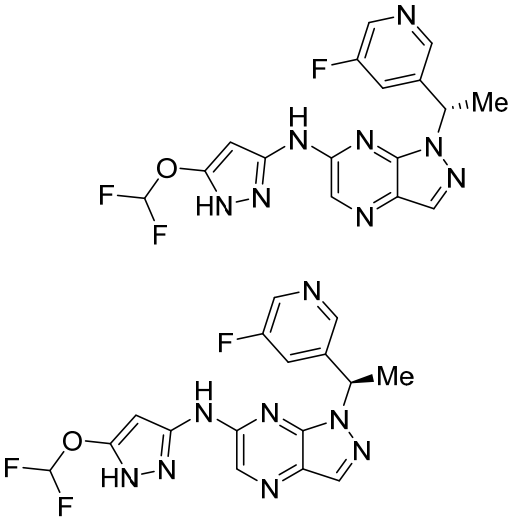
prep-HPLC-1; SFC: Daicel IC, 20 x 250 mm, 10 mm; 45% MeOH (0,2% MeOH/NH₃) en CO₂

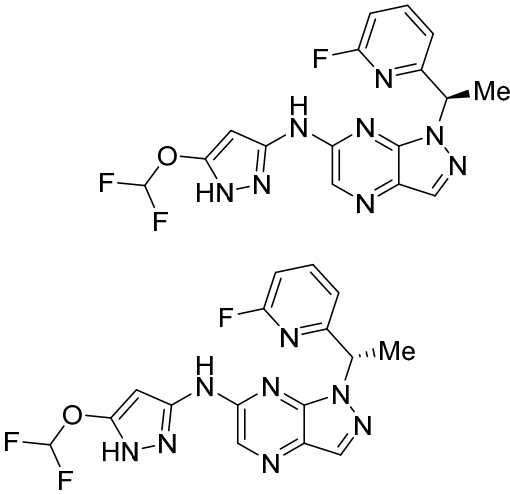
Pico 1, Ejemplo 147, (R)-1-(ciclopropil(piridin-3-il)metil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (S)-1-(ciclopropil(piridin-3-il)metil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina, sólido blanco; LCMS m/z = 399 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,25-12,10 (br, 1H), 10,99-10,89 (br, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,49-8,46 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,32 (t, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,75-5,70 (m, 1H), 2,00-1,94 (m, 1H), 0,79-0,72 (m, 1H), 0,67-0,63 (m, 1H), 0,58-0,52 (m, 1H), 0,48-0,42 (m, 1H).

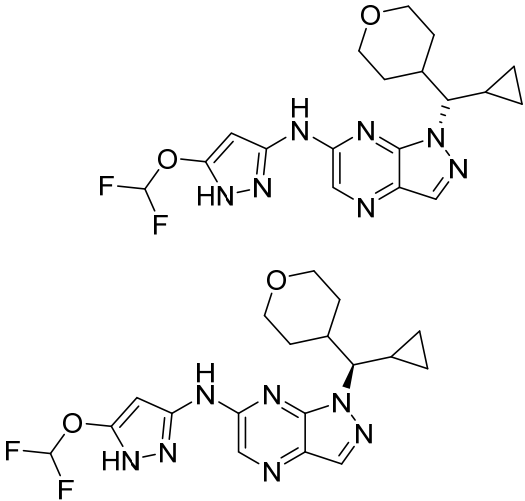
Pico 2, Ejemplo 148, (S)-1-(ciclopropil(piridin-3-il)metil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (R)-1-(ciclopropil(piridin-3-il)metil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina, sólido amarillo; LCMS m/z = 399 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,25-12,10 (br, 1H), 10,99-10,89 (br, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,49-8,46 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,32 (t, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,75-5,70 (m, 1H), 2,00-1,94 (m, 1H), 0,79-0,72 (m, 1H), 0,67-0,63 (m, 1H), 0,58-0,52 (m,

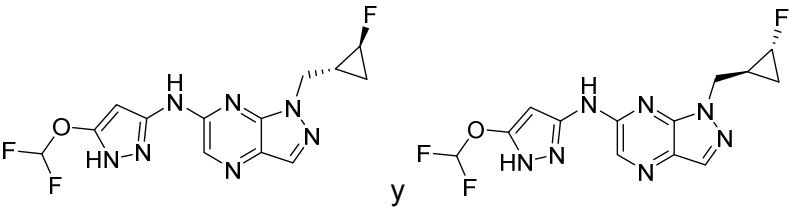
		1H), 0,48-0,42 (m, 1H).
149 y 150	(R)-1-(2,2-difluoro-1-(piridin-2-il)etil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazol[3,4 -b]pirazin-6-amina y (S)-1-(2,2-difluoro-1-(piridin-2-il)etil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-ilo)-1H-pirazol[3,4-b]pirazina-6-amina  Amina-1; RCl: 6-cloro-1-(2,2-difluoro-1-(piridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 56); tBuXPhos Pd G3 Isco de fase inversa (0 a 80% MeCN/agua + 0,1% TFA). Neutralizado con NaHCO₃; SFC: Daicel IG, 20 x 250 mm, 10 mm; 20% IPA (0,1% MeOH/NH₃) en CO₂ Pico 1, Ejemplo 149, (R)-1-(2,2-difluoro-1-(piridin-2-il)etil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H -pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (S)-1-(2,2-difluoro-1-(piridin-2-il)etil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H -pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina, sólido blanco; LCMS m/z = 409 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, MeOH-d₄) δ: 8,73 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,88 (td, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,46-6,44 (m, 1H), 5,76 (s, 1H). Pico 2, Ejemplo 150, (S)-1-(2,2-difluoro-1-(piridin-2-il)etil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (R)-	y

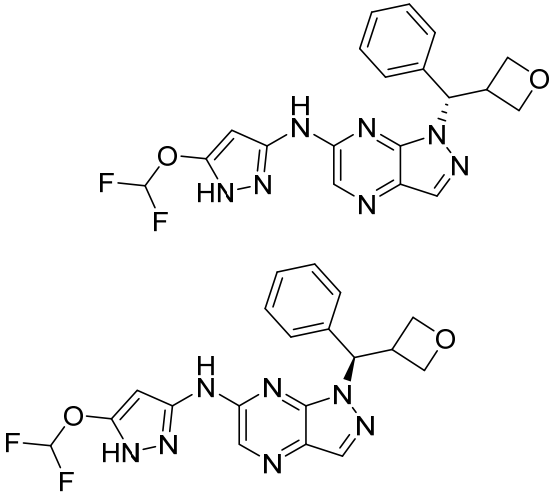
		1-(2,2-difluoro-1-(piridin-2-il)etil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina, sólido blanco; LCMS m/z = 409 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ: 8,61 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,07 (dt, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,38-6,32 (m, 1H), 5,64 (s, 1H).
151 y 152		(S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(6-fluoropiridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-6-amina y (R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(6-fluoropiridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-6-amina  Amina-1; RCl: 6-cloro-1-(1-(6-fluoropiridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 143); Pd₂(dba)₃/^tBuXPhos prep-HPLC-5; SFC: Daicel AS, 20 x 250 mm, 10 mm; 20 % de MeOH (0,2 % de MeOH/NH₃) en CO₂ Pico 1, Ejemplo 151, (S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(6-fluoropiridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(6-fluoropiridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina, sólido blanco; LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,45-12,10 (br, 1H), 10,95-10,61 (br, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,33 (t, 1H),

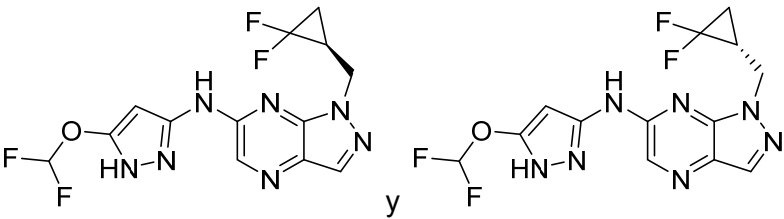
		7,16-7,11 (m, 1H), 6,70-6,60 (m, 1H), 5,91 (br s, 1H), 1,90 (d, 3H). Pico 2, Ejemplo 152, (R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(6-fluoropiridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(6-fluoropiridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina, sólido amarillo; LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,30 (br s, 1H), 10,85 (br s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 6,70-6,60 (m, 1H), 5,91 (br s, 1H), 1,90 (d, 3H).
153 y 154		(S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(5-fluoropiridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina -6-amina y (R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(5-fluoropiridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-6-amina  Amina-1; RCl: 6-cloro-1-(1-(5-fluoropiridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 144); tBuXPhos Pd G3 prep-HPLC-1; SFC: Daicel OZ 20 x 250 mm, 10 mm; 25 % MeOH (0,2% MeOH/NH₃) en CO₂ Pico 1, Ejemplo 153, (S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(5-fluoropiridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(5-fluoropiridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina, sólido blanco; LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H

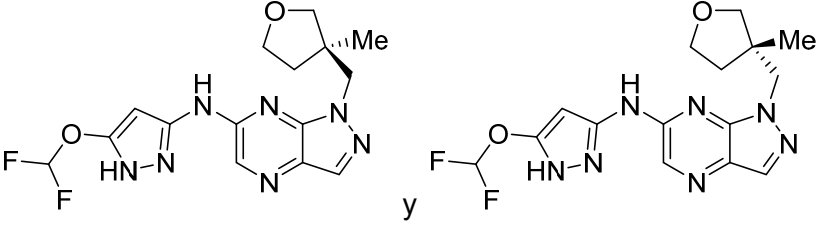
		NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,45-12,10 (br, 1H), 10,95-10,61 (br, 1H), 8,50-8,45 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,69 (dt, 1H), 7,33 (t, 1H), 6,73-6,64 (m, 1H), 5,90 (br s, 1H), 1,92 (d, 3H) Pico 2, Ejemplo 154, (R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(5-fluoropiridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(5-fluoropiridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina, sólido amarillo; LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,45-12,10 (br, 1H), 11,05-10,61 (br, 1H), 8,50-8,45 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,68 (dt, 1H), 7,32 (t, 1H), 6,71-6,64 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 1,92 (d, 3H).
155 y 156		(R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(6-fluoropiridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina -6-amina y (S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(6-fluoropiridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-6-amina  Amina-1; RCl: 6-cloro-1-(1-(6-fluoropiridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 145); Pd₂(dba)₃/^tBuXPhos prep-HPLC-1; SFC: Daicel AD, 20 x 250 mm, 10 mm; 30 % de MeOH (0,2 % de MeOH/NH₃) en CO₂ Pico 1, Ejemplo 155, (R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(6-fluoropiridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(6-fluoropiridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina

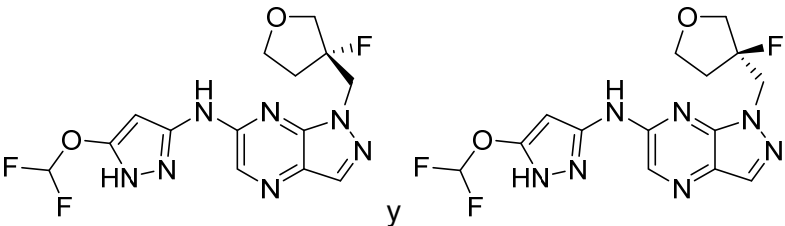
		(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(6-fluoropiridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina, sólido blanco; LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,24 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,56-6,52 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 1,91 (d, 3H). Pico 2, Ejemplo 156, (S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(6-fluoropiridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(6-fluoropiridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina, sólido amarillo; LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,50-12,10 (br, 1H), 11,05-10,75 (br, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,56-6,52 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 1,91 (d, 3H).
157 y 158		(S)-1-(ciclopropil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina y (R)-1-(ciclopropil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-6-amina  Amina-1; RCl: 6-cloro-1-(ciclopropil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 125); BrettPhos Pd G4 prep-HPLC-1; SFC: Daicel OJ 20 x 250 mm, 10 mm; 40 % MeOH (0,2% MeOH/NH₃) en CO₂

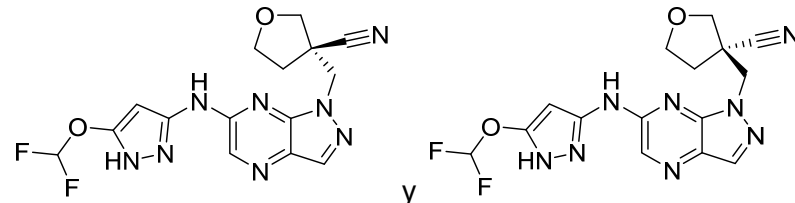
	Pico 1, Ejemplo 157, (S)-1-(ciclopropil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (R)-1-(ciclopropil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina, sólido blanco; LCMS m/z = 405 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,25-12,01 (br, 1H), 10,95-10,75 (br, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,12-4,05 (m, 1H), 3,93-3,90 (m, 1H), 3,73-3,70 (m, 1H), 3,35-3,29 (m, 1H), 3,18-3,14 (m, 1H), 2,00-1,95 (m, 1H), 1,44-1,39 (m, 2H), 1,35-1,20 (m, 2H), 0,87-0,83 (m, 1H), 0,71-0,69 (m, 1H), 0,56-0,55 (m, 1H), 0,27-0,23 (m, 1H), 0,06-0,05 (m, 1H). Pico 2, Ejemplo 158, (R)-1-(ciclopropil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (S)-1-(ciclopropil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina, sólido blanco; LCMS m/z = 405 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,12 (br s, 1H), 10,88 (br s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,93-3,90 (m, 1H), 3,73-3,70 (m, 1H), 3,15 (t, 1H), 2,42-2,39 (m, 1H), 2,00 (d, 1H), 1,45-1,23 (m, 4H), 0,87-0,83 (m, 1H), 0,71-0,69 (m, 1H), 0,56-0,55 (m, 1H), 0,27-0,23 (m, 1H), 0,06-0,05 (m, 1H).
159 y 160	N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(((1R,2S)-2-fluorociclopropil)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina y N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(((1S,2R)-2-fluorociclopropil)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina  Amina-1; RCl: trans-rac-6-cloro-1-(((1R,2S)-2-fluorociclopropil)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 160); Pd₂(dba)₃/^tBuXPhos prep-HPLC-1; SFC: Daicel OJ 20 x 250 mm, 10 mm; 15% IPA

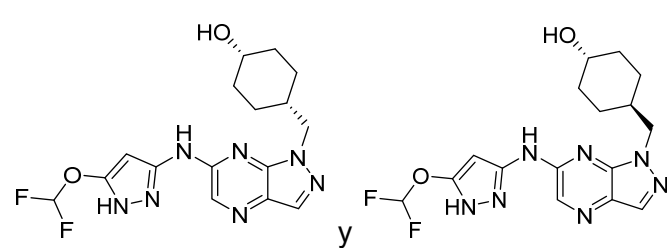
	(0,5% MeOH/NH₃) en CO₂ Pico 1, Ejemplo 159, N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(((1R,2S)-2-fluorociclopropil)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(((1S,2R)-2-fluorociclopropil)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina, sólido blanco; LCMS m/z = 340 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,24 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,90-4,71 (m, 1H), 4,40 (d, 2H), 1,85-1,70 (m, 1H), 1,15-1,02 (m, 1H), 0,82-0,78 (m, 1H). Pico 2, Ejemplo 160, N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(((1S,2R)-2-fluorociclopropil)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(((1R,2S)-2-fluorociclopropil)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina, sólido blanco; LCMS m/z = 340 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,24 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,90-4,71 (m, 1H), 4,40 (d, 2H), 1,85-1,70 (m, 1H), 1,15-1,02 (m, 1H), 0,82-0,78 (m, 1H).
161 y 162	(S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(oxetan-3-il(fenil)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina y (R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(oxetan-3-il(fenil)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-6-amina  Amina-1; RCl: 6-cloro-1-(oxetan-3-il(fenil)metil)-1H-pirazolo[3,4-

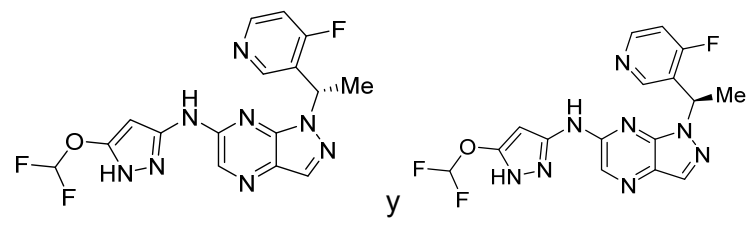
		b]pirazine (Preparación 134); BrettPhos Pd G4 prep-HPLC-1; SFC: Daicel OJ 20 x 250 mm, 10 mm; 50 % MeOH (0,2% MeOH/NH₃) Pico 1, Ejemplo 161, (S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(oxetan-3-il(fenil)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(oxetan-3-il(fenil)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina, sólido blanco; LCMS m/z = 414 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,49-11,18 (br, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,31-7,24 (m, 3H), 6,74 (d, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,66-4,59 (m, 2H), 4,52 (t, 1H), 4,33 (t, 1H), 4,30-4,20 (m, 1H). Pico 2, Ejemplo 162, (R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(oxetan-3-il(fenil)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(oxetan-3-il(fenil)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina, sólido blanco; LCMS m/z = 414 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,15 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,52-7,15 (m, 6H), 6,73 (d, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,66-4,62 (m, 2H), 4,62-4,60 (m, 1H), 4,54-4,50 (m, 1H), 4,36-4,22 (m, 1H).
163 y 164		(S)-1-((2,2-difluorociclopropil)metil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina y (R)-1-((2,2-difluorociclopropil)metil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina  Amina-1; RCl: 6-cloro-1-((2,2-difluorociclopropil)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 161); tBuXPhos Pd G3 prep-HPLC-1; SFC: Daicel OJ 20 x 250 mm, 10 mm; 15 % IPA (0,5% MeOH/NH₃) en CO₂

	Pico 1, Ejemplo 163, (S)-1-((2,2-difluorociclopropil)metil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (R)-1-((2,2-difluorociclopropil)metil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina, sólido blanco; LCMS m/z = 358 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,23 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,64-4,62 (m, 2H), 2,29-2,25 (m, 1H), 1,70-1,67 (m, 1H), 1,54-1,49 (m, 1H). Pico 2, Ejemplo 164, (R)-1-((2,2-difluorociclopropil)metil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (S)-1-((2,2-difluorociclopropil)metil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina, sólido blanco; LCMS m/z = 358 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,22 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,63-4,60 (m, 2H), 2,27-2,26 (m, 1H), 1,69-1,65 (m, 1H), 1,53-1,48 (m, 1H).
165 y 166	(R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-6 -amina y (S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-6-amina  Amina-1; RCl: 6-cloro-1-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 100); tBuXPhos Pd G3 prep-HPLC-1; SFC: Daicel OX 20 x 250 mm, 10 mm; 30% EtOH (0,5% MeOH/NH₃) en CO₂ Pico 1, Ejemplo 165, (R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina, sólido blanco; LCMS m/z =

		366 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,56 (br, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,45 (dd, 1H), 3,86-3,76 (m, 3H), 3,29 (d, 1H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,66-1,60 (m, 1H), 1,00 (s, 3H). Pico 2, Ejemplo 166, (S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina, sólido blanco; LCMS m/z = 366 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,19 (br s, 1H), 10,82 (br s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 5,90 (br s, 1H), 4,53-4,40 (m, 2H), 3,85-3,75 (m, 3H), 3,31-3,27 (m, 1H), 2,04-2,02 (m, 1H), 1,67-1,63 (m, 1H), 1,00 (s, 3H).
167 y 168		(S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((3-fluorotetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-6-amina y (R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((3-fluorotetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-6-amina  Amina-1; RCl: 6-cloro-1-((3-fluorotetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 101); tBuXPhos Pd G3 Prep-HPLC-2; SFC: (Daicel AD 20 x 250 mm, 10 mm; 20 % MeOH (0,2% MeOH/NH₃) en CO₂ Pico 1, Ejemplo 167, (S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((3-fluorotetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((3-fluorotetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina, sólido blanco; LCMS m/z = 370 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,22 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,22-8,20 (m, 2H), 7,30 (t, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,11-4,90 (m, 2H), 4,05-3,75

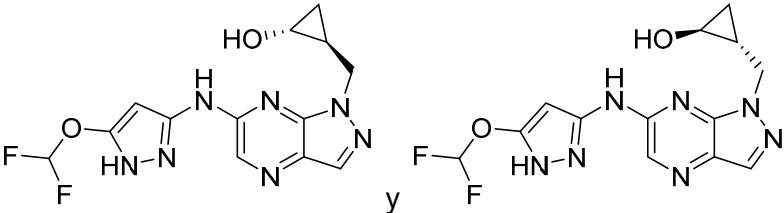
		(m, 4H), 2,41-2,25 (m, 1H), 2,16-2,01 (m, 1H). Pico 2, Ejemplo 168, (R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((3-fluorotetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((3-fluorotetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina, sólido blanco; LCMS m/z = 370 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,18 (d, 2H), 7,30 (t, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,07 (t, 1H), 4,88 (dd, 1H), 4,04-3,75 (m, 4H), 3,37 (br s, 2H), 2,50-2,00 (m, 2H).
169 y 170		(S)-3-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)tetrahidrofurano-3-carbonitrilo y (R)-3-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil) tetrahidrofurano-3-carbonitrilo  Amina-1; RCl: 3-((6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)tetrahidrofurano-3-carbonitrilo (Preparación 102) prep-HPLC-2; SFC: Daicel AD, 20 x 250 mm, 10 mm; 20 % de MeOH (0,5 % de MeOH/NH₃) en CO₂ Pico 1, Ejemplo 169, (S)-3-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-ilo)metil)tetrahidrofuran-3-carbonitrilo o (R)-3-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina- 1-il)metil)tetrahidrofuran-3-carbonitrilo, sólido blanco; LCMS m/z = 377 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,27 (br s, 1H), 10,95 (br s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,31 (t, 1H) , 5,89 (s, 1H), 5,06 (d, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,91 (t, 2H), 2,39 (t, 2H). Pico 2, Ejemplo 170, (R)-3-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-ilo)metil)tetrahidrofuran-3-

		carbonitrilo o (S)-3-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-1-il)metil)tetrahidrofuran-3-carbonitrilo, sólido blanco; LCMS m/z = 377 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12,22 (br s, 1H), 11,03 (br s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 5,91 (br s, 1H), 5,06 (d, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,90 (dd, 2H), 2,39 (t, 2H).
171 y 172		(1s,4s)-4-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)ciclohexano-1-ol y (1r,4r)-4-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-1-il)metil)ciclohexan-1-ol  Amina-1; RCl: 4-((6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)ciclohexan-1-ol (Preparación 158); tBuXPhos Pd G3 prep-HPLC-5; SFC Daicel IG 20 x 250 mm, 10 mm; 30% MeOH (0,2% MeOH/NH₃) en CO₂ Pico 1, Ejemplo 171, (1s,4s)-4-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-1-il)metil)ciclohexan-1-ol o (1r,4r)-4-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)ciclohexan-1-ol, sólido blanco; LCMS m/z = 380 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,26 (br s, 1H), 10,78 (br s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,90-4,85 (m, 1H), 4,50 (t, 1H), 3,38-3,30 (m, 2H), 1,96-1,88 (m, 6H), 1,50-1,46 (m, 1H), 1,26-1,15 (m, 2H). Pico 2, Ejemplo 172, (1r,4r)-4-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-1-il)metil)ciclohexan-1-ol o (1s,4s)-4-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)ciclohexan-1-ol, sólido blanco; LCMS m/z = 380 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,35-12,10 (br, 1H), 10,85-10,65 (br, 1H), 8,20

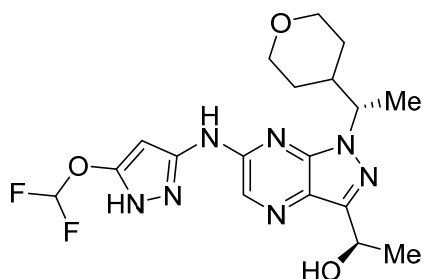
		(s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 6,02 (br s, 1H), 4,43 (d, 2H), 4,29 (d, 2H), 3,75-3,70 (m, 1H), 1,99-1,95 (m, 1H), 1,61-1,56 (m, 2H)), 1,45-1,26 (m, 4H), 1,25-1,22 (m, 2H).
173 y 174		(S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(4-fluoropiridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina -6-amina y (R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(4-fluoropiridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-6-amina  Amina-1; RCl: 6-cloro-1-(1-(4-fluoropiridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 146); BrettPhos Pd G4 SiO₂, 75% EtOAc/PE; SFC: Daicel OX 20 x 250 mm, 10 mm; 35% MeOH (0,2% MeOH/NH₃) en CO₂ Pico 1, Ejemplo 173, (S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(4-fluoropiridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(4-fluoropiridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina, sólido blanco; LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,50-11,90 (br s, 1H), 11,30-10,85 (br s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 7,29 (t, 1H), 6,73-6,70 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 1,90 (d, 3H). Pico 2, Ejemplo 174, (R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(4-fluoropiridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(4-fluoropiridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina, sólido blanco; LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,25 (br s, 1H), 10,94 (br s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,28 (d, 2H), 7,30-7,20 (m, 2H), 6,73 (br s, 1H), 5,94 (br s, 1H), 1,90 (d, 3H).

175 y 176	(R)-1-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)etan-1-ol y (S)-1-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)etano-1-ol Amina-1; RCl: 1-(6-cloro-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)etano-1-ol (Preparación 75); Brett Phos Pd G4 Isco de fase inversa (0 a 70% MeCN/agua + 0,1% TFA). Neutralized con NaHCO₃. ; SFC: Daicel OJ 20 x 250 mm, 10 mm; 30 % MeOH (0,2% MeOH/NH₃) en CO₂ Pico 1, Ejemplo 175, (R)-1-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo) -1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)etano-1-ol o (S)-1-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino) -1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)etan-1-ol, sólido blanco; LCMS m/z = 410 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,15 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,20 (d, 1H), 5,04 (q, 1H), 4,31 (d, 2H), 3,83-3,80 (m, 2H), 3,24-3,20 (m, 2H), 2,16-2,11 (m, 1H), 1,58 (d, 3H), 1,42-1,27 (m, 6H). Pico 2, Ejemplo 176, (S)-1-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo) -1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)etano-1-ol o (R)-1-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino) -1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)etan-1-ol, sólido blanco; LCMS m/z = 410 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,15 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,20 (d, 1H), 5,04 (q, 1H), 4,31 (d, 2H), 3,83-3,80 (m, 2H), 3,24-3,20 (m, 2H), 2,16-2,11 (m, 1H), 1,58 (d, 3H), 1,42-1,27 (m, 6H).
----------------------	---

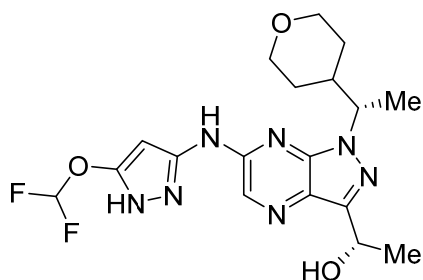
177 y 178	(R)-1-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1-((S)-1-(piridin-3-il)etil)-1H-pirazol [3,4-b]pirazin-3-il)etan-1-ol y (S)-1-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1-((S)-1-(piridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)etano-1-ol Amina-1; RCl: 1-(6-cloro-1-((S)-1-(piridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)etano-1-ol (Preparación 77); BrettPhos Pd G4 ISCO de fase inversa (0 a 80% MeCN/agua + 0,1% TFA). Neutralizado con NaHCO₃; SFC: Daicel OD 20 x 250 mm, 10 mm; 30% MeOH (0,2% MeOH/NH₃) en CO₂ Pico 1, Ejemplo 177, (R)-1-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1-((S)-1-(piridin-3-il) etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)etano-1-ol o (S)-1-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il) amino)-1-((S)-1-(piridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)etan-1-ol, sólido blanco; LCMS m/z = 417 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,25 (br s, 1H), 10,81 (br s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,16 (s, 1H) , 7,73 (dt, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,31 (t, 1H), 6,55-6,50 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,25-5,22 (m, 1H), 5,07-5,03 (m, 1H), 1,89 (d, 3H), 1,58 (d, 3H). Pico 2, Ejemplo 178, (S)-1-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1-((S)-1-(piridin-3-il) etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)etano-1-ol o (R)-1-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il) amino)-1-((S)-1-(piridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)etan-1-ol, sólido blanco; LCMS m/z = 417 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,50-10,50 (br, 2H), 8,57 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,73 (dt, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,31 (t, 1H), 6,55-6,50 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,25-5,22 (m, 1H), 5,07-5,03 (m, 1H), 1,89 (d, 3H), 1,58 (d, 3H).
----------------------	---

179 y 180	(1R,2S)-2-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)ciclopropano -1-ol y (1S,2R)-2-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-1-il)metil)ciclopropan-1-ol  Amina-1; RCl: 2-((6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)ciclopropan-1-ol (Preparación 185); BrettPhos Pd G4 prep-HPLC-1 ; SFC: Daicel OD 20 x 250 mm, 10 mm; % MeOH (0,2% MeOH/NH₃) en CO₂ Pico 1, Ejemplo 179, (1R,2S)-2-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-1 -il)metil)ciclopropan-1-ol o (1S,2R)-2-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)ciclopropan-1-ol; LCMS m/z = 338 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,28 (br s, 1H), 10,90 (br s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,28 (t, 1H), 5,94 (br s, 1H), 5,62 (br s, 1H), 4,49 (ddd, 2H), 1,23-1,17 (m, 1H), 0,65-0,62 (m, 1H), 0,42-0,40 (m, 1H). Pico 2, Ejemplo 180, (1S,2R)-2-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-1 -il)metil)ciclopropan-1-ol o (1R,2S)-2-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)ciclopropan-1-ol; LCMS m/z = 338 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,40-12,12 (br, 1H), 11,05-10,80 (br, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,28 (t, 1H), 6,00-5,92 (m, 1H), 5,62 (br s, 1H), 4,52-4,46 (m, 2H), 3,42-3,33 (m, 2H), 1,21-1,15 (m, 1H), 0,65-0,62 (m, 1H), 0,41-0,40 (m, 1H).
181 y 182	(R)-1-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1-((S)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo) -1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)etan-1-ol y

(S)-1-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1-((S)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)etano-1-ol



y

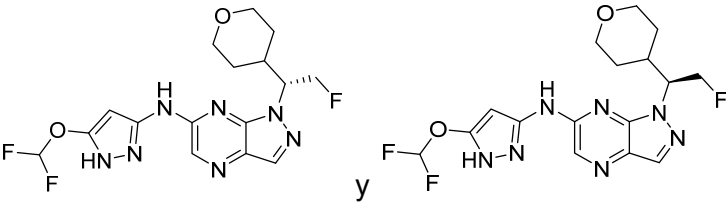


Amina-1; RCl: 1-(6-cloro-1-((S)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)etano-1-ol (Preparación 76); tBuXPhos Pd G3

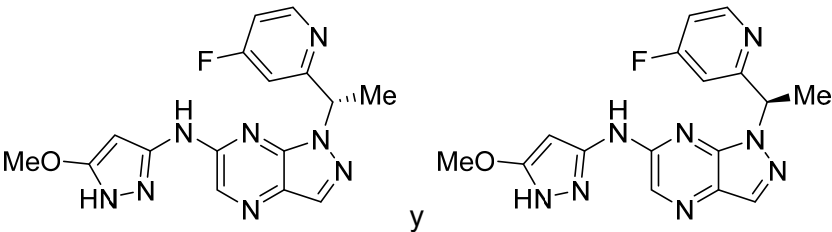
Isco: SiO₂ (0 a 8% MeOH/DCM); SFC: Daicel OZ 20 x 250 mm, 10 mm; 30% MeOH (0,2% MeOH/NH₃) en CO₂

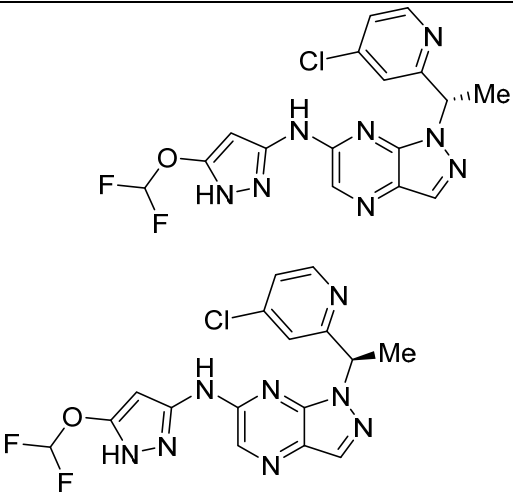
Pico 1, Ejemplo 181, (R)-1-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1-((S)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)etano-1-ol o (S)-1-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1-((S)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)etano-1-ol; LCMS m/z = 424 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,16 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,19 (d, 1H), 5,05-5,02 (m, 1H), 4,92-4,85 (m, 1H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,72-3,67 (m, 1H), 3,30-3,26 (m, 1H), 3,14-3,07 (m, 1H), 2,07-2,03 (m, 1H), 1,76-1,71 (m, 1H), 1,59 (d, 3H), 1,46 (d, 3H), 1,39-1,33 (m, 1H), 1,20-1,15 (m, 1H), 0,82-0,77 (m, 1H).

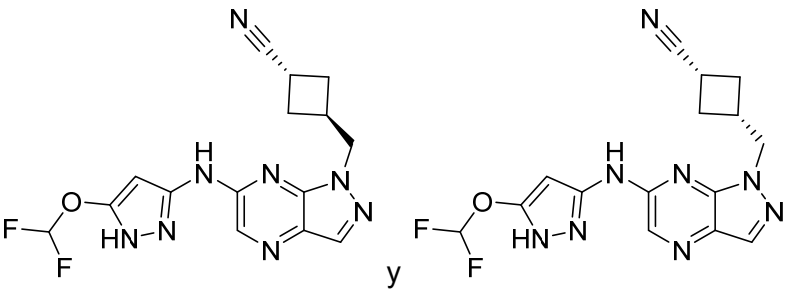
Pico 2, Ejemplo 182, (S)-1-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1-((S)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)etano-1-ol o (R)-1-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1-((S)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)etano-1-

	viejo; LCMS m/z = 424 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,16 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,19 (d, 1H), 5,05-5,02 (m, 1H), 4,92-4,85 (m, 1H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,72-3,67 (m, 1H), 3,30-3,26 (m, 1H), 3,14-3,07 (m, 1H), 2,07-2,03 (m, 1H), 1,76-1,71 (m, 1H), 1,59 (d, 3H), 1,46 (d, 3H), 1,39-1,33 (m, 1H), 1,20-1,15 (m, 1H), 0,82-0,77 (m, 1H).
31 y 183	(R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(2-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazol[3,4-b]pirazin-6-amina y (S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(2-fluoro-1-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina  Amina-1; RCl: 6-cloro-1-(2-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-yl)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 165); BrettPhos Pd G4 Isco: SiO₂ (75% EtOAc/PE). SFC: Daicel OX 20 x 250 mm, 10 mm; 25% IPA (0,2% MeOH/NH₃) en CO₂ Pico 1, Ejemplo 31, (R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(2-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazol[3,4-b]pirazina-6-amina Pico 2, Ejemplo 183, (S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(2-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina; LCMS m/z = 398 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,21 (br s, 1H), 10,85 (br s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,40-5,30 (m, 1H), 5,05-4,95 (m, 1H), 4,90-4,85 (m, 1H), 3,88-3,84 (m, 1H), 3,72-3,69 (m, 1H), 3,33-3,25 (m, 1H), 3,17-3,12 (m, 1H), 2,21-2,18 (m, 1H), 1,77-1,74 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,35-1,25 (m, 1H), 0,86-0,83 (m, 1H).

184 y 185	(R)-3-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)-5, 5-dimetilpirrolidin-2-ona y (S)-3-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-1-il)metil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona Amina-1; RCl: 3-((6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona (Preparación 166); tBuXPhos Pd G3 prep-HPLC-1; SFC: Daicel OJ 20 x 250 mm, 10 mm; 35 % MeOH (0,2% MeOH/NH₃) en CO₂ Pico 1, Ejemplo 184, (R)-3-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-ilo)metil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona o (S)-3-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona; LCMS m/z = 393 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,37 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 8,19 (d, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,85-4,70 (m, 1H), 4,54 (dd, 1H), 3,10-3,00 (m, 1H), 1,85 (dd, 1H), 1,70 (dd, 1H), 1,11 (s, 3H), 1,01 (s, 3H). Pico 2, Ejemplo 185, (S)-3-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-ilo)metil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona o (R)-3-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona; LCMS m/z = 393 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,37 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,80-4,72 (m, 1H), 4,58-4,51 (m, 1H), 3,12-3,03 (m, 1H), 1,86-1,82 (m, 1H), 1,71-1,65 (m, 1H), 1,10 (s, 3H), 1,00 (s, 3H).
186 y 187	(S)-1-(1-(4-fluoropiridin-2-il)etil)-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-6- amina y (R)-1-(1-(4-fluoropiridin-2-il)etil)-N-(5-

	metoxi-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b] pirazina-6-amina  Amina-3; RCl: 6-cloro-1-(1-(4-fluoropiridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 83); BrettPhos Pd G4 Prep-HPLC-4; SFC: Daicel AD-H 20 x 250 mm, 10 mm; 25% IPA (1% NH₃ 7M en MeOH) en CO₂ Pico 1, Ejemplo 186, (S)-1-(1-(4-fluoropiridin-2-il)etil)-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (R)-1-(1-(4-fluoropiridin-2-il)etil)-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina; LCMS m/z = 355 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,74 (br s, 1H), 10,59 (br s, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,23-8,19 (m, 2H), 7,27-7,25 (m, 1H), 6,99-6,97 (m, 1H), 6,37 (br s, 1H), 5,65 (br s, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,94 (d, 3H). Pico 2 Ejemplo 187, (R)-1-(1-(4-fluoropiridin-2-il)etil)-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (S)-1-(1-(4-fluoropiridin-2-il)etil)-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina; LCMS m/z = 355 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,74 (br s, 1H), 10,62 (br s, 1H), 8,60-8,55 (m, 1H), 7,30-7,20 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,42 (br s, 1H), 5,57 (br s, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,94 (d, 3H).
188 y 189	(S)-1-(1-(4-cloropiridin-2-il)etil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina -6-amina y (R)-1-(1-(4-cloropiridin-2-il)etil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-6-amina

	y  Amine-1; 6-cloro-1-(1-(4-cloropiridin-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 148); BrettPhos Pd G4 prep-HPLC-3; SFC: Daicel DO 20 x 250 mm, 10 mm; MeOH al 15 % (0,2 % DEA en CO₂) Pico 1, Ejemplo 188, (S)-1-(1-(4-cloropiridin-2-il)etil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (R)-1-(1-(4-cloropiridin-2-il)etil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina; LCMS m/z = 407 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,31 (br s, 1H), 10,85(br s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,19-7,11 (m, 2H), 6,55-6,52 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 1,93 (d, 3H). Pico 2, Ejemplo 189, (R)-1-(1-(4-cloropiridin-2-il)etil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (S)-1-(1-(4-cloropiridin-2-il)etil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina; LCMS m/z = 407 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,32 (br s, 1H), 10,80 (br s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,22 (d, 2H), 7,50-7,40 (m, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 6,53 (br s, 1H), 5,85 (br s, 1H), 1,93 (d, 3H).
190 y 191	(1r,3r)-3-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)ciclobutano -1-carbonitrilo y (1s,3s)-3-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-1-

	il)metil)ciclobutano-1-carbonitrilo  Amina-1; 3-((6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)ciclobutano-1-carbonitrilo (Preparación 175); Brett Phos Pd G4 prep-HPLC-1; SFC: Daicel AD 20 x 250 mm, 10 mm; 15% IPA (0,5% MeOH/NH₃) en CO₂ Pico 1, Ejemplo 190, (1r,3r)-3-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-1 -il)metil)ciclobutano-1-carbonitrilo o (1s,3s)-3-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)ciclobutano-1-carbonitrilo; LCMS m/z = 361 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,23 (br s, 1H), 10,97 (br s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,31 (t, 1H) , 5,93 (s, 1H), 4,58 (d, 2H), 3,01-2,90 (m, 1H), 2,36-2,24 (m, 5H). Pico 2, Ejemplo 191, (1s,3s)-3-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-1 -il)metil)ciclobutano-1-carbonitrilo o (1r,3r)-3-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)ciclobutano-1-carbonitrilo; LCMS m/z = 361 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,23 (br s, 1H), 10,93 (br s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,53 (d, 2H), 3,23-3,18 (m, 1H), 2,85-2,82 (m, 1H), 2,35-2,32 (m, 2H), 2,20-2,17 (m, 2H).
192 y 193	(R)-1-(2,2-difluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazol[3 ,4-b]pirazin-6-amina y (S)-1-(2,2-difluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-N-(5-metoxi-1H-pirazol -3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina

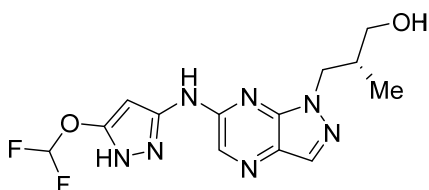
	Amina-3; 6-chloro-1-(2,2-difluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 93); BrettPhos Pd G4 prep-HPLC-3; SFC: Daicel OJ 20 x 250 mm, 10 mm; 25 % MeOH (0,2% MeOH/NH₃) en CO₂ Pico 1, Ejemplo 192, (R)-1-(2,2-difluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (S)-1-(2,2-difluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina; LCMS m/z = 416 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,75 (br s, 1H), 10,82 (br s, 1H), 8,23 (s, 2H), 6,57 (t, 1H), 5,65-5,45 (br s, 2H), 3,80-3,70 (m, 5H), 3,30-3,18 (m, 2H), 1,81 (d, 1H), 1,52-1,25 (m, 3H), 1,00 (d, 1H). Pico 2, Ejemplo 193, (S)-1-(2,2-difluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (R)-1-(2,2-difluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina; LCMS m/z = 416 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,75 (br s, 1H), 10,80 (br s, 1H), 8,23-8,21 (m, 2H), 6,56 (t, 1H), 5,54 (br s, 2H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,76-3,73 (m, 1H), 3,30-3,18 (m, 2H), 1,83-1,79 (m, 1H), 1,48-1,44 (m, 1H), 1,35-1,33 (m, 1H), 1,01-0,98 (m, 1H).
194 y 195	(R)-1-(2-fluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazol[3,4-b]pirazin-6-amina y (S)-1-(2-fluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazol[3,4-b]pirazina-6-amina

	Amina-3; 6-cloro-1-(2-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 165); BrettPhos Pd G4 prep-HPLC-1; SFC: Daicel AD 20 x 250 mm, 10 mm; 45% MeOH (0,2% MeOH/NH₃) en CO₂ Pico 1, Ejemplo 194, (R)-1-(2-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (S)-1-(2-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina; LCMS m/z = 362 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,66 (br s, 1H), 10,67 (br s, 1H), 8,25-8,15 (m, 2H), 5,63-5,53 (m, 1H), 5,41-5,28 (m, 1H), 5,05-4,95 (m, 1H), 4,95-4,85 (m, 1H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,31-3,25 (m, 1H), 3,19-3,12 (m, 1H), 2,28-2,23 (m, 1H), 1,76-1,71 (m, 1H), 1,51-1,42 (m, 1H), 1,28-1,23 (m, 1H), 0,88-0,83 (m, 1H). Pico 2, Ejemplo 195, (S)-1-(2-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o (R)-1-(2-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-N-(5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina; LCMS m/z = 362 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,67 (br s, 1H), 10,66 (br s, 1H), 8,20 (s, 2H), 5,64 (br s, 1H), 5,29 (br s, 1H), 5,10-4,85 (m, 2H), 3,90-3,70 (m, 5H), 3,50 (t, 1H), 3,16 (t, 1H), 2,40-2,20 (m, 1H), 1,75 (d, 1H), 1,44 (q, 1H), 1,26 (q, 1H), 0,88 (d, 1H).
196 y 197	(1S,2S)-2-((6-((5-metoxi-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)ciclopropano-1-carbonitrilo y (1R,2R)-2-((6-((5-metoxi-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)ciclopropano-1-carbonitrilo

	Amina-3; trans-rac-2-((6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)ciclopropano-1-carbonitrilo (Preparación 94); BrettPhos Pd G4 prep-HPLC-1; SFC: Daicel OD 20 x 250 mm, 10 mm; MeOH al 20% (0,2 % DEA) en CO₂ Pico 1, Ejemplo 196, (1S,2S)-2-((6-((5-metoxi-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-ilo)metil)ciclopropano-1-carbonitrilo o (1R,2R)-2-((6-((5-metoxi-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina- 1-il)metil)ciclopropano-1-carbonitrilo; LCMS m/z = 311 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,69 (br s, 1H), 10,63 (br s, 1H), 8,20 (s, 1H), 5,61 (br s, 1H), 4,46 (br s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,90-1,85 (m, 1H), 1,30-1,18 (m, 2H). Pico 2, Ejemplo 197, (1R,2R)-2-((6-((5-metoxi-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)ciclopropano-1-carbonitrilo o (1S,2S)-2-((6-((5-methxi-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)ciclopropano-1-carbonitrilo; LCMS m/z = 311 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,78 (br s, 1H), 10,68 (br s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 5,70 (br s, 1H), 4,45 (d, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,01-1,95 (m, 1H), 1,89-1,84 (m, 1H), 1,31-1,27 (m, 1H), 1,21-1,16 (m, 2H).
--	---

Ejemplo 198

(R)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)-2-metilpropan-1-ol

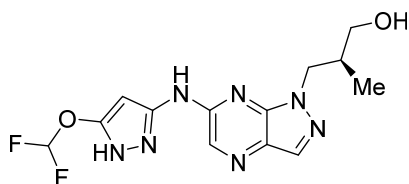


Parte 1. Una mezcla de (R)-3-(6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)-2-metilpropanoato de metilo (Preparación 95, 100 mg, 0,39 mmol) , 5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-amina (59 mg, 0,39 mmol), *t*-BuXphos Pd G3 (31 mg, 0,04 mmol) y KOAc (98 mg, 1,0 mmol) en dioxano (3 ml) se agitó a 100 °C durante 3 h bajo N₂. La mezcla de reacción se enfrió a rt y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 0-75 % EtOAc/PE) para dar (R)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)-2-metilpropanoato (80 mg, 56%). LCMS m/z = 368 [M+H]⁺.

Parte 2. Se añadió LiAlH₄ (17 mg, 0,45 mmol) a una solución de (R)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)-2-metilpropanoato (Parte 1, 80 mg, 0,22 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C, luego se agita durante 5 h a 20 °C. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (5 gotas) y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida ((SiO₂, 30-90% EtOAc/PE) seguida de HPLC prep-1 para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (30 mg, 41 %). LCMS m/z = 340 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,31 (br s, 1H), 10,82 (br s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,29 (t, 1H) , 5,93 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,44-4,30 (m, 2H), 3,39-3,27 (m, 2H), 2,19-2,12 (m, 1H), 0,81 (d, 3H).

Ejemplo 199

(S)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)-2-metilpropan-1-ol

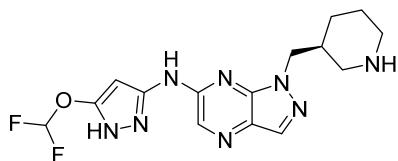


El compuesto del título se preparó a partir de (S)-3-(6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)-2-metilpropanoato de metilo (Preparación 105) y 5-(difluorometoxi)-1H -pirazol-3-amina utilizando un procedimiento de 2 partes análogo al descrito para el Ejemplo 198. Purificado por prep-HPLC-5 para producir el compuesto del título (46,4 mg, 34%). LCMS m/z = 340 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,17 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,28 (t, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,43-4,29 (m, 2H) , 3,30-3,26 (m, 2H), 2,16-2,13 (m, 1H), 0,81 (d, 3H).

Ejemplo 200

(S)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-

b]pirazin-6-amina

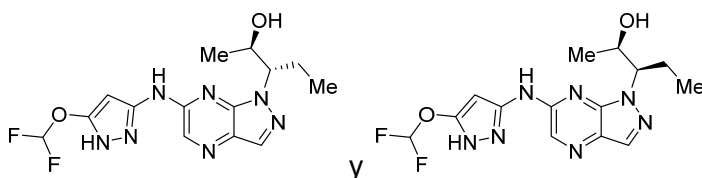


Parte 1. Una mezcla de (S)-3-((6-cloro-1H-pirazo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Preparación 104, 300 mg, 0,85 mmol), 5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-amina (190 mg, 1,28 mmol), BrettPhos Pd G4 (20 mg, 0,21 mmol) y KOAc (251 mg, 2,56 mmol) en dioxano (5 mL) se agitó a 90 °C durante la noche bajo N₂. La mezcla de reacción se enfrió a rt y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 80 %/PE) para dar terc-butil (S)-3-((6-((5- (difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato (250 mg, 63%).
LCMS m/z = 413 [M+H]⁺.

Parte 2. A una solución de terc-butil (S)-3-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazo[3,4-b] Se añadió]pirazin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato (Parte 1, 250 mg, 0,53 mmol) en THF (20 ml) TFA (0,5 ml) a 25 °C y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a rt. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC-4 preparatoria para proporcionar el compuesto del título (24,4 mg, 12 %).
LCMS m/z = 365 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,16 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,27 (t, 1H), 6,15-6,12 (m, 1H), 4,58-3,97 (m, 2H), 2,80-2,60 (m, 1H), 2,49-2,23 (m, 3H), 1,77-1,52 (m, 2H), 1,45-1,32 (m, 2H), 1,20-1,12 (m, 1H).

Ejemplo 201 y 202

(2R,3S)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazo[3,4-b]pirazin-1-il)pentan-2-ol y (2R,3R)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazo[3,4-b]pirazin-1-il)pentan- 2-ol



A una solución N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((2R)-2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)pentan-3-il) -1H-pirazo[3,4-b]pirazin-6-amina (Preparación 188, 250 mg, 0,53 mmol) en THF (20 mL) se añadió TFA (0,5 mL) a 25 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó

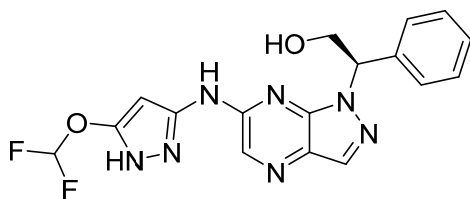
durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC-4 preparativa para dar una mezcla de los compuestos del título (16,0 mg, 12%). La mezcla se separó mediante SFC quiral (Daicel IC, 20 x 250 mm, 10 mm; MeOH al 30 % (MeOH al 0,2 %/NH3) en CO2 para proporcionar los compuestos del título.

Pico 1, Ejemplo 201, (2R,3S)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)pentan-2-ol o (2R,3R)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)pentan-2-ol (8 mg): LCMS m/z = 354 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,18 (br s, 1H), 10,91 (br s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 6,01-5,99 (m, 1H), 5,06 (d, 1H), 4,60-4,53 (m, 1H), 4,02-3,98 (m, 1H), 2,14-1,99 (m, 2H), 0,79 (d, 3H), 0,61 (t, 3H).

Pico 2, Ejemplo 202, (2R,3R)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)pentan-2-ol y (2R,3S)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)pentan-2-ol, sólido blanco (8 mg): LCMS m/z = 354 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,18 (br s, 1H), 10,91 (br s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 6,00 (br s, 1H), 5,06 (d, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 2,25-1,90 (m, 2H), 0,79 (d, 3H), 0,61 (t, 3H).

Ejemplo 203

(R)-2-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)-2-feniletano-1-ol



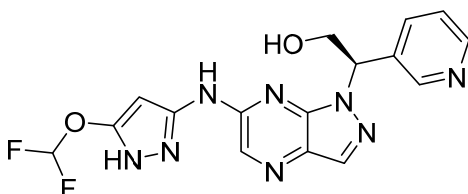
Parte 1. Una mezcla de (R)-6-cloro-1-(1-fenil-2-((triisopropilsilil)oxi)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 130, 700 mg, 1,62 mmol), 5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-amina (363 mg, 2,44 mmol), BrettPhos Pd G4 (20 mg, 0,21 mmol) y KOAc (478 mg, 4,87 mmol) en dioxano (20 mL) se agitó a 90 °C durante la noche bajo N₂. La mezcla de reacción se enfrió a rt y se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 66 %/PE) para producir (R)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-fenil-2-((triisopropilsilil)oxi)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-

6-amina como sólido amarillo (260 mg, 29 %). LCMS m/z = 544 [M+H]⁺.

Parte 2. El compuesto de la Parte 1 (250 mg, 0,20 mmol) en TBAF/THF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó mediante HPLC-4 preparatoria para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (116 mg, 62 %). LCMS m/z = 388 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,21 (br s, 1H), 10,77 (br s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,43-7,23 (m, 5H), 7,31 (t, 1H), 6,23-6,19 (m, 1H), 6,01 (br s, 1H), 5,03 (t, 1H), 4,40-4,35 (m, 1H), 4,08-4,01 (m, 1H).

Ejemplo 204

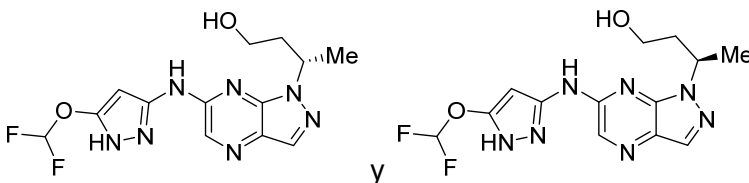
10 (R)-2-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)-2-(piridin-3-il)etano-1-ol



El compuesto del título se preparó a partir de (R)-6-cloro-1-(1-(piridin-3-il)-2-((trisisopropilsilil)oxi)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 137) y 5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-amina usando un método de dos partes análogo al descrito para el Ejemplo 203. La purificación por prep-HPLC-1 proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (78,8 mg, 45%). LCMS m/z = 389 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,28 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,32 (t, 1H), 6,39-6,35 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,14 (t, 1H), 4,33-4,30 (m, 1H), 4,14-4,08 (m, 1H).

20 Ejemplo 205 y 206

(S)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)butan-1-ol y (R)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)butan-1-ol



El compuesto del título se preparó a partir de 6-cloro-1-(4-((trisisopropilsilil)oxi)butan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 167) y 5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-amina utilizando un método de 2 partes análogo al descrito en el Ejemplo 203. prep-HPLC-1 seguido de prep-SFC (Daicel OZ 20 x 250 mm, 10 mm; 20% MeOH (0,2% MeOH /NH₃) en CO₂).

5 Pico 1, Ejemplo 205, (S)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)butan-1-ol o (R)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)butan-1-ol, sólido blanco; LCMS m/z = 340 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,23 (br s, 1H), 10,79 (br s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,29 (t, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,25-5,19 (m, 1H), 4,66-4,60 (m, 1H), 3,33-3,24 (m, 1H), 3,18-3,10 (m, 1H), 2,06-1,90 (m, 2H), 1,49 (d, 3H). -----

10

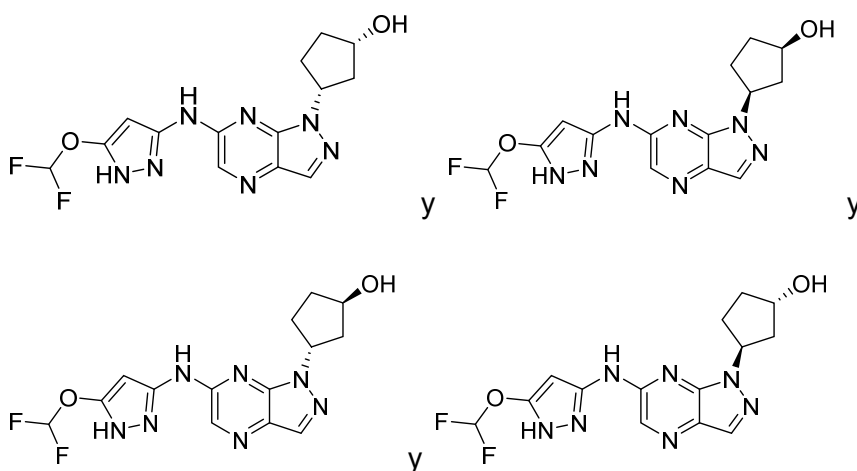
Pico 2, Ejemplo 206, (R)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il) butan-1-ol o (S)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il) butan-1-ol, sólido blanco; LCMS m/z = 340 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,22 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,29 (t, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,25-5,19 (m, 1H), 3,33-3,24 (m, 1H), 3,18-3,10 (m, 1H), 2,06-1,90 (m, 2H), 1,49 (d, 3H).

15

Ejemplo 207, 208, 209 y 210

(1S,3R)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)ciclopentan-1-ol y (1R,3S)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)ciclopentano-1-ol y (1R,3R)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il) ciclopentan-1-ol y (1S,3S)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-1-il)ciclopentan-1-ol

20



Parte 1. Una mezcla de 3-(6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)ciclopentan-1-ol (Preparación 132, 200 mg, 0,837 mmol), 5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-amina (124 mg, 0,837 mmol), t-BuXPhos Pd G3 (66,5 mg, 0,0837 mmol) y KOAc (246 mg, 2,51 mmol) en dioxano (10 ml) se desgasificó con N₂ (3x), y luego se calentó a 100 °C durante 3 h bajo N₂.

5 La mezcla de reacción se enfrió a rt y se concentró para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 80 %/PE) para dar un residuo que se purificó más prep-HPLC-3 para dar el Producto intermedio 1 (150 mg, 50%) y Producto Intermedio 2 (50 mg, 16%).

Parte 2. El Producto intermedio 1 se purificó adicionalmente mediante SFC quiral (Daicel IG, 20 x 250 mm, 10 mm; MeOH al 25 % (MeOH al 0,2 %/NH₃) en CO₂ para dar el Pico 1 y el Pico 2 como sólidos amarillos.

Pico 1, Ejemplo 207, (1S,3R)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-1-il)ciclopentan-1-ol o (1R,3S)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-1-il)ciclopentan-1-ol o (1R,3R)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazol[3,4-b] pirazin-1-il)ciclopentan-1-ol o (1S,3S)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)ciclopentan-1-ol (51,4 mg); LCMS m/z = 352 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,27 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,67-5,63 (m, 1H), 4,74 (d, 1H), 4,43-4,40 (m, 1H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,23-2,15 (m, 1H), 2,15 -2,01 (m, 2H), 1,95-1,90 (m, 1H), 1,65-1,60 (m, 1H).

Pico 2, Ejemplo 208, (1R,3S)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-1-il)ciclopentan-1-ol o (1S,3R)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-1-il)ciclopentan-1-ol o (1R,3R)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazol[3,4-b] pirazin-1-il)ciclopentan-1-ol o (1S,3S)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)ciclopentan-1-ol (63 mg); LCMS m/z = 352 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,27 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,67-5,63 (m, 1H), 4,74 (d, 1H), 4,43-4,40 (m, 1H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,23-2,15 (m, 1H), 2,15 -2,01 (m, 2H), 1,95-1,90 (m, 1H), 1,65-1,60 (m, 1H).

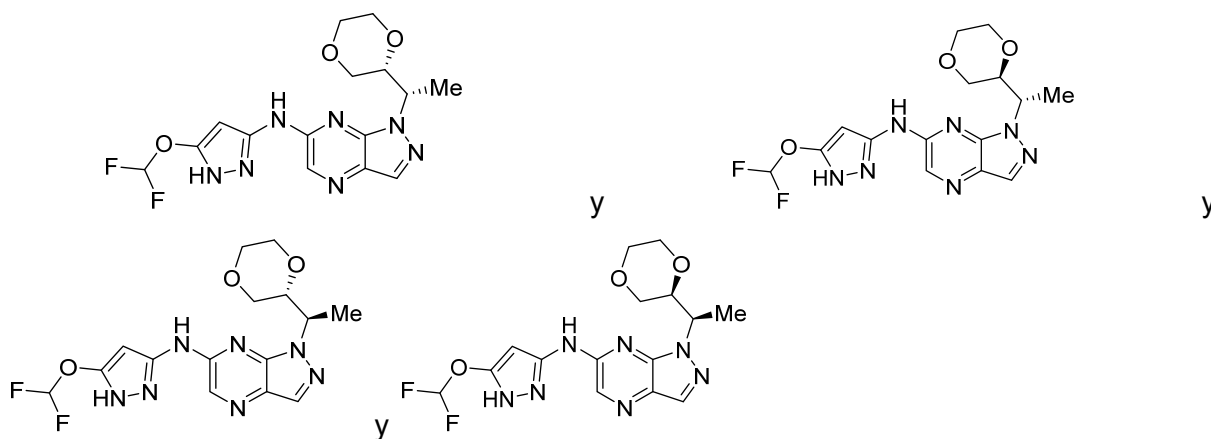
Parte 3. El Producto intermedio 2 se purificó adicionalmente mediante SFC quiral (Daicel IG, 20 x 250 mm, 10 mm; MeOH al 20 % (MeOH al 0,2 %/NH₃) en CO₂ para dar el Pico 3 y el Pico 4 como sólidos amarillos.

Pico 3, Ejemplo 209, (1R,3R)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)ciclopentan-1-ol o (1S,3S)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)ciclopentan-1-ol o (1S,3R)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)ciclopentan-1-ol o (1R,3S)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)ciclopentan-1-ol (16,7 mg); LCMS m/z = 352 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,25 (br s, 1H), 10,95 (br s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).

Pico 4, Ejemplo 210, (1S,3S)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-1-il)ciclopentan-1-ol o (1R,3R)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-1-il)ciclopentan-1-ol o (1S,3R)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)ciclopentan-1-ol o (1R,3S)-3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)ciclopentan-1-ol (17,4 mg); LCMS m/z = 352 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,25 (br s, 1H), 10,95 (br s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).

Ejemplo 211, 212, 213 y 214

1-((S)-1-((R)-1,4-dioxan-2-il)etil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina y 1-((S)-1-((S)-1,4-dioxan-2-il)etil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina y 1-((R)-1-((R)-1,4-dioxan-2-il)etil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina y 1-((R)-1-((S)-1,4-dioxan-2-il)etil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina



Parte 1. Una mezcla de trans-rac-1-(1-(1,4-dioxan-2-il)etil)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-

b]pirazina o cis-rac -1-(1-(1,4-dioxan-2-il)etil)-6 -cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Producto 1, Preparación 183 y 184, 100 mg, 0,37 mmol) , 5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-amina (75 mg, 0,5 mmol), BrettPhos Pd G4 (92 mg, 0,1 mmol) y KOAc (80 mg, 0,8 mmol) en dioxano (3 ml) 100 °C durante 2 h bajo N₂. La mezcla de reacción se enfrió a rt y se evaporó hasta sequedad al vacío para producir un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc 10:1) para producir el Producto intermedio A como un sólido amarillo (50 mg, 35 %). LCMS m/z = 382 [M+H]⁺.

Parte 2. El producto intermedio B (sólido amarillo, 210 mg, 42 %) se preparó a partir de una mezcla de cis-rac-1-(1-(1,4-dioxan-2-il)etil)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina o trans-rac-1-(1-(1,4-dioxan-2-il)etil)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b] pirazina (Producto 2, Preparación 183 y 184) y 5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-amina utilizando un método análogo al descrito en la Parte 1 anterior. LCMS m/z = 382 [M+H]⁺.

Parte 3. El producto intermedio A (Parte 1) se separó mediante SFC quiral (Daicel OJ, 20 x 250 mm, 10 mm; MeOH al 15 % (MeOH al 0,2 %/NH₃) en CO₂ para producir:

Pico 1, Ejemplo 211, 1-((S)-1-((S)-1,4-dioxan-2-il)etil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il) -1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o 1-((R)-1-((R)-1,4-dioxan-2-il)etil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o 1-((S)-1-((R)-1,4-dioxan-2-il)etil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o 1-((R)-1-((S)-1,4-dioxan-2-il)etil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina (15,2 mg); LCMS m/z = 382 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,31 (br s, 1H), 10,88 (br s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 3,89-3,81 (m, 2H), 3,67-3,58 (m, 2H), 3,45-3,38 (m, 1H), 3,27-3,20 (m, 1H) , 3,14-3,09 (m, 1H), 1,53 (d, 3H).

Pico 2, Ejemplo 212, 1-((R)-1-((R)-1,4-dioxan-2-il)etil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il) -1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o 1-((S)-1-((S)-1,4-dioxan-2-il)etil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o 1-((S)-1-((R)-1,4-dioxan-2-il)etil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o 1-((R)-1-((S)-1,4-dioxan-2-il)etil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina (44,9 mg); LCMS m/z = 382 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,31 (br s, 1H), 10,88 (br s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 3,89-3,81 (m, 2H), 3,67-3,58 (m, 2H), 3,45-3,38 (m, 1H), 3,27-3,20 (m, 1H), 3,14-3,09 (m, 1H), 1,53 (d, 3H).

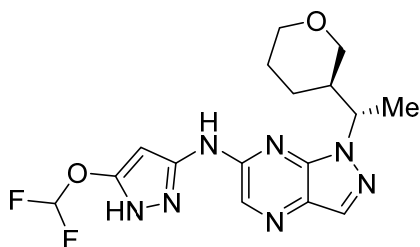
Parte 4. El producto intermedio B (Parte 2) se separó mediante SFC quiral (Daicel OJ, 20 x 250 mm, 10 mm; MeOH al 15 % (MeOH al 0,2 %/NH₃) en CO₂ para producir:

Pico 3, Ejemplo 213, 1-((S)-1-((R)-1,4-dioxan-2-il)etil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o 1-((R)-1-((R)-1,4-dioxan-2-il)etil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o 1-((R)-1-((S)-1,4-dioxan-2-il)etil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o 1-((R)-1-((S)-1,4-dioxan-2-il)etil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina (15,2 mg); LCMS m/z = 382 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,27 (br s, 1H), 10,83 (br s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 3,94-3,90 (m, 2H), 3,63-3,56 (m, 2H), 3,40-3,31 (m, 3H), 1,41 (d, 3H).

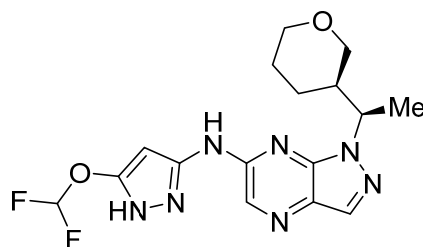
Pico 4, Ejemplo 214, 1-((R)-1-((S)-1,4-dioxan-2-il)etil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o 1-((S)-1-((R)-1,4-dioxan-2-il)etil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o 1-((R)-1-((R)-1,4-dioxan-2-il)etil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o 1-((R)-1-((S)-1,4-dioxan-2-il)etil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina (15,2 mg); LCMS m/z = 382 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,27 (br s, 1H), 10,83 (br s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 3,94-3,90 (m, 2H), 3,63-3,56 (m, 2H), 3,40-3,31 (m, 3H), 1,41 (d, 3H).

Ejemplo 215, 216, 217 y 218

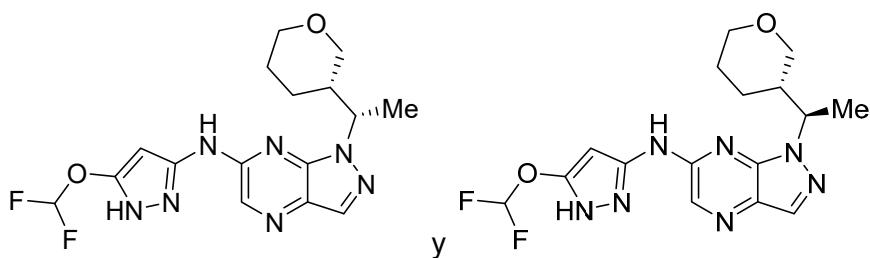
N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((S)-1-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina y N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((R)-1-((R)-tetrahidro-2H-pirano-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina y N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((S)-1-((S)-tetrahidro-2H-piran-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina y N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((R)-1-((S)-tetrahidro-2H-piran-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina



y



y



Parte 1. A una solución de 6-cloro-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 89, 300 mg, 1,12 mmol) y 5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-amina (250 mg, 1,68 mmol) en dioxano (10 ml) se añadió tBuXPhos Pd G3 (177 mg, 0,224 mmol) y KOAc (219 mg, 2,24 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se purgó con N₂ y luego se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó mediante HPLC prep-1 para dar N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina como un sólido blanco (44 mg, 10%). LCMS m/z = 380 [M+H]⁺.

Parte 2. N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina (Parte 1) se purificó adicionalmente mediante SFC quiral (Daicel OJ; 20 x 250 mm, 10 mm; MeOH al 15 % (MeOH al 0,2 %/NH₃) en CO₂ para producir los compuestos del título. LCMS m/z = 380 [M+H]⁺.

Pico 1, Ejemplo 215, N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((S)-1-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)etilo) -1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((R)-1-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((S)-1-((S)-tetrahydro-2H-piran-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((R)-1-((S)-tetrahydro-2H-piran-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina (0,9 mg): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,19 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,05-5,01 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,32-3,21 (m, 2H), 2,07-2,05 (m, 1H), 1,46 (d, 3H), 1,35-1,23 (m, 2H), 1,15-1,12 (m, 1H), 1,05-0,99 (m, 1H).

Pico 2, Ejemplo 216, N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((R)-1-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)etilo) -1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((S)-1-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((S)-1-((S)-tetrahydro-2H-piran-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((R)-1-((S)-tetrahydro-2H-piran-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina (2,8 mg): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,40-

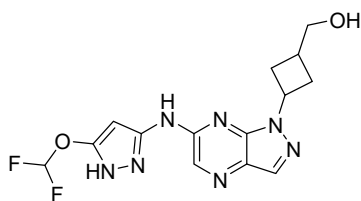
12,30 (br, 1H), 10,95-10,72 (br, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,05-5,01 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,68 (dd, 1H), 3,32-3,21 (m, 2H), 2,07-2,05 (m, 1H), 1,46 (d, 3H), 1,35-1,23 (m, 2H), 1,15-1,12 (m, 1H), 1,05-0,99 (m, 1H).

Pico 3, Ejemplo 217, N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((S)-1-((S)-tetrahidro-2H-piran-3-il)etil) -1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((R)-1-((R)-tetrahidro -2H-piran-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((R)-1-((S)-tetrahidro-2H-piran-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o N-(5-(difluorometoxi)-1H- pirazol-3-il)-1-((S)-1-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina (3,5 mg): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,40-12,30 (br s, 1H), 10,95-10,72 (br s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,02-4,95 (m, 1H), 3,69 (d, 1H), 3,32-3,23 (m, 1H), 3,15-3,12 (m, 1H), 3,02-2,96 (m, 1H), 2,13-2,10 (m, 1H), 1,98-1,95 (m, 1H), 1,66-1,60 (m, 1H), 1,53 (d, 3H), 1,48-1,33 (m, 2H).

Pico 4, Ejemplo 218, N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((R)-1-((S)-tetrahidro-2H-piran-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((R)-1-((R)-tetrahidro -2H-piran-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((S)-1-((S)-tetrahidro-2H-piran-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina o N-(5-(difluorometoxi)-1H- pirazol-3-il)-1-((S)-1-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina (5,6 mg): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,19 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 3,70-3,68 (m, 1H), 3,32-3,23 (m, 1H), 3,15-3,12 (m, 1H), 3,02-2,96 (m, 1H), 2,13-2,10 (m, 1H), 1,98-1,95 (m, 1H), 1,66-1,60 (m, 1H), 1,53 (d, 3H), 1,48-1,33 (m, 2H).

Ejemplo 219

(3-(6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo [3,4-b]pirazin-1-il)ciclobutil)metanol



25

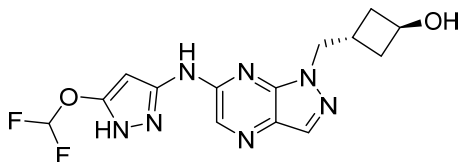
Parte 1. Una mezcla de 1-(3-((benciloxi)metil)ciclobutil)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Preparación 176, 410 mg, 1,24 mmol), 5- (difluorometoxi)-1H-pirazol-3-amina (184 mg, 1,24 mmol), KOAc (364 mg, 3,72 mmol) y BrettPhos Pd G4 (114 mg, 0,124 mmol) en

dioxano (12 mL) se agitó a 90 °C durante 14h bajo N₂. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 33 %/PE) para dar 1-(3-((benciloxi)metil)ciclobutil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina (230 mg, 42%) como un sólido blanco. LCMS m/z = 442 [M+H]⁺.

Parte 2. Una mezcla de 1-(3-((benciloxi)metil)ciclobutil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo [3,4-b] pirazin-6-amina (Parte 1, 200 mg, 0,453 mmol) y Pd/C (10 % húmedo, 80 mg) en EtOAc (18 ml) se agitó a temperatura ambiente en H₂ durante 14 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante prep-HPLC-2 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (59 mg, 37%). LCMS m/z = 352 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,26 (br s, 1H), 10,75 (br s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,73 (t, 1H), 3,64-3,61 (m, 2H), 2,69-2,67 (m, 3H), 2,30-2,25 (m, 2H).

Ejemplo 220

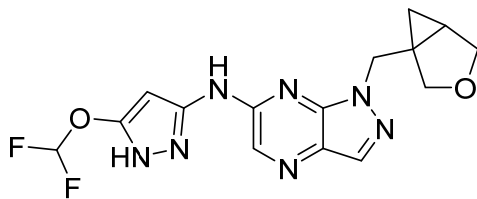
(1r,3r)-3-((6-((5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)metil)ciclobutano-1-ol



A una solución de 1-(((1r,3r)-3-(benciloxi)ciclobutil)metil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo [3, Se añadió 4-b]pirazin-6-amina (Preparación 191, 350 mg, 0,792 mmol) en MeOH (10 ml) a 25 °C (200 mg) y la mezcla se agitó en H₂ durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar un residuo que se purificó por prep-HPLC-3 para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (66,6 mg, 23%). LCMS m/z = 352 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,70-10,85 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 6,01 (s, 1H) , 5,01-4,93 (m, 1H), 4,50 (d, 2H), 4,28-4,21 (m, 1H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,09-2,01 (m, 2H), 1,93-1,86 (m, 2H).

Ejemplo 221

1-(3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-ilmetil)-N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-6- amina



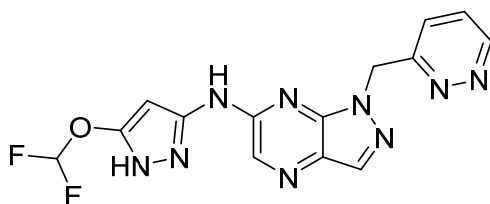
Parte 1: 3-oxabicyclo[3. 1. 0]hexan-1-ilmetanol (85,5 mg, 0,75 mmol) y 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (77,0 mg, 0,50 mmol) se disolvieron en THF (6 ml) y DIAD (121,2 mg, 0,60 mmol) y resina de trifenilfosfina (83,3 mg, 3,0 mmol/g, 0,25 mmol) bajo N₂ y la mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (5 ml) y se repartió entre EtOAc (5 ml) y H₂O (5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron (2 x 2,5 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para producir 1-(3-oxabicyclo[3. 1. 0]hexan-1-ilmetil)-6-cloro-1H-pirazolo[3, 4-b]pirazina en la Parte 2 sin purificación adicional.

Parte 2. Una mezcla de 3-amino-5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (Preparación 30, 99,6 mg, 0,40 mmol), 1-(3-oxabicyclo[3. 1. 0] hexan-1-ilmetil)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Parte 1, 0,40 mmol), K₃PO₄ (253,2 mg, 1,20 mmol) y XantPhos Pd G3 (19,0 mg, 0,015 mmol) fueron se combinaron en t-AmOH (5 ml) a temperatura ambiente en N₂ y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 h en N₂. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 mL) y se extrajo con agua (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron para producir terc-butil 3-((1-(3-oxabicyclo[3. 1. 0]hexan-1-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)amino)-5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-1-carboxilato se usó en la Parte 3 sin purificación adicional.

Parte 3. terc-butilo 3-((1-(3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)amino)-5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-1-carboxilato (Parte 2, 0,30 mmol) se disolvió en DCM (1,5 ml) y se añadió HCl-dioxano (1,5 ml, 4 M) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente a 30 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (10,8 mg, 6%). LCMS m/z = 364 [M+H]⁺.

Ejemplo 222

N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(piridazin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina

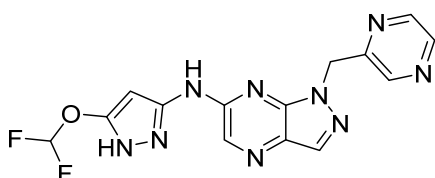


El compuesto del título (13,9, 8 %) se preparó a partir de piridazin-3-ilmetanol, 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina y terc-butil 3-amino-5-(difluorometoxi)-1H-pirazol -1-carboxilato (Preparación 30) usando un protocolo de 3 partes análogo al descrito para el Ejemplo 221.

5 LCMS m/z = 360 [M+H]⁺.

Ejemplo 223

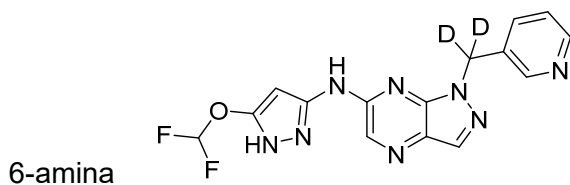
N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(pirazin-2-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina



10 El compuesto del título (12,4 mg, 7 %) se preparó a partir de piridazin-2-ilmetanol, 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina y terc-butil 3-amino-5-(difluorometoxi)-1H-pirazol -1-carboxilato (Preparación 30) usando un protocolo de 3 partes análogo al descrito para el Ejemplo 221. LCMS m/z = 360 [M+H]⁺.

Ejemplo 224

15 N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-3-ilmetil-d2)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina



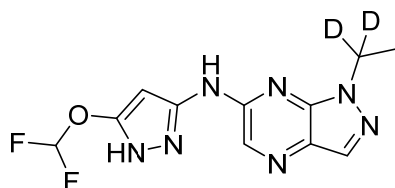
Parte 1: Una solución de ácido nicotínico (1,33 g, 10,8 mmol) en THF se agregó LiAlD₄ (0,5 g, 11,9 mmol) a 0 °C y se agitó a TA durante 15 h. Se agregó D₂O (0,5 mL) y luego se agregó NaOD al 15 % en D₂O (0,5 mL), luego se agregó D₂O (1,5 mL). Se filtró y el filtrado se concentró para dar piridin-3-ilmetan-d2-ol (0,84 g, 70 %) como un aceite amarillo claro. MS (ES⁺) C₆H₅D₂NO requiere: 111, encontrado: 112 [M+H]⁺.

Parte 2: A una solución agitada de piridin-3-ilmetan-d2-ol (Parte 1, 200 mg, 1,79 mmol), 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (276 mg, 1,79 mmol) y PPh3 (541 mg, 2,68 mmol) en THF (10 mL) se agregó DIAD (937 mg, 3,58 mmol) a 0 °C en atmosfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en N₂. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con PE/EA (10:1 a 5:1) para proporcionar 6-cloro-1-(piridin-3-ilmetil-d2)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (210 mg, 47 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. MS (ES+) C₁₁H₆D₂CIN₅ requiere: 247, encontrado: 248 [M+H]⁺.

Parte 3: Una mezcla de 6-cloro-1-(piridin-3-ilmetil-d2)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (Parte 2, 210 mg, 847 µmol), 5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-amina (126 mg, 847 µmol), KOAc (248 mg, 2,54 mmol) y Brett Phos Pd G4 (40 mg) en Dioxano (6 mL) se agitó a 100 °C en N₂ durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con PE/EA (2:1 a 1:1) para proporcionar el producto bruto (180 mg). El producto bruto se purificó por Prep-HPLC (fase móvil: A = agua (NH₄HCO₃ al 0,1 %), B = acetonitrilo; Gradiente: B = 15 %-95 % en 18 min; Columna: Xtimate 10um 150A 21,2×250mm) para obtener el producto del título (145,7 mg, 47,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ES+) C₁₅H₁₀D₂F₂N₈O requiere: 360, encontrado: 361 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,31 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,47 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,21-8,19 (m, 2H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,50-7,12 (m, 2H), 5,88 (s, 1H).

Ejemplo 225

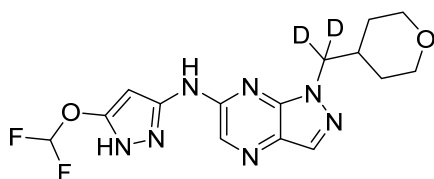
N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-(etil-1,1-d2)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina



El compuesto del título (49 mg, 30 %) se prepare a partir de 1-hidroxietano-1,1-d₂, 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina y 5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-amina siguiendo un protocolo análogo de 3 partes como se describe en el Ejemplo 224. MS (ES+) C₁₁H₉D₂F₂N₇O requiere: 297, encontrado: 298 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,21 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,32 (t, J = 73,6 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 1,34 (s, 3H).

Ejemplo 226

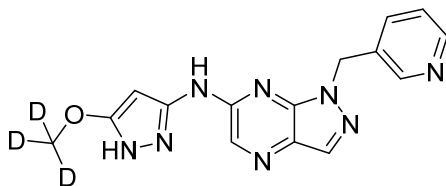
N-(5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil-d2)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina



El compuesto del título (86,9 mg, 23 %) se preparó a partir de tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo, cloro-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina y 5-(difluorometoxi)-1H-pirazol-3-amina usando un protocolo análogo de 3 partes como se describe para el ejemplo 224. MS (ES+) $C_{15}H_{15}D_2F_2N_7O_2$ requiere: 367, encontrado: 368[M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,21 (br. s., 1H), 8,19 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,32 (t, J = 73,6 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 3,83-3,79 (m, 2H), 3,25-3,19 (m, 2H), 2,17-2,12 (m, 1H), 1,40-1,30 (m, 4H).

Ejemplo 227

N-(5-(metoxi-d3)-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-amina



Parte 1: A una mezcla de metan-d₃-ol-d (1,0 g, 27,7 mmol) y trietilamina (5,6 g, 55,4 mmol) en DCM (10 mL) se agregó gota a gota cloruro de metanosulfonilo (3,1 g, 27,7 mmol) a 0 °C, luego se agitó a ta durante 1 h. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se concentró. El residuo se usó en el siguiente paso directamente (Parte 3).

Parte 2: Una mezcla de 5-amino-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (11,0 g, 0,11 mol) e isobenzofuran-1,3-diona (17,0 g, 0,11 mol) en HOAc (200 mL) se agitó durante 2 h a 120 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta. El precipitado se recogió por filtración para dar 2-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)isoindolina-1,3-diona (20,0 g, rendimiento 80 %) como un sólido gris. MS (ES+) $C_{11}H_7N_3O_3$ requiere: 229, encontrado: 230 [M+H]⁺.

Parte 3: Una mezcla de 2-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)isoindolina-1,3-diona (Parte 2, 1,0 g, 4,36 mmol), metil-d₃ metanosulfonato (Parte 1, 1,2 g, 8,72 mmol) y K₂CO₃ (493 mg, 4,36 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a 35 °C durante la noche. La mezcla de reacción

se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH = 4:1 para dar 2-(5-(metoxi-d3)-1H-pirazol-3-il)isoindolina-1,3-diona (2,8 g, producto bruto) como un aceite amarillo. MS (ES+) C₁₂H₆D₃N₃O₃ requiere: 246, encontrado: 247 [M+H]⁺.

5 Parte 4: Una mezcla de 2-(5-(metoxi-d3)-1H-pirazol-3-il)isoindolin-1,3-diona (Parte 3, 2,8 g, bruto) en EtOH (6 mL) se agregó hidrato de hidrazina (2 mL), luego se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH = 2:1 para proporcionar 5-(metoxi-d3)-1H-pirazol-3-amina (0,8 g) como un aceite amarillo. MS (ES+) C₄H₄D₃N₃O requiere: 116, encontrado: 117 [M+H]⁺.-----

10 Parte 5: Una mezcla de 6-cloro-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina de metilo (Preparación 35, 400 mg, 1,63 mmol), 5-(metoxi-d3)-1H-pirazol-3-amina (Parte 4, 0,8 g, bruto), BrettPhos Pd G4 (24 mg, 0,24 mmol) y acetato de potasio (479 mg, 4,89 mmol) en dioxano (10 mL) se agitó a 90 °C durante la noche en N₂. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró, El residuo se purificó por Prep-HPLC (fase móvil: A = agua (0,1 % NH₄HCO₃), B = acetronitrilo; Gradiente: B = 15 %-95 % en 18 min; Columna: Xtimate 10 um 150A 21,2×250 mm) para dar el producto del título (19,9 mg, 4 % de rendimiento). MS (ES+) C₁₅H₁₁D₃N₈O requiere: 325, encontrado: 326 [M+H]⁺. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,79 (br.s, 1H), 10,67 (br.s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,47 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 5,75 (s, 2H), 5,59 (br. s, 1H).

15

20 **Ejemplo biológico 1.**

Los efectos inhibidores de los compuestos de la divulgación se midieron en ensayos bioquímicos que miden la actividad de fosforilación enzimática de la enzima CDK en el complejo de proteínas Cyclin fosforila sustrato peptídico marcado con fluorescencia de 7,5 micromolar, 5-FAM-QSPKKG-CONH₂, (FL-Peptide 18, Perkin Elmer, 760362) en presencia

25 de adenosina-5'-trifosfato (ATP) y concentraciones variables del compuesto de ensayo en ácido 2-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]etanosulfónico (HEPES) 100 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10mM, Brij-35 al 0,015 %, ditioneitol (DTT) 1 mM, dimetilsulfóxido (DMSO) al 1,0 %. Los ensayos se realizaron a ATP 1,0 mM o a ATP Km de las enzimas CDK en complejo con proteínas ciclina. Las reacciones prosiguieron hasta que entre el 10 % y el 20 % de los péptidos totales se

30 fosforilaron a temperatura ambiente (25 °C) y se terminaron con ácido 2,2',2'',2'''-(etano-1,2-diildinitrilo)tetraacético 35 mM (EDTA). El producto se detectó utilizando el método de detección de cambio de movilidad Caliper, donde el péptido fosforilado (producto) y el sustrato se separaron y midieron electroforéticamente. El porcentaje de actividad se representó en

comparación con la concentración logarítmica del compuesto y los puntos para generar una CI_{50} aparente. En estos ensayos se utilizaron las siguientes enzimas CDK en complejo con diferentes proteínas de ciclina:

CDK1/ciclina B1, etiqueta GST (BPS, 40454), 1,5 nM utilizada en el ensayo

5 CDK2/ciclina E (Eurofins, 14-475), 1,25 nM utilizado en los ensayos

Los datos de ensayos biológicos de los compuestos de prueba se proporcionan en la Tabla 1 a continuación. Para la actividad inhibitoria contra el mutante de CDK2/ciclina E, se usan las siguientes designaciones: ≤ 10 nM = A; $>10-20$ nM = B; $>20-30$ nM = C; $>30 - 100$ nM = D y >100 = E. Para la inhibición de CDK1/Ciclina B1,GST-tag: ≥ 500 nM = A; $<100-500$ nM = B; < 100 nM = C.

Tabla 1. Datos tabularizados

Ejemplo Nº	CDK2/ciclina E1IC50(nM)	CDK1/ciclina B1IC50(nM)
1	A	B
2	A	B
3	A	B
4	A	A
5	A	A
6	D	A
7	A	B

8	A	C
9	A	A
10	A	C
11	C	A
12	D	A
13	A	C
14	B	A
15	D	A
16	A	A
17	A	B
18	C	A
19	A	B
20	A	A
21	C	A
22	A	B

23	A	B
24	A	B
25	D	A
26	E	A
27	A	B
28	C	A
29	A	A
30	C	A
31	A	C
32	C	A
33	A	B
34	B	A
35	A	A
36	C	A
37	C	A

38	A	B
39	C	A
40	B	A
41	A	A
42	C	A
43	A	A
44	B	A
45	A	A
46	A	A
47	A	A
48	A	A
49	A	B
50	A	A
51	A	B
52	D	A

53	A	A
54	D	A
55	A	A
56	B	A
57	D	A
58	A	A
59	A	A
60	A	A
61	A	A
62	A	A
63	A	B
64	C	A
65	A	C
66	A	C
67	A	A

68	B	A
69	D	A
70	A	B
71	B	A
72	A	A
73	B	A
74	C	A
75	C	A
76	C	A
77	A	B
78	D	A
79	C	A
80	A	A
81	A	A
82	C	A

83	A	A
84	A	A
85	B	A
86	A	A
87	A	B
88	A	A
89	A	A
90	D	A
91	C	A
92	A	A
93	A	A
94	A	A
95	C	A
96	D	A
97	A	A

98	B	A
99	A	A
100	B	A
101	A	B
102	C	A
103	C	A
104	A	B
105	A	B
106	A	B
107	C	A
108	A	A
109	A	B
110	A	B
111	A	A
112	C	A

113	D	A
114	A	B
115	D	A
116	A	A
117	A	B
118	A	B
119	A	A
120	A	A
121	D	A
122	C	A
123	A	A
124	A	B
125	C	A
126	A	C
127	C	A

128	D	A
129	A	B
130	A	B
131	D	A
132	D	A
133	C	A
134	B	A
135	B	A
136	B	A
137	A	B
138	C	A
139	B	A
140	B	A
141	A	A
142	A	B

143	B	A
144	A	C
145	E	A
146	C	A
147	A	A
148	A	A
149	D	A
150	B	A
151	A	A
152	C	A
153	B	A
154	C	A
155	D	A
156	A	A
157	D	A

158	D	A
159	A	A
160	C	A
161	D	A
162	E	A
163	A	A
164	B	A
165	D	A
166	A	B
167	C	A
168	D	A
169	C	A
170	E	A
171	B	A
172	B	A

173	C	A
174	E	A
175	A	B
176	A	B
177	A	A
178	A	A
179	D	A
180	C	A
181	A	A
182	A	A
183	D	A
184	D	A
185	D	A
186	B	A
187	E	A

188	D	A
189	E	A
190	E	A
191	A	B
192	E	A
193	B	A
194	A	B
195	E	A
196	E	A
197	C	A
198	D	A
199	D	A
200	C	A
201	E	A
202	D	A

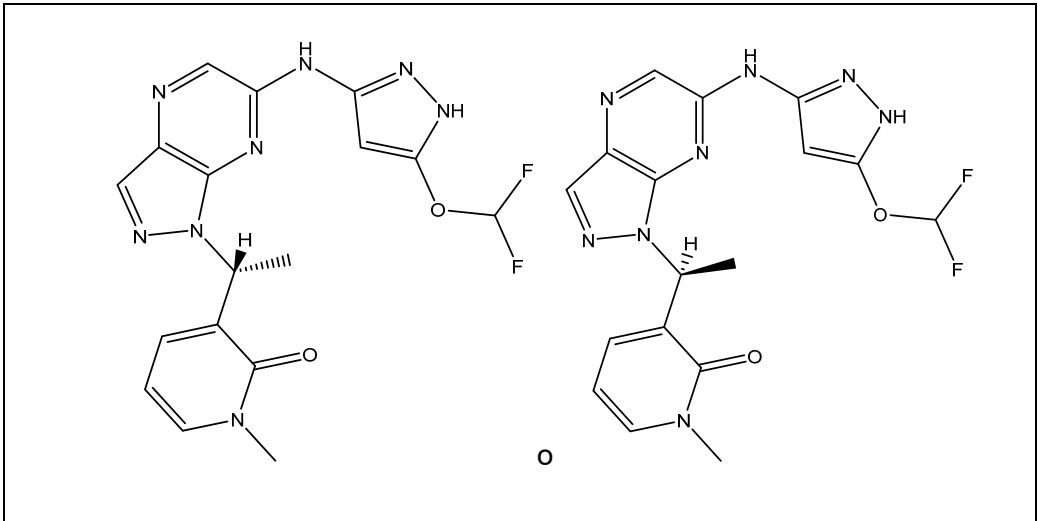
203	D	A
204	C	A
205	D	A
206	E	A
207	B	A
208	A	A
209	E	A
210	E	A
211	D	A
212	E	A
213	B	A
214	B	A
215	A	C
216	B	A
217	D	A

218	A	C
219	C	A
220	D	A
221	D	A
222	A	A
223	C	A
224	A	A
225	D	A
226	A	B
227	B	A

También se probaron compuestos adicionales no descritos en la presente en los ensayos descritos en el Ejemplo biológico 1 y todos, menos uno, tenían una actividad inhibidora inferior a 10 micromolar para CDK2/ciclina E1. El único compuesto que tuvo una actividad inhibidora superior a 10 micromolar para CDK2/ciclina E1 se muestra en la Tabla 2.

5

Tabla 2



5

10

15