

COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA MODULAR *SPLICING*

REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de EE. UU. n.º 63/238,691, presentada el 30 de agosto de 2021; la solicitud de EE. UU. n.º 63/238,694, presentada el 30 de agosto de 2021; la solicitud de EE. UU. n.º 63/282,906, presentada el 24 de noviembre de 2021; la solicitud de EE. UU. n.º 63/283,132, presentada el 24 de noviembre de 2021; la solicitud de EE.UU. n.º 63/393,205, presentada el 28 de julio de 2022; y la solicitud de EE.UU. n.º 63/393,206, presentada el 28 de julio de 2022. La divulgación de cada una de las solicitudes anteriores se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES

El empalme (*splicing*) alternativo es una fuente importante de diversidad de proteínas en los eucariotas superiores y con frecuencia se regula de forma específica para cada tejido o etapa de desarrollo. Los patrones de empalme alternativo asociados a las enfermedades en los pre-ARNm se asignan a menudo a cambios en las señales del sitio de empalme o en los motivos de la secuencia y en los factores reguladores del empalme (Faustino y Cooper (2003), *Genes Dev* 17(4):419-37). Las terapias actuales para modular la expresión del ARN implican la focalización de oligonucleótidos y la terapia génica; sin embargo, cada una de estas modalidades presenta desafíos únicos en la actualidad. Por ello, se necesitan nuevas tecnologías para modular la expresión del ARN, incluido el desarrollo de compuestos de moléculas pequeñas que se dirijan al empalme.

RESUMEN

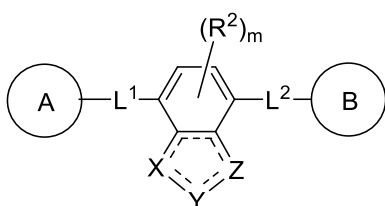
La presente divulgación presenta compuestos y composiciones relacionadas que, entre otras cosas, modulan el empalme (*splicing*) de ácidos nucleicos, por ejemplo, el empalme de un pre-ARNm, así como los métodos de uso de los mismos. En una realización, los compuestos descritos en este documento son compuestos de las fórmulas (I) o (II) (por ejemplo, un compuesto de las fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l) o (II-m)) y sales, solvatos, hidratos, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos. La presente divulgación proporciona además métodos de utilización de los

compuestos de la invención (por ejemplo compuestos de las fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), o (II-m), y sales, solvatos, hidratos, tautómeros, estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables), y composiciones de los mismos, por ejemplo, para dirigirse a un ácido nucleico (por ejemplo, un pre-ARNm o un componente de ácido nucleico de una pequeña ribonucleoproteína nuclear (snRNP) o un espliceosoma), una proteína (por ejemplo, un componente proteico de un snRNP o espliceosoma, por ejemplo, un miembro de la maquinaria de empalme, por ejemplo, uno o más de los snRNPs U1, U2, U4, U5, U6, U11, U12, U4atac, U6atac), o una combinación de los mismos. En otro aspecto, los compuestos descritos en este documento pueden utilizarse para alterar la composición o la estructura de un ácido nucleico (por ejemplo, un pre-ARNm o ARNm (por ejemplo, un pre-ARNm y el ARNm que surge del pre-ARNm), por ejemplo, aumentando o disminuyendo el empalme en un sitio de empalme. En algunas realizaciones, el aumento o la disminución del empalme tiene como resultado la modulación del nivel de un producto génico (por ejemplo, un ARN o una proteína) producido.

En otro aspecto, los compuestos descritos en el presente documento pueden utilizarse para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una afección, por ejemplo, una enfermedad, un trastorno o una afección asociada al empalme, por ejemplo, al empalme alternativo. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento (por ejemplo, compuestos de las fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l) o (II-m) y las sales, solvatos, hidratos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos) y sus composiciones se utilizan para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección proliferativa (por ejemplo, una enfermedad, trastorno o afección caracterizada por una proliferación celular no deseada, por ejemplo, un cáncer o una neoplasia benigna) en un sujeto. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento (por ejemplo, compuestos de las fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l) o (II-m) y sales, solvatos, hidratos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos) y sus composiciones se utilizan para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección no proliferativa. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento (por ejemplo compuestos de las fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d),

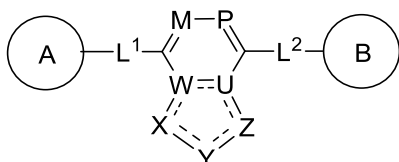
(I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l) o (II-m) y las sales, solvatos, hidratos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos) y sus composiciones se utilizan para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad o trastorno neurológico, una enfermedad o trastorno autoinmune, una enfermedad o trastorno de inmunodeficiencia, una enfermedad o trastorno de almacenamiento lisosómico, una enfermedad o trastorno cardiovascular, una enfermedad o trastorno metabólico, una enfermedad o trastorno respiratorio, una enfermedad o trastorno renal o una enfermedad infecciosa en un sujeto.

En otro aspecto, la presente divulgación presenta un compuesto de Fórmula (I):



(I), o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que A, B, X, Y, Z, L¹, L², R², m y sus subvariables son como se describen en el presente documento.

En otro aspecto, la presente divulgación presenta un compuesto de Fórmula (II):



(II), o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que A, B, M, P, W, U, X, Y, Z, L¹, L², y sus subvariables son como se describen en el presente documento.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) o (II) (por ejemplo, un compuesto de las Fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h) o (I-i)), o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, las composiciones farmacéuticas descritas en este documento incluyen una cantidad eficaz (por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz) de un compuesto de las fórmulas (I) o (II) (por ejemplo, un compuesto de las fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h) (II-i), (II-j), (II-k), (II-l) o (II-m)), o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona métodos para modular el empalme, por ejemplo, el empalme de un ácido nucleico (por ejemplo, un ADN o ARN, por ejemplo, un pre-ARNm) con un compuesto de Fórmula (I) o (II) (por ejemplo, un compuesto de las fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l) o (II-m)) o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables de los mismos. En otro aspecto, la presente divulgación proporciona composiciones para su uso en la modulación del empalme, por ejemplo, del empalme de un ácido nucleico (por ejemplo, un ADN o ARN, por ejemplo, un pre-ARNm) con un compuesto de Fórmula (I) o (II) (por ejemplo, un compuesto de las fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l) o (II-m)) o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero de los mismos que sean farmacéuticamente aceptables. La modulación del empalme puede comprender el impacto de cualquier paso implicado en el empalme y puede incluir un evento anterior o posterior a un evento de empalme. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (II) se une a una diana, por ejemplo, un ácido nucleico diana (por ejemplo, ADN o ARN, por ejemplo, un ARN precursor, por ejemplo, un pre-ARNm), una proteína diana o una combinación de los mismos (por ejemplo, un snRNP y un pre-ARNm). Una diana puede incluir un sitio de empalme en un pre-ARNm o un componente de la maquinaria de empalme, como el snRNP U1. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (II) altera un ácido nucleico diana (por ejemplo, ADN o ARN, por ejemplo, un ARN precursor, por ejemplo, un pre-ARNm), una proteína diana o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) o (II) aumenta o disminuye el empalme en un sitio de empalme en un ácido nucleico diana (por ejemplo, un ARN, por ejemplo, un ARN precursor, por ejemplo, un pre-ARNm) en aproximadamente un 0,5% o más (por ejemplo, alrededor del 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 75%, 90%, 95% o más), en relación con una referencia (por ejemplo, la ausencia de un compuesto de Fórmula (I) o (II), por ejemplo, en una célula o tejido sano o enfermo). En algunas realizaciones, la presencia de un compuesto de Fórmula (I) o (II) provoca un aumento o una disminución de la transcripción de un ácido nucleico diana (por ejemplo, un ARN) en aproximadamente un 0,5% o más (por ejemplo, aproximadamente un 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 75%, 90%, 95% o más), en relación con una referencia (por ejemplo, la ausencia de un compuesto de Fórmula (I) o (II), por ejemplo,

en una célula o tejido sano o enfermo).

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona métodos para prevenir y/o tratar una enfermedad, un trastorno o una afección en un sujeto mediante la administración de un compuesto de las fórmulas (I) o (II) (por ejemplo, un compuesto de las fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l) o (II-m)) o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables de los mismos, o composiciones relacionadas. En algunas realizaciones, la enfermedad o el trastorno conlleva un empalme no deseado o aberrante. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es una enfermedad, trastorno o condición proliferativa. Las enfermedades proliferativas ejemplares incluyen el cáncer, una neoplasia benigna o la angiogénesis. En otras realizaciones, la presente divulgación proporciona métodos para tratar y/o prevenir una enfermedad, trastorno o afección no proliferativa. En otras realizaciones, la presente divulgación proporciona métodos para tratar y/o prevenir una enfermedad o trastorno neurológico, una enfermedad o trastorno autoinmune, una enfermedad o trastorno por inmunodeficiencia, una enfermedad o trastorno por almacenamiento lisosómico, una enfermedad o trastorno cardiovascular, una enfermedad o trastorno metabólico, una enfermedad o trastorno respiratorio, una enfermedad o trastorno renal o una enfermedad infecciosa.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona métodos para regular a la baja la expresión de (por ejemplo, el nivel o la tasa de producción de) una proteína diana con un compuesto de Fórmula (I) o (II) (por ejemplo un compuesto de las fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l) o (II-m)) o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables de los mismos en una muestra biológica o en un sujeto. En otro aspecto, la presente divulgación proporciona métodos para regular al alza la expresión de (por ejemplo, el nivel o la tasa de producción de) una proteína diana con un compuesto de las fórmulas (I) o (II) (por ejemplo, un compuesto de las fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l) o (II-m)) o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables de los mismos en una muestra biológica o en un sujeto. En otro aspecto, la presente divulgación proporciona métodos para alterar la isoforma de una proteína diana con un compuesto de las fórmulas (I) o (II) (por ejemplo, un compuesto de las

fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j) (II-k), (II-l), o (II-m)) o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables de los mismos en una muestra biológica o en un sujeto. Otro aspecto de la divulgación se refiere a métodos para inhibir la actividad de una proteína diana en una muestra biológica o sujeto. En algunas realizaciones, la administración de un compuesto de Fórmula (I) o (II) a una muestra biológica, una célula o un sujeto comprende la inhibición del crecimiento celular o la inducción de la muerte celular.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona composiciones para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una afección en un sujeto mediante la administración de un compuesto de las fórmulas (I) o (II) (por ejemplo, un compuesto de las fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i) (II-j), (II-k), (II-l) o (II-m)) o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables de los mismos, o composiciones relacionadas. En algunas realizaciones, la enfermedad o el trastorno conlleva un empalme no deseado o aberrante. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es una enfermedad, trastorno o condición proliferativa. Las enfermedades proliferativas ejemplares incluyen el cáncer, una neoplasia benigna o la angiogénesis. En otras realizaciones, la presente divulgación proporciona métodos para tratar y/o prevenir una enfermedad, trastorno o afección no proliferativa. En otras realizaciones, la presente divulgación proporciona métodos para tratar y/o prevenir una enfermedad o trastorno neurológico, una enfermedad o trastorno autoinmune, una enfermedad o trastorno por inmunodeficiencia, una enfermedad o trastorno por almacenamiento lisosómico, una enfermedad o trastorno cardiovascular, una enfermedad o trastorno metabólico, una enfermedad o trastorno respiratorio, una enfermedad o trastorno renal o una enfermedad infecciosa.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona composiciones para su uso en la regulación a la baja de -la expresión de (por ejemplo, el nivel o la tasa de producción de) una proteína diana con un compuesto de Fórmula (I) o (II) (por ejemplo, un compuesto de las fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j) (II-k), (II-l) o (II-m)) o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables de los mismos en una muestra biológica o en un sujeto. En otro aspecto, la presente divulgación proporciona composiciones para su uso

en la regulación de la expresión de (por ejemplo, el nivel o la tasa de producción de) una proteína diana con un compuesto de las fórmulas (I) o (II) (por ejemplo, un compuesto de las fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l) o (II-m)) o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables de los mismos en una muestra biológica o en un sujeto. En otro aspecto, la presente divulgación proporciona composiciones para su uso en la regulación al alza de la isoforma de una proteína diana con un compuesto de las fórmulas (I) o (II) (por ejemplo, un compuesto de las fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), o (II-m)) o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables de los mismos en una muestra biológica o en un sujeto. Otro aspecto de la divulgación se refiere a composiciones para su uso en la inhibición de la actividad de una proteína diana en una muestra biológica o sujeto. En algunas realizaciones, la administración de un compuesto de Fórmula (I) o (II) a una muestra biológica, una célula o un sujeto comprende la inhibición del crecimiento celular o la inducción de la muerte celular.

En otro aspecto, la presente divulgación presenta kits que comprenden un recipiente con un compuesto de la fórmula (I) o (II) (por ejemplo un compuesto de las fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), o (II-m)), o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero, un estereoisómero de los mismos, o una composición farmacéutica de los mismos. En ciertas realizaciones, los kits descritos en este documento incluyen además instrucciones para administrar el compuesto de Fórmula (I) o (II) o la sal, el solvato, el hidrato, el tautómero, el estereoisómero del mismo, o la composición farmacéutica del mismo.

En todos y cada uno de los aspectos de la presente divulgación, en algunas realizaciones, el compuesto, el ácido nucleico diana (por ejemplo, ADN, ARN, por ejemplo, pre-ARNm) o la proteína diana descritos en este documento son un compuesto, un ácido nucleico diana (por ejemplo, ADN, ARN, por ejemplo, pre-ARNm) o una proteína diana distintos de un compuesto, un ácido nucleico diana (por ejemplo, ADN, ARN, por ejemplo, pre-ARNm), o proteína diana descritos en una de las patentes de EE. UU. n.º 8.729.263, la publicación de EE. UU. n.º 2015/0005289, los documentos WO 2014/028459, WO 2016/128343, WO 2016/196386, WO 2017/100726, WO 2018/232039, WO 2018/098446, WO 2019/028440, WO 2019/060917, WO 2019/199972 y WO 2021/174165. En algunas

realizaciones, el compuesto, el ácido nucleico diana (por ejemplo, ADN, ARN, por ejemplo, pre-ARNm), o la proteína diana descrita en este documento es un compuesto, ácido nucleico diana (por ejemplo, ADN, ARN, por ejemplo, pre-ARNm), o la proteína diana descrita en uno de los documentos de la patente de EE. UU. n.º 8.729.263, la publicación de EE. UU. n.º 2015/0005289, los documentos WO 2014/028459, WO 2016/128343, WO 2016/196386, WO 2017/100726, WO 2018/232039, WO 2018/098446, WO 2019/028440, WO 2019/060917, WO 2019/199972 y WO 2021/174165, cada uno de los cuales se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en el presente documento. Otras características, objetos y ventajas de la invención se desprenderán de la **Descripción Detallada**, los **Ejemplos** y las **Reivindicaciones**.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones químicas seleccionadas

Las definiciones de los grupos funcionales específicos y los términos químicos se describen con más detalle a continuación. Los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75ª Ed., en el interior de la cubierta, y los grupos funcionales específicos se definen generalmente como se describe en la misma. Además, los principios generales de la química orgánica, así como los grupos funcionales específicos y la reactividad, se describen en Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith y March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5ª Ed., John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989; y Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3ª Ed., Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Las abreviaturas aquí utilizadas tienen su significado convencional dentro de las artes químicas y biológicas. Las estructuras y fórmulas químicas aquí expuestas se construyen según las reglas estándar de valencia química conocidas en las artes químicas.

Cuando se enumera un rango de valores, se pretende abarcar cada valor y subrango dentro del rango. Por ejemplo, "alquilo C₁-C₆" pretende abarcar alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅, y C₅-C₆.

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

Tal y como se utiliza en el presente documento, "alquilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificado que tiene de 1 a 24 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₂₄"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 12 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₁₂"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₈"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₆"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquilo C₂-C₆"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 átomo de carbono ("alquilo C₁"). Ejemplos de grupos alquilo C₁-C₆ incluyen el metilo (C₁), el etilo (C₂), el n-propilo (C₃), el isopropilo (C₃), el n-butilo (C₄), el terc-butilo (C₄), el sec-butilo (C₄), el isobutilo (C₄), n-pentilo (C₅), 3-pentanilo (C₅), amilo (C₅), neopentilo (C₅), 3-metil-2-butanilo (C₅), amilo terciario (C₅) y n-hexilo (C₆). Otros ejemplos de grupos alquilo son el n-heptilo (C₇), el n-octilo (C₈) y similares. Cada caso de un grupo alquilo puede estar independiente y opcionalmente sustituido, es decir, no sustituido (un "alquilo no sustituido") o sustituido (un "alquilo sustituido") con uno o más sustituyentes; por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, de 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente. En ciertas realizaciones, el grupo alquilo es un alquilo C₁-C₁₀ no sustituido (por ejemplo, -CH₃). En ciertas realizaciones, el grupo alquilo es alquilo C₁-C₆ sustituido.

Tal y como se utiliza en el presente documento, "alqueno" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo de cadena recta o ramificado que tiene de 2 a 24 átomos de carbono, uno o más dobles enlaces carbono-carbono y ningún triple enlace ("alqueno C₂-C₂₄"). En algunas realizaciones, un grupo alqueno tiene de 2 a 10 átomos de carbono ("alqueno C₂-C₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo alqueno tiene de 2 a 8 átomos de carbono ("alqueno C₂-C₈"). En algunas realizaciones, un grupo alqueno tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alqueno C₂-C₆"). En algunas realizaciones, un grupo alqueno tiene 2 átomos de carbono ("alqueno C₂"). El o los dobles enlaces carbono-carbono pueden ser internos (como en el 2-butenilo) o terminales (como en el 1-butenilo). Los ejemplos de grupos alqueno C₂-C₄ incluyen el etenilo (C₂), el 1-propenilo (C₃), el 2-propenilo (C₃), el 1-butenilo (C₄), el 2-butenilo (C₄), el butadienilo (C₄), y similares. Los ejemplos de grupos alqueno C₂-C₆ incluyen los grupos alqueno C₂₋₄ antes mencionados, así como el pentenilo (C₅), el pentadienilo (C₅), el hexenilo (C₆), y similares. Otros ejemplos de alqueno son el heptenilo

(C₇), el octenilo (C₈), el octatrienilo (C₈), y similares. Cada caso de un grupo alquenilo puede estar independiente y opcionalmente sustituido, *es decir*, no sustituido (un "alquenilo no sustituido") o sustituido (un "alquenilo sustituido") con uno o más sustituyentes, por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, de 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente. En ciertas realizaciones, el grupo alquenilo es un alquenilo C₁-C₁₀ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo alquenilo es alquenilo C₂-C₆ sustituido.

Tal y como se utiliza en el presente documento, el término "alquinilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo de cadena recta o ramificado que tiene de 2 a 24 átomos de carbono, uno o más enlaces triples carbono-carbono ("alquinilo C₂-C₂₄"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono ("alquinilo C₂-C₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono ("alquinilo C₂-C₈"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquinilo C₂-C₆"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene 2 átomos de carbono ("alquinilo C₂"). El o los triples enlaces carbono-carbono pueden ser internos (como en el 2-butilo) o terminales (como en el 1-butilo). Entre los ejemplos de grupos alquinilo de C₂-C₄ se encuentran el etilo (C₂), el 1-propinilo (C₃), el 2-propinilo (C₃), el 1-butilo (C₄), el 2-butilo (C₄), y similares. Cada instancia de un grupo alquinilo puede estar opcionalmente sustituido de forma independiente, es decir, no sustituido (un "alquinilo no sustituido") o sustituido (un "alquinilo sustituido") con uno o más sustituyentes, por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, de 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente. En ciertas realizaciones, el grupo alquinilo es un alquinilo C₂₋₁₀ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo alquinilo es un alquinilo C₂₋₆ sustituido.

Tal y como se utiliza en este documento, el término "haloalquilo" se refiere a una cadena estable no cíclica, recta o ramificada, o combinaciones de las mismas, que incluye al menos un átomo de carbono y al menos un halógeno seleccionado del grupo formado por F, Cl, Br e I. Los halógenos F, Cl, Br e I pueden situarse en cualquier posición del grupo haloalquilo. Los grupos haloalquilo ejemplares incluyen, pero no se limitan a: -CF₃, -CCl₃, -CH₂-CF₃, -CH₂-CCl₃, -CH₂-CBr₃, -CH₂-Cl₃, -CH₂-CH₂-CH(CF₃)-CH₃, -CH₂-CH₂-CH(Br)-CH₃, y -CH₂-CH=CH-CH₂-CF₃. Cada instancia de un grupo haloalquilo puede estar independiente y opcionalmente sustituido, es decir, no sustituido (un "haloalquilo no sustituido") o sustituido (un "haloalquilo sustituido") con uno o más sustituyentes, por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, de 1 a 3 sustituyentes, o 1 sustituyente.

Tal y como se utiliza en este documento, el término "heteroalquilo" se refiere a una cadena recta o ramificada estable no cíclica, o combinaciones de las mismas, que incluye al menos un átomo de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado del grupo formado por O, N, P, Si y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El (los) heteroátomo(s) O, N, P, S y Si pueden colocarse en cualquier posición del grupo heteroalquilo. Los grupos heteroalquilos ejemplares incluyen, pero no se limitan a: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_3$, y $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$. Hasta dos o tres heteroátomos pueden ser consecutivos, como, por ejemplo, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ y $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$. Cuando se mencione "heteroalquilo", seguido de una lista de grupos heteroalquilos específicos, como $-\text{CH}_2\text{O}$, $-\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$, o similares, se entenderá que los términos heteroalquilo y $-\text{CH}_2\text{O}$ o $-\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$ no son redundantes ni se excluyen mutuamente. Más bien, los grupos heteroalquilos específicos se detallan para añadir claridad. Así pues, el término "heteroalquilo" no debe interpretarse en este documento como una exclusión de los grupos heteroalquilos específicos, como $-\text{CH}_2\text{O}$, $-\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$, o similares. Cada caso de un grupo heteroalquilo puede estar opcionalmente sustituido de forma independiente, es decir, no sustituido (un "heteroalquilo no sustituido") o sustituido (un "heteroalquilo sustituido") con uno o más sustituyentes, por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, de 1 a 3 sustituyentes, o 1 sustituyente.

Tal y como se utiliza en el presente documento, "arilo" se refiere a un radical de un sistema de anillos aromáticos $4n+2$ monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) (por ejemplo, con 6, 10 o 14 π electrones compartidos en un conjunto cíclico) con 6-14 átomos de carbono en el anillo y cero heteroátomos proporcionados en el sistema de anillos aromáticos ("arilo $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ "). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene seis átomos de carbono en el anillo ("arilo C_6 "; por ejemplo, fenilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene diez átomos de carbono en el anillo ("arilo C_{10} "; por ejemplo, naftilo como el 1-naftilo y el 2-naftilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene catorce átomos de carbono en el anillo ("arilo C_{14} "; por ejemplo, antracilo). Un grupo arilo puede describirse, por ejemplo, como un arilo de $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ miembros, en el que el término "miembros" se refiere a los átomos de anillo que no son de hidrógeno dentro de la fracción. Los grupos arilo incluyen el fenilo, el naftilo, el indenilo y el tetrahidronaftilo. Cada caso de un grupo arilo puede estar

independientemente sustituido de forma opcional, es decir, sin sustituir (un "arilo no sustituido") o sustituido (un "arilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo arilo es un arilo C₆-C₁₄ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo arilo es un arilo C₆-C₁₄ sustituido.

Tal y como se utiliza en el presente documento, "heteroarilo" se refiere a un radical de un sistema de anillos aromáticos monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros (por ejemplo, con 6 o 10 π electrones compartidos en un conjunto cíclico) que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos en el sistema de anillos aromáticos, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-10 miembros"). En los grupos heteroarilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o de nitrógeno, según lo permita la valencia. Los sistemas de anillos bicíclicos heteroarilo pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. El "heteroarilo" también incluye sistemas de anillos en el que el anillo heteroarilo, tal y como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo en el que el punto de unión está en el anillo arilo o heteroarilo, y en tales casos, el número de miembros del anillo designa el número de miembros del anillo en el sistema de anillos fusionados (arilo/heteroarilo). En los grupos heteroarilo bicíclicos en el que uno de los anillos no contiene un heteroátomo (por ejemplo, indolilo, quinolinilo, carbazolilo y similares) el punto de unión puede estar en cualquiera de los dos anillos, es decir, en el que lleva un heteroátomo (por ejemplo, 2-indolilo) o en el que no lo contiene (por ejemplo, 5-indolilo). Un grupo heteroarilo puede describirse, por ejemplo, como un heteroarilo de 6-10 miembros, en el que el término "miembro" se refiere a los átomos del anillo que no son de hidrógeno dentro de la fracción. Cada caso de un grupo heteroarilo puede estar independiente y opcionalmente sustituido, es decir, sin sustituir (un "heteroarilo no sustituido") o sustituido (un "heteroarilo sustituido") con uno o más sustituyentes, por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, de 1 a 3 sustituyentes, o 1 sustituyente.

Los grupos heteroarilo de 5 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, el pirrolilo, el furanilo y el tiofenilo. Los grupos heteroarilos de 5 miembros ejemplares que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo e isotiazolilo. Los grupos heteroarilo ejemplares de 5 miembros que contienen tres heteroátomos incluyen, sin limitación, el triazolilo, el oxadiazolilo y el tiadiazolilo. Los grupos heteroarilo ejemplares de 5 miembros que

contienen cuatro heteroátomos incluyen, sin limitación, el tetrazolilo. Los grupos heteroarilo ejemplares de 6 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, el piridinilo. Los grupos heteroarilo ejemplares de 6 miembros que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. Los grupos heteroarilo ejemplares de 6 miembros que contienen tres o cuatro heteroátomos incluyen, sin limitación, triazinilo y tetrazinilo, respectivamente. Los grupos heteroarilo ejemplares de 7 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, el azepinilo, el oxepinilo y el tiepinilo. Los grupos heteroarilo 5,6-bicíclicos ejemplares incluyen, sin limitación, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencotriazolilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo benzofuranilo, benzoisofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benciadiazolilo, indolizinilo y purinilo. Los grupos heteroarilo 6,6-bicíclicos ejemplares incluyen, sin limitación, naftiridinilo, pteridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo y quinazolinilo. Otros grupos heteroarilo ejemplares incluyen el hemo y los derivados del hemo.

Tal y como se utiliza en el presente documento, "cicloalquilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₃-C₁₀") y cero heteroátomos en el sistema de anillo no aromático. En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₃-C₈"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₃-C₆"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 5 a 10 átomos de carbono en el anillo ("C₅-C₁₀ cicloalquilo"). Un grupo cicloalquilo puede describirse, por ejemplo, como un cicloalquilo de C₄-C₇ miembros, en el que el término "miembros" se refiere a los átomos del anillo que no son de hidrógeno dentro de la fracción. Los grupos ejemplares de cicloalquilo C -C₃₆ incluyen, sin limitación, ciclopropilo (C₃), ciclopropenilo (C₃), ciclobutilo (C₄), ciclobutenilo (C₄), ciclopentilo (C₅), ciclopentenilo (C₅), ciclohexilo (C₆), ciclohexenilo (C₆), ciclohexadienilo (C₆), y similares. Los grupos cicloalquilos ejemplares C₃-C₈ incluyen, sin limitación, los grupos cicloalquilos C₃-C₆ antes mencionados, así como el cicloheptilo (C₇), cicloheptenilo (C₇), cicloheptadienilo (C₇), cicloheptatrienilo (C₇), ciclooctilo (C₈), ciclooctenilo (C₈), cubanilo (C₈), biciclo[1,1,1]pentanilo (C₅), biciclo[2.2.2]octanilo (C₈), biciclo[2.1.1]hexanilo (C₆), biciclo[3.1.1]heptanilo (C₇), y similares. Los grupos cicloalquilos ejemplares C₃-C₁₀ incluyen, sin limitación, los grupos cicloalquilos C₃-C₈ antes mencionados, así como

ciclononilo (C₉), ciclononenilo (C₉), ciclodecilo (C₁₀), ciclodecenilo (C₁₀), octahidro-1H-indenilo (C₉), decahidronaftalenilo (C₁₀), espiro[4,5]decanilo (C₁₀), y similares. Como ilustran los ejemplos anteriores, en ciertas realizaciones, el grupo cicloalquilo es monocíclico ("cicloalquilo monocíclico") o contiene un sistema de anillos fusionados, con puente o espiro, como un sistema bicíclico ("cicloalquilo bicíclico") y puede estar saturado o ser parcialmente insaturado. El "cicloalquilo" también incluye sistemas de anillos en el que el anillo de cicloalquilo, tal y como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo en el que el punto de unión está en el anillo de cicloalquilo, y en tales casos, el número de carbonos sigue designando el número de carbonos del sistema de anillos de cicloalquilo. Cada instancia de un grupo de cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido de forma independiente, es decir, no sustituido (un "cicloalquilo no sustituido") o sustituido (un "cicloalquilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo cicloalquilo es un cicloalquilo C₃-C₁₀ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo cicloalquilo es un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido.

El "heterociclilo", tal y como se utiliza en el presente documento, se refiere a un radical de un sistema de anillos no aromáticos de 3 a 16 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 8 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre, boro, fósforo y silicio ("heterociclilo de 3-16 miembros"). En los grupos heterociclilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o de nitrógeno, según lo permita la valencia. Un grupo heterociclilo puede ser monocíclico ("heterociclilo monocíclico") o un sistema de anillos fusionados, en puente o espiro, como un sistema bicíclico ("heterociclilo bicíclico"), y puede estar saturado o ser parcialmente insaturado. Los sistemas de anillos bicíclicos heterociclilos pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. El "heterociclilo" también incluye sistemas de anillos en el que el anillo de heterociclilo, tal y como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos de cicloalquilo en el que el punto de unión está en el anillo de cicloalquilo o de heterociclilo, o sistemas de anillos en el que el anillo de heterociclilo, como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo o heteroarilo, en el que el punto de unión está en el anillo heterociclilo, y en tales casos, el número de miembros del anillo sigue designando el número de miembros del anillo en el sistema de anillos heterociclilo. Un grupo heterociclilo puede describirse, por ejemplo, como un heterociclilo de 3 a 7 miembros, en el que el término

"miembro" se refiere a los átomos del anillo que no son de hidrógeno, es decir, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, boro, fósforo y silicio, dentro de la fracción. Cada caso de heterociclilo puede estar independiente y opcionalmente sustituido, es decir, no sustituido (un "heterociclilo no sustituido") o sustituido (un "heterociclilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo heterociclilo es un heterociclilo no sustituido de 3-16 miembros. En ciertas realizaciones, el grupo heterociclilo es un heterociclilo sustituido de 3-16 miembros.

Los grupos heterocíclicos de 3 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azirdinilo, oxiranilo y tiorenilo. Los grupos heterocíclicos ejemplares de 4 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, el azetidino, el oxetanilo y el tianilo. Los grupos heterocíclicos ejemplares de 5 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, el tetrahidrofurano, el dihidrofurano, el tetrahidrotiofeno, el dihidrotiofeno, el pirrolidino, el dihidropirrolilo y la pirrolil-2,5-diona. Los grupos heterocíclicos de 5 miembros ejemplares que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, el dioxolano, el oxasulfurano, el disulfurano y la oxazolidina-2-ona. Los grupos heterocíclicos ejemplares de 5 miembros que contienen tres heteroátomos incluyen, sin limitación, el triazolino, el oxadiazolino y el tiadiazolino. Los grupos heterocíclicos de 6 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, piperidino (por ejemplo, 2,2,6,6-tetrametilpiperidino), tetrahidropiridino, dihidropiridino, piridinonilo (por ejemplo, 1-metilpiridin-2-onilo) y tianilo. Los grupos heterocíclicos de 6 miembros ejemplares que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, piperazino, morfolino, piridazinonilo (2-metilpiridazin-3-onilo), pirimidinonilo (por ejemplo, 1-metilpirimidin-2-onilo, 3-metilpirimidin-4-onilo), ditiano, dioxano. Los grupos heterocíclicos ejemplares de 6 miembros que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, el triazinanilo. Los grupos heterocíclicos ejemplares de 7 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, el azepano, el oxepano y el tiepanilo. Los grupos heterocíclicos ejemplares de 8 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azocano, oxecano y tiocano. Los grupos heterocíclicos ejemplares de 5 miembros fusionados a un anillo de arilo C₆ (también denominados aquí como anillo heterociclilo 5,6-bicíclico) incluyen, sin limitación, indolino, isoindolino, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, benzoxazolinonilo y similares. Los grupos heterocíclicos ejemplares de 5 miembros fusionados a un anillo de heterociclilo (también

denominados aquí como anillo de heterociclilo 5,5-bicíclico) incluyen, sin limitación, el octahidropirrolilo (por ejemplo, el octahidropirrolilo[3,4-c]pirrolilo), y similares. Los grupos heterocíclicos ejemplares de 6 miembros fusionados a un anillo de heterociclilo (también denominado anillo de heterociclilo de 4,6 miembros) incluyen, sin limitación, el diazaspirononanilo (por ejemplo, el 2,7-diazaspiro[3,5]nonanilo). Los grupos heterocíclicos ejemplares de 6 miembros fusionados a un anillo de arilo (también denominados aquí como anillo de heterociclilo 6,6-bicíclico) incluyen, sin limitación, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo y similares. Los grupos heterocíclicos ejemplares de 6 miembros fusionados a un anillo de cicloalquilo (también denominados aquí como anillo de heterociclilo 6,7-bicíclico) incluyen, sin limitación, el azabicciclooctanilo (por ejemplo, el (1,5)-8-azabicciclo[3,2,1]octanilo). Los grupos heterocíclicos ejemplares de 6 miembros fusionados a un anillo de cicloalquilo (también denominados aquí como anillo de heterociclilo de 6,8 miembros) incluyen, sin limitación, el azabicciclononanilo (por ejemplo, el 9-azabicciclo[3,3,1]nonanilo).

Los términos "alquileno", "alquenileno", "alquinileno", "haloalquileno", "heteroalquileno", "cicloalquileno" o "heterociclileno", por sí solos o como parte de otro sustituyente, significan, salvo que se indique lo contrario, un radical divalente derivado de un alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquileno, heteroalquileno, cicloalquilo o heterociclilo, respectivamente. Por ejemplo, el término "alquenileno", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical divalente derivado de un alqueno. Un grupo alquileno, alquenileno, alquino, haloalquileno, heteroalquileno, cicloalquileno o heterociclileno puede describirse como, por ejemplo, un alquileno de C₁-C₆ miembros, un alquenileno de C₂-C₆ miembros, un alquileno de C₂-C₆ miembros, un haloalquileno de C₁-C₆ miembros, un heteroalquileno de C₁-C₆ miembros, un cicloalquileno de C₃-C₈ miembros, o un heterociclileno de C₃-C₈ miembros, en el que el término "miembro" se refiere a los átomos que no son de hidrógeno dentro de la fracción. En el caso de los grupos heteroalquileno y heterociclileno, los heteroátomos también pueden ocupar uno o ambos extremos de la cadena (por ejemplo, alquilenoxi, alquilenodioxi, alquilenamino, alquilendiamino y similares). Además, la dirección en la que se escribe la fórmula del grupo de enlace no implica ninguna orientación del mismo. Por ejemplo, la fórmula -C(O)₂R'- puede representar tanto -C(O)₂R'- como -R'C(O)₂-.

Tal como se utilizan en este documento, los términos "ciano" o "-CN" se refieren a un sustituyente que tiene un átomo de carbono unido a un átomo de nitrógeno por un triple enlace, por ejemplo, $C\equiv N$.

Tal y como se utilizan en este documento, los términos "halógeno" o "halo" se refieren al flúor, el cloro, el bromo o el yodo.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "hidroxi" se refiere a -OH.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "nitro" se refiere a un sustituto que tiene dos átomos de oxígeno unidos a un átomo de nitrógeno, por ejemplo, $-\text{NO}_2$.

El término "nucleobase", tal y como se utiliza en el presente documento, es un compuesto biológico que contiene nitrógeno y que se encuentra unido a un azúcar dentro de un nucleósido, los componentes básicos del ácido desoxirribonucleico (ADN) y del ácido ribonucleico (ARN). Las nucleobases primarias, o naturales, son la citosina (ADN y ARN), la guanina (ADN y ARN), la adenina (ADN y ARN), la timina (ADN) y el uracilo (ARN), abreviados como C, G, A, T y U, respectivamente. Dado que A, G, C y T aparecen en el ADN, estas moléculas se denominan bases de ADN; A, G, C y U se llaman bases de ARN. La adenina y la guanina pertenecen a la clase de moléculas de doble anillo llamadas purinas (abreviadas como R). La citosina, la timina y el uracilo son pirimidinas. Otras nucleobases que no funcionan como partes normales del código genético, se denominan no naturales. En una realización, una nucleobase puede estar modificada químicamente, por ejemplo, con un alquilo (por ejemplo, metilo), halo, -O-alquilo u otra modificación.

Tal y como se utiliza en el presente documento, el término "ácido nucleico" se refiere a los ácidos desoxirribonucleicos (ADN) o a los ácidos ribonucleicos (ARN) y a sus polímeros en forma de cadena simple o doble. El término "ácido nucleico" incluye un gen, un ADNc, un pre-ARNm o un ARNm. En una realización, la molécula de ácido nucleico es sintética (por ejemplo, sintetizada químicamente) o recombinante. A menos que se limite específicamente, el término abarca los ácidos nucleicos que contienen análogos o derivados de nucleótidos naturales que tienen propiedades de unión similares a las del ácido nucleico de referencia y se metabolizan de manera similar a los nucleótidos naturales. A menos que se indique lo contrario, una secuencia de ácido nucleico particular también abarca implícitamente las variantes modificadas de forma conservadora de la misma (por ejemplo, sustituciones degeneradas de codones), alelos, ortólogos, SNP y secuencias de complementariedad, así como la secuencia indicada explícitamente.

Tal como se utiliza en el presente documento, "oxo" se refiere a un carbonilo, es decir, -C(O)-.

El símbolo "~~~~" tal y como se utiliza en este documento en relación con un compuesto de Fórmula (I) o (II) se refiere a un punto de unión a otra fracción o grupo funcional dentro del compuesto.

Los grupos alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, tal y como se definen aquí, están opcionalmente sustituidos. En general, el término "sustituido", tanto si va precedido del término "opcionalmente" como si no, significa que al menos un hidrógeno presente en un grupo (por ejemplo, un átomo de carbono o de nitrógeno) se sustituye por un sustituyente permitido, por ejemplo, un sustituyente que al sustituirlo da lugar a un compuesto estable, por ejemplo, un compuesto que no sufre una transformación espontánea, como por reordenación, ciclación, eliminación u otra reacción. A menos que se indique lo contrario, un grupo "sustituido" tiene un sustituyente en una o más posiciones sustituibles del grupo, y cuando se sustituye más de una posición en cualquier estructura dada, el sustituyente es el mismo o diferente en cada posición. El término "sustituido" se contempla para incluir la sustitución con todos los sustituyentes permisibles de los compuestos orgánicos, como cualquiera de los sustituyentes descritos en el presente documento que dan lugar a la formación de un compuesto estable. La presente divulgación contempla todas y cada una de estas combinaciones para llegar a un compuesto estable. A efectos de la presente invención, los heteroátomos, como el nitrógeno, pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente adecuado, tal como se describe en el presente documento, que satisfaga las valencias de los heteroátomos y resulte en la formación de una fracción estable.

Dos o más sustituyentes pueden unirse opcionalmente para formar grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo. Estos llamados sustituyentes formadores de anillos se encuentran típicamente, aunque no necesariamente, unidos a una estructura de base cíclica. En una realización, los sustituyentes formadores de anillos están unidos a miembros adyacentes de la estructura base. Por ejemplo, dos sustituyentes formadores de anillos unidos a miembros adyacentes de una estructura base cíclica crean una estructura anular fusionada. En otra realización, los sustituyentes formadores de anillos están unidos a un único miembro de la estructura base. Por ejemplo, dos sustituyentes formadores de anillos unidos a un único miembro de una estructura base cíclica crean una estructura espirocíclica. En otra realización,

los sustituyentes formadores de anillos están unidos a miembros no adyacentes de la estructura base.

Los compuestos aquí proporcionados pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionales o anoméricas particulares, incluyendo pero no limitándose a formas cis y trans; formas E y Z; formas endo y exo; formas R, S y meso; formas D y L; formas d y l; formas (+) y (-); formas ceto, enol y enolato; formas sin y anti; formas sinclinal y anticlinal; formas α y β ; formas axiales y ecuatoriales; formas barco, silla, giro, envoltura y media silla; y combinaciones de las mismas, en adelante denominadas colectivamente "isómeros" (o "formas isoméricas").

Los compuestos descritos en este documento pueden comprender uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden existir en varias formas isoméricas, por ejemplo, enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, los compuestos descritos en este documento pueden estar en forma de un enantiómero, diastereómero o isómero geométrico individual, o pueden estar en forma de una mezcla de estereoisómeros, incluyendo mezclas racémicas y mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. En una realización, la estereoquímica representada en un compuesto es relativa y no absoluta. Los isómeros pueden aislarse de las mezclas por métodos conocidos por los expertos en la materia, incluyendo la cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quirál y la formación y cristalización de sales quirales; o los isómeros preferidos pueden prepararse mediante síntesis asimétricas. Ver, por ejemplo, Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). Esta divulgación abarca además los compuestos descritos aquí como isómeros individuales sustancialmente libres de otros isómeros, y alternativamente, como mezclas de varios isómeros.

Tal como se utiliza en el presente documento, un compuesto enantiomérico puro está sustancialmente libre de otros enantiómeros o estereoisómeros del compuesto (es decir, en exceso enantiomérico). En otras palabras, una forma "S" del compuesto está sustancialmente libre de la forma "R" del compuesto y está, por tanto, en exceso enantiomérico de la forma "R". El término "enantioméricamente puro" o "enantiómero puro" denota que el compuesto

comprende más del 75% en peso, más del 80% en peso, más del 85% en peso, más del 90% en peso, más del 91% en peso, más del 92% en peso, más del 93% en peso, más del 94% en peso, más del 95% en peso, más del 96% en peso, más del 97% en peso, más del 98% en peso, más del 99% en peso, más del 99,5% en peso, o más del 99,9% en peso, del enantiómero. En ciertas realizaciones, los pesos se basan en el peso total de todos los enantiómeros o estereoisómeros del compuesto.

En las composiciones aquí previstas, un compuesto enantioméricamente puro puede estar presente con otros ingredientes activos o inactivos. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprenda un compuesto R enantioméricamente puro puede comprender, por ejemplo, alrededor del 90% de excipiente y alrededor del 10% de compuesto R enantioméricamente puro. En ciertas realizaciones, el compuesto R enantioméricamente puro en dichas composiciones puede comprender, por ejemplo, al menos alrededor del 95% en peso del compuesto R y como máximo alrededor del 5% en peso del compuesto S, por peso total del compuesto. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprenda un compuesto S enantioméricamente puro puede comprender, por ejemplo, alrededor del 90% de excipiente y alrededor del 10% de compuesto S enantioméricamente puro. En ciertas realizaciones, el compuesto S enantioméricamente puro en dichas composiciones puede comprender, por ejemplo, al menos alrededor del 95% en peso del compuesto S y como máximo alrededor del 5% en peso del compuesto R, por peso total del compuesto.

En algunas realizaciones, un compuesto diastereoméricamente puro puede estar presente con otros ingredientes activos o inactivos. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprenda un exocompuesto diastereoméricamente puro puede comprender, por ejemplo, alrededor del 90% de excipiente y alrededor del 10% de exocompuesto diastereoméricamente puro. En ciertas realizaciones, el exocompuesto diastereoméricamente puro en dichas composiciones puede comprender, por ejemplo, al menos alrededor del 95% en peso del exocompuesto y como máximo alrededor del 5% en peso del endocompuesto, por peso total del compuesto. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprenda un endocompuesto diastereoméricamente puro puede comprender, por ejemplo, alrededor del 90% de excipiente y alrededor del 10% de endocompuesto diastereoméricamente puro. En ciertas realizaciones, el endocompuesto diastereoméricamente puro en dichas composiciones puede comprender, por ejemplo, al

menos alrededor del 95% en peso del endocompuesto y como máximo alrededor del 5% en peso del exocompuesto, por peso total del compuesto.

En algunas realizaciones, un compuesto isoméricamente puro puede estar presente con otros ingredientes activos o inactivos. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprenda un exocompuesto isoméricamente puro puede comprender, por ejemplo, alrededor del 90% de excipiente y alrededor del 10% de exocompuesto isoméricamente puro. En ciertas realizaciones, el exocompuesto isoméricamente puro en dichas composiciones puede comprender, por ejemplo, al menos alrededor del 95% en peso del exocompuesto y como máximo alrededor del 5% en peso del endocompuesto, por peso total del compuesto. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprenda un endocompuesto isoméricamente puro puede comprender, por ejemplo, alrededor del 90% de excipiente y alrededor del 10% de endocompuesto isoméricamente puro. En ciertas realizaciones, el endocompuesto isoméricamente puro en tales composiciones puede comprender, por ejemplo, al menos alrededor del 95% en peso del endocompuesto y como máximo alrededor del 5% en peso del exocompuesto, por peso total del compuesto.

En ciertas realizaciones, el principio activo puede formularse con poco o ningún excipiente o vehículo.

El compuesto descrito en este documento también puede comprender una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^1H , ^2H (D o deuterio) y ^3H (T o tritio); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C ; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{16}O y ^{18}O ; N puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{14}N y ^{15}N ; F puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{18}F , ^{19}F , y similares.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" pretende incluir las sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares que se encuentren en los compuestos descritos en este documento. Cuando los compuestos de la presente divulgación contienen funcionalidades relativamente ácidas, las sales de adición de bases pueden obtenerse poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen la sal de sodio, de potasio, de calcio, de amonio, de amino orgánico o de magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente

invención contienen funcionalidades relativamente básicas, las sales de adición de ácido pueden obtenerse poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un disolvente inerte adecuado. Entre los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se incluyen los derivados de ácidos inorgánicos como el clorhídrico, el bromhídrico, el nítrico, el carbónico, el monohidrógenocarbónico, el fosfórico, el monohidrógeno-fosfórico, el dihidrógeno-fosfórico, el sulfúrico, el monohidrógeno-sulfúrico, el hidriódico o fosfórico y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos como el acético, el propiónico, el isobutírico, el maleico, el malónico, el benzoico, el succínico, el subérico, el fumárico, el láctico, el mandélico, el ftálico, el bencenosulfónico, el p-tolilsulfónico, el cítrico, el tartárico, el metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos como el arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como los ácidos glucurónico o galactunónico y similares (ver, por ejemplo, Berge et al, *Journal of Pharmaceutical Science* 66: 1-19 (1977)). Algunos compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de base o de ácido. Estas sales pueden prepararse por métodos conocidos por los expertos en la materia. Otros vehículos farmacéuticamente aceptables conocidos por los expertos en la materia son adecuados para la presente invención.

Además de las formas de sal, la presente divulgación proporciona compuestos en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en este documento son aquellos compuestos que se someten fácilmente a cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Además, los profármacos pueden convertirse en los compuestos de la presente invención por métodos químicos o bioquímicos en un entorno ex vivo. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima o un reactivo químico adecuados.

El término "solvato" se refiere a las formas del compuesto que se asocian con un disolvente, normalmente por una reacción de solvólisis. Esta asociación física puede incluir enlaces de hidrógeno. Los disolventes convencionales incluyen el agua, el metanol, el etanol, el ácido acético, el DMSO, el THF, el éter dietílico y similares. Los compuestos de Fórmula (I) o (II) pueden prepararse, por ejemplo, en forma cristalina, y pueden ser solvatados. Los solvatos adecuados incluyen solvatos farmacéuticamente aceptables y además incluyen

solvatos estequiométricos y solvatos estequiométricos no-. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas de solvente se incorporan a la red cristalina de un sólido cristalino. El "solvato" abarca tanto la fase de solución- como los solvatos aislables. Los solvatos representativos incluyen los hidratos, los etanolatos y los metanolatos.

El término "hidrato" se refiere a un compuesto que está asociado con el agua. Típicamente, el número de las moléculas de agua contenidas en un hidrato de un compuesto está en una relación definida con el número de las moléculas del compuesto en el hidrato. Por lo tanto, un hidrato de un compuesto puede estar representado, por ejemplo, por la fórmula general $R \cdot x H_2O$, en la que R es el compuesto y en la que x es un número mayor que 0. Un compuesto dado puede formar más de un tipo de hidratos, incluyendo, por ejemplo, monohidratos (x es 1), hidratos inferiores (x es un número mayor que 0 y menor que 1, por ejemplo, hemihidratos ($R \cdot 0,5 H_2O$)), y polihidratos (x es un número mayor que 1, por ejemplo, dihidratos ($R \cdot 2 H_2O$) y hexahidratos ($R \cdot 6 H_2O$)).

El término "tautómero" se refiere a los compuestos que son formas intercambiables de una estructura compuesta particular, y que varían en el desplazamiento de los átomos de hidrógeno y los electrones. Así, dos estructuras pueden estar en equilibrio a través del movimiento de los electrones π y de un átomo (normalmente H). Por ejemplo, los enoles y las cetonas son tautómeros porque se interconvierten rápidamente por tratamiento con un ácido o una base. Otro ejemplo de tautomería son las formas aci y nitro del fenilnitrometano que se forman igualmente por tratamiento con ácido o base. Las formas tautoméricas pueden ser relevantes para la consecución de la reactividad química y la actividad biológica óptimas de un compuesto de interés.

Otras definiciones

Las siguientes definiciones son términos más generales utilizados a lo largo de la presente divulgación.

Los artículos "un" y "una" se refieren a uno(a) o más de uno(a) (por ejemplo, al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento. El término "y/o" significa "y" u "o" a menos que se indique lo contrario.

El término "aproximadamente" se utiliza en este documento para referirse a lo que está dentro de los rangos típicos de las tolerancias en el arte. Por ejemplo, "aproximadamente" puede entenderse como alrededor de 2 desviaciones estándar de la media. En ciertas realizaciones, aproximadamente significa +10%. En ciertas realizaciones, aproximadamente significa +5%. Cuando aproximadamente está presente antes de una serie de números o de un rango, se entiende que "aproximadamente" puede modificar cada uno de los números de la serie o del rango.

"Adquirir" o "adquiriendo", tal y como se utilizan en este documento, se refieren a obtener la posesión de un valor, por ejemplo, un valor numérico, o una imagen, o una entidad física (por ejemplo, una muestra), mediante la "adquisición directa" o la "adquisición indirecta" del valor o la entidad física. "Adquirir directamente" significa realizar un proceso (por ejemplo, llevar a cabo un método o protocolo analítico) para obtener el valor o la entidad física. "Adquirir indirectamente" se refiere a recibir el valor o la entidad física de otra parte o fuente (por ejemplo, un laboratorio tercero que adquirió directamente la entidad física o el valor). Adquirir directamente un valor o entidad física incluye la realización de un proceso que incluye un cambio físico en una sustancia física o el uso de una máquina o dispositivo. Ejemplos de adquisición directa de un valor incluyen la obtención de una muestra de un sujeto humano. La adquisición directa de un valor incluye la realización de un proceso que utiliza una máquina o dispositivo, por ejemplo, un espectrómetro de masas para adquirir datos de espectrometría de masas.

Los términos "administrar", "administrando" o "administración", tal y como se utilizan en este documento, se refieren a implantar, absorber, ingerir, inyectar, inhalar o introducir de otro modo un compuesto inventivo o una composición farmacéutica del mismo.

Tal y como se utilizan en este documento, los términos "condición", "enfermedad" y "trastorno" se emplean indistintamente.

Una "cantidad eficaz" de un compuesto de Fórmula (I) o (II) se refiere a una cantidad suficiente para provocar la respuesta biológica deseada, es decir, el tratamiento de la afección. Como apreciarán los expertos en la materia, la cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o (II) puede variar en función de factores como el punto final biológico deseado, la farmacocinética del compuesto, la afección que se trata, el modo de administración y la edad y la salud del sujeto. Una cantidad eficaz abarca el tratamiento terapéutico y profiláctico. Por ejemplo, en el tratamiento del cáncer, una cantidad eficaz de un compuesto inventivo puede

reducir la carga tumoral o detener el crecimiento o la propagación de un tumor.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de Fórmula (I) o (II) es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento de una afección o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados a la misma. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento de una afección o para minimizar uno o más síntomas asociados a la misma. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto es una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento de la afección. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" puede abarcar una cantidad que mejore la terapia general, reduzca o evite los síntomas o las causas de la afección, o potencie la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

Los términos "péptido", "polipéptido" y "proteína" se utilizan indistintamente y se refieren a un compuesto formado por residuos de aminoácidos unidos covalentemente por enlaces peptídicos. Una proteína o un péptido debe contener al menos dos aminoácidos, y no se establece ninguna limitación en cuanto al número máximo de aminoácidos que puede contener. Los polipéptidos incluyen cualquier péptido o proteína que comprenda dos o más aminoácidos unidos entre sí por enlaces peptídicos. Tal y como se utiliza en el presente documento, el término se refiere tanto a las cadenas cortas, que también suelen denominarse en la técnica como péptidos, oligopéptidos y oligómeros, por ejemplo, como a las cadenas más largas, que suelen denominarse en la técnica como proteínas, de las que hay muchos tipos.

"Prevención", "prevenir" y "previniendo", tal y como se utilizan en este documento, se refieren a un tratamiento que comprende la administración de una terapia, por ejemplo, la administración de un compuesto descrito aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) o (II)) antes de la aparición de una enfermedad, trastorno o afección con el fin de impedir la manifestación física de dicha enfermedad, trastorno o afección. En algunas realizaciones, "prevención", "prevenir" y "previniendo" requieren que los signos o síntomas de la enfermedad, el trastorno o la afección no se hayan desarrollado todavía o no se hayan observado. En algunas realizaciones, el tratamiento comprende la prevención y en otras no.

Un "sujeto" al que se contempla la administración incluye, pero no se limita, a los seres humanos (es decir, un hombre o una mujer de cualquier grupo de edad, por ejemplo, un

sujeto pediátrico (por ejemplo, bebé, niño, adolescente) o sujeto adulto (por ejemplo, adulto joven, adulto de mediana edad o adulto mayor)) y/o otros animales no humanos, por ejemplo, mamíferos (por ejemplo, primates (por ejemplo, monos cynomolgus, monos rhesus); mamíferos comercialmente relevantes como el ganado vacuno, los cerdos, los caballos, las ovejas, las cabras, los gatos y/o los perros) y aves (por ejemplo, aves comercialmente relevantes como pollos, patos, gansos y/o pavos). En ciertas realizaciones, el animal es un mamífero. El animal puede ser un macho o una hembra y en cualquier fase de desarrollo. Un animal no humano puede ser un animal transgénico.

Tal y como se utilizan en este documento, los términos "tratamiento", "tratar" y "tratando" se refieren a revertir, aliviar, retrasar la aparición o inhibir el progreso de uno o varios de los síntomas, manifestaciones o causas subyacentes de una enfermedad, trastorno o afección (por ejemplo, tal y como se describe en el presente documento), por ejemplo, administrando una terapia, por ejemplo, administrando un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) o (II)). En una realización, el tratamiento comprende reducir, revertir, aliviar, retrasar la aparición o inhibir el progreso de un síntoma de una enfermedad, trastorno o afección. En una realización, el tratamiento comprende reducir, revertir, aliviar, retrasar la aparición o inhibir el progreso de una manifestación de una enfermedad, trastorno o afección. En una realización, el tratamiento comprende reducir, revertir, aliviar, disminuir o retrasar la aparición de una causa subyacente de una enfermedad, trastorno o afección. En algunas realizaciones, "tratamiento", "tratar" y "tratando" requieren que se hayan desarrollado o se hayan observado signos o síntomas de la enfermedad, el trastorno o la afección. En otras realizaciones, el tratamiento puede administrarse en ausencia de signos o síntomas de la enfermedad o afección, por ejemplo, en un tratamiento preventivo. Por ejemplo, el tratamiento puede administrarse a un individuo susceptible antes de la aparición de los síntomas (por ejemplo, a la luz de un historial de síntomas y/o a la luz de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también puede continuarse después de que los síntomas se hayan resuelto, por ejemplo, para retrasar o prevenir la recurrencia. El tratamiento también puede continuarse después de que los síntomas se hayan resuelto, por ejemplo, para retrasar o prevenir la recurrencia. En algunas realizaciones, el tratamiento comprende la prevención y en otras no.

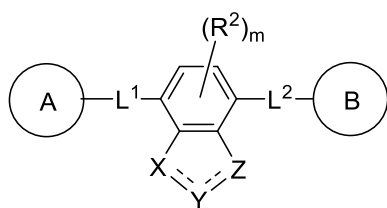
Una "enfermedad proliferativa" se refiere a una enfermedad que se produce debido a una extensión anormal por la multiplicación de las células (Walker, *Cambridge Dictionary of*

Biology; Cambridge University Press: Cambridge, Reino Unido, 1990). Una enfermedad proliferativa puede estar asociada a 1) la proliferación patológica de células normalmente quiescentes; 2) la migración patológica de células desde su ubicación normal (por ejemplo, metástasis de células neoplásicas); 3) la expresión patológica de enzimas proteolíticas como las metaloproteinasas de la matriz (por ejemplo, colagenasas, gelatinasas y elastasas); 4) la angiogénesis patológica como en la retinopatía proliferativa y la metástasis tumoral; o 5) la evasión de la vigilancia inmunológica del huésped y la eliminación de las células neoplásicas. Las enfermedades proliferativas ejemplares incluyen los cánceres (es decir, las "neoplasias malignas"), las neoplasias benignas y la angiogénesis.

Una "enfermedad no proliferativa" se refiere a una enfermedad que no se extiende principalmente por la multiplicación anormal de las células. Una enfermedad no proliferativa puede estar asociada a cualquier tipo de célula o tejido de un sujeto. Las enfermedades no proliferativas ejemplares incluyen enfermedades o trastornos neurológicos (por ejemplo, una enfermedad de expansión repetida); enfermedades o trastornos autoinmunes; enfermedades o trastornos de inmunodeficiencia; enfermedades o trastornos de almacenamiento lisosómico; enfermedades o trastornos inflamatorios; condiciones, enfermedades o trastornos cardiovasculares; enfermedades o trastornos metabólicos; condiciones, enfermedades o trastornos respiratorios; enfermedades o trastornos renales; y enfermedades infecciosas.

Compuestos

La presente divulgación presenta un compuesto de Fórmula (I):



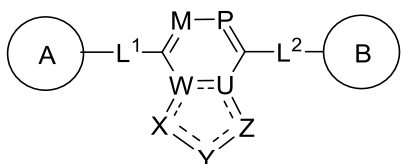
(I), o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un

estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables, en el que A y B son cada uno independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ; X, Y y Z son cada uno independientemente $C(R^{3a})$, $C(R^{3a})(R^{3b})$, N, $N(R^{3c})$ u O, en el que al menos uno de X, Y y Z es N, $N(R^{3c})$ u O, y los enlaces en el anillo que comprende X, Y y Z pueden ser enlaces simples o dobles según lo permita la valencia; cada uno de L^1 y L^2 es independientemente ausente, alquileno C_1-C_6 , heteroalquileno C_1-C_6 , -O-, -C(O)-, - $N(R^4)$ -, - $N(R^4)C(O)$ -, o - $C(O)N(R^4)$ -, en el que cada

alquilenos y heteroalquilenos está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilenos-arilo C_1-C_6 , alqueno-arilo C_1-C_6 , alqueno-heteroarilo C_1-C_6 , heteroarilo, halo, ciano, oxo, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, o $-S(O)_x R^D$, en el que cada alquilo, alqueno, alqueno alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^6 ; o dos grupos R^1 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en el que cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; cada R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, u $-OR^A$; R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, o $-C(O)OR^D$; o cada uno de R^{3a} y R^{3b} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo oxo; R^{3c} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, alqueno-cicloalquilo C_1-C_6 , heterociclilo, alqueno-heterociclilo C_1-C_6 , arilo, alqueno-arilo C_1-C_6 , heteroarilo, alqueno-heteroarilo C_1-C_6 , o $-C(O)R^D$, en el que cada alquilo, alqueno, alqueno, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^8 ; cada R^4 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , o haloalquilo C_1-C_6 cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, halo, ciano, oxo, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, o $-C(O)OR^D$; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, o $-S(O)_x R^D$, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} ; cada R^7 es alquilo C_1-C_6 , halo, ciano, oxo, u $-OR^A$; cada R^8 es alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo heteroarilo, halo, ciano, oxo, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, o $-S(O)_x R^D$; cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, u $-OR^A$; cada R^A es independientemente

hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, alquilenio-arilo C₁-C₆, alquilenio-heteroarilo C₁-C₆, -C(O)R^D, o -S(O)_xR^D; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, u -OR^A; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R⁷; cada R^D y R^E es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilenio C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilenio-arilo C₁-C₆, o alquilenio-heteroarilo C₁-C₆; cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; m es 0, 1 o 2; y x es 0, 1 o 2.

En otro aspecto, la presente divulgación presenta un compuesto de Fórmula (II):



(II), o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un

estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables, en el que A y B son cada uno independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R¹; M y P son cada uno independientemente C(R²) o N; U y W son cada uno independientemente C o N; X, Y y Z son cada uno independientemente C(R^{3a}), N, N(R^{3c}), O o S, en el que al menos uno de X, Y y Z es N o N(R^{3c}), y los enlaces en el anillo que comprende U, W, X, Y y Z pueden ser enlaces simples o dobles según lo permita la valencia; cada uno de L¹ y L² es independientemente ausente, alquilenio C₁-C₆, heteroalquilenio C₁-C₆, -O-, -C(O)-, -N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)-, o -C(O)N(R⁴)-, en el que cada alquilenio y heteroalquilenio está opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; cada R¹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilenio C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilenio-arilo C₁-C₆, alquilenio-arilo C₂-C₆, alquilenio-heteroarilo C₁-C₆, heteroarilo, halo, ciano, oxo, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, o -S(O)_xR^D, en el que cada alquilo, alquilenio, alquilenio, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁶; o dos grupos R¹, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en el que cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶; cada R² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilenio C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halo,

ciano, u $-OR^A$; R^{3a} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)OR^D$, o $-S(O)_xR^D$, o $-C(O)R^D$; R^{3c} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, alqueno-cicloalquilo C_1-C_6 , heterociclilo, alqueno-heterociclilo C_1-C_6 , arilo, alqueno-arilo C_1-C_6 , heteroarilo, alqueno-heteroarilo C_1-C_6 , o $-C(O)R^D$, en el que cada alquilo, alqueno, alqueno, alqueno, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^8 ; cada R^4 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , o haloalquilo C_1-C_6 cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, halo, ciano, oxo, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, o $-C(O)OR^D$; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, o $-S(O)_xR^D$, en el que cada alquilo, alqueno, alqueno, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} ; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alqueno C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, alqueno-arilo C_1-C_6 , alqueno-heteroarilo C_1-C_6 , $-C(O)R^D$, o $-S(O)_xR^D$; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alqueno C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alqueno-arilo C_1-C_6 , o alqueno-heteroarilo C_1-C_6 , $-OR^A$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, o $-S(O)_xR^D$; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7 ; cada R^D es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alqueno C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alqueno-arilo C_1-C_6 , o alqueno-heteroarilo C_1-C_6 ; cada R^7 es alquilo C_1-C_6 , halo, ciano, oxo, u $-OR^{A1}$; cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, u $-OR^A$; cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; y x es 0, 1 o 2.

Como se describe en general en el presente documento para las fórmulas (I) y (II), A y B, son cada uno independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 .

En algunas realizaciones, cada uno de A y B son independientemente un anillo monocíclico, por ejemplo, un cicloalquilo monocíclico, un heterociclilo monocíclico, un arilo monocíclico o un heteroarilo monocíclico. El anillo monocíclico puede ser saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado (por ejemplo, aromático). En algunas realizaciones, A o B son independientemente un anillo monocíclico que comprende entre 3 y 10 átomos de anillo (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de anillo). En algunas realizaciones, A es un anillo monocíclico de 4 miembros. En algunas realizaciones, B es un anillo monocíclico de 4 miembros. En algunas realizaciones, A es un anillo monocíclico de 5 miembros. En algunas realizaciones, B es un anillo monocíclico de 5 miembros. En algunas realizaciones, A es un anillo monocíclico de 6 miembros. En algunas realizaciones, B es un anillo monocíclico de 6 miembros. En algunas realizaciones, A es un anillo monocíclico de 7 miembros. En algunas realizaciones, B es un anillo monocíclico de 7 miembros. En algunas realizaciones, A es un anillo monocíclico de 8 miembros. En algunas realizaciones, B es un anillo monocíclico de 8 miembros. En algunas realizaciones, A o B son independientemente un anillo monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más R¹.

En algunas realizaciones, A o B son independientemente un anillo bicíclico, por ejemplo, cicloalquilo bicíclico, heterociclilo bicíclico, arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico. El anillo bicíclico puede ser saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado (por ejemplo, aromático). En algunas realizaciones, A o B son independientemente un anillo bicíclico que comprende un sistema de anillos fusionados, en puente o espiro. En algunas realizaciones, A o B son independientemente un anillo bicíclico que comprende entre 4 y 18 átomos de anillo (por ejemplo, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 o 18 átomos de anillo). En algunas realizaciones, A es un anillo bicíclico de 6 miembros. En algunas realizaciones, B es un anillo bicíclico de 6 miembros. En algunas realizaciones, A es un anillo bicíclico de 7 miembros. En algunas realizaciones, B es un anillo bicíclico de 7 miembros. En algunas realizaciones, A es un anillo bicíclico de 8 miembros. En algunas realizaciones, B es un anillo bicíclico de 8 miembros. En algunas realizaciones, A es un anillo bicíclico de 9 miembros. En algunas realizaciones, B es un anillo bicíclico de 9 miembros. En algunas realizaciones, A es un anillo bicíclico de 10 miembros. En algunas realizaciones, B es un anillo bicíclico de 10 miembros. En algunas realizaciones, A es un anillo bicíclico de 11 miembros. En algunas realizaciones, B es un anillo bicíclico de 11 miembros. En algunas realizaciones, A es un anillo bicíclico de 12 miembros. En algunas

realizaciones, B es un anillo bicíclico de 12 miembros. En algunas realizaciones, A o B son independientemente un anillo bicíclico opcionalmente sustituido con uno o más R^1 .

En algunas realizaciones, A o B son independientemente un anillo tricíclico, por ejemplo, un cicloalquilo tricíclico, un heterociclilo tricíclico, un arilo tricíclico o un heteroarilo tricíclico. El anillo tricíclico puede ser saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado (por ejemplo, aromático). En algunas realizaciones, A o B son independientemente un anillo tricíclico que comprende un sistema de anillo fusionado, puentado o espiro, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, A o B son independientemente un anillo tricíclico que comprende entre 6 y 24 átomos de anillo (por ejemplo, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 átomos de anillo). En algunas realizaciones, A es un anillo tricíclico de 8 miembros. En algunas realizaciones, B es un anillo tricíclico de 8 miembros. En algunas realizaciones, A es un anillo tricíclico de 9 miembros. En algunas realizaciones, B es un anillo tricíclico de 9 miembros. En algunas realizaciones, A es un anillo tricíclico de 10 miembros. En algunas realizaciones, B es un anillo tricíclico de 10 miembros. En algunas realizaciones, A o B son independientemente un anillo tricíclico opcionalmente sustituido con uno o más R^1 .

En algunas realizaciones, A o B son independientemente cicloalquilo monocíclico, heterociclilo monocíclico, arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico. En algunas realizaciones, A o B son independientemente cicloalquilo bicíclico, heterociclilo bicíclico, arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico. En algunas realizaciones, A o B son independientemente cicloalquilo tricíclico, heterociclilo tricíclico, arilo tricíclico o heteroarilo tricíclico. En algunas realizaciones, A es un heterociclilo monocíclico. En algunas realizaciones, B es un heterociclilo monocíclico. En algunas realizaciones, A es un heterociclilo bicíclico. En algunas realizaciones, B es un heterociclilo bicíclico. En algunas realizaciones, A es un heteroarilo monocíclico. En algunas realizaciones, B es un heteroarilo monocíclico. En algunas realizaciones, A es un heteroarilo bicíclico. En algunas realizaciones, B es un heteroarilo bicíclico.

En algunas realizaciones, A o B son independientemente un heterociclilo que contiene nitrógeno, por ejemplo, un heterociclilo que comprende uno o más átomos de nitrógeno. El o los átomos de nitrógeno del heterociclilo que contienen nitrógeno pueden estar en cualquier posición del anillo. En algunas realizaciones, el heterociclilo que contiene nitrógeno es monocíclico, bicíclico o tricíclico. En algunas realizaciones, A o B son independientemente

heterociclos que comprenden al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5 o al menos 6 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, A es un heterociclo que comprende 1 átomo de nitrógeno. En algunas realizaciones, B es un heterociclo que comprende 1 átomo de nitrógeno. En algunas realizaciones, A es un heterociclo que comprende 2 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, B es un heterociclo que comprende 2 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, A es un heterociclo que comprende 3 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, B es un heterociclo que comprende 3 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, A es un heterociclo que comprende 4 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, B es un heterociclo que comprende 4 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, A o B son independientemente un heterociclo que contiene nitrógeno y que comprende uno o más heteroátomos adicionales, por ejemplo, uno o más de oxígeno, azufre, boro, silicio o fósforo. En algunas realizaciones, el o los nitrógenos del heterociclo que contiene nitrógeno está sustituido, por ejemplo, con R¹.

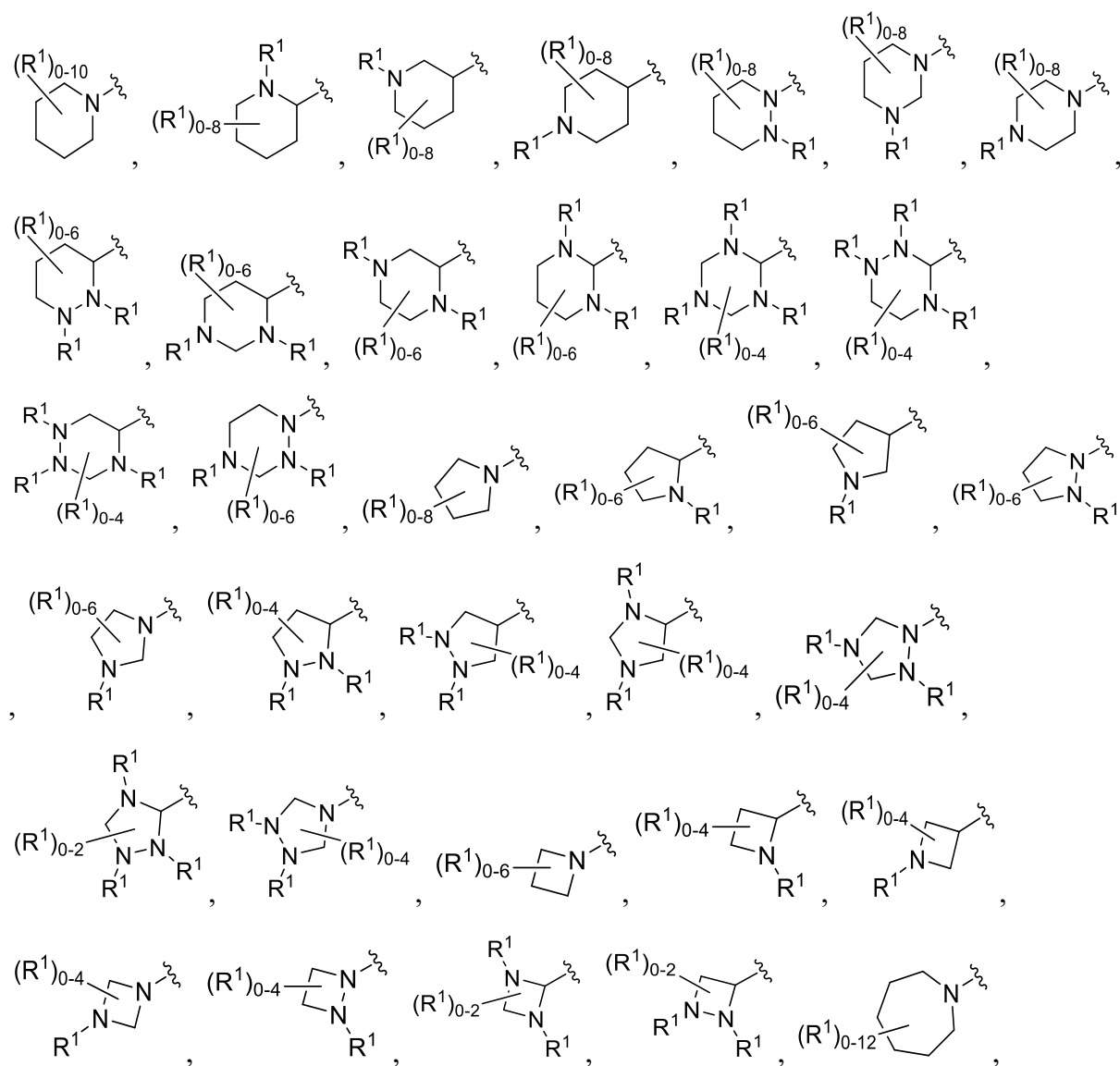
En algunas realizaciones, A o B son independientemente un heteroarilo que contiene nitrógeno, por ejemplo, un heteroarilo que comprende uno o más átomos de nitrógeno. El o los átomos de nitrógeno del heteroarilo que contienen nitrógeno pueden estar en cualquier posición del anillo. En algunas realizaciones, el heteroarilo que contiene nitrógeno es monocíclico, bicíclico o tricíclico. En algunas realizaciones, A o B son independientemente heteroarilos que comprenden al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5 o al menos 6 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, A es un heteroarilo que comprende 1 átomo de nitrógeno. En algunas realizaciones, B es un heteroarilo que comprende 1 átomo de nitrógeno. En algunas realizaciones, A es un heteroarilo que comprende 2 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, B es un heteroarilo que comprende 2 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, A es un heteroarilo que comprende 3 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, B es un heteroarilo que comprende 3 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, A es un heteroarilo que comprende 4 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, B es un heteroarilo que comprende 4 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, A o B son independientemente un heteroarilo que contiene nitrógeno y que comprende uno o más heteroátomos adicionales, por ejemplo, uno o más de oxígeno, azufre, boro, silicio o fósforo. En algunas realizaciones, el o los nitrógenos del heteroarilo que contiene nitrógeno está sustituido, por ejemplo, con R¹.

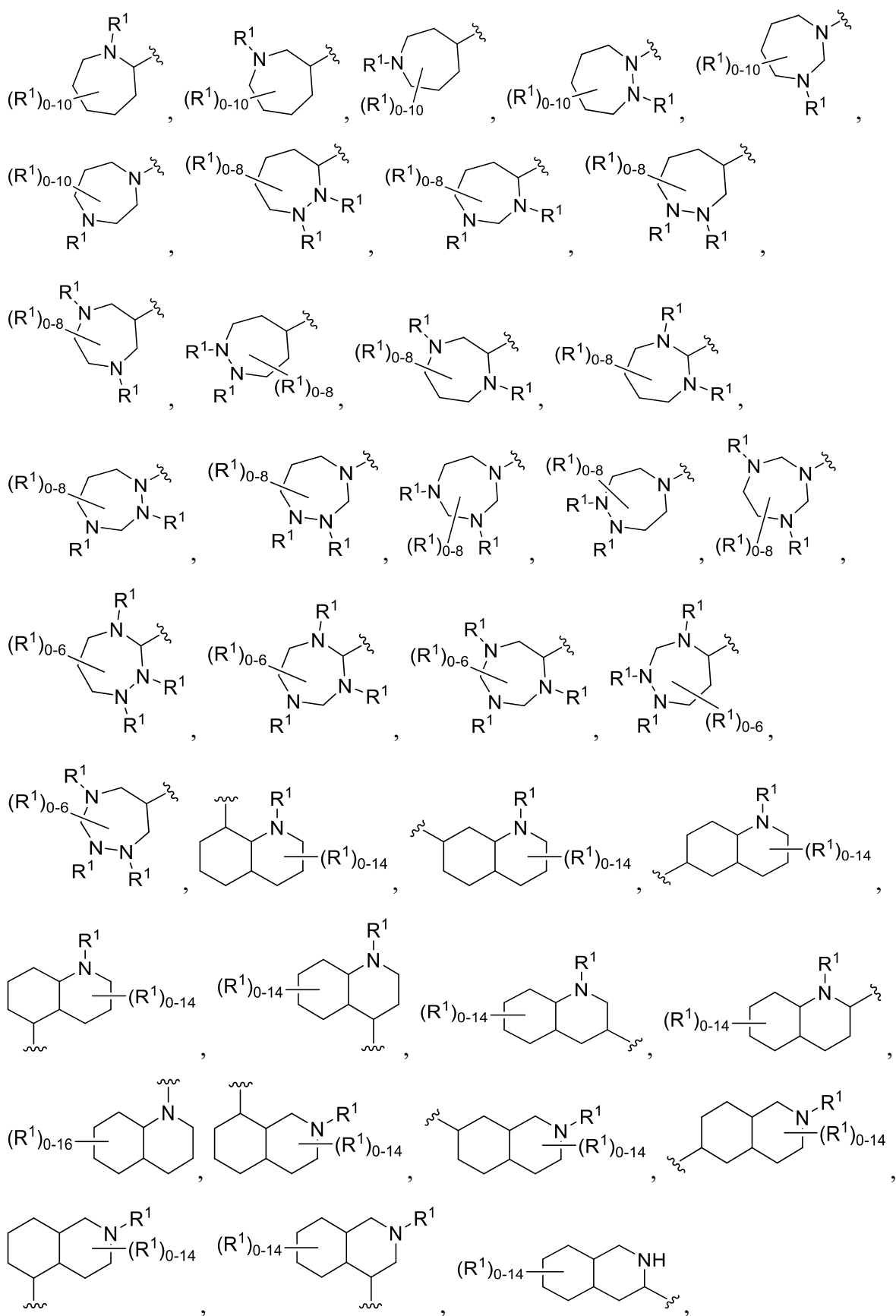
En algunas realizaciones, A es un heterociclilo de 6 miembros que contiene nitrógeno, por ejemplo, un heterociclilo de 6 miembros que comprende uno o más nitrógenos. En algunas realizaciones, A es un heterociclilo de 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno. En algunas realizaciones, A es un heterociclilo de 6 miembros que comprende 2 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, A es un heterociclilo de 6 miembros que comprende 3 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, A es un heterociclilo de 6 miembros que comprende 4 átomos de nitrógeno. El o los átomos de nitrógeno del heterociclilo de 6 miembros que contienen nitrógeno pueden estar en cualquier posición del anillo. En algunas realizaciones, A es un heterociclilo de 6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con uno o más R^1 . En algunas realizaciones, el o los nitrógenos del heterociclilo de 6 miembros que contiene nitrógeno están sustituidos, por ejemplo, con R^1 . En algunas realizaciones, A es un heterociclilo de 6 miembros que contiene nitrógeno que comprende uno o más heteroátomos adicionales, por ejemplo, uno o más de oxígeno, azufre, boro, silicio o fósforo.

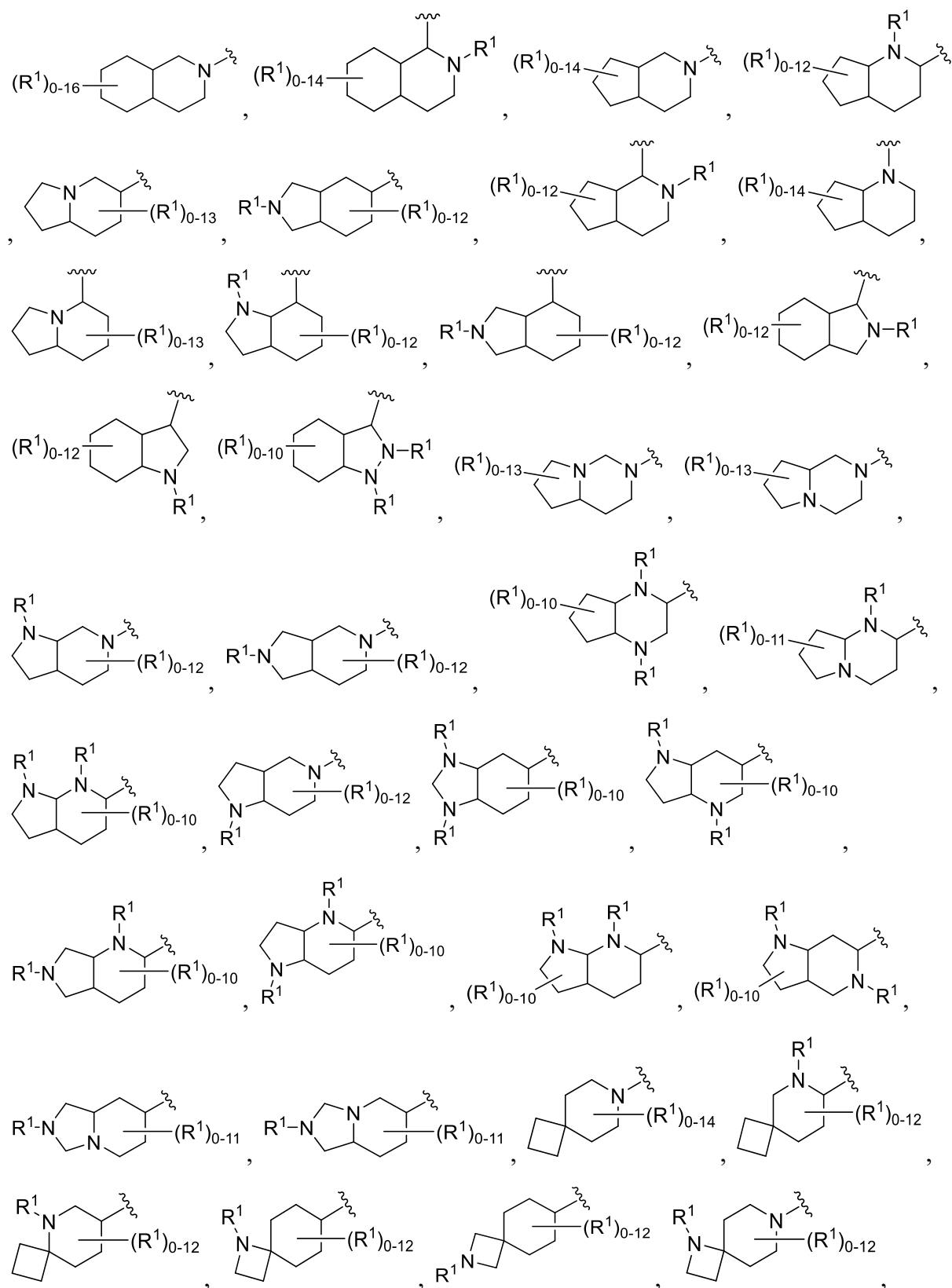
En algunas realizaciones, B es un heterociclilo o heteroarilo de 5 miembros que contiene nitrógeno, por ejemplo, un heterociclilo o heteroarilo de 5 miembros que comprende uno o más nitrógenos. En algunas realizaciones, B es un heterociclilo de 5 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno. En algunas realizaciones, B es un heteroarilo de 5 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno. En algunas realizaciones, B es un heterociclilo de 5 miembros que comprende 2 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, B es un heteroarilo de 5 miembros que comprende 2 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, B es un heterociclilo de 5 miembros que comprende 3 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, B es un heteroarilo de 5 miembros que comprende 3 átomos de nitrógeno. El o los átomos de nitrógeno del heterociclilo o heteroarilo de 5 miembros pueden estar en cualquier posición del anillo. En algunas realizaciones, B es un heterociclilo de 5 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con uno o más R^1 . En algunas realizaciones, B es un heteroarilo de 5 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con uno o más R^1 . En algunas realizaciones, el o los nitrógenos del heterociclilo o heteroarilo de 5 miembros que contiene nitrógeno están sustituidos, por ejemplo con R^1 . En algunas realizaciones, B es un heterociclilo o heteroarilo de 5 miembros que contiene nitrógeno y que comprende uno o más heteroátomos adicionales, por ejemplo, uno o más de oxígeno, azufre, boro, silicio o fósforo.

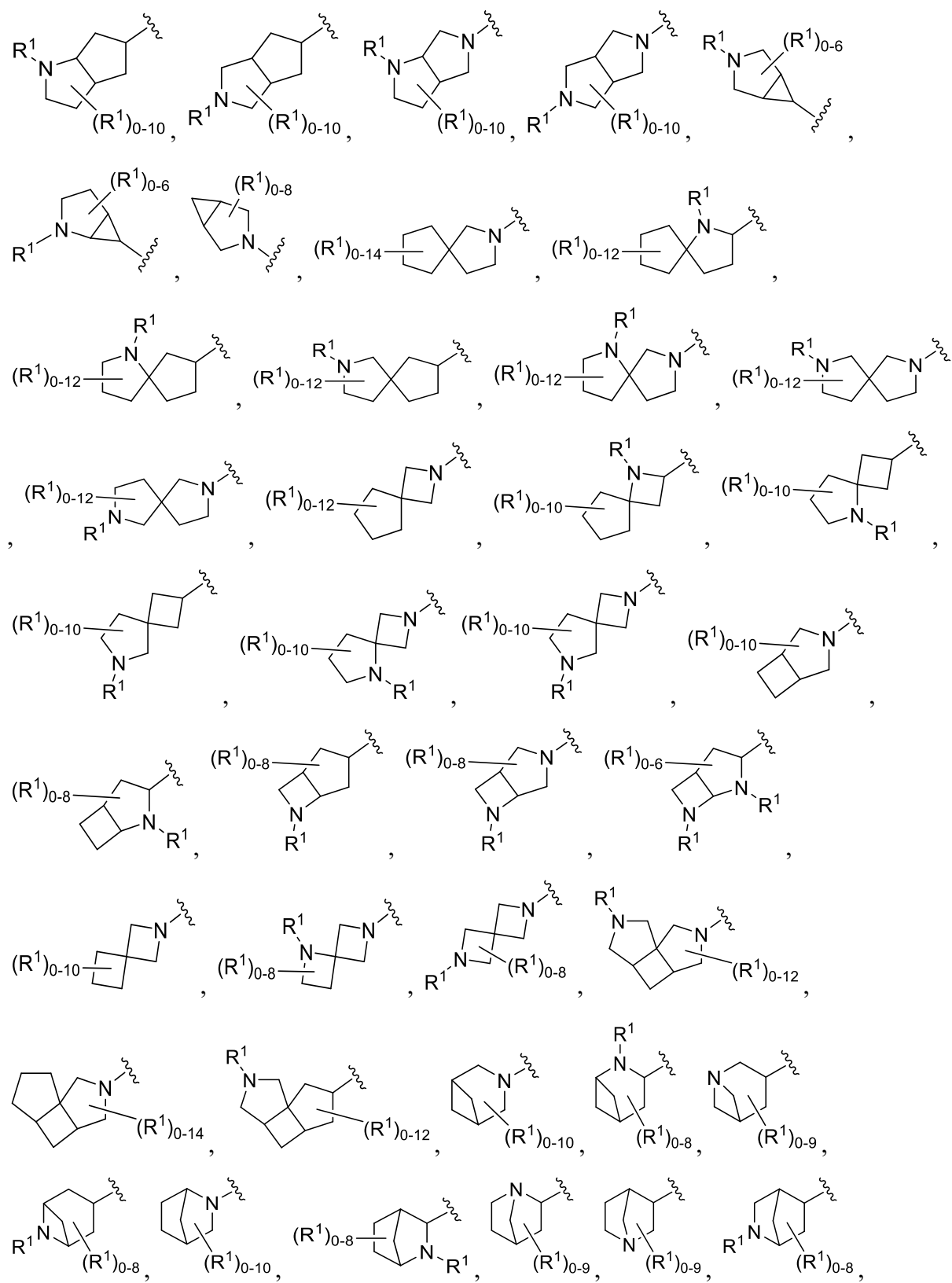
En algunas realizaciones, B es un heteroarilo bicíclico que contiene nitrógeno (por ejemplo, un heteroarilo bicíclico de 9 miembros), que está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 . En algunas realizaciones, B es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno. En algunas realizaciones, B es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros que comprende 2 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, B es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros que comprende 3 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, B es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros que comprende 4 átomos de nitrógeno. El o los átomos de nitrógeno del heteroarilo bicíclico de 9 miembros pueden estar en cualquier posición del anillo. En algunas realizaciones, B es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros sustituido con uno o más R^1 .

En algunas realizaciones, cada uno de A y B se selecciona independientemente de:

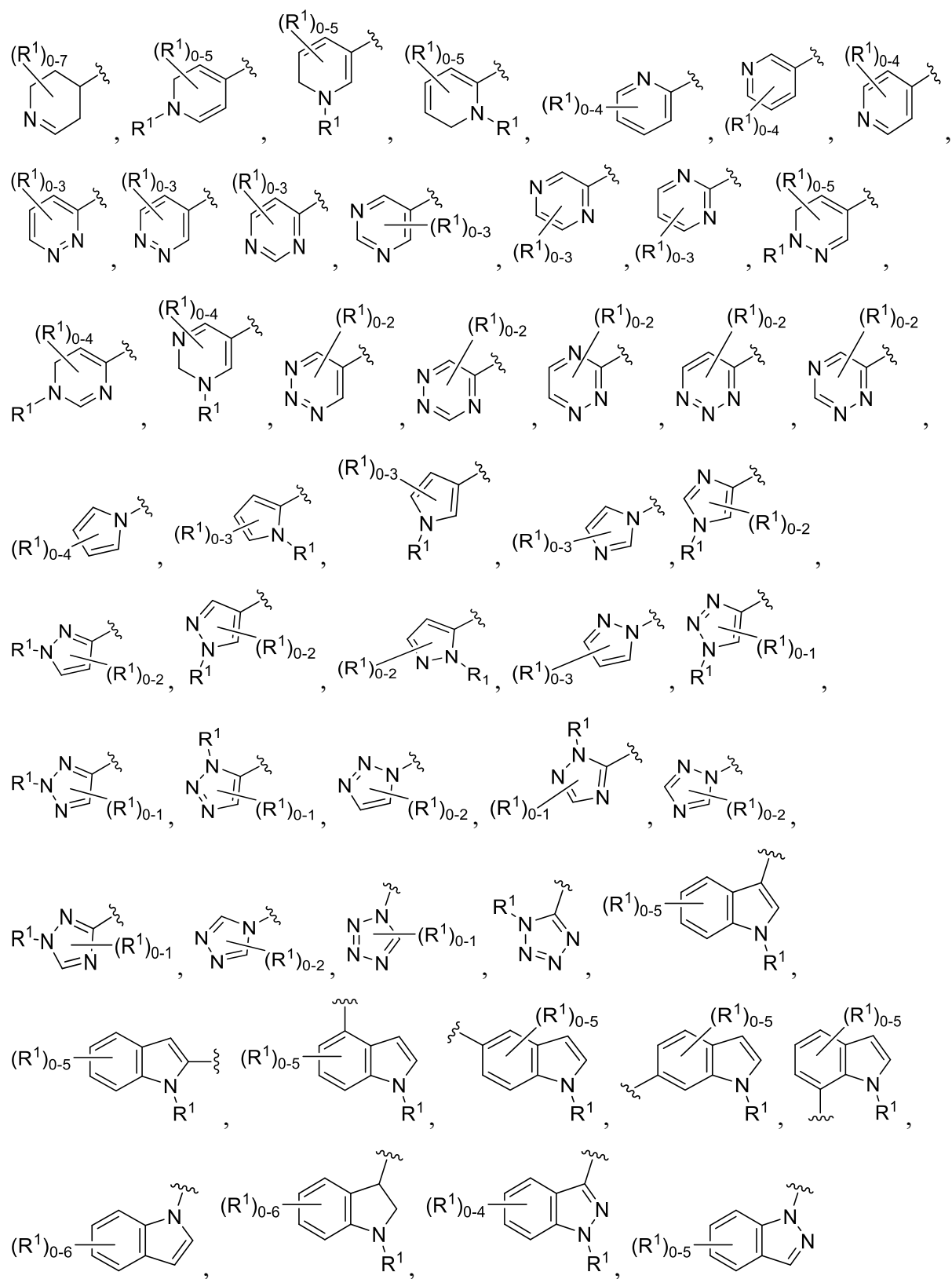


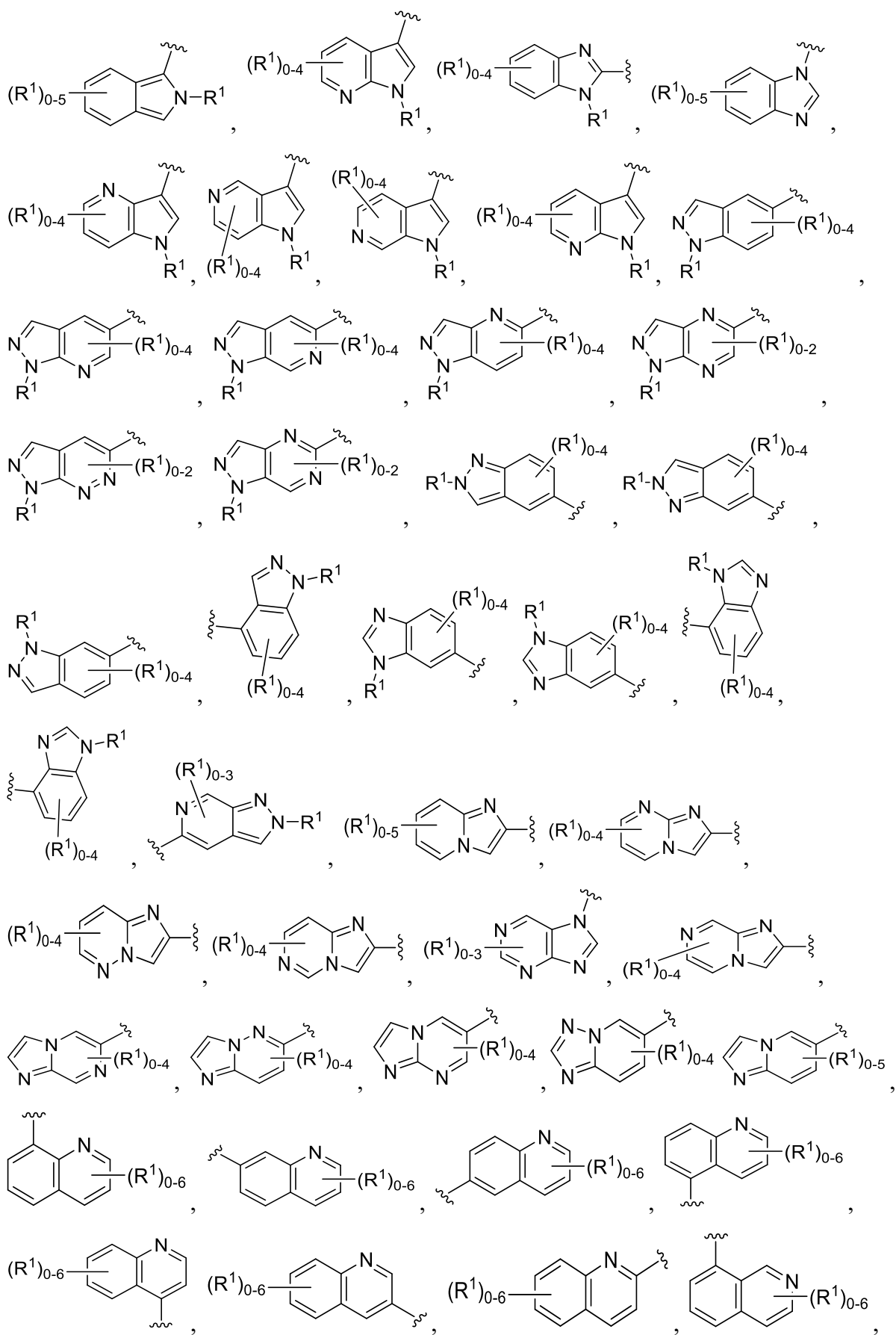


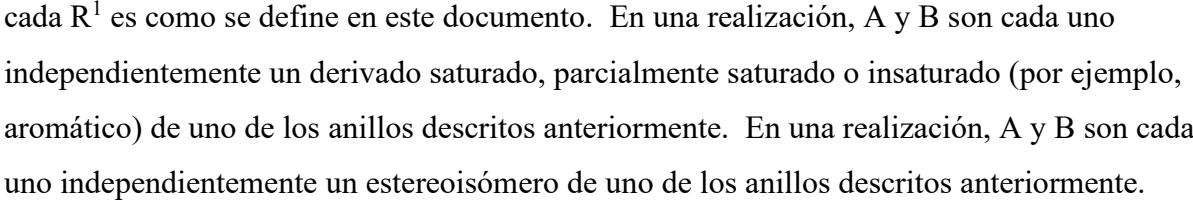


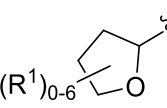
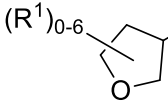
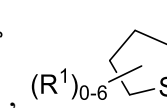
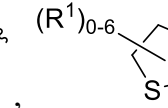
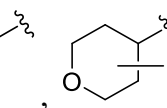


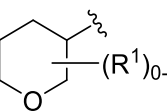
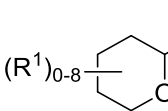
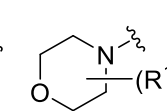
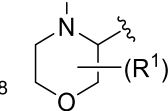
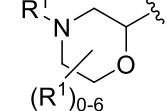
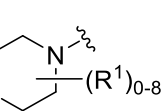


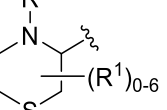
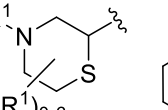
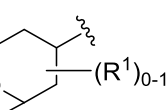
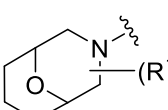
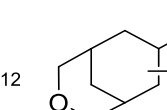


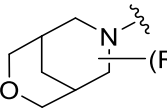
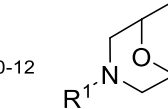
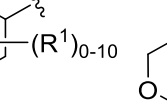
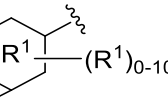


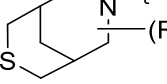
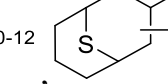
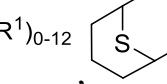
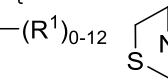


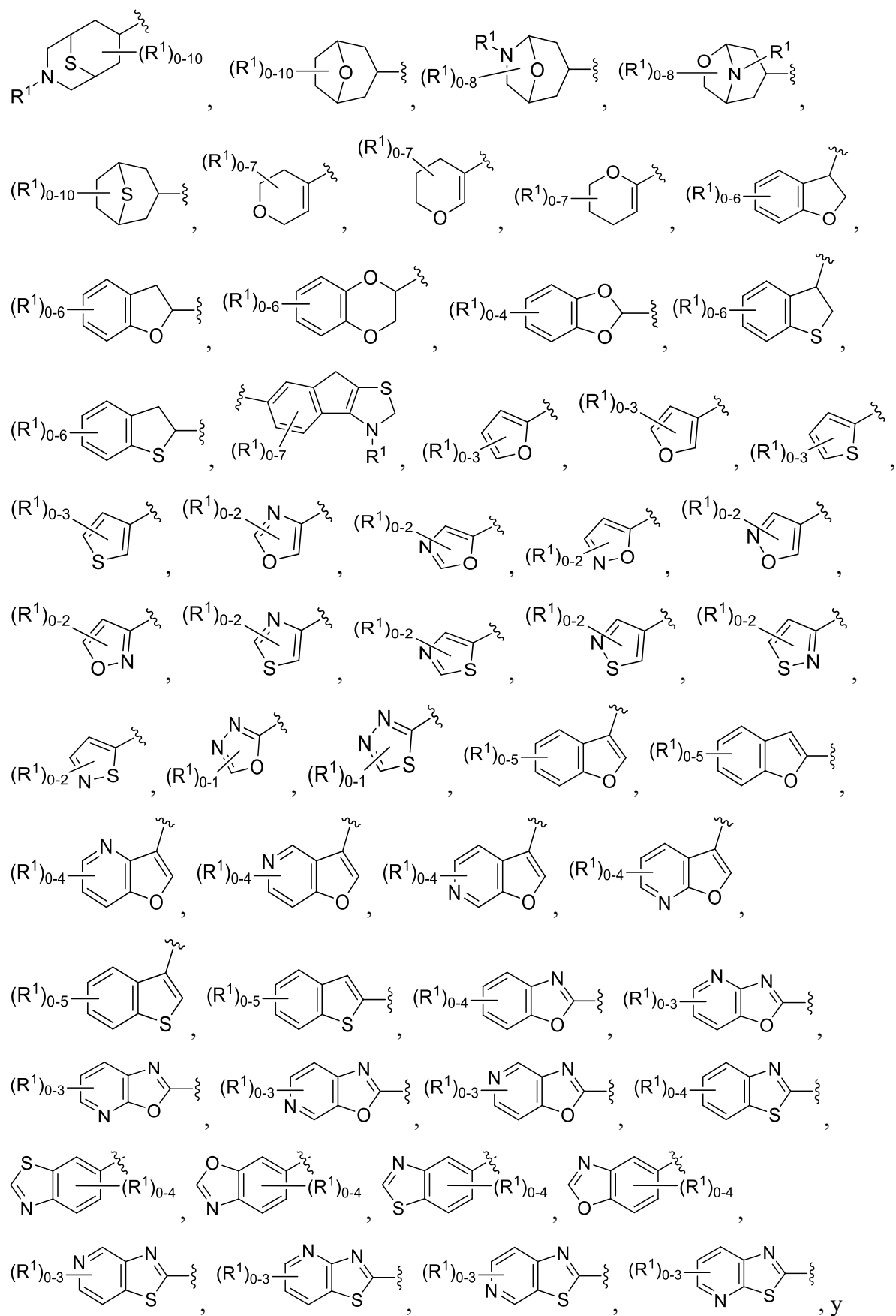






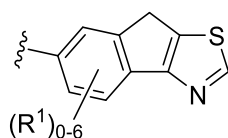







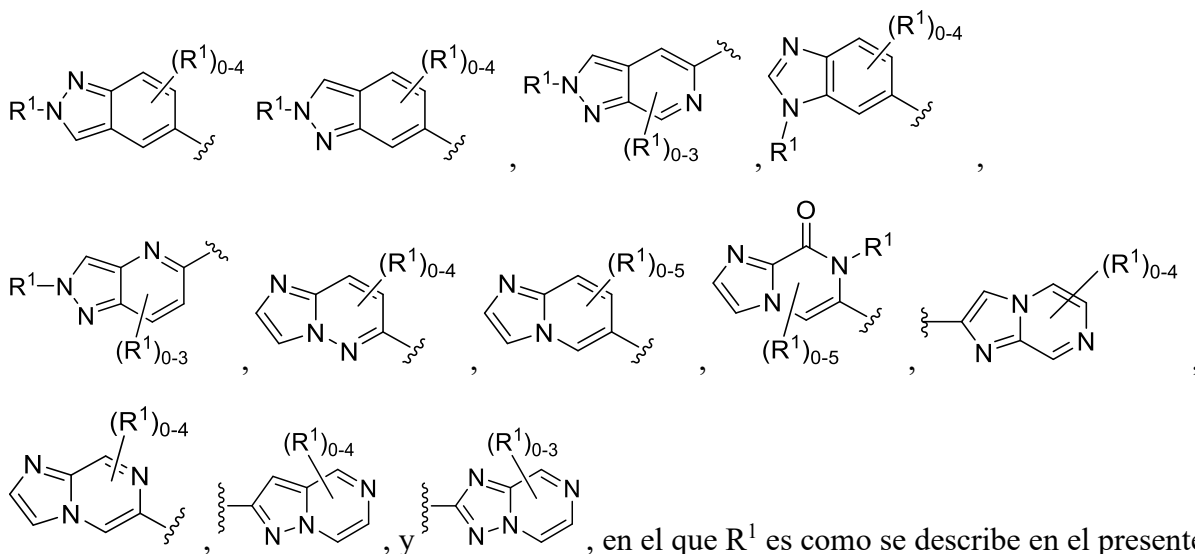







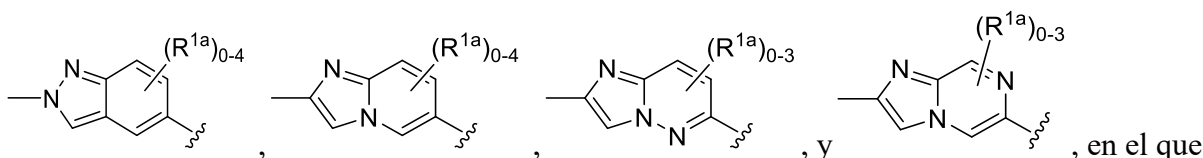


, en el que cada R^1 es como se define en el presente documento. En una realización, A y B son cada uno independientemente un derivado saturado, parcialmente saturado o insaturado (por ejemplo, aromático) de uno de los anillos descritos anteriormente. En una realización, A y B son cada uno independientemente un estereoisómero de uno de los anillos descritos anteriormente.

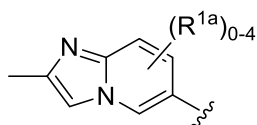
En algunas realizaciones, uno de A y B se selecciona independientemente de



, en el que R^1 es como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, uno de A y B se selecciona independientemente de

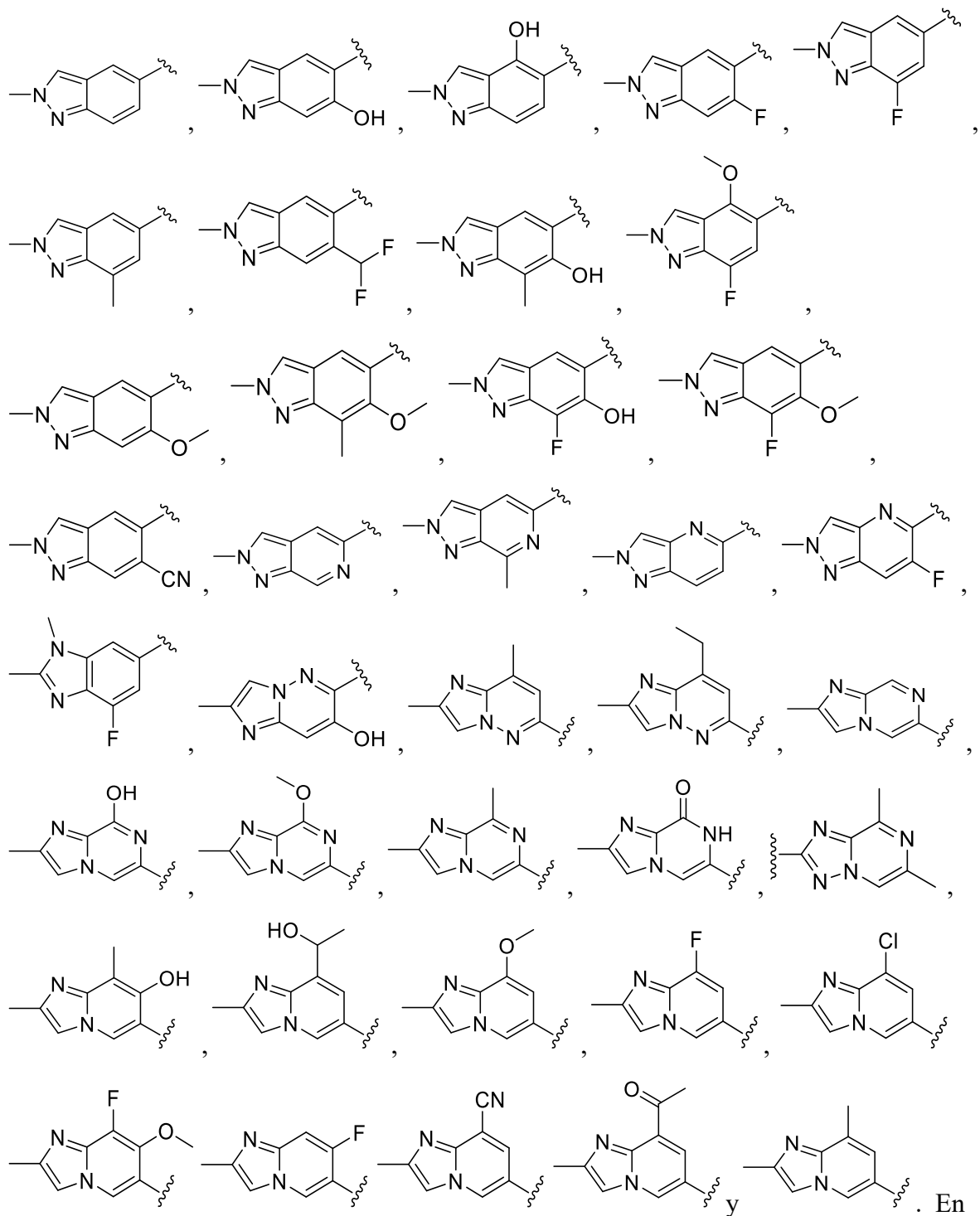


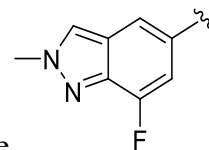
, en el que cada R^{1a} es independientemente alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, u $-OR^A$, y cada alquilo, heteroalquilo y haloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^7 . En algunas realizaciones, uno de A y B es independientemente



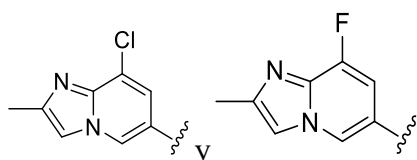
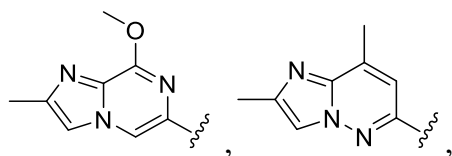
, en el que cada R^{1a} es independientemente alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano u $-OR^A$, y cada alquilo, heteroalquilo y haloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^7 .

En algunas realizaciones, uno de A y B se selecciona independientemente de

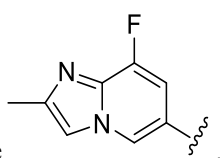




algunas realizaciones, uno de A y B se selecciona independientemente de

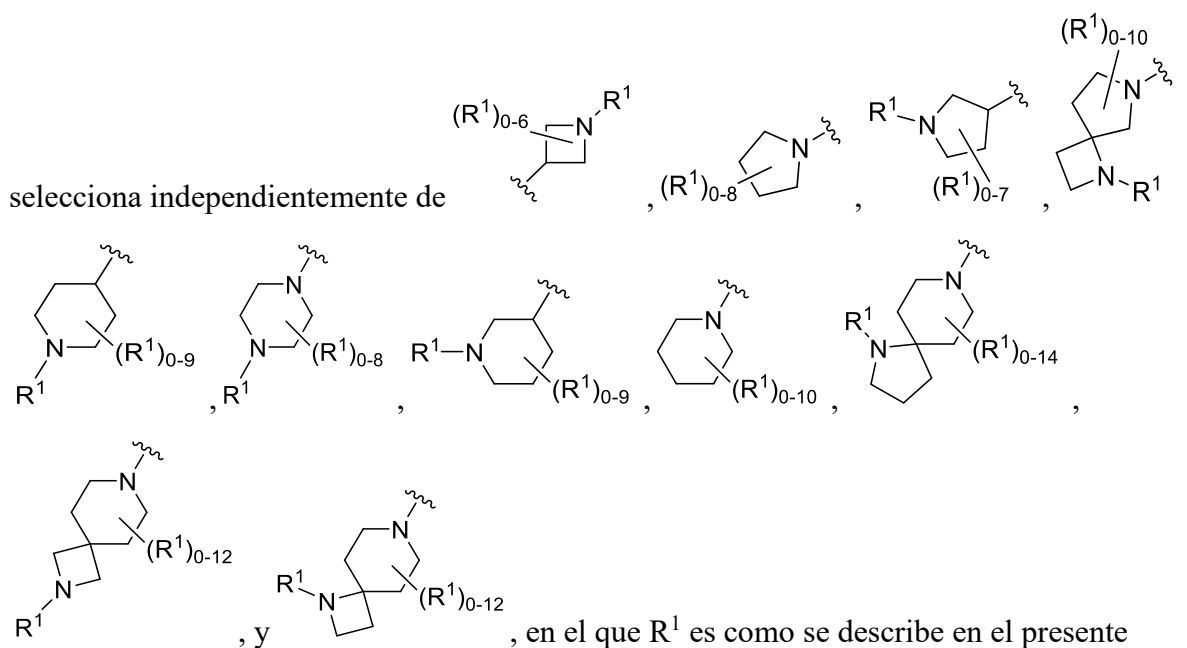


. En algunas realizaciones, uno de A y B es

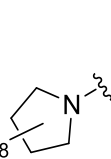
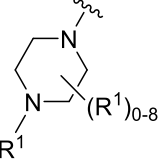
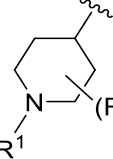
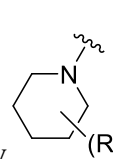


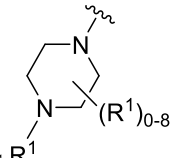
independientemente

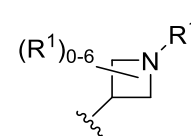
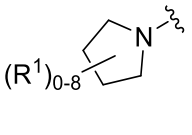
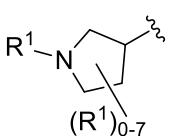
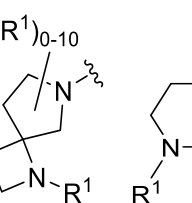
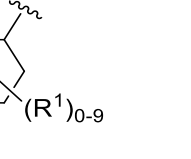
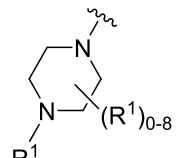
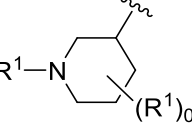
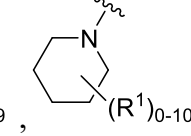
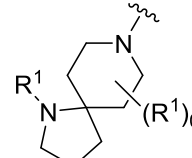
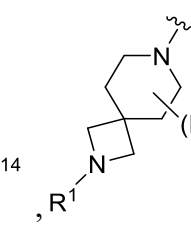
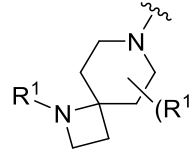
En algunas realizaciones, uno de A y B es independientemente un heterociclilo monocíclico o un heterociclilo bicíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 . En algunas realizaciones, uno de A y B es independientemente un heterociclilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con uno o más R^1 . En algunas realizaciones, uno de A y B es independientemente un heterociclilo de 4-8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^1 . En algunas realizaciones, uno de A y B se

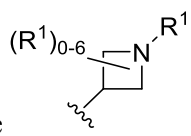
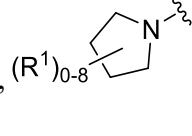
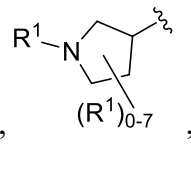
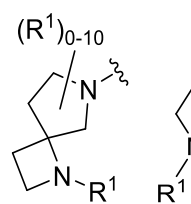
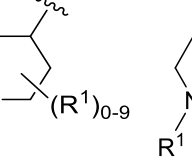
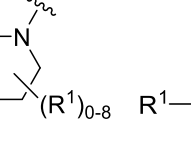
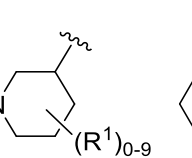
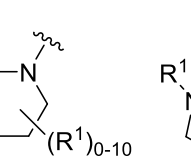
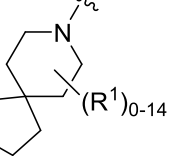
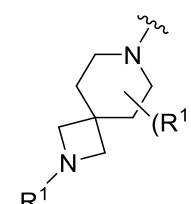
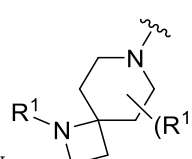


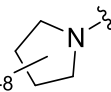
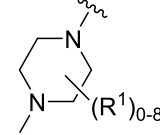
, en el que R^1 es como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, uno de A y B se selecciona independientemente de

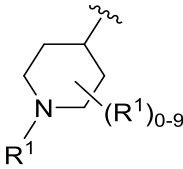
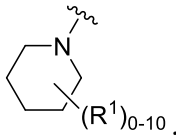
(R¹)₀₋₈, , , , y , en el que R¹ es como se describe

en el presente documento. En algunas realizaciones, uno de A y B es , en el que R¹ es como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, A se selecciona

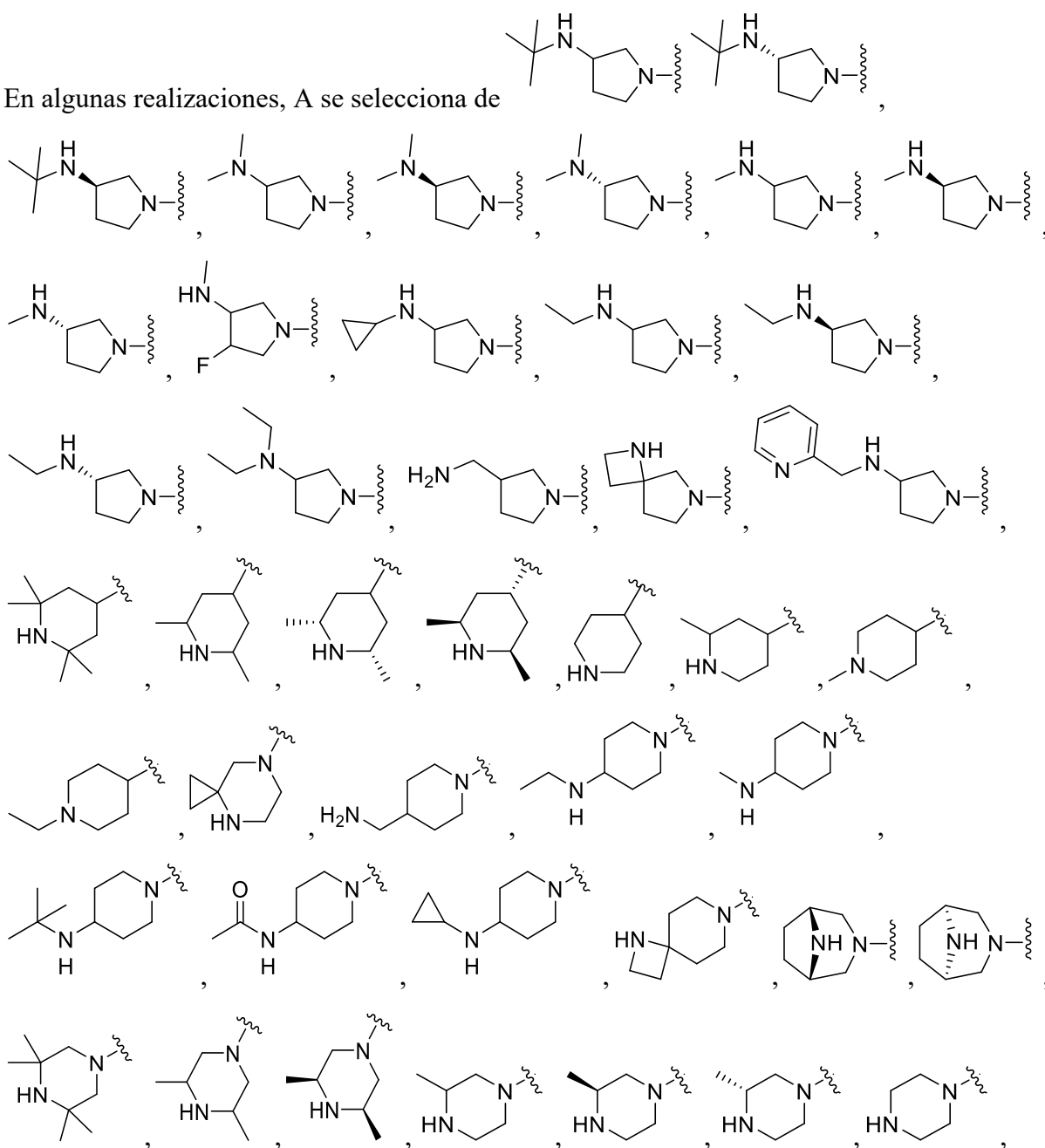
de entre, , , , , , , , , , , y , en el que R¹ es como se describe en el presente documento. En algunas

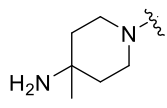
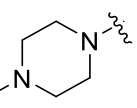
realizaciones, B se selecciona de entre , , , , , , , , , , y , en el que R¹ es como se describe en el presente

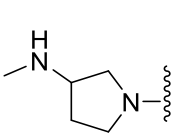
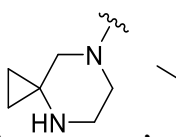
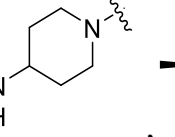
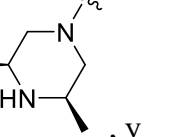
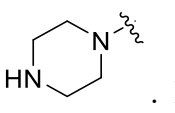
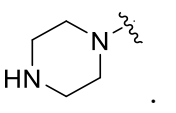
documento. En algunas realizaciones, B se selecciona de entre $(R^1)_{0-8}$, , R^1 ,

 $(R^1)_{0-9}$ y  $(R^1)_{0-10}$, en el que R^1 es como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones, A se selecciona de



 , y  . En algunas realizaciones, A se selecciona uno de A y B se

selecciona independientemente de,  ,  ,  ,  , y  . En algunas realizaciones, uno de A y B es  .

Como se describe en general en el presente documento, para las fórmulas (I) y (II), L^1 y L^2 pueden estar ausentes o referirse a un grupo alquileo C_1-C_6 , heteroalquileo C_1-C_6 , -O-, -C(O)-, -N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)-, o -C(O)N(R⁴)-, en el que cada alquileo y heteroalquileo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁵.

En algunas realizaciones, L^1 está ausente. En algunas realizaciones, L^1 es alquileo C_1-C_6 (por ejemplo, alquileo C_1 , alquileo C_2 , alquileo C_3 , alquileo C_4 , alquileo C_5 o alquileo C_6). En algunas realizaciones, L^1 es alquileo C_1-C_6 no sustituido. En algunas realizaciones, la L^1 es alquileo C_1-C_6 sustituido, por ejemplo, alquileo C_1-C_6 sustituido con uno o más R⁵. En algunas realizaciones, L^1 es alquileo C_1 sustituido con un R⁵. En algunas realizaciones, L^1 es -CH₂- (o metileno). En algunas realizaciones, L^1 es -C(O)- (o carbonilo).

En algunas realizaciones, L^1 está ausente, alquileo C_1-C_6 , heteroalquileo C_1-C_6 , -N(R⁴)C(O)-, o -C(O)N(R⁴)-, en el que cada alquileo y heteroalquileo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁵.

En algunas realizaciones, L^1 es heteroalquileo C_1-C_6 (por ejemplo, heteroalquileo C_1 , heteroalquileo C_2 , heteroalquileo C_3 , heteroalquileo C_4 , heteroalquileo C_5 o heteroalquileo C_6). En algunas realizaciones, L^1 es heteroalquileo C_1-C_6 no sustituido. En algunas realizaciones, L^1 es heteroalquileo sustituido, por ejemplo, heteroalquileo C_1-C_6 sustituido con uno o más R⁵. En algunas realizaciones, el heteroalquileo comprende 1 o más heteroátomos. En algunas realizaciones, el heteroalquileo comprende uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio o fósforo. En algunas realizaciones, L^1 es -N(R⁴)C(O)-. En algunas realizaciones, L^1 es -C(O)N(R⁴)-. En algunas realizaciones, L^1 es -C(O)N(H)-.

En algunas realizaciones, L^1 es oxígeno. En algunas realizaciones, L^1 es nitrógeno que está opcionalmente sustituido con R⁴. En algunas realizaciones, L^1 es nitrógeno sustituido con R⁴. En algunas realizaciones, L^1 es -N(R⁴)-, por ejemplo, -N(CH₃)-. En algunas realizaciones, L^1 es -NH-. En algunas realizaciones, L^1 es -O-.

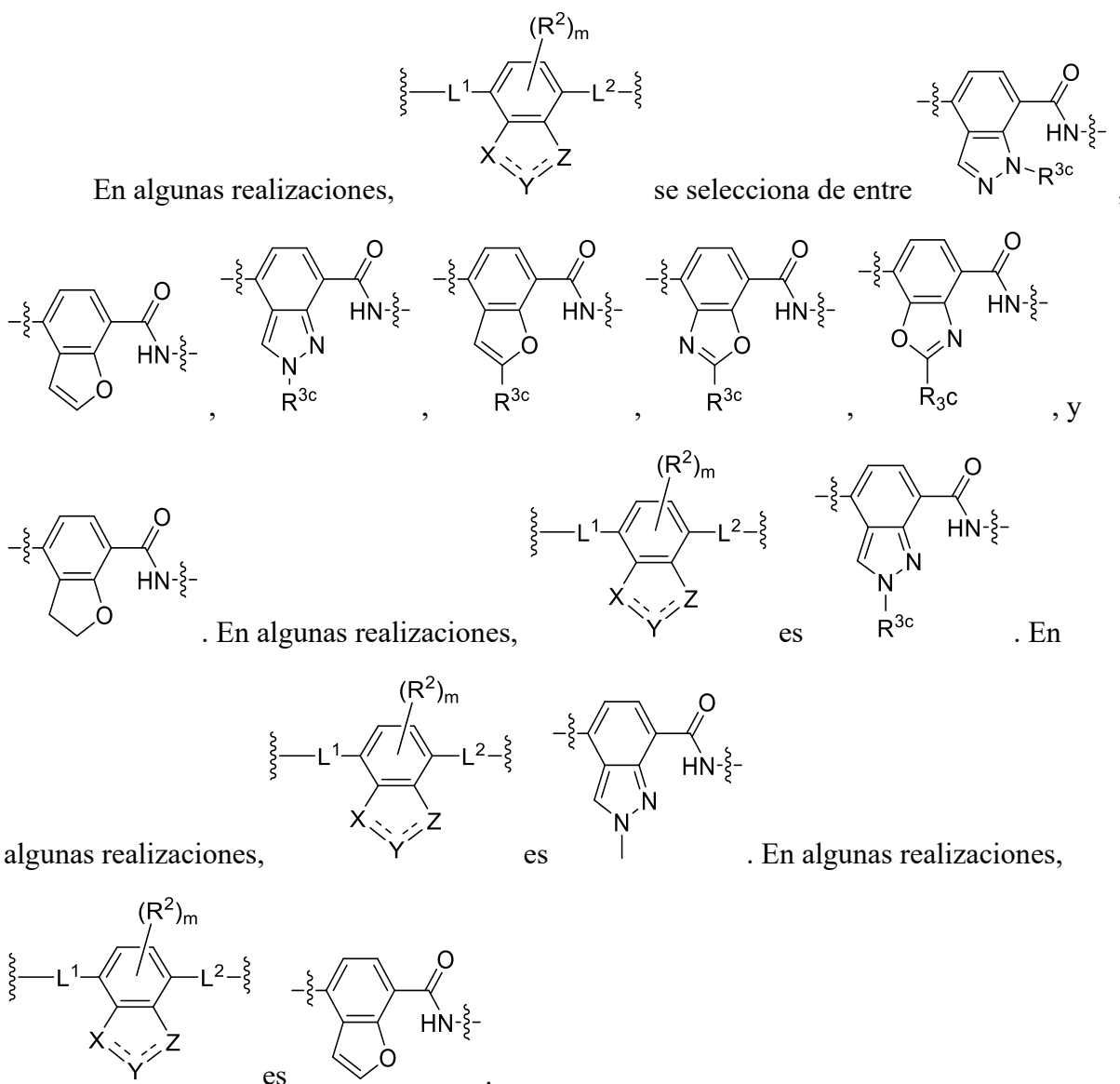
En algunas realizaciones, L^2 está ausente, alquileno C_1-C_6 , heteroalquileno C_1-C_6 , $-N(R^4)C(O)-$, o $-C(O)N(R^4)-$, en el que cada alquileno y heteroalquileno está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 . En algunas realizaciones, L^2 es heteroalquileno C_1-C_6 no sustituido. En algunas realizaciones, L^2 es heteroalquileno sustituido, por ejemplo, heteroalquileno C_1-C_6 sustituido con uno o más R^5 . En algunas realizaciones, el heteroalquileno comprende 1 o más heteroátomos. En algunas realizaciones, el heteroalquileno comprende uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio o fósforo. En algunas realizaciones, L^2 es $-N(R^4)C(O)-$. En algunas realizaciones, L^2 es $-C(O)N(R^4)-$. En algunas realizaciones, L^2 es $-C(O)N(H)-$.

En algunas realizaciones, L^2 es nitrógeno que está opcionalmente sustituido con R^4 . En algunas realizaciones, L^2 es nitrógeno sustituido con R^4 . En algunas realizaciones, L^2 es $-N(R^4)-$, por ejemplo, $-N(CH_3)-$. En algunas realizaciones, L^2 es $-NH-$.

Como se describe generalmente en el presente documento, para la Fórmula (I), X, Y y Z se refieren cada uno independientemente a $C(R^{3a})$, $C(R^{3a})(R^{3b})$, N, o $N(R^{3c})$, u O. En algunas realizaciones, al menos uno de X, Y y Z es N o $N(R^{3c})$. En algunas realizaciones, al menos uno de X, Y y Z es O. En algunas realizaciones, al menos dos de X, Y y Z son N o $N(R^{3c})$. En algunas realizaciones, X es N. En algunas realizaciones, X es $N(R^{3c})$. En algunas realizaciones, X es O. En algunas realizaciones, X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH). En algunas realizaciones, X es $C(R^{3a})(R^{3b})$. En algunas realizaciones, Y es N. En algunas realizaciones, Y es $N(R^{3c})$. En algunas realizaciones, Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH). En algunas realizaciones, Y es $C(R^{3a})C(R^{3b})$. En algunas realizaciones, Z es N. En algunas realizaciones, Z es $N(R^{3c})$. En algunas realizaciones, Z es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH). En algunas realizaciones, Z es $C(R^{3a})C(R^{3b})$. En algunas realizaciones, dos de X, Y y Z son N, y el otro de X, Y y Z es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH). En algunas realizaciones, uno de X, Y y Z es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH), y los otros de X, Y y Z son cada uno independientemente N. En algunas realizaciones, X e Y son cada uno independientemente N, y Z es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH). En algunas realizaciones, X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH), e Y y Z son cada uno independientemente N.

En algunas realizaciones, X, Y y Z son cada uno independientemente N o $C(R^{3a})$, en el que al menos uno de X, Y y Z es N y los enlaces en el anillo que comprende X, Y y Z pueden ser enlaces simples o dobles según lo permita la valencia.

En algunas realizaciones, X es C(R), Y es C(R^{3a3a}), y Z es O. En algunas realizaciones, X es C(R^{3a}), Y es C(R^{3a}), Z es O, e y es 0. En algunas realizaciones, X es C(R^{3a}), Y es C(R^{3a}), Z es O, y el enlace entre X e Y es un enlace doble. En algunas realizaciones, X es C(R^{3a}), Y es C(R^{3a}), Z es O, y el enlace entre Y y Z es un enlace simple.



En algunas realizaciones de las fórmulas (I) y (II), R¹ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₂-C₆. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₂-C₆. En algunas realizaciones, R¹ es heteroalquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R¹ es haloalquilo C₁-C₆ (por ejemplo, -CF₃). En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁ (por ejemplo, metilo). En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ no sustituido, alqueno C₂-C₆ no sustituido, alquino C₂-C₆ no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ no sustituido, o haloalquilo C₁-C₆ no sustituido. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆

sustituido con uno o más R^6 . En algunas realizaciones, R^1 es alqueno C_2-C_6 sustituido con uno o más R^6 . En algunas realizaciones, R^1 es alquino C_2-C_6 sustituido con uno o más R^6 . En algunas realizaciones, R^1 es heteroalquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más R^6 . En algunas realizaciones, R^1 es haloalquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más R^6 . En algunas realizaciones, R^1 es metilo.

En algunas realizaciones, R^1 es un cicloalquilo (por ejemplo, un cicloalquilo de 3-7 miembros). En algunas realizaciones, R^1 es heterociclilo (por ejemplo, heterociclilo de 3-7 miembros). En algunas realizaciones, R^1 es arilo. En algunas realizaciones, R^1 es alqueno-arilo C_1-C_6 (por ejemplo, bencilo). En algunas realizaciones, R^1 es alqueno-arilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^1 es alqueno-heteroarilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^1 es heteroarilo. En algunas realizaciones, R^1 es un cicloalquilo no sustituido, un heterociclilo no sustituido, un arilo no sustituido, un alqueno-arilo C_1-C_6 no sustituido, un alqueno-arilo C_1-C_6 no sustituido, un alqueno-heteroarilo C_1-C_6 no sustituido o un heteroarilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es cicloalquilo sustituido con uno o más R^6 . En algunas realizaciones, R^1 es heterociclilo sustituido con uno o más R^6 . En algunas realizaciones, R^1 es arilo sustituido con uno o más R^6 . En algunas realizaciones, R^1 es alqueno-arilo C_1-C_6 sustituido con uno o más R^6 . En algunas realizaciones, R^1 es alqueno-arilo C_1-C_6 sustituido con uno o más R^6 . En algunas realizaciones, R^1 es alqueno-heteroarilo C_1-C_6 sustituido con uno o más R^6 . En algunas realizaciones, R^1 es heteroarilo sustituido con uno o más R^6 .

En algunas realizaciones, R^1 es $-OR^A$. En algunas realizaciones, R^1 es $-NR^B R^C$ (por ejemplo, NH_2 o NMe_2). En algunas realizaciones, R^1 es $-NR^B C(O)R^D$. En algunas realizaciones, R^1 es $-C(O)NR^B R^C$. En algunas realizaciones, R^1 es $-C(O)R^D$. En algunas realizaciones, R^1 es $-C(O)OR^D$. En algunas realizaciones, R^1 es $-SR^E$. En algunas realizaciones, R^1 es $-S(O)_x R^D$. En algunas realizaciones, R^1 es halo, por ejemplo, fluoro, cloro, bromo o yodo. En algunas realizaciones, R^1 es ciano. En algunas realizaciones, R^1 es nitro ($-NO_2$). En algunas realizaciones, R^1 es oxo.

En algunas realizaciones, dos grupos R^1 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-7 miembros. En algunas realizaciones, dos grupos R^1 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo de 3-7 miembros. En algunas realizaciones, dos grupos R^1 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un arilo de 5 o 6 miembros. En algunas realizaciones, dos grupos R^1 , junto con los átomos a los que

están unidos, forman un heteroarilo de 5 o 6 miembros. El cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido con uno o más grupos R^6 .

En algunas realizaciones de las fórmulas (I) y (II), R^2 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^2 es halo (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo o yodo). En algunas realizaciones, R^2 es ciano. En algunas realizaciones, R^2 es alquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^2 es alquenilo C_2-C_6 . En algunas realizaciones, R^2 es alquinilo C_2-C_6 . En algunas realizaciones, R^2 es $-OR^A$ (por ejemplo, $-OH$).

En algunas realizaciones, R^{3a} , R^{3b} , o ambos son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, o $-C(O)OR^D$. En algunas realizaciones, R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^{3a} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{3b} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{3a} es alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo). En algunas realizaciones, R^{3b} es alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo). En algunas realizaciones, R^{3a} es halo (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo o yodo). En algunas realizaciones, R^{3b} es halo (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo o yodo). En algunas realizaciones, R^{3a} es ciano. En algunas realizaciones, R^{3b} es ciano. En algunas realizaciones, R^{3a} es $-OR^A$ (por ejemplo, $-OH$). En algunas realizaciones, R^{3b} es $-OR^A$ (por ejemplo, $-OH$). En algunas realizaciones, R^{3a} es $-NR^B R^C$. En algunas realizaciones, R^{3b} es $-NR^B R^C$. En algunas realizaciones, R^{3a} es $-C(O)R^D$. En algunas realizaciones, R^{3b} es $-C(O)R^D$. En algunas realizaciones, R^{3a} es $-C(O)OR^D$. En algunas realizaciones, R^{3b} es $-C(O)OR^D$. En algunas realizaciones, cada uno de R^{3a} y R^{3b} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo oxo.

En algunas realizaciones, R^{3c} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{3c} es alquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^{3c} es metilo. En algunas realizaciones, R^{3c} no es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{3c} no es metilo. En algunas realizaciones, R^{3c} es alquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^3 es C_1-C_6 sustituido con uno o más R^8 .

En algunas realizaciones, R^4 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^4 es alquilo alquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^4 es haloalquilo C_1-C_6 (por ejemplo, $-CF_3$ o $-CHF_2$). En algunas realizaciones, R^4 es metilo.

En algunas realizaciones, R^5 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^5 es alquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^5 es heteroalquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^5 es haloalquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^5 es cicloalquilo. En algunas realizaciones, R^5 es halo (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo o yodo). En algunas realizaciones, R^5 es ciano. En

algunas realizaciones, R^5 es oxo. En algunas realizaciones, R^5 es $-OR^A$. En algunas realizaciones, R^5 es $-NR^B R^C$. En algunas realizaciones, R^5 es $-C(O)R^D$ o $-C(O)OR^D$.

En algunas realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^6 es alquenilo C_2-C_6 . En algunas realizaciones, R^6 es alquilo C_2-C_6 . En algunas realizaciones, R^6 es heteroalquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^6 es haloalquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6 no sustituido, alquenilo C_2-C_6 no sustituido, alquino C_2-C_6 no sustituido, haloalquilo C_1-C_6 no sustituido, o heteroalquilo C_1-C_6 no sustituido. En algunas realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más R^{11} . En algunas realizaciones, R^6 es alquenilo C_2-C_6 sustituido con uno o más R^{11} . En algunas realizaciones, R^6 es alquino C_2-C_6 sustituido con uno o más R^{11} . En algunas realizaciones, R^6 es haloalquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más R^{11} . En algunas realizaciones, R^6 es heteroalquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más R^{11} .

En algunas realizaciones, R^6 es un cicloalquilo. En algunas realizaciones, R^6 es heterociclilo. En algunas realizaciones, R^6 es arilo. En algunas realizaciones, R^6 es heteroarilo. En algunas realizaciones, R^6 es cicloalquilo no sustituido, heterociclilo no sustituido, arilo no sustituido o heteroarilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^6 es cicloalquilo sustituido con uno o más R^{11} . En algunas realizaciones, R^6 es heterociclilo sustituido con uno o más R^{11} . En algunas realizaciones, R^6 es arilo sustituido con uno o más R^{11} . En algunas realizaciones, R^6 es heteroarilo sustituido con uno o más R^{11} .

En algunas realizaciones, R^6 es halo (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo o yodo). En algunas realizaciones, R^6 es ciano. En algunas realizaciones, R^6 es oxo. En algunas realizaciones, R^6 es $-OR^A$. En algunas realizaciones, R^6 es $-NR^B R^C$. En algunas realizaciones, R^6 es $-NR^{6B} C(O)R^D$. En algunas realizaciones, R^6 es $-NO_2$. En algunas realizaciones, R^6 es $-C(O)NR^B R^C$. En algunas realizaciones, R^6 es $-C(O)R^D$. En algunas realizaciones, R^6 es $-C(O)OR^D$. En algunas realizaciones, R^6 es $-SR^E$. En algunas realizaciones, R^6 es $-S(O)_x R^D$.

En algunas realizaciones, R^7 es alquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^7 es halo (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo o yodo). En algunas realizaciones, R^7 es ciano. En algunas realizaciones, R^7 es oxo. En algunas realizaciones, R^7 es $-OR^{A1}$ (por ejemplo, $-OH$).

En algunas realizaciones, R^{11} es alquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^{11} es heteroalquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^{11} es haloalquilo C_1-C_6 (por ejemplo, $-CF_3$). En algunas realizaciones, R^{11} es cicloalquilo. En algunas realizaciones, R^{11} es heterociclilo.

En algunas realizaciones, R^{11} es arilo. En algunas realizaciones, R^{11} es heteroarilo. En algunas realizaciones, R^{11} es halo. En algunas realizaciones, R^{11} es ciano. En algunas realizaciones, R^{11} es oxo. En algunas realizaciones, R^{11} es $-OR^A$.

En algunas realizaciones de las fórmulas (I) y (II), R^A es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^A es alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo). En algunas realizaciones, R^A es haloalquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^A es arilo. En algunas realizaciones, R^A es heteroarilo. En algunas realizaciones, R^A es alquilen-arilo C_1-C_6 (por ejemplo, bencilo). En algunas realizaciones, R^A es alquilen-heteroarilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^A es $C(O)R^D$. En algunas realizaciones, R^A es $-S(O)_xR^D$.

En algunas realizaciones, R^B , R^C , o ambos son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, u $-OR^A$. En algunas realizaciones, cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno. En algunas realizaciones, cada uno de R^B y R^C es independientemente alquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, uno de R^B y R^C es hidrógeno, y el otro de R^B y R^C es alquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de R^7 .

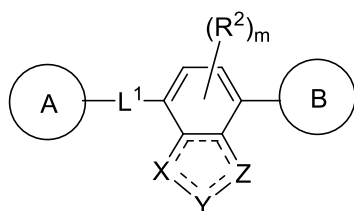
En algunas realizaciones, R^D , R^E , o ambos son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6 (por ejemplo, bencilo), o alquilen-heteroarilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, cada uno de R^D y R^E es independientemente hidrógeno. En algunas realizaciones, cada uno de R^D y R^E es independientemente alquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^D es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^E es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^D es alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo). En algunas realizaciones, R^E es alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo). En algunas realizaciones, R^D es heteroalquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^E es C_1-C_6 heteroalquilo. En algunas realizaciones, R^D es C_1-C_6 haloalquilo. En algunas realizaciones, R^E es C_1-C_6 haloalquilo. En algunas realizaciones, R^D es cicloalquilo. En algunas realizaciones, R^E es cicloalquilo. En algunas realizaciones, R^D es heterociclilo. En algunas realizaciones, R^E es heterociclilo. En algunas realizaciones, R^D es arilo. En algunas realizaciones, R^E es arilo. En algunas realizaciones, R^D es heteroarilo. En algunas realizaciones, R^E es heteroarilo. En algunas realizaciones, R^D es alquilen-arilo C_1-C_6 (por ejemplo, bencilo). En algunas realizaciones,

R^E es alquileno-arilo C_1-C_6 (por ejemplo, bencilo). En algunas realizaciones, R^D es alquileno-heteroarilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^E es alquileno-heteroarilo C_1-C_6 .

En algunas realizaciones, R^{A1} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{A1} es alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo).

En algunas realizaciones, m es 0, 1 o 2. En algunas realizaciones, m es 0. En algunas realizaciones, m es 1. En algunas realizaciones, m es 2. En algunas realizaciones, x es 0, 1 o 2. En algunas realizaciones, x es 0. En algunas realizaciones, x es 1. En algunas realizaciones, x es 2. En algunas realizaciones, y es 0 o 1. En algunas realizaciones, y es 0.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (I-a):

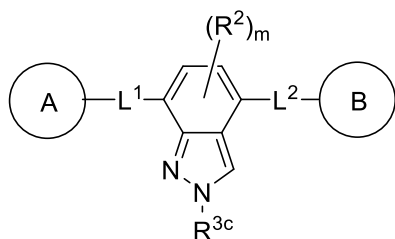


(I-a), o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un

estereoisómero del mismo que sea aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en el que A y B son cada uno de ellos, de forma independiente, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ; X, Y y Z son cada uno independientemente $C(R^{3a})$, $C(R^{3a})(R^{3b})$, N, $N(R^{3c})$ u O, en el que al menos uno de X, Y y Z es N, $N(R^{3c})$ u O, y los enlaces en el anillo que comprende X, Y y Z pueden ser enlaces simples o dobles según lo permita la valencia; L^1 está ausente, alquileno C_1-C_6 , heteroalquileno C_1-C_6 , -O-, -C(O)-, -N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)-, o -C(O)N(R⁴)-, en el que cada alquileno y heteroalquileno está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquileno-arilo C_1-C_6 , alquileno-arilo C_1-C_6 , alquileno-heteroarilo C_1-C_6 , heteroarilo, halo, ciano, oxo, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, -SR^E, o -S(O)_xR^D, en el que cada alquilo, alquileno, alquenilo alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^6 ; o dos grupos R^1 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en el que cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; cada R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo,

ciano, u $-OR^A$; R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, o $-C(O)OR^D$; o cada uno de R^{3a} y R^{3b} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo oxo; R^{3c} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, alqueno-cicloalquilo C_1-C_6 , heterociclilo, alqueno-heterociclilo C_1-C_6 , arilo, alqueno-arilo C_1-C_6 , heteroarilo, alqueno-heteroarilo C_1-C_6 , o $-C(O)R^D$, en el que cada alquilo, alqueno, alqueno, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^8 ; cada R^4 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , o haloalquilo C_1-C_6 cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, halo, ciano, oxo, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, o $-C(O)OR^D$; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, o $-S(O)_x R^D$, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} ; cada R^7 es alquilo C_1-C_6 , halo, ciano, oxo, u $-OR^{A1}$; cada R^8 es alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo heteroarilo, halo, ciano, oxo, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, o $-S(O)_x R^D$; cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, u $-OR^A$; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, alqueno-arilo C_1-C_6 , alqueno-heteroarilo C_1-C_6 , $-C(O)R^D$, o $-S(O)_x R^D$; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, u $-OR^A$; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7 ; cada R^D y R^E es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alqueno-arilo C_1-C_6 , o alqueno-heteroarilo C_1-C_6 ; cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; m es 0, 1 o 2; y x es 0, 1 o 2.

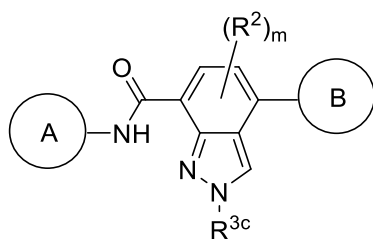
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (I-b):



(I-b), o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables, en el que A y B son cada uno independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ; cada uno de L^1 y L^2 está independientemente ausente, alquilenos C_1-C_6 , heteroalquilenos C_1-C_6 , $-O-$, $-C(O)-$, $-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, o $-C(O)N(R^4)-$, en el que cada alquilenos y heteroalquilenos está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilenos-arilo C_1-C_6 , alquilenos-arilo C_1-C_6 , alquilenos-heteroarilo C_1-C_6 , heteroarilo, halo, ciano, oxo, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, o $-S(O)_x R^D$, en el que cada alquilo, alquilenos, alqueno alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^6 ; o dos grupos R^1 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en el que cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; cada R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, u $-OR^A$; R^{3c} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, alquilenos-cicloalquilo C_1-C_6 , heterociclilo, alquilenos-heterociclilo C_1-C_6 , arilo, alquilenos-arilo C_1-C_6 , heteroarilo, alquilenos-heteroarilo C_1-C_6 , o $-C(O)R^D$, en el que cada alquilo, alquilenos, alqueno, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^8 ; cada R^4 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , o haloalquilo C_1-C_6 ; cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, oxo, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, o $-C(O)OR^D$; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, o $-S(O)_x R^D$, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo,

heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} ; cada R^7 es alquilo C₁-C₆, halo, ciano, oxo, u $-OR^{A1}$; cada R^8 es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo heteroarilo, halo, ciano, oxo, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, o $-S(O)_x R^D$; cada R^{11} es independientemente alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, u $-OR^A$; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, alqueno-arilo C₁-C₆, alqueno-heteroarilo C₁-C₆, $-C(O)R^D$, o $-S(O)_x R^D$; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, u $-OR^A$; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7 ; cada R^D y R^E es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alqueno-arilo C₁-C₆, o alqueno-heteroarilo C₁-C₆; cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; m es 0, 1 o 2; y x es 0, 1 o 2.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (I-c):

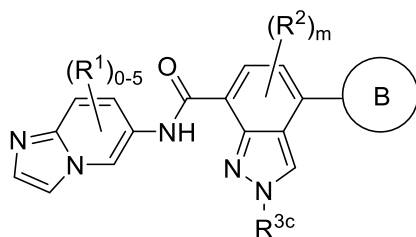


(I-c), o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un

estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables, en el que A y B son cada uno independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alqueno-arilo C₁-C₆, alqueno-arilo C₁-C₆, alqueno-heteroarilo C₁-C₆, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, o $-S(O)_x R^D$, en el que cada alquilo, alqueno, alqueno alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^6 ; o dos grupos R^1 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a

7 miembros, en el que cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; cada R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, u $-OR^A$; R^{3c} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, alquilenocicloalquilo C_1-C_6 , heterociclilo, alquilenoheterociclilo C_1-C_6 , arilo, alquilenoarilo C_1-C_6 , heteroarilo, alquilenoheteroarilo C_1-C_6 , o $-C(O)R^D$, en el que cada alquilo, alquilenocicloalquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^8 ; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, o $-S(O)_x R^D$, en el que cada alquilo, alquenilo, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} ; cada R^7 es alquilo C_1-C_6 , halo, ciano, oxo, u $-OR^{A1}$; cada R^8 es alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo heteroarilo, halo, ciano, oxo, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, o $-S(O)_x R^D$; cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, u $-OR^A$; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, alquilenoarilo C_1-C_6 , alquilenoheteroarilo C_1-C_6 , $-C(O)R^D$, o $-S(O)_x R^D$; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, u $-OR^A$; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7 ; cada R^D y R^E es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilenoarilo C_1-C_6 , o alquilenoheteroarilo C_1-C_6 ; cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; m es 0, 1 o 2; y x es 0, 1 o 2.

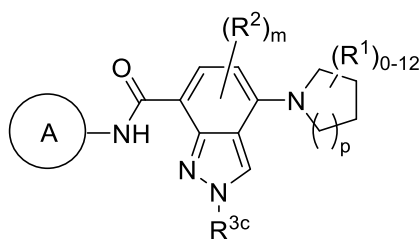
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (I-d):



(I-d), o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que B es un cicloalquilo, un heterociclilo, un arilo o un heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilen-arilo C₁-C₆, alquilen-arilo C₁-C₆, alquilen-heteroarilo C₁-C₆, heteroarilo, halo, ciano, oxo, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, -SR^E, o -S(O)_xR^D, en el que cada alquilo, alquilen, alquenilo alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^6 ; o dos grupos R^1 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en el que cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; cada R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halo, ciano, u -OR^A; R^{3c} es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, alquilen-cicloalquilo C₁-C₆, heterociclilo, alquilen-heterociclilo C₁-C₆, arilo, alquilen-arilo C₁-C₆, heteroarilo, alquilen-heteroarilo C₁-C₆, o -C(O)R^D, en el que cada alquilo, alquilen, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^8 ; cada R^6 es independientemente alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, -SR^E, o -S(O)_xR^D, en el que cada alquilo, alquenilo, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} ; cada R^7 es alquilo C₁-C₆, halo, ciano, oxo, u -OR^{A1}; cada R^8 es C₁-C₆ -alquilo, alquenilo C₂-C₆, alquilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo heteroarilo, halo, ciano, oxo, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, -SR^E, o -S(O)_xR^D; cada R^{11} es independientemente alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo,

heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, u $-OR^A$; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C₁-C₆, alquilen-heteroarilo C₁-C₆, $-C(O)R^D$, o $-S(O)_xR^D$; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, u $-OR^A$; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7 ; cada R^D y R^E es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C₁-C₆, o alquilen-heteroarilo C₁-C₆; cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; m es 0, 1 o 2; y x es 0, 1 o 2.

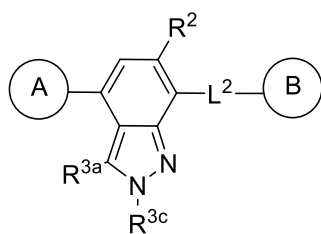
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (I-e):



(I-e), o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que A es un cicloalquilo, un heterociclilo, un arilo o un heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilen-arilo C₁-C₆, alquilen-heteroarilo C₁-C₆, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, o $-S(O)_xR^D$, en el que cada alquilo, alquilenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^6 ; o dos grupos R^1 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en el que cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; cada R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halo, ciano, u $-OR^A$; R^{3c} es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilenilo C₂-C₆, alquilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, alquilen-cicloalquilo C₁-C₆, heterociclilo, alquilen-heterociclilo C₁-C₆, arilo, alquilen-arilo C₁-C₆, heteroarilo,

alquilenio-heteroarilo C₁-C₆, o -C(O)R^D, en el que cada alquilo, alquilenio, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁸; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, -SR^E, o -S(O)_xR^D, en el que cada alquilo, alquenilo, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹; cada R⁷ es alquilo C₁-C₆, halo, ciano, oxo, u -OR^{A1}; cada R⁸ es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo heteroarilo, halo, ciano, oxo, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, -SR^E, o -S(O)_xR^D; cada R¹¹ es independientemente alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, u -OR^A; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, alquilenio-arilo C₁-C₆, alquilenio-heteroarilo C₁-C₆, -C(O)R^D, o -S(O)_xR^D; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, u -OR^A; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R⁷; cada R^D y R^E es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilenio-arilo C₁-C₆, o alquilenio-heteroarilo C₁-C₆; cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; m es 0, 1 o 2; p es 0, 1, 2 o 3; y x es 0, 1 o 2.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (I-f):



(I-f), o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un

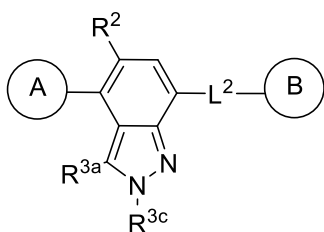
estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que A y B son cada uno independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R¹; L² está ausente, alquilenio C₁-C₆, heteroalquilenio C₁-C₆, -O-, -C(O)-, -N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)-, o -C(O)N(R⁴)-, en el que cada alquilenio y

heteroalquileo está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alqueno-arilo C_1-C_6 , alqueno-arilo C_1-C_6 , alqueno-heteroarilo C_1-C_6 , heteroarilo, halo, ciano, oxo, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, o $-S(O)_x R^D$, en el que cada alquilo, alqueno, alqueno alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^6 ; o dos grupos R^1 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en el que cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; cada R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, $-N(R^B)(R^C)$, u $-OR^A$; R^{3a} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, o $-C(O)OR^D$; R^{3c} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, alqueno-cicloalquilo C_1-C_6 , heterociclilo, alqueno-heterociclilo C_1-C_6 , arilo, alqueno-arilo C_1-C_6 , heteroarilo, alqueno-heteroarilo C_1-C_6 , o $-C(O)R^D$, en el que cada alquilo, alqueno, alqueno alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^8 ; cada R^4 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , o haloalquilo C_1-C_6 ; cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, oxo, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, o $-C(O)OR^D$; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, o $-S(O)_x R^D$, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} ; cada R^7 es alquilo C_1-C_6 , halo, ciano, oxo, u $-OR^A$; cada R^8 es independientemente alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo heteroarilo, halo, ciano, oxo, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, o $-S(O)_x R^D$; cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, u $-OR^A$; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, alqueno-arilo C_1-C_6 , alqueno-heteroarilo C_1-C_6 , $-C(O)R^D$, o $-S(O)_x R^D$; cada uno de R^B y R^C

es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, u -OR^A; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R⁷; cada R^D y R^E es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alqueno-arilo C₁-C₆, o alqueno-heteroarilo C₁-C₆; cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; y x es 0, 1 o 2.

En algunas realizaciones, R² es halo. En algunas realizaciones, R² es fluoro. En algunas realizaciones, R² es -OR^A. En algunas realizaciones, R² es -N(R^B)(R^C).

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (I-g):

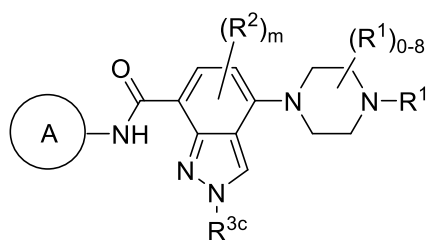


(I-g), o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un

estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables, en el que A y B son cada uno independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R¹; L² está ausente, alqueno C₁-C₆, heteroalqueno C₁-C₆, -O-, -C(O)-, -N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)-, o -C(O)N(R⁴)-, en el que cada alqueno y heteroalqueno está opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; cada R¹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alqueno-arilo C₁-C₆, alqueno-arilo C₁-C₆, alqueno-heteroarilo C₁-C₆, heteroarilo, halo, ciano, oxo, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, -SR^E, o -S(O)_xR^D, en el que cada alquilo, alqueno, alqueno alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁶; o dos grupos R¹, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en el que cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶; cada R² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halo, ciano, -N(R^B)(R^C), u -OR^A; R^{3a} es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halo, ciano, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D, o -C(O)OR^D; R^{3c} es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo,

alquilenio-cicloalquilo C₁-C₆, heterociclilo, alquilenio-heterociclilo C₁-C₆, arilo, alquilenio-arilo C₁-C₆, heteroarilo, alquilenio-heteroarilo C₁-C₆, o -C(O)R^D, en el que cada alquilo, alquilenio, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁸; cada R⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, o haloalquilo C₁-C₆; cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halo, ciano, oxo, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D, o -C(O)OR^D; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, -SR^E, o -S(O)_xR^D, en el que cada alquilo, alquenilo, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹; cada R⁷ es alquilo C₁-C₆, halo, ciano, oxo, u -OR^{A1}; cada R⁸ es independientemente alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo heteroarilo, halo, ciano, oxo, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, -SR^E, o -S(O)_xR^D; cada R¹¹ es independientemente alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, u -OR^A; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, alquilenio-arilo C₁-C₆, alquilenio-heteroarilo C₁-C₆, -C(O)R^D, o -S(O)_xR^D; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, u -OR^A; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R⁷; cada R^D y R^E es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilenio-arilo C₁-C₆, o alquilenio-heteroarilo C₁-C₆; cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; y x es 0, 1 o 2.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (I-h):



(I-h), o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables, en el que A y B son cada uno

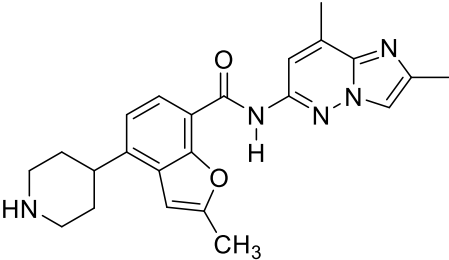
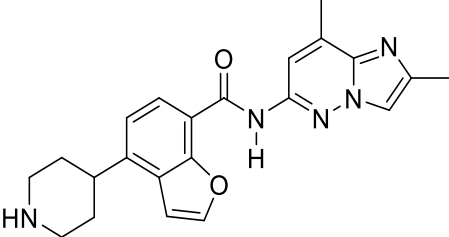
independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ; L^2 está ausente, alquilenos C_1-C_6 , heteroalquilenos C_1-C_6 , -O-, -C(O)-, -N(R^4)-, -N(R^4)C(O)-, o -C(O)N(R^4)-, en el que cada alquilenos y heteroalquilenos está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilenos-arilo C_1-C_6 , alquilenos-arilo C_1-C_6 , alquilenos-heteroarilo C_1-C_6 , heteroarilo, halo, ciano, oxo, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, -SR^E, o -S(O)_xR^D, en el que cada alquilo, alquilenos, alqueno alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^6 ; o dos grupos R^1 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en el que cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; cada R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, -N(R^B)(R^C), u -OR^A; R^{3a} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D, o -C(O)OR^D; R^{3c} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, alquilenos-cicloalquilo C_1-C_6 , heterociclilo, alquilenos-heterociclilo C_1-C_6 , arilo, alquilenos-arilo C_1-C_6 , heteroarilo, alquilenos-heteroarilo C_1-C_6 , o -C(O)R^D, en el que cada alquilo, alquilenos, alqueno, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^8 ; cada R^4 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , o haloalquilo C_1-C_6 ; cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, oxo, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D, o -C(O)OR^D; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, -SR^E, o -S(O)_xR^D, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} ; cada R^7 es alquilo C_1-C_6 , halo, ciano, oxo, u -OR^{A1}; cada R^8 es independientemente alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo heteroarilo, halo, ciano, oxo, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, -SR^E, o -S(O)_xR^D; cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-

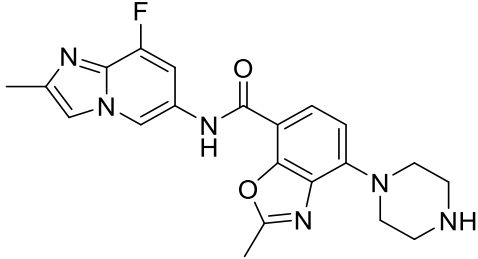
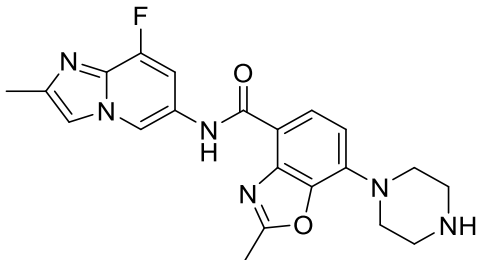
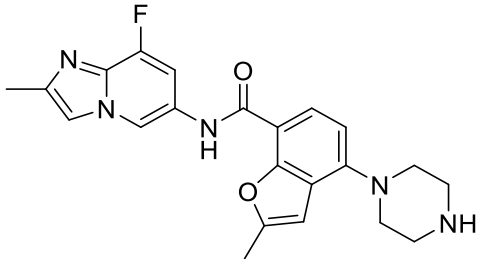
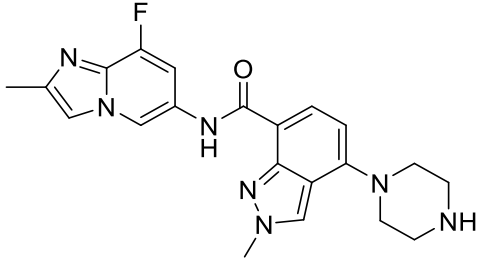
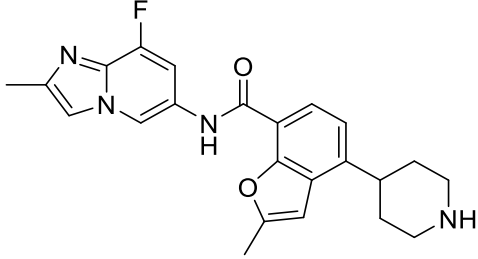
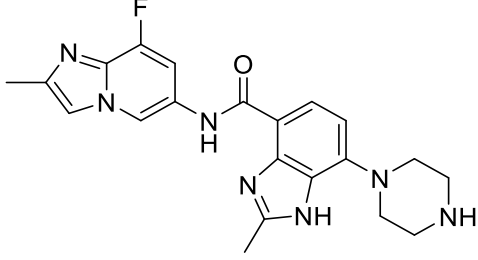
C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, u -OR^A; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, alquilenarilo C₁-C₆, alquilenoheteroarilo C₁-C₆, -C(O)R^D, o -S(O)_xR^D; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, u -OR^A; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R⁷; cada R^D y R^E es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilenarilo C₁-C₆, o alquilenoheteroarilo C₁-C₆; cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; y x es 0, 1 o 2.

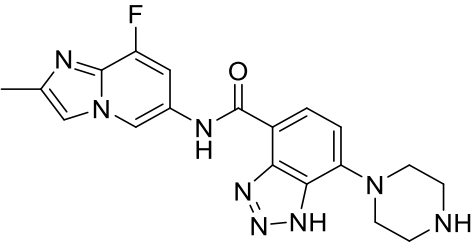
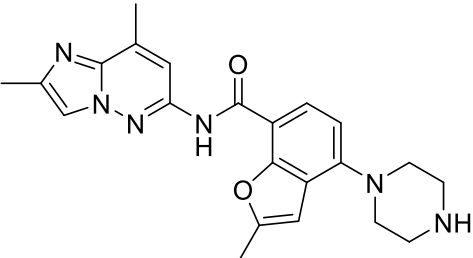
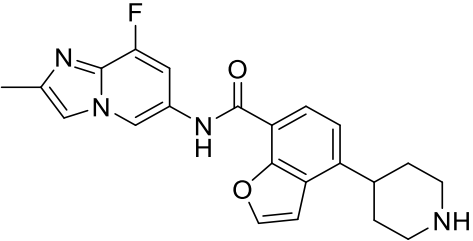
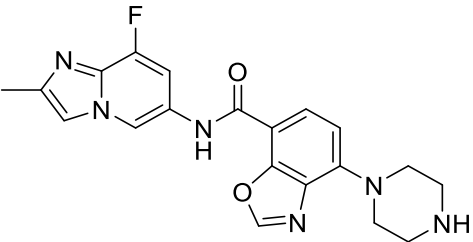
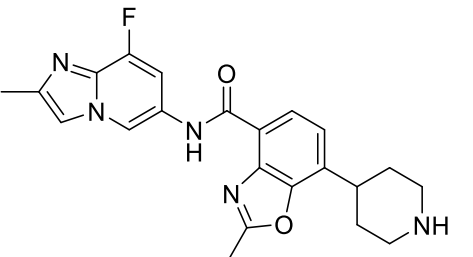
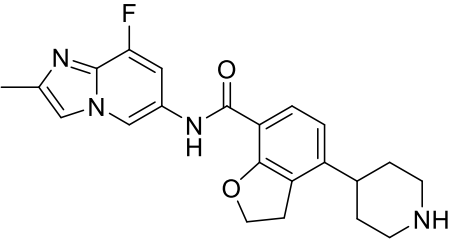
En algunas realizaciones de cualquiera de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f) y (I-g), R^{3c} no es hidrógeno ni metilo. En algunas realizaciones, R^{3c} no es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{3c} no es metilo. En algunas realizaciones, R^{3c} no es etilo. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) no es el compuesto 143, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 228, 229, 230, 231, 234, 235, 237, 238, 239, 240, 241 242, 243, 244, 245, 246, 247, 249, 250, 251, 252, 253, 258, 259, 260, 269, 270, 272, 273, 274, 275, 277, 278, 279, 280, 281, 284, 285, 286 o 287. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I) no es el compuesto 284.

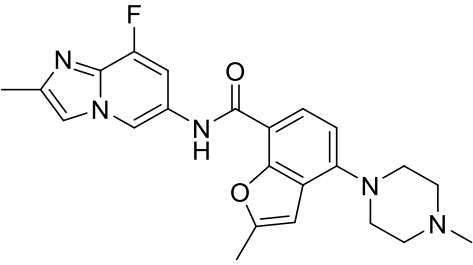
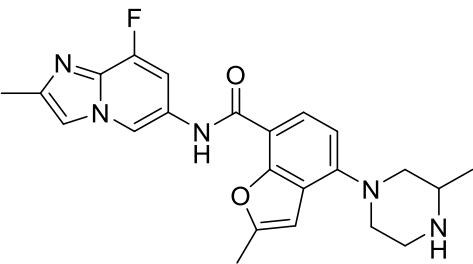
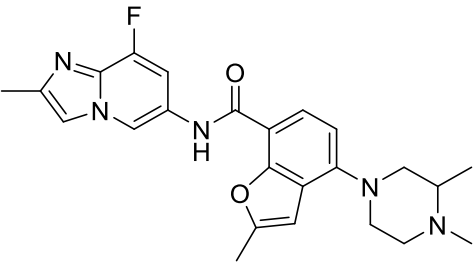
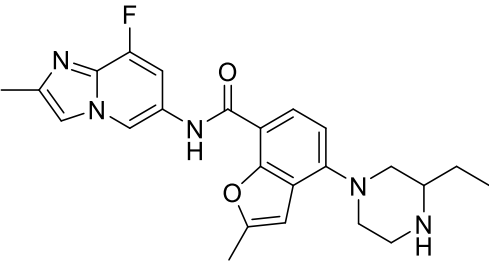
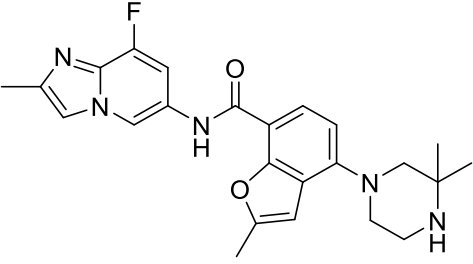
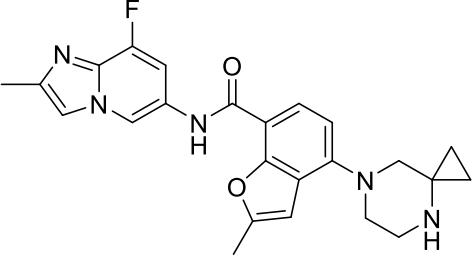
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona de un compuesto de la Tabla 1, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables.

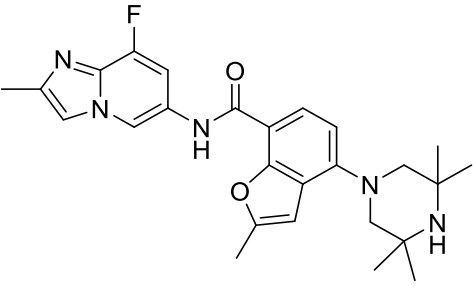
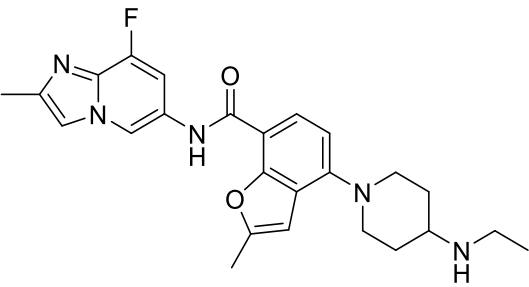
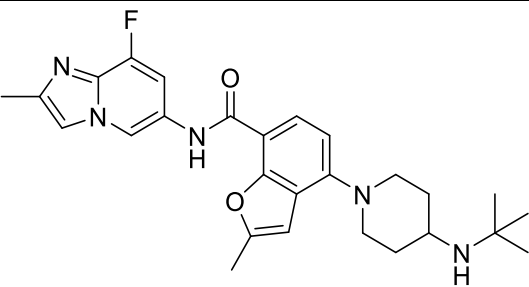
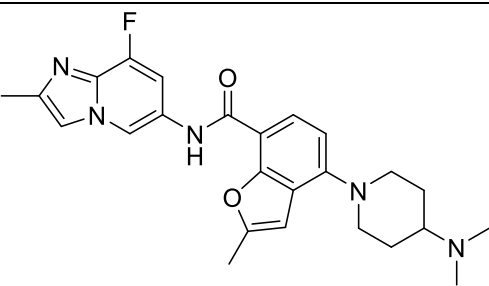
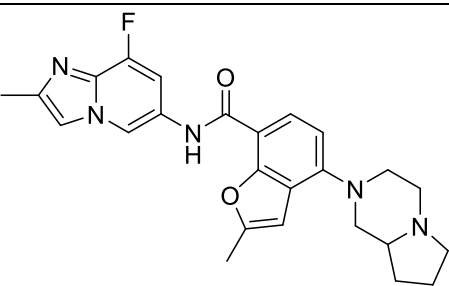
Tabla 1: Compuestos ejemplares de la fórmula (I)

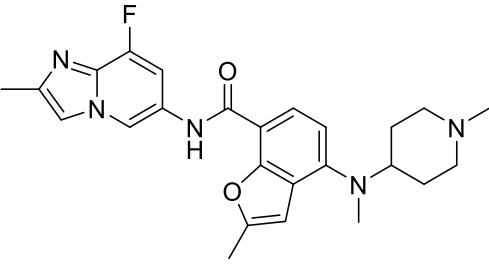
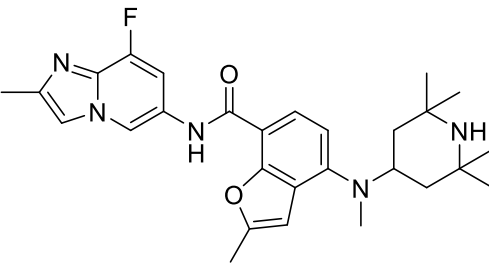
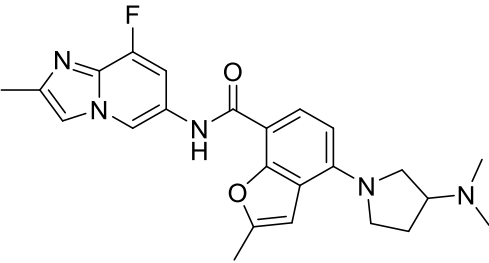
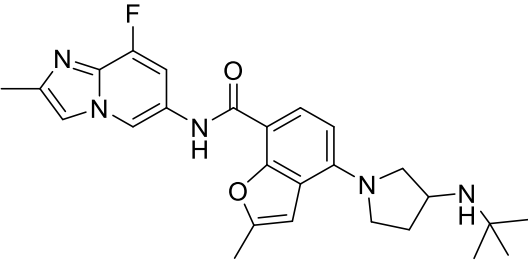
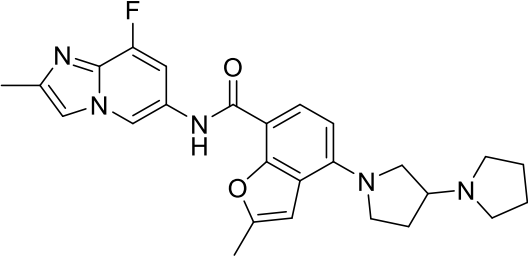
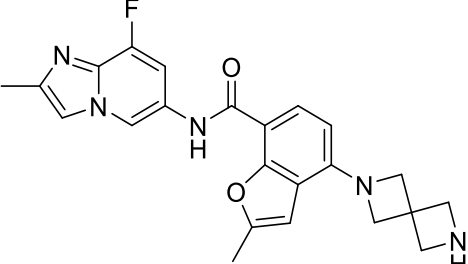
Compuesto n.º	Estructura
118	
119	

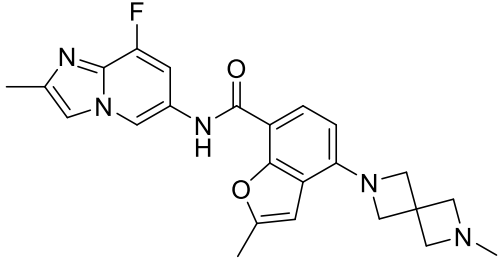
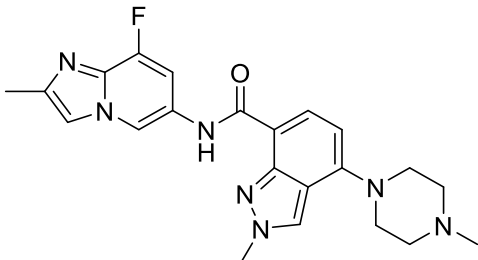
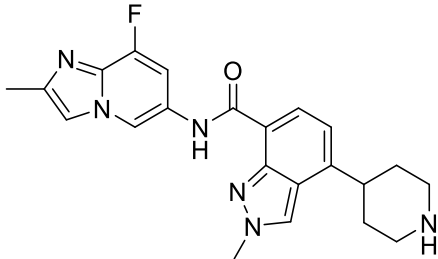
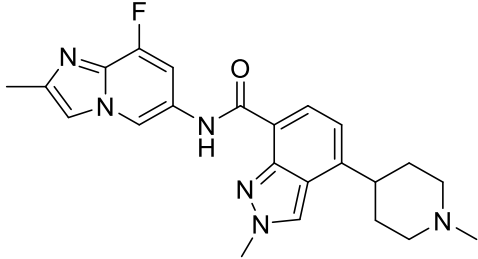
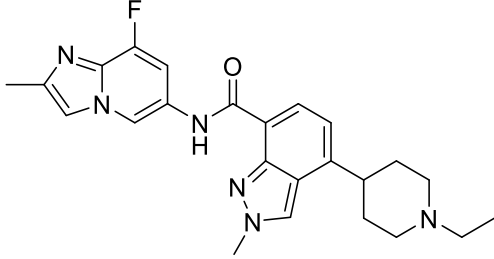
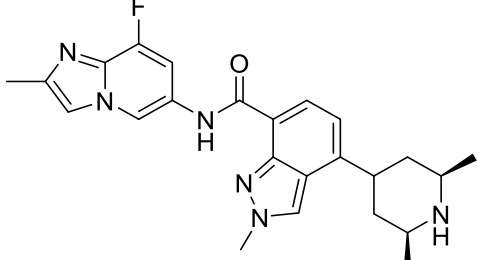
140	
141	
142	
143	
145	
146	

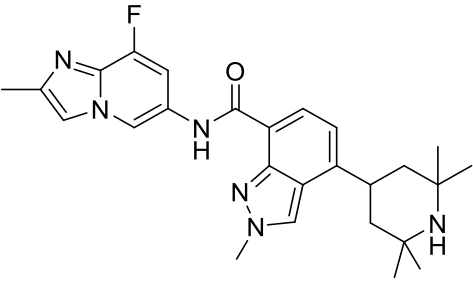
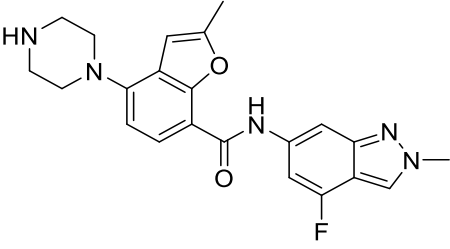
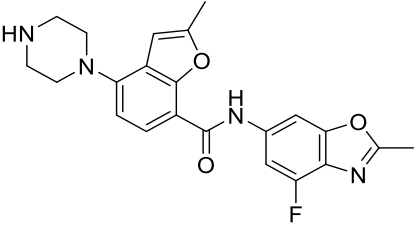
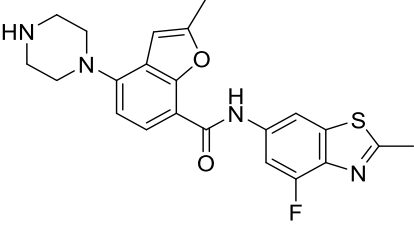
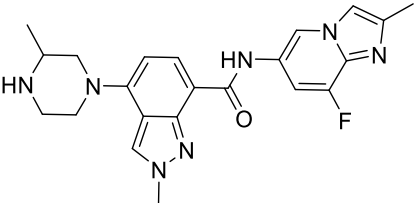
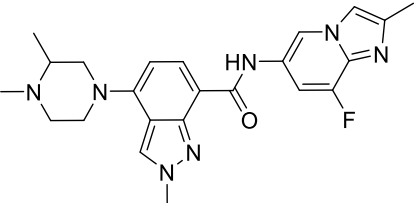
147	
148	
149	
150	
187	
188	

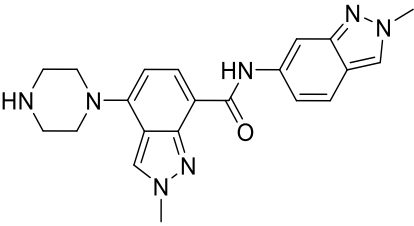
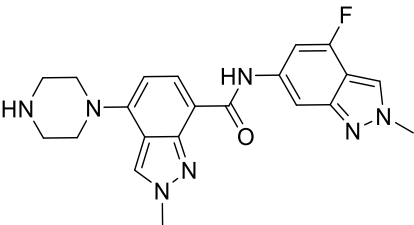
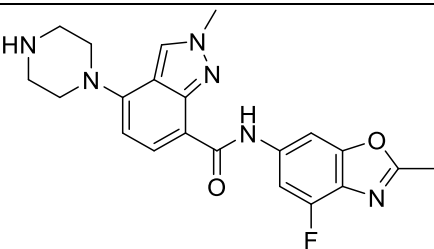
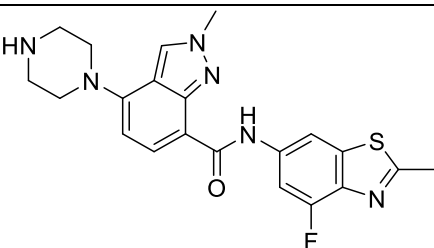
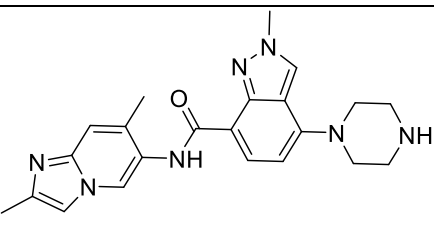
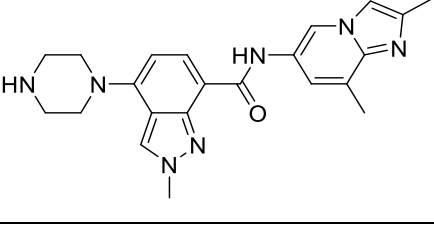
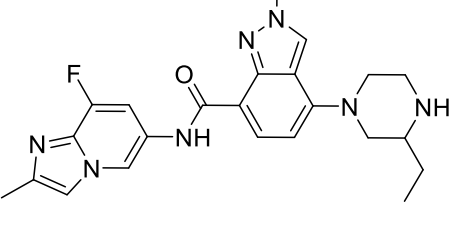
189	
190	
191	
192	
193	
194	

195	
196	
197	
198	
199	

200	
201	
202	
203	
204	
205	

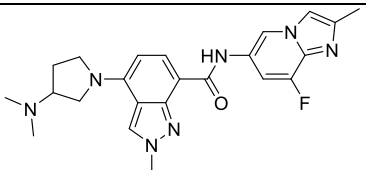
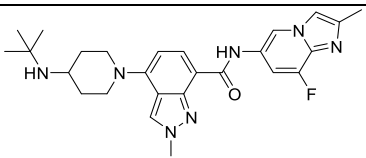
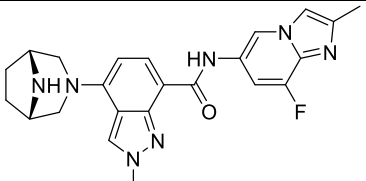
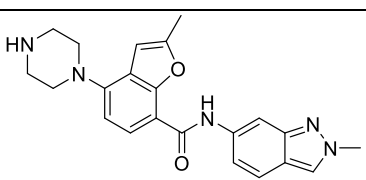
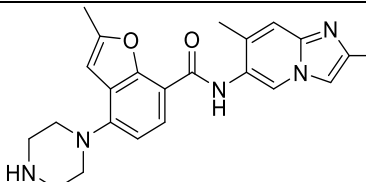
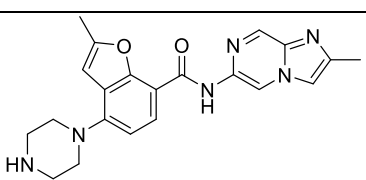
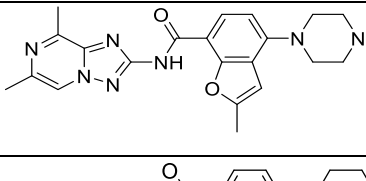
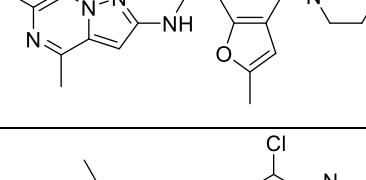
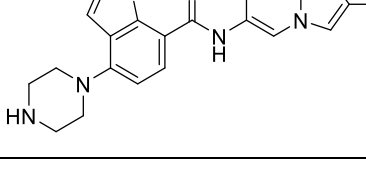
206	
207	
208	
209	
210	
211	

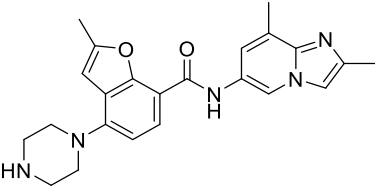
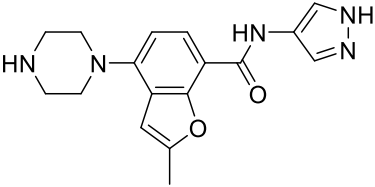
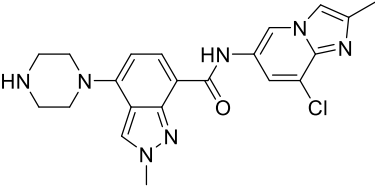
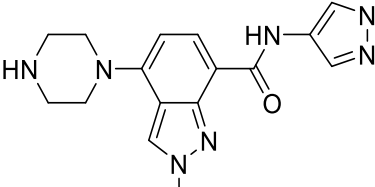
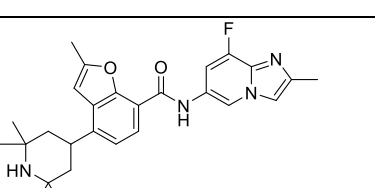
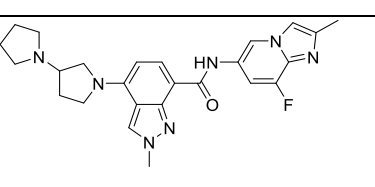
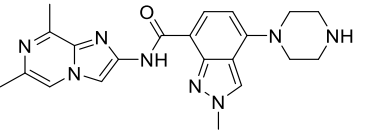
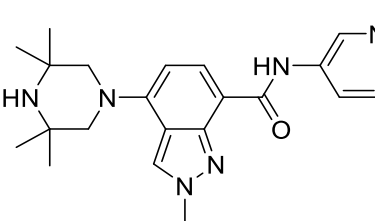
212	
217	
218	
219	
228	
229	

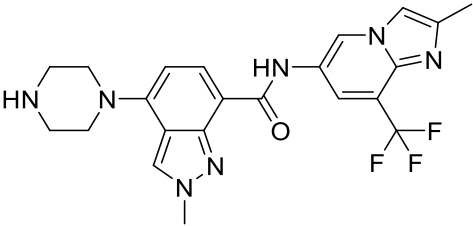
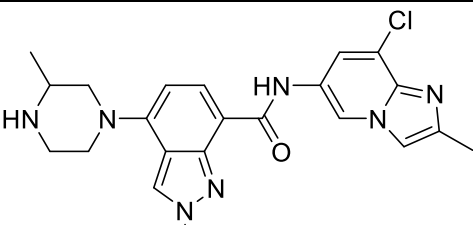
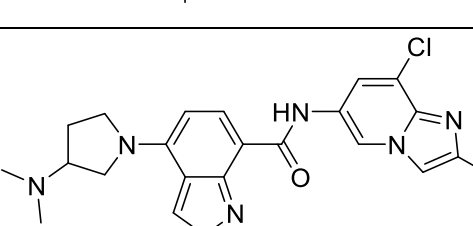
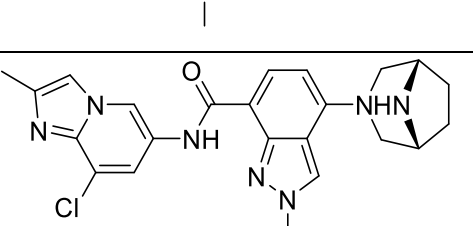
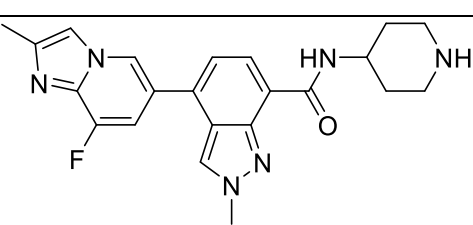
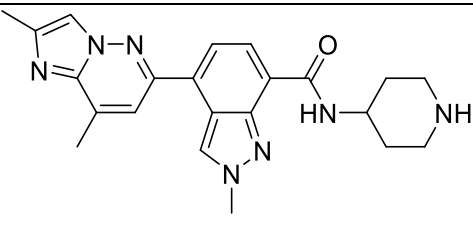
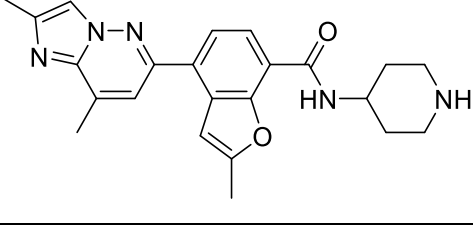
230	
231	
234	
235	
237	
238	
239	

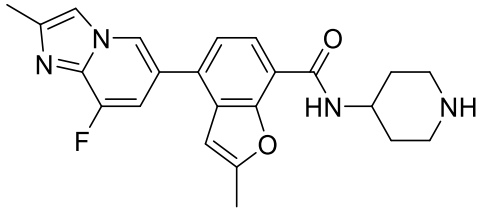
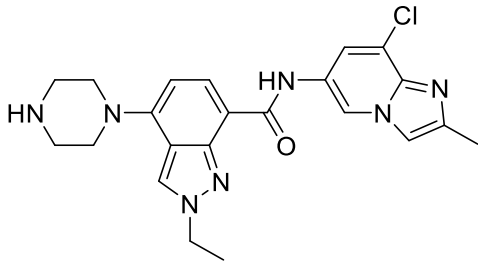
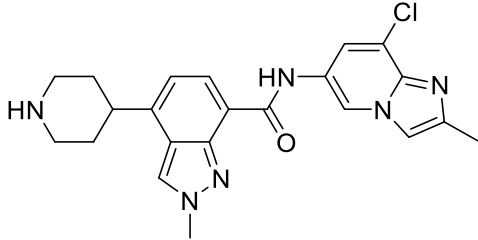
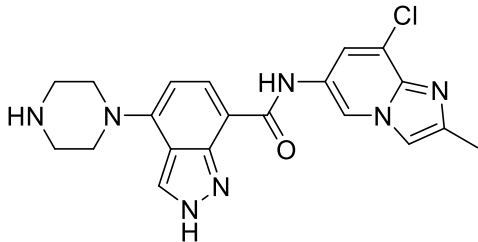
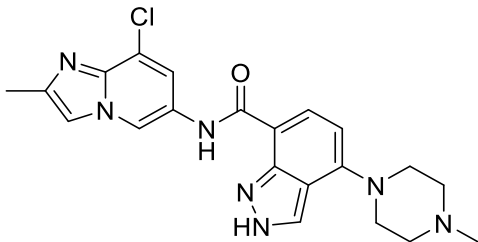
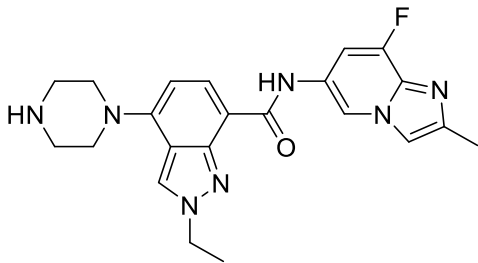
240	
241	
242	
243	
244	
245	
246	
247	

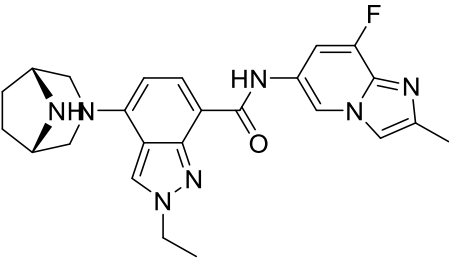
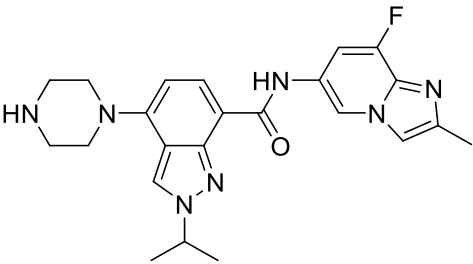
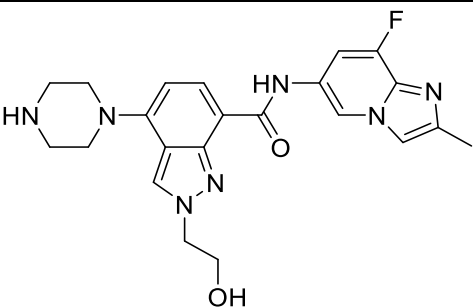
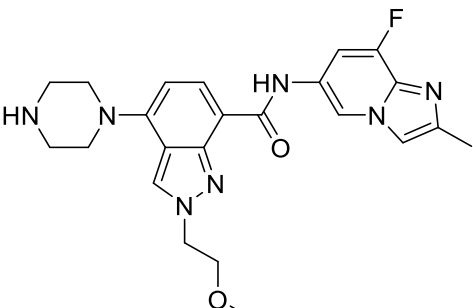
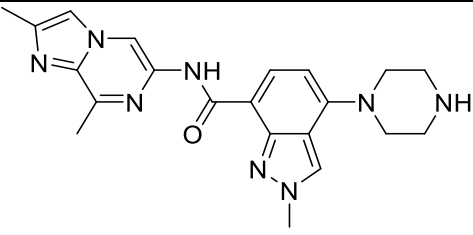
249	
250	
251	
252	
253	
255	
256	
257	

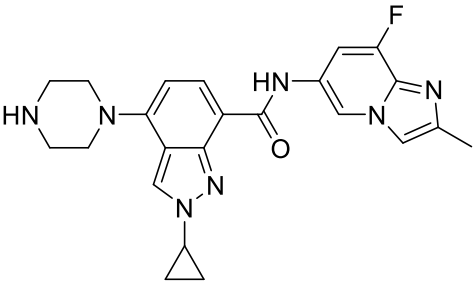
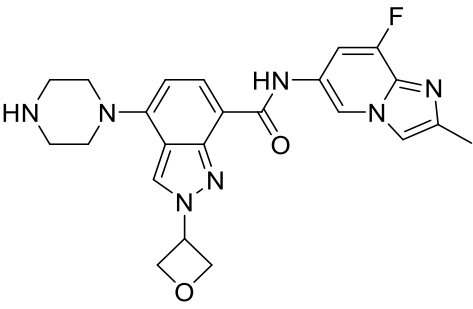
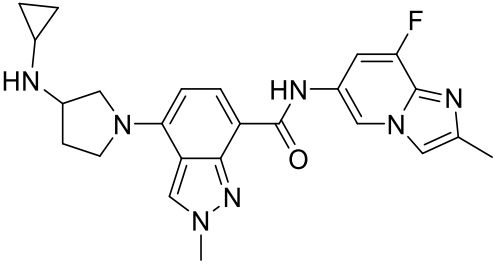
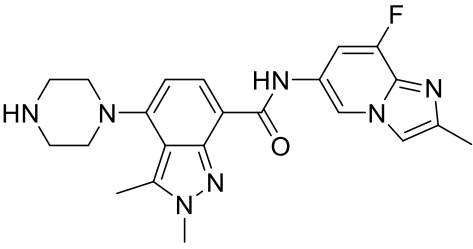
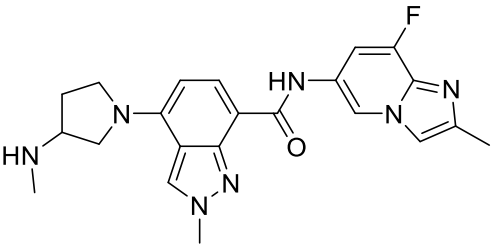
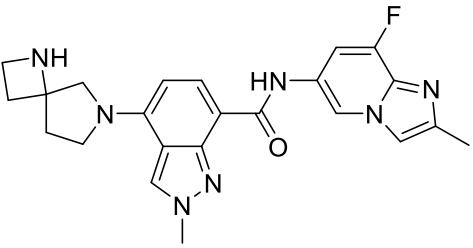
258	
259	
260	
261	
262	
263	
264	
265	
266	

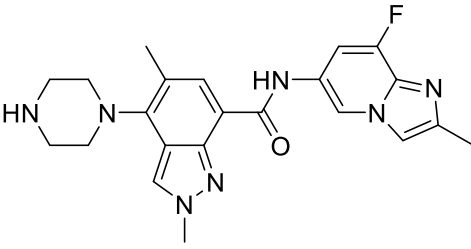
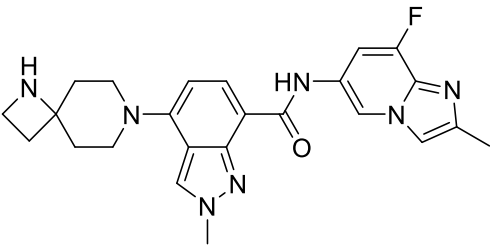
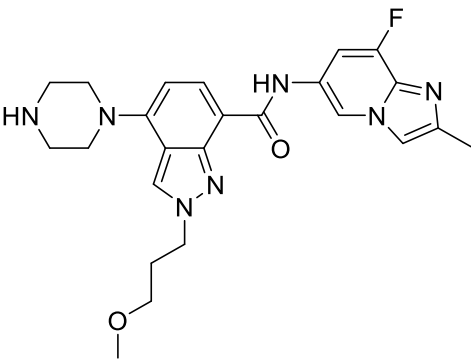
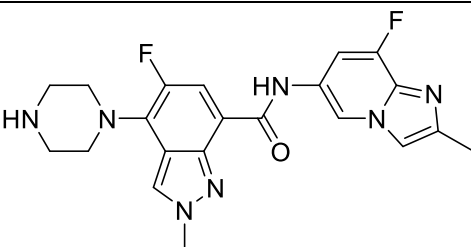
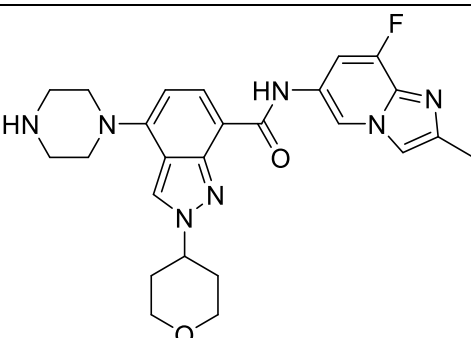
267	
268	
269	
270	
271	
272	
273	
274	

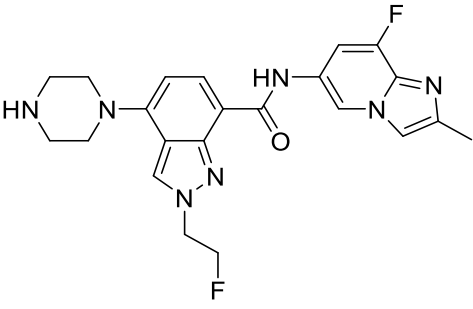
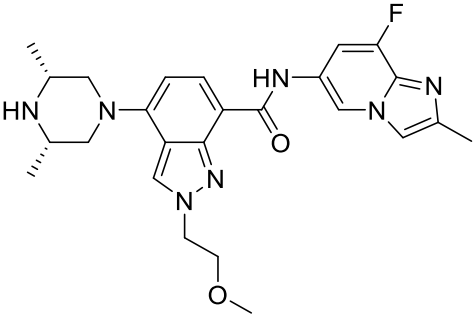
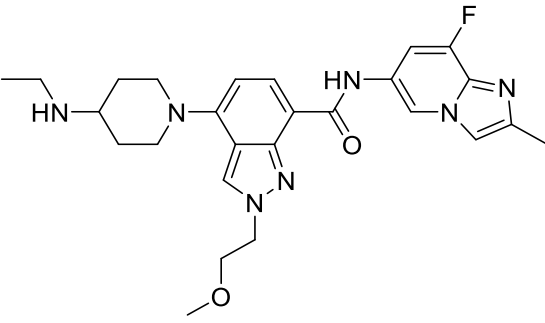
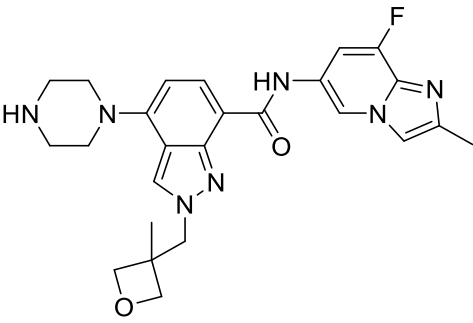
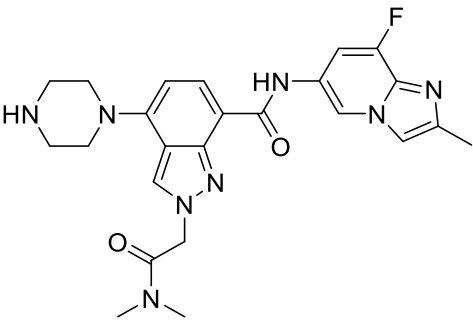
275	
277	
278	
279	
280	
281	
282	

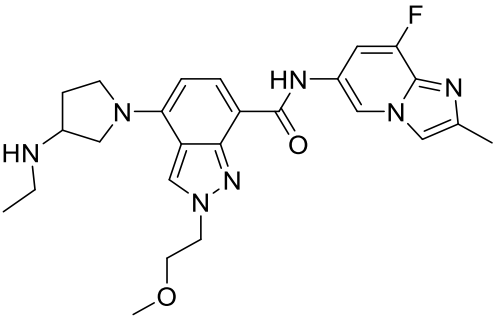
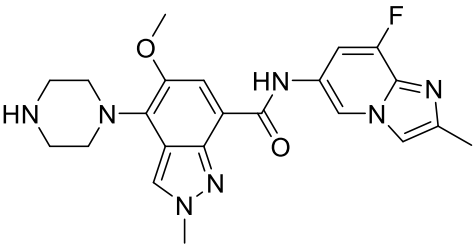
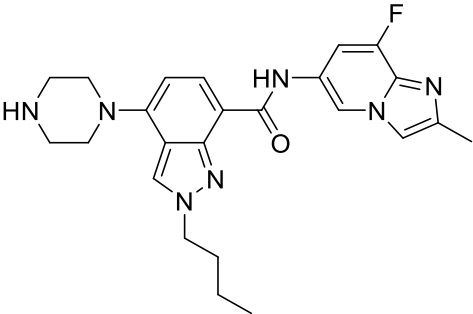
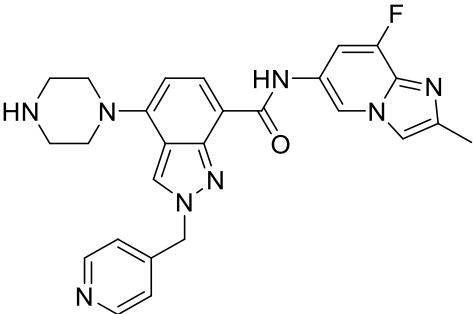
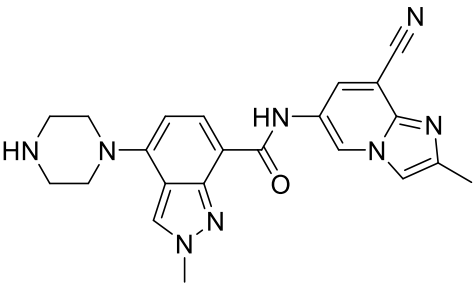
283	
284	
285	
286	
287	
288	

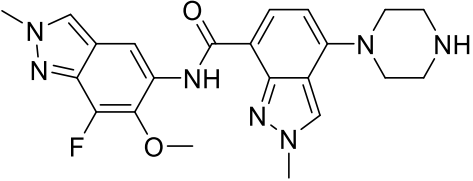
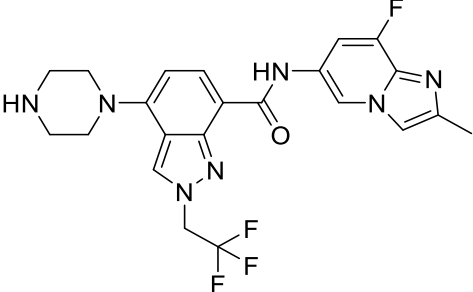
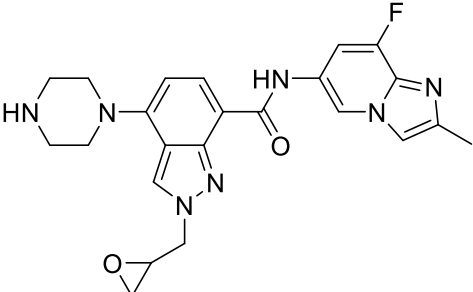
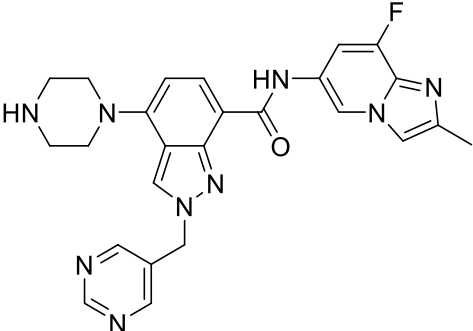
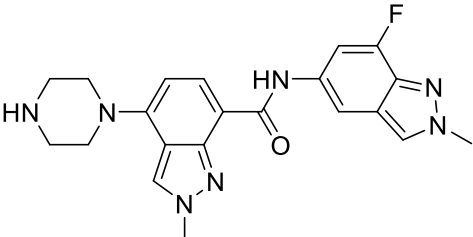
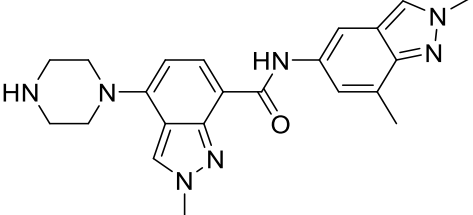
289	
290	
291	
292	
293	

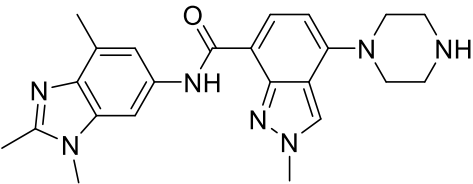
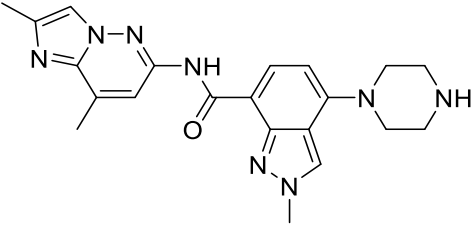
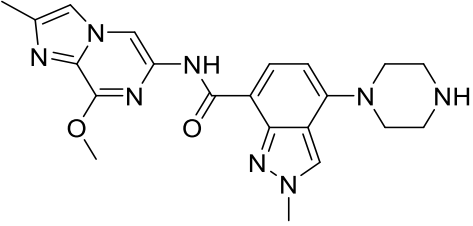
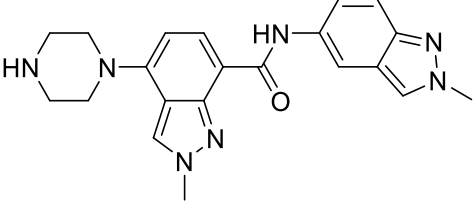
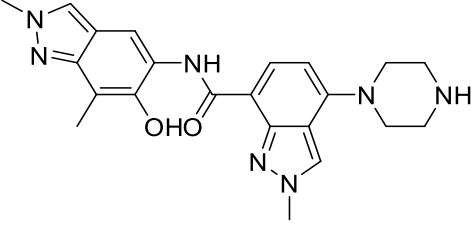
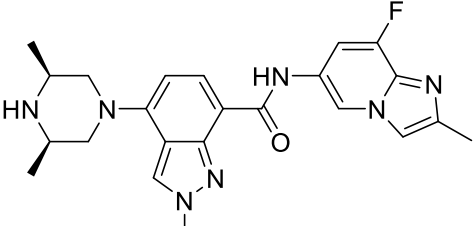
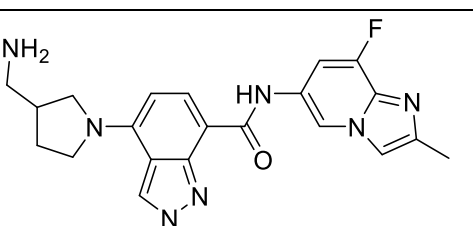
294	
295	
296	
297	
298	
299	

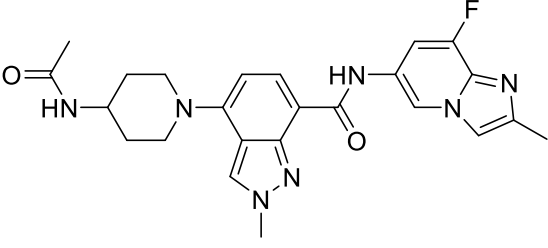
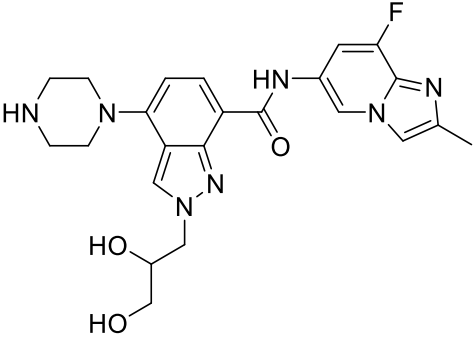
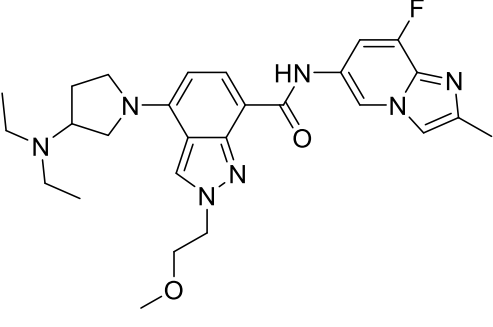
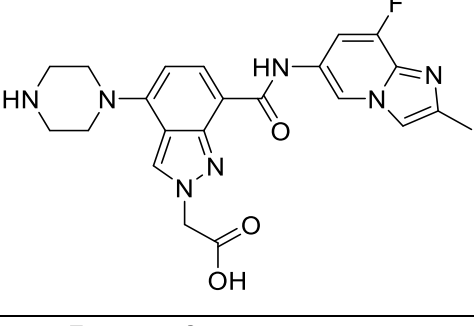
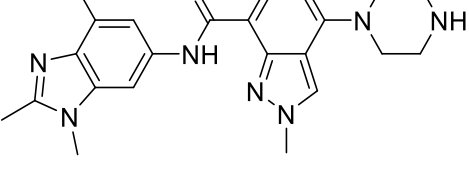
300	
301	
302	
303	
304	

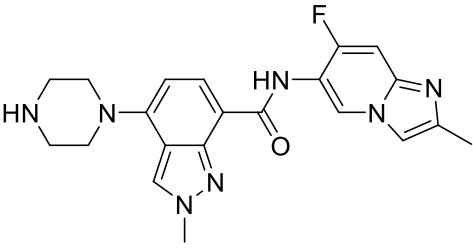
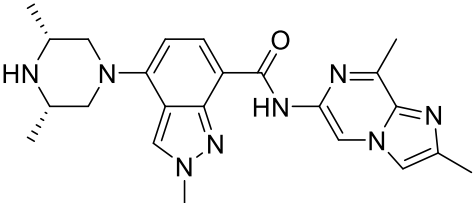
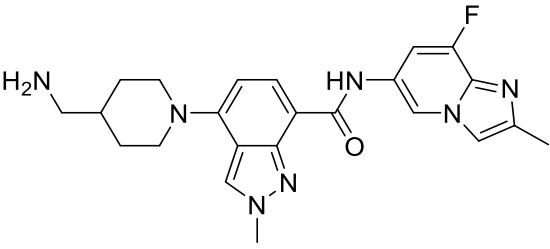
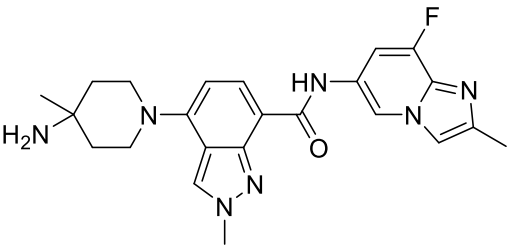
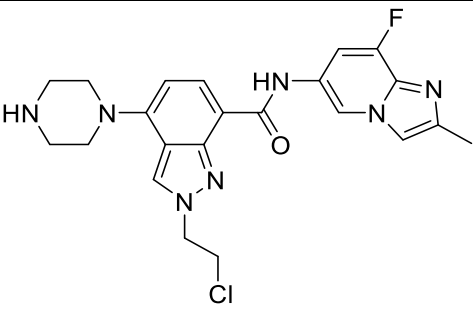
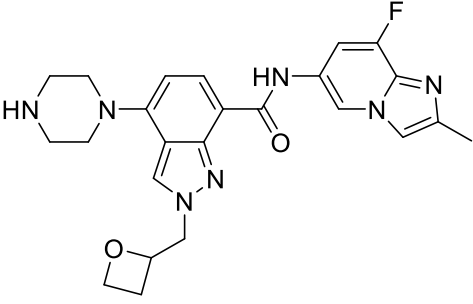
305	
306	
307	
308	
309	

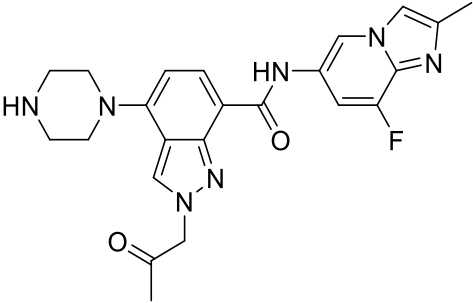
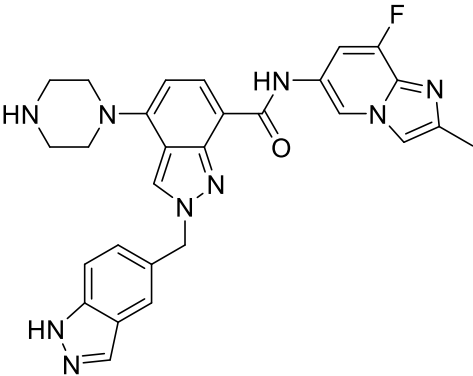
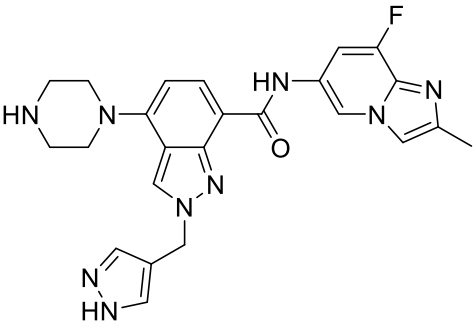
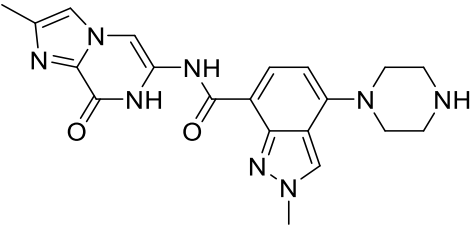
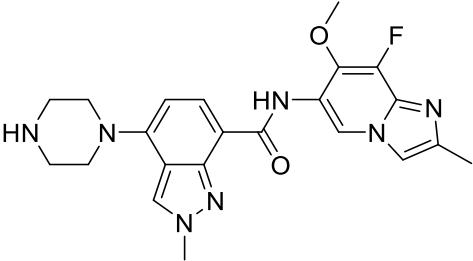
310	
311	
312	
313	
314	

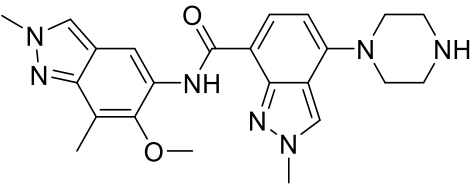
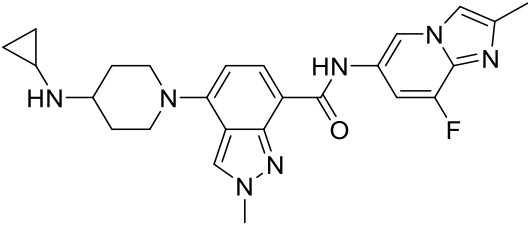
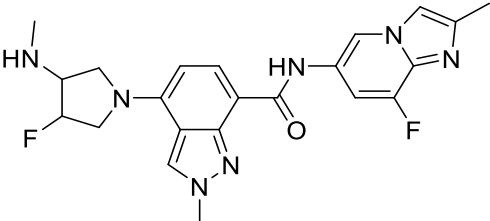
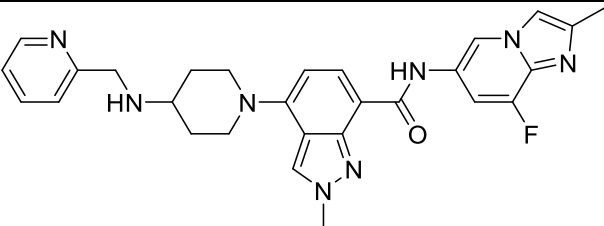
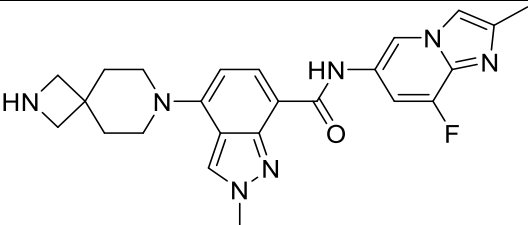
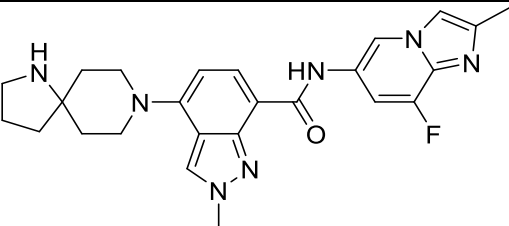
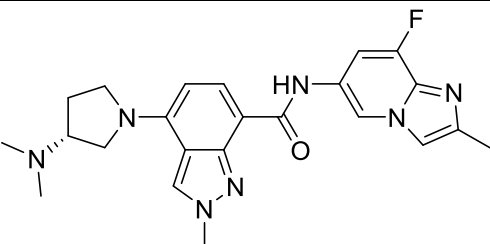
315	
316	
317	
318	
319	
320	

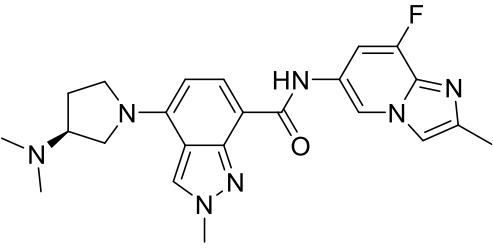
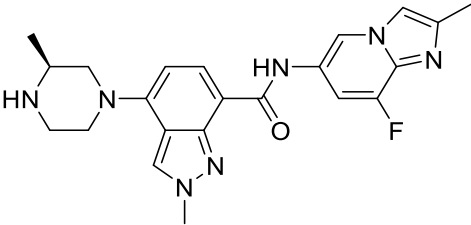
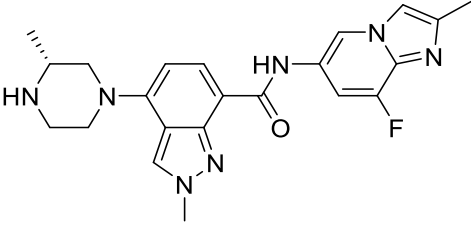
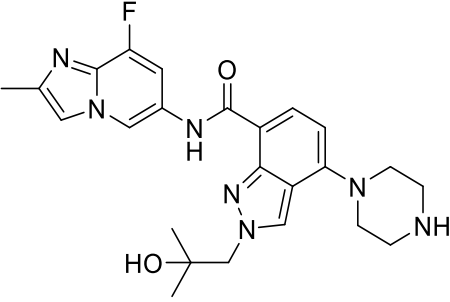
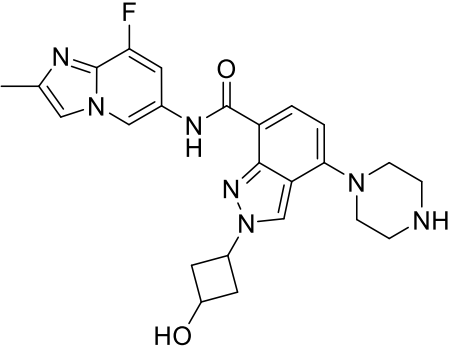
321	
322	
323	
324	
325	
326	
327	

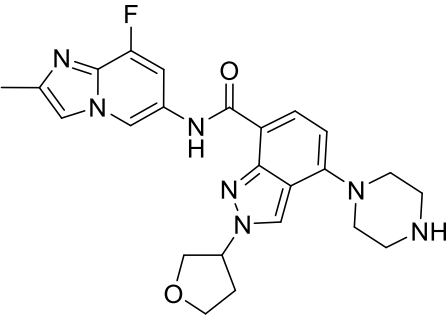
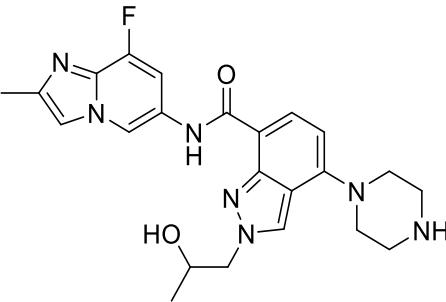
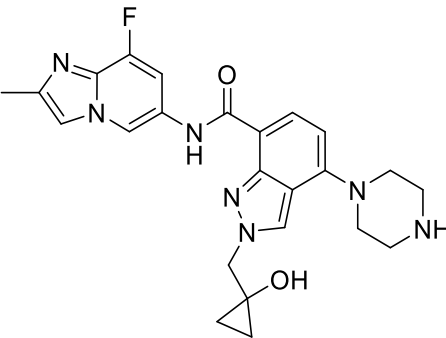
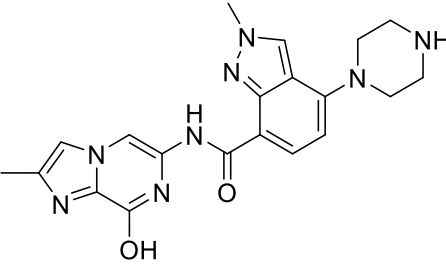
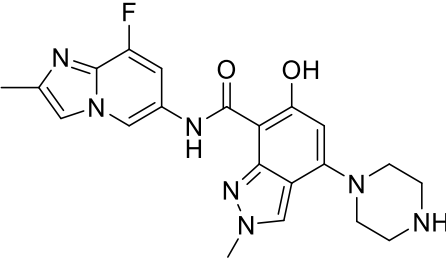
328	
329	
330	
331	
332	

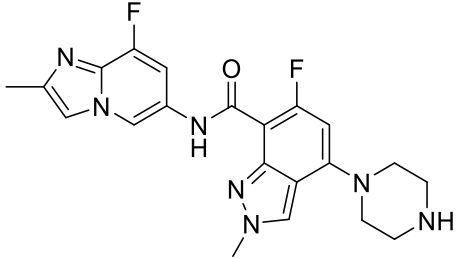
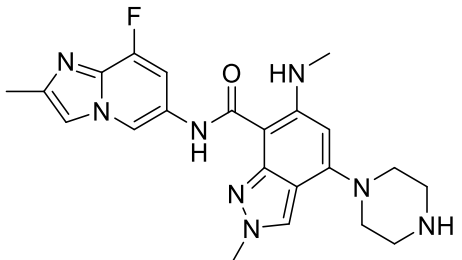
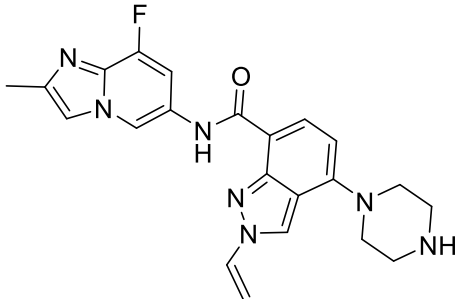
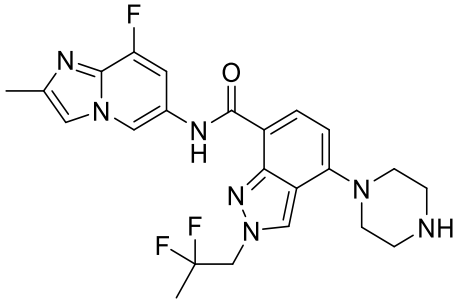
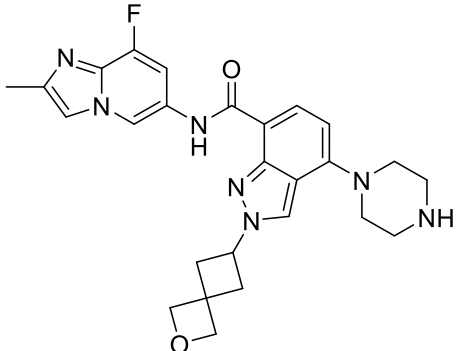
333	
334	
335	
336	
337	
338	

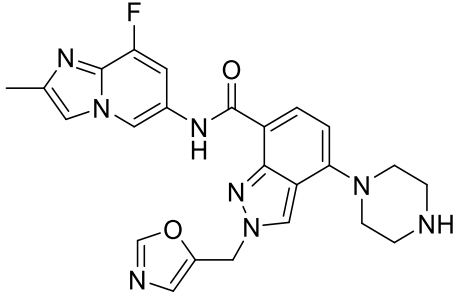
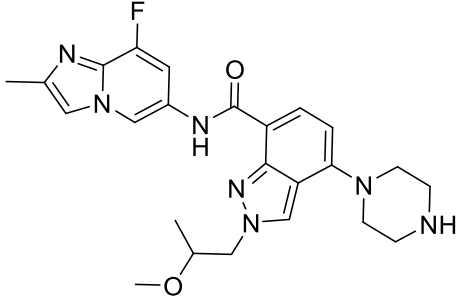
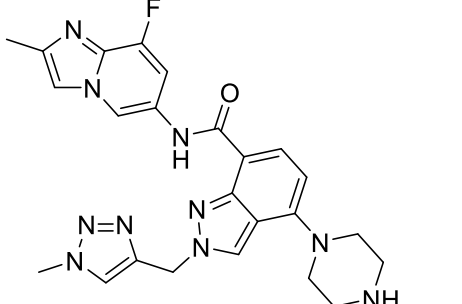
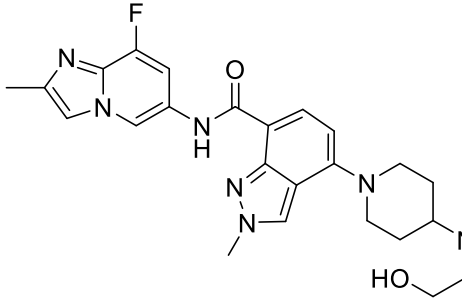
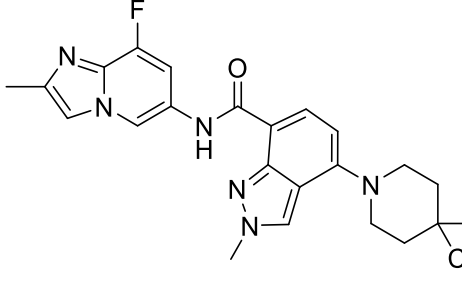
339	
340	
341	
342	
343	

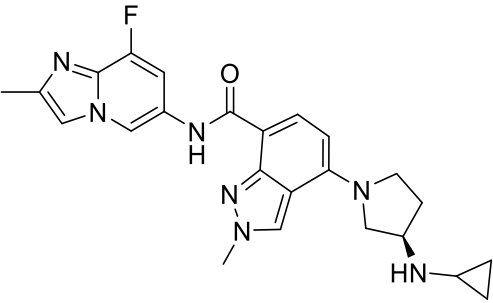
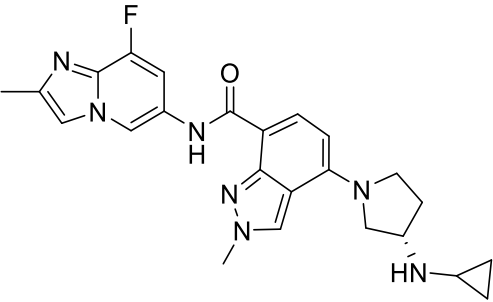
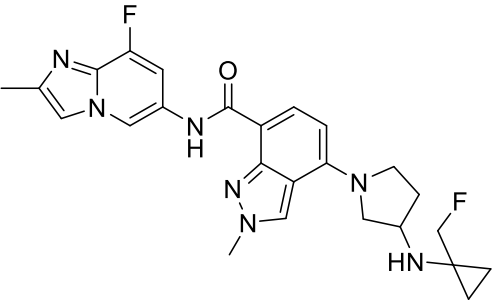
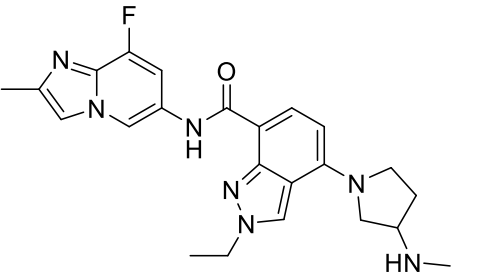
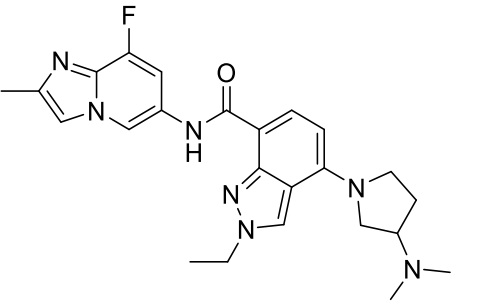
344	
345	
346	
347	
348	
349	
350	

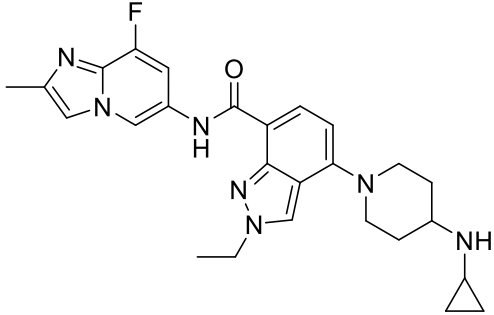
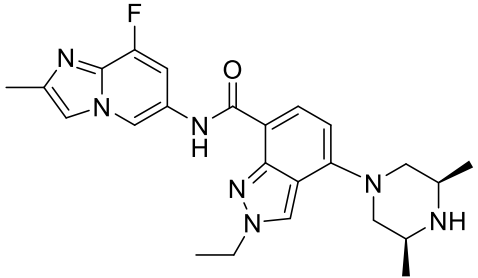
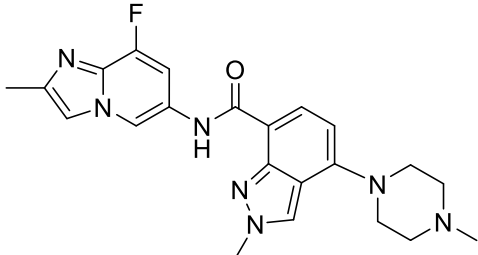
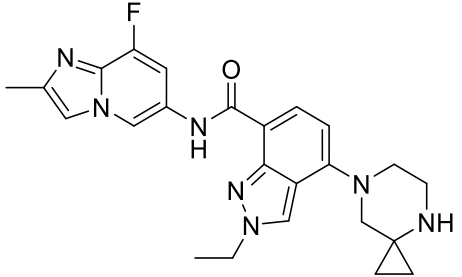
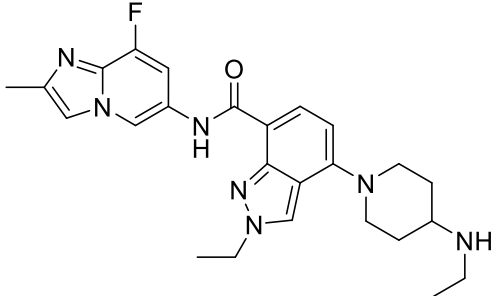
351	
352	
353	
354	
355	

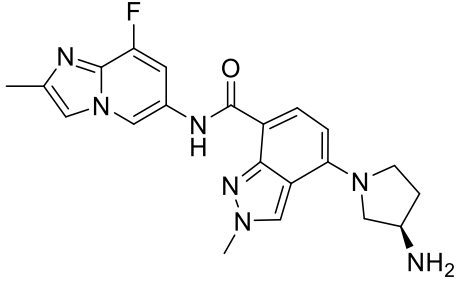
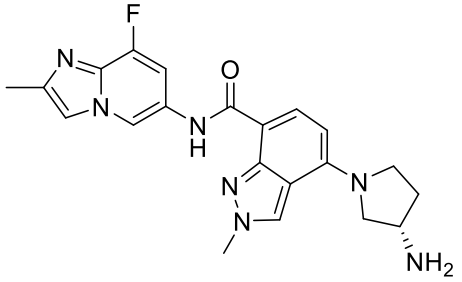
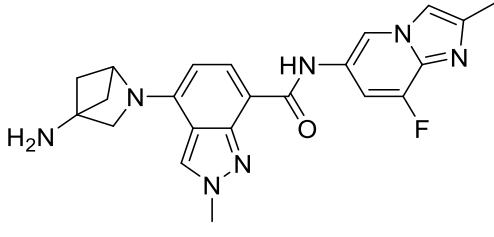
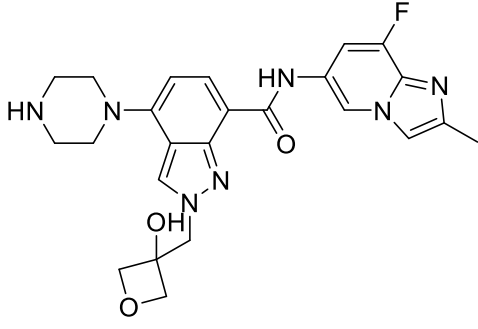
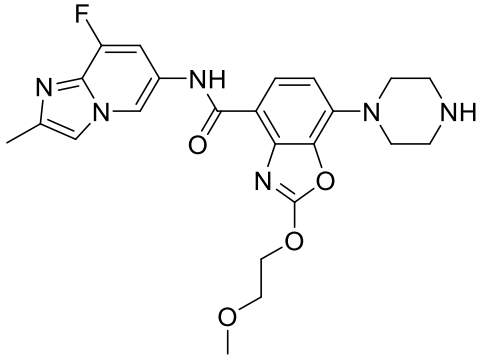
356	
357	
358	
359	
360	

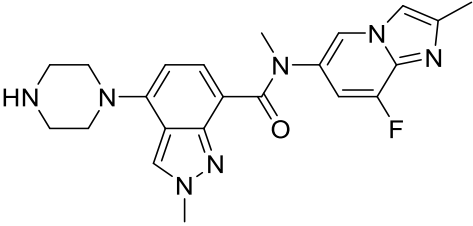
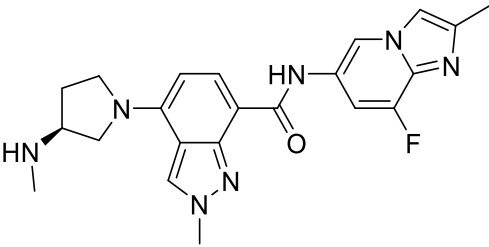
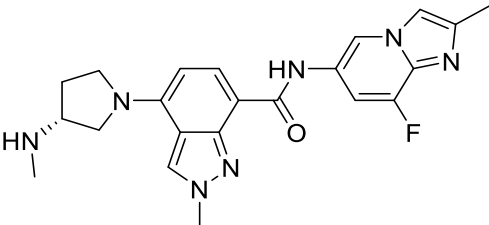
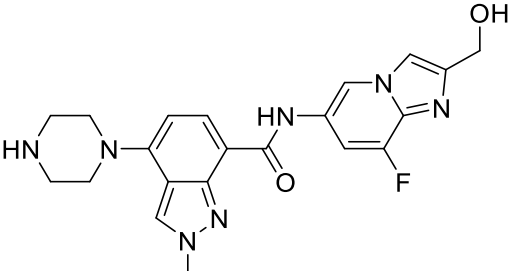
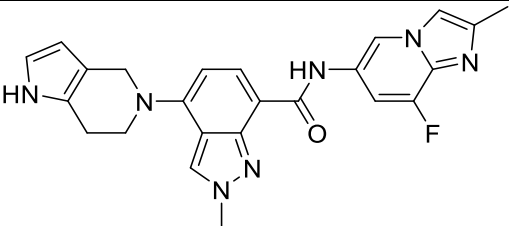
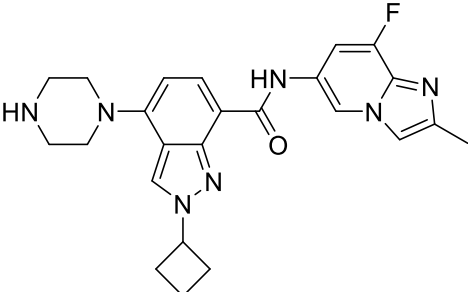
361	
362	
363	
364	
365	

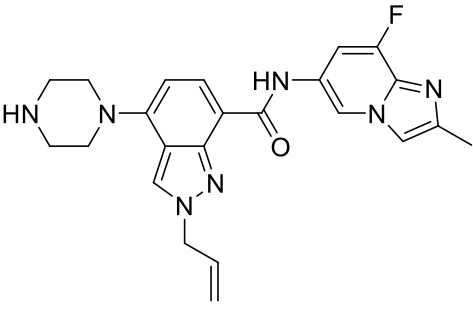
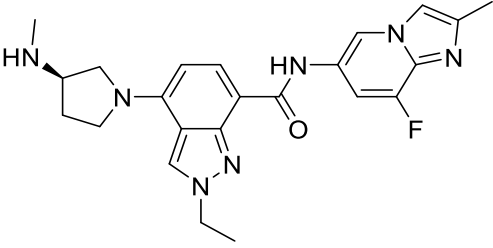
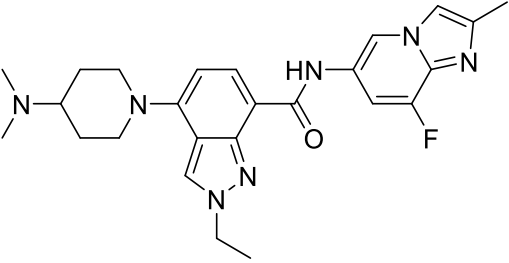
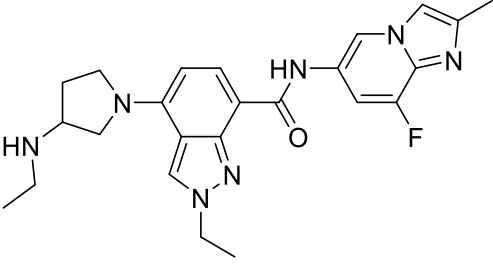
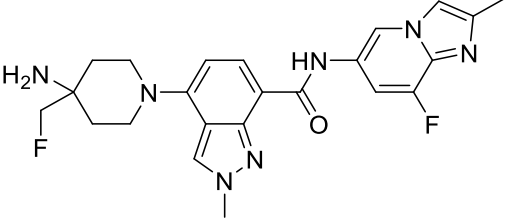
366	
367	
368	
369	
370	

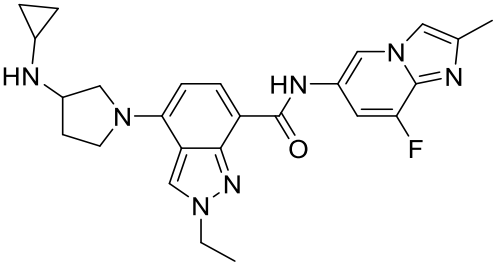
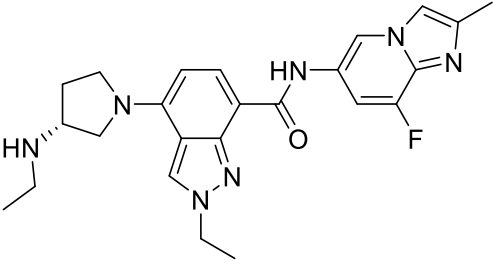
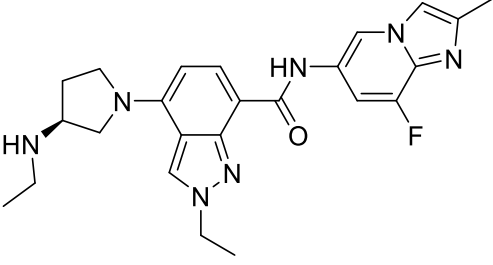
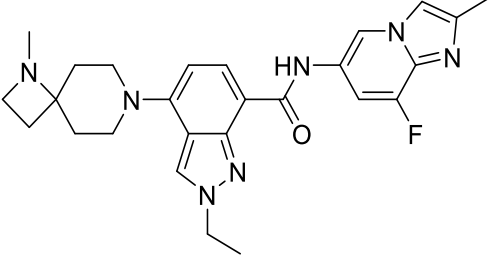
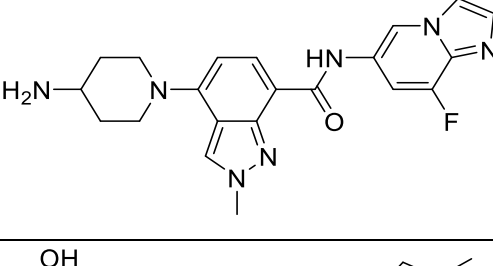
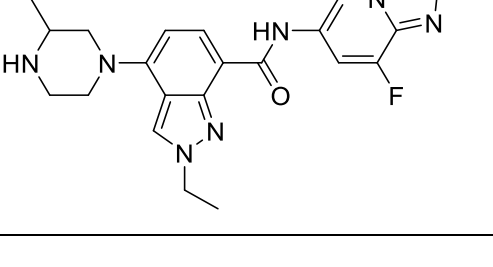
371	
372	
373	
374	
375	

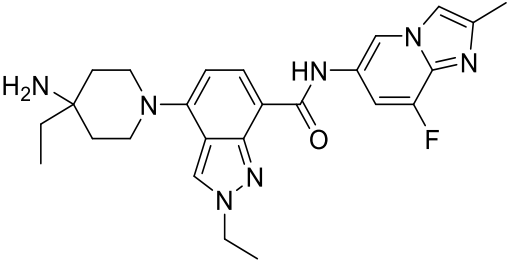
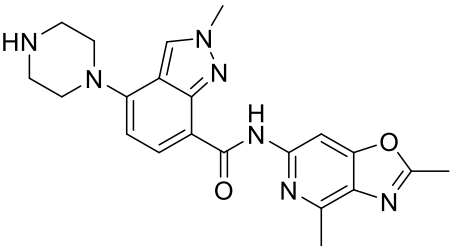
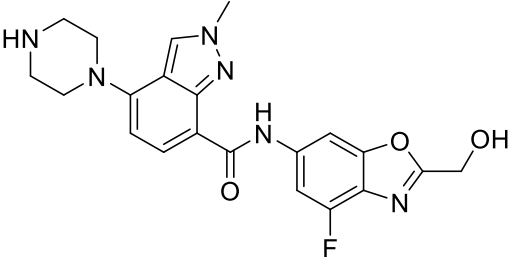
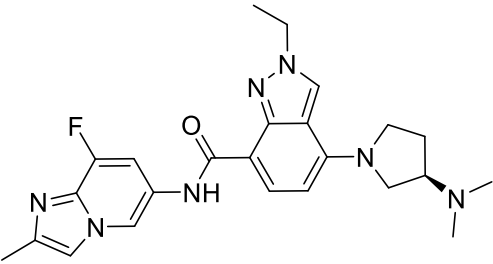
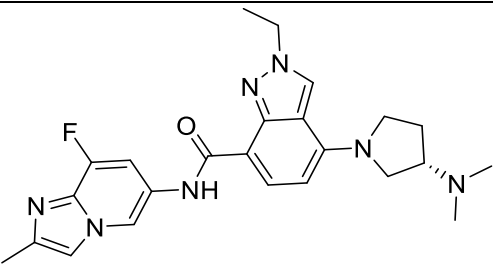
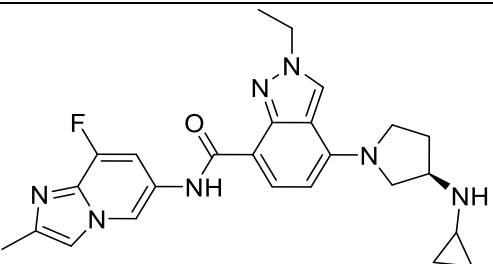
376	
377	
378	
379	
380	

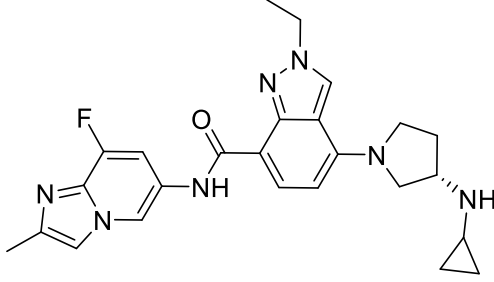
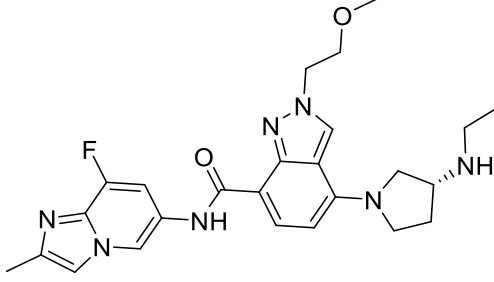
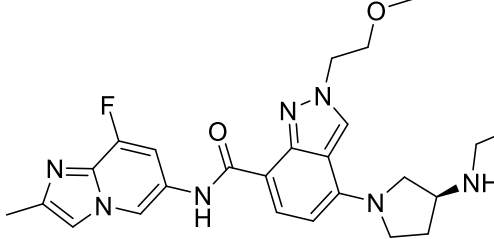
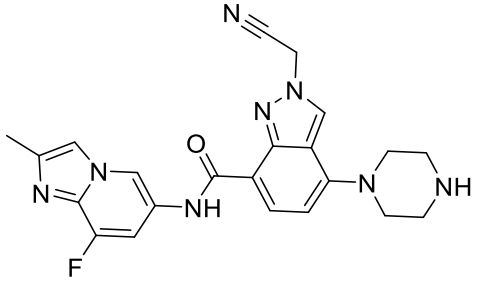
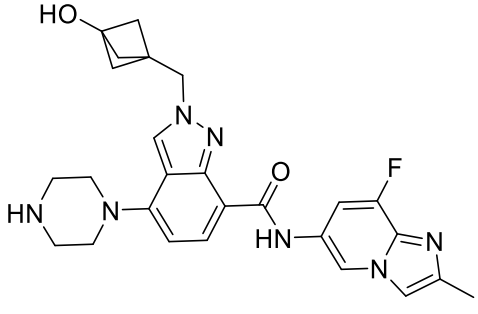
381	
382	
383	
384	
385	

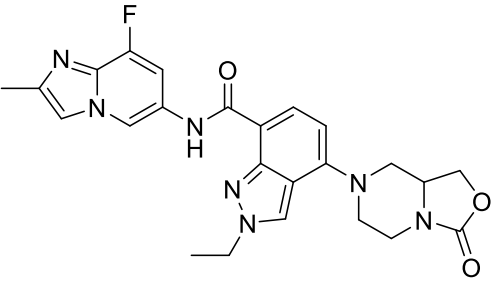
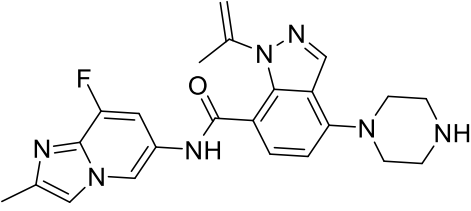
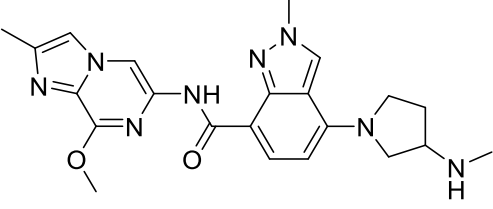
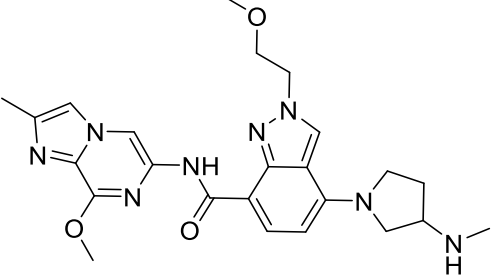
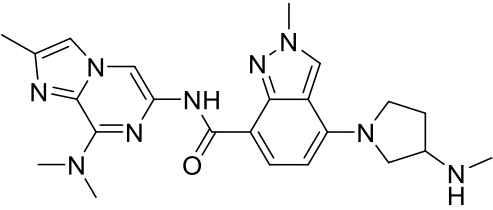
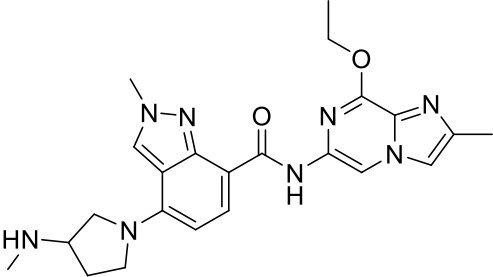
386	
387	
388	
389	
390	
391	

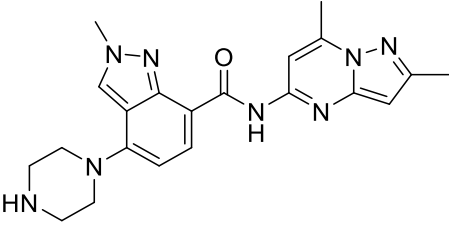
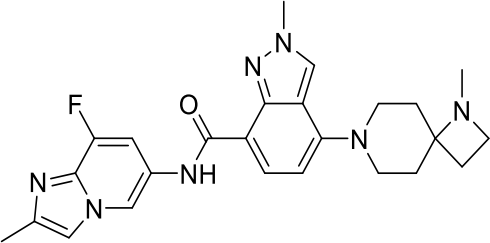
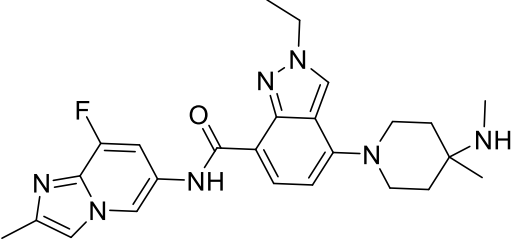
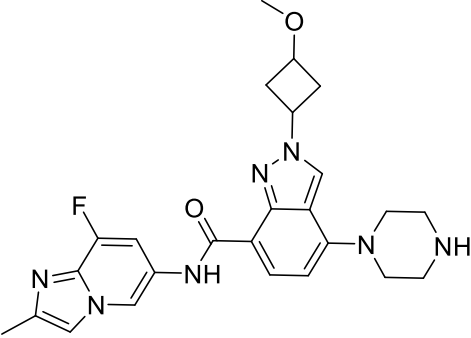
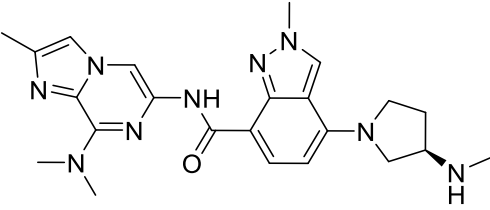
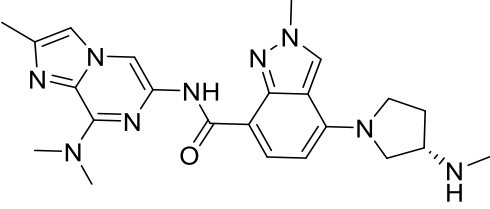
392	
393	
394	
395	
396	
397	

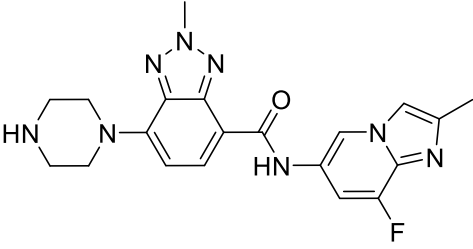
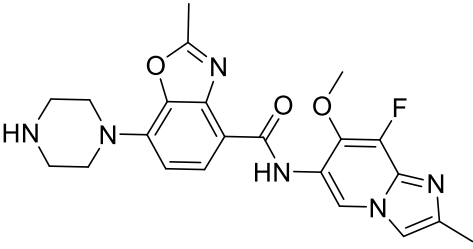
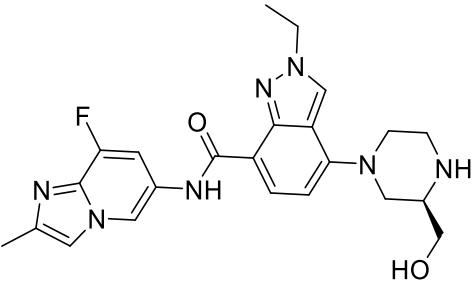
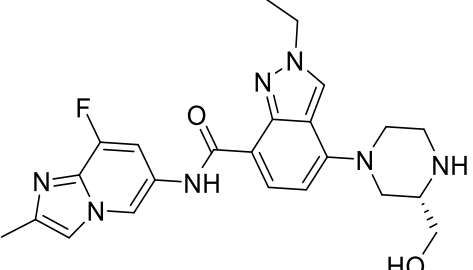
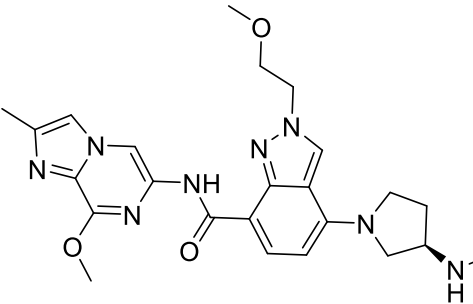
398	
399	
400	
401	
402	
403	

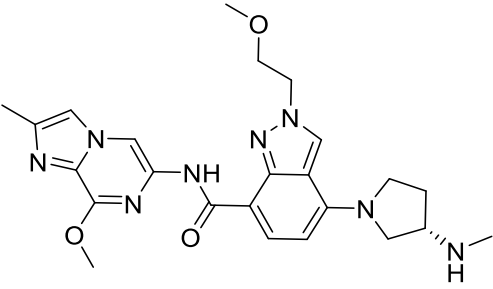
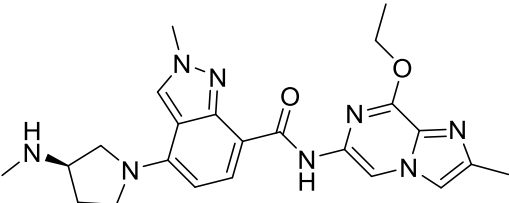
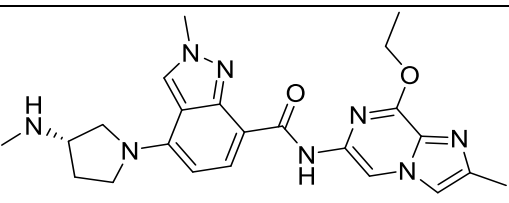
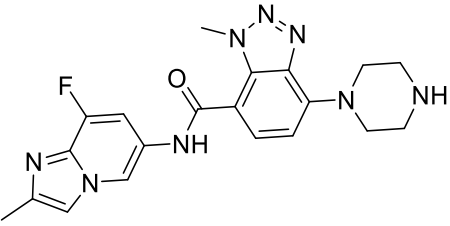
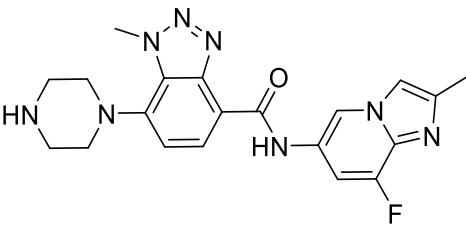
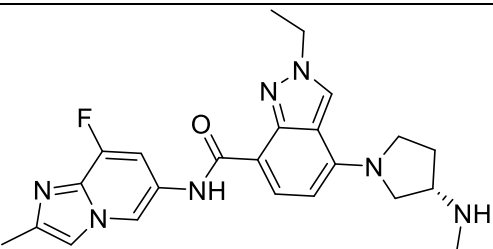
404	
405	
406	
407	
408	
409	

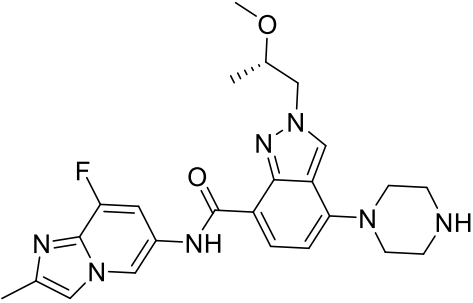
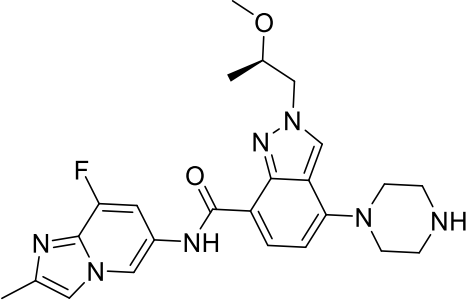
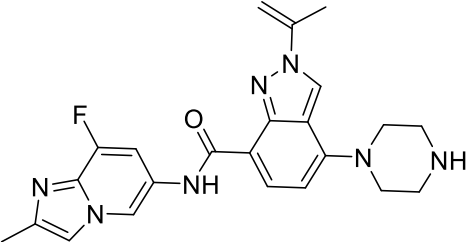
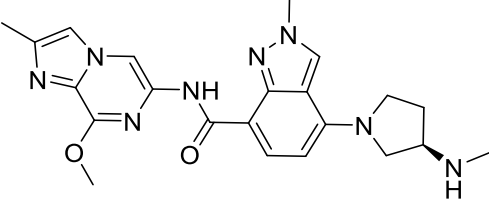
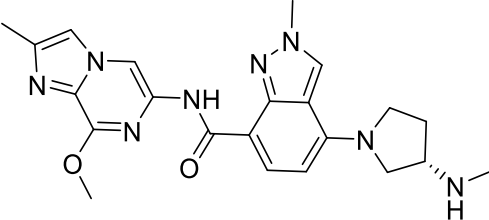
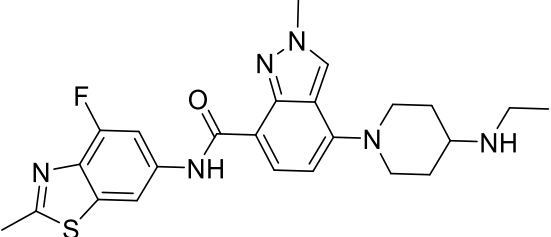
410	
411	
412	
413	
414	

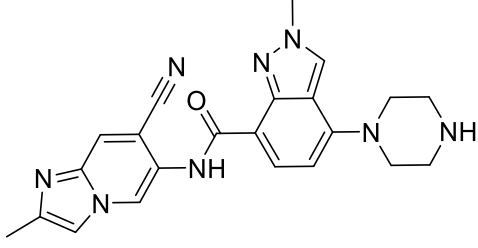
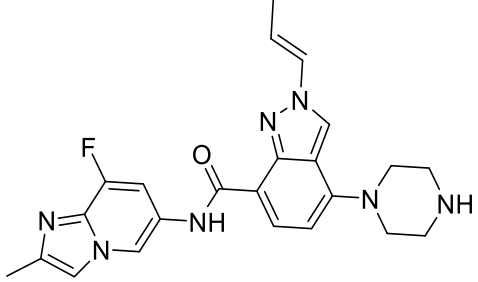
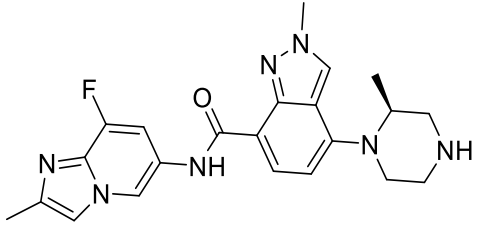
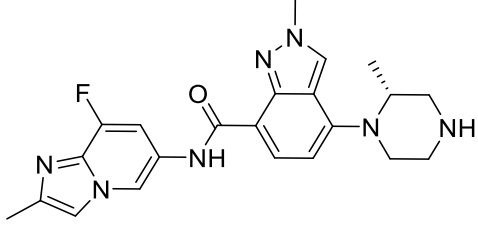
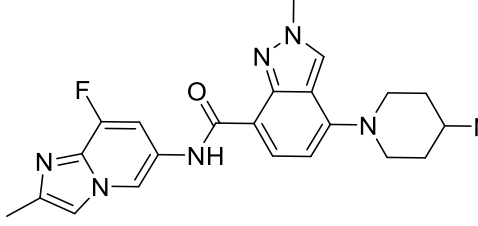
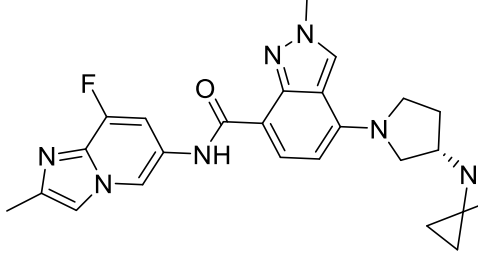
415	
416	
417	
418	
419	
420	

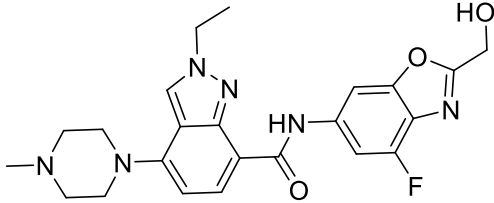
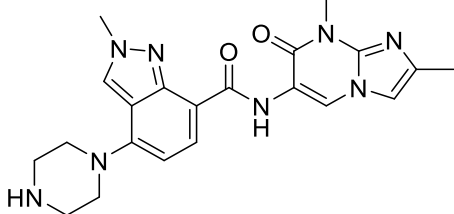
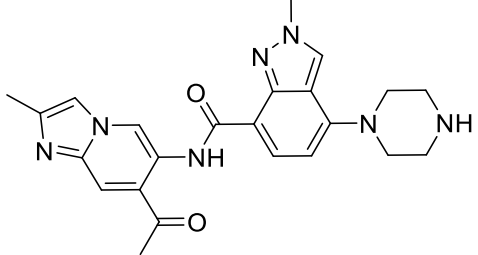
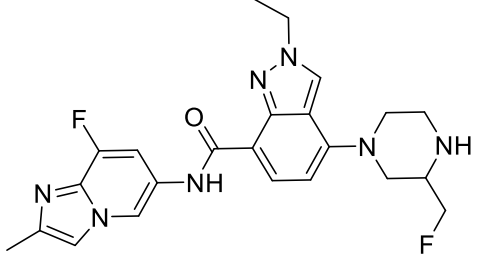
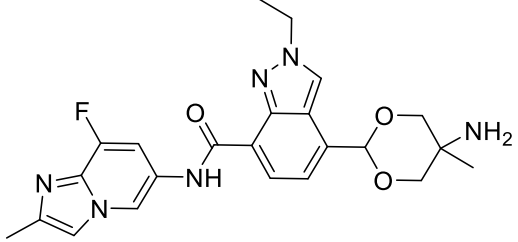
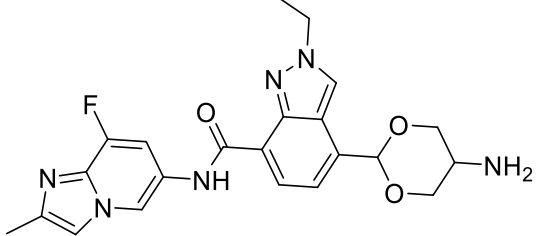
421	
422	
423	
424	
425	
426	

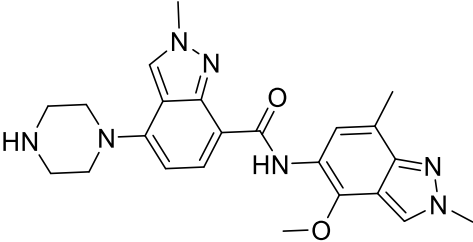
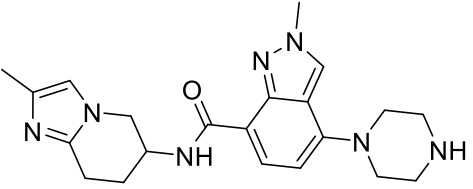
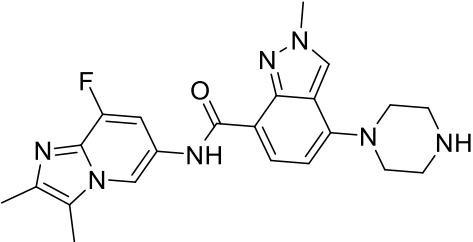
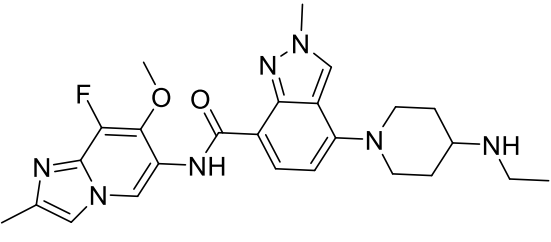
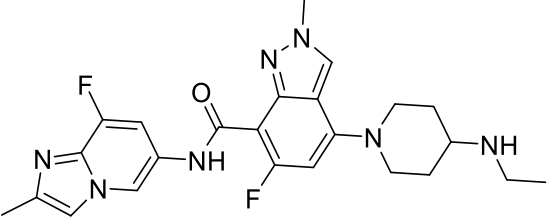
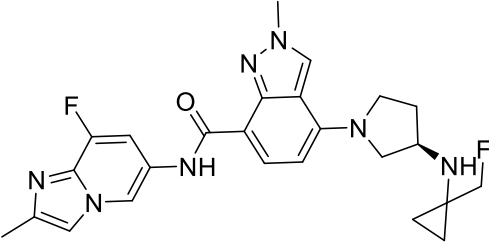
427	
428	
429	
430	
431	

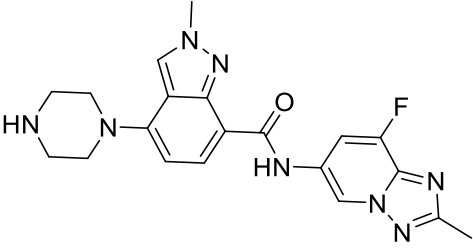
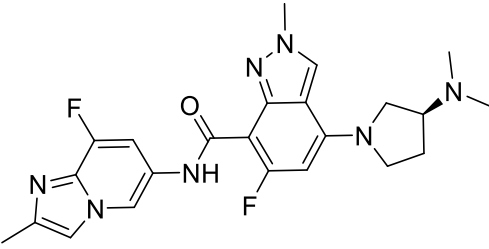
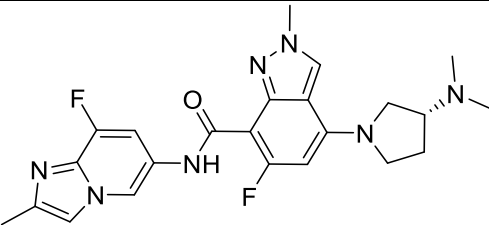
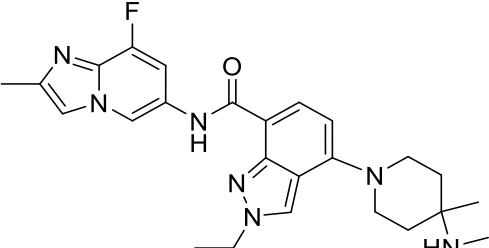
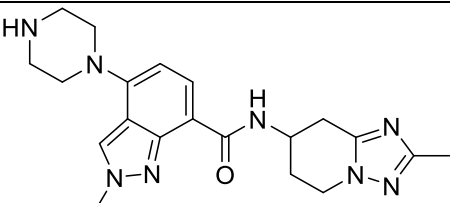
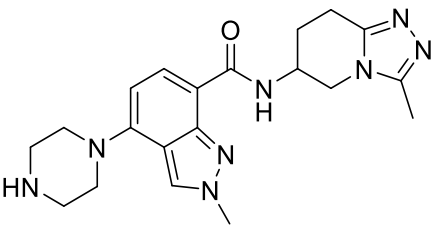
432	
433	
434	
435	
436	
437	

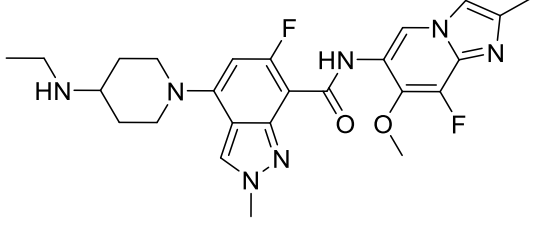
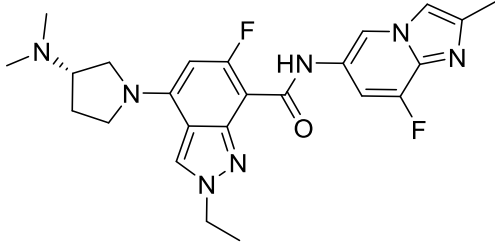
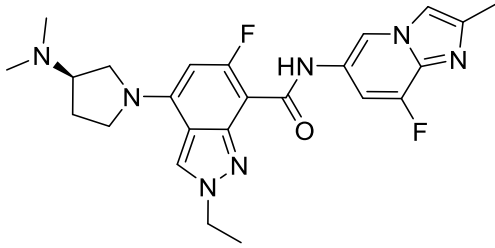
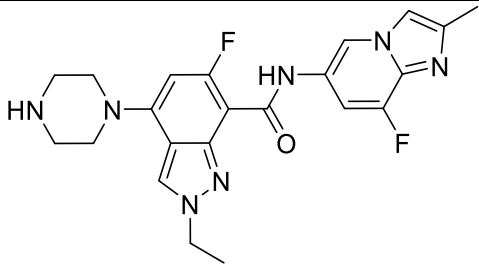
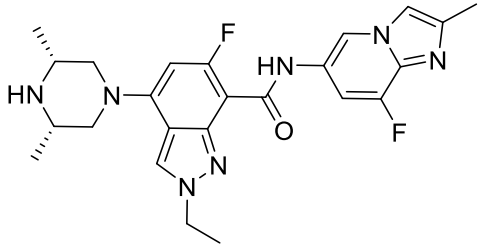
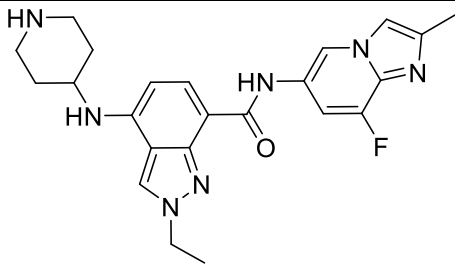
438	
439	
440	
441	
442	
443	

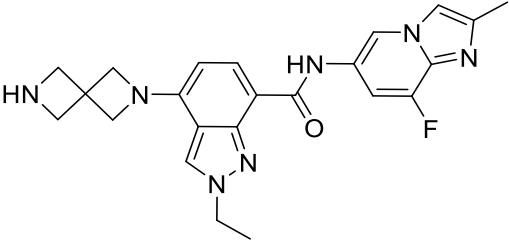
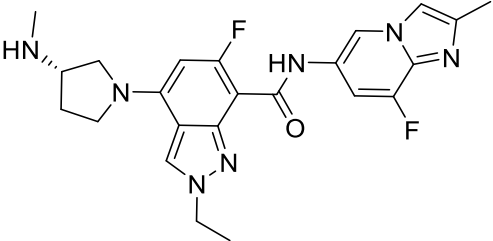
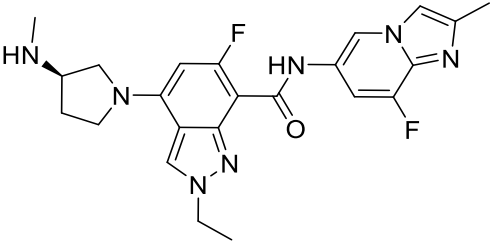
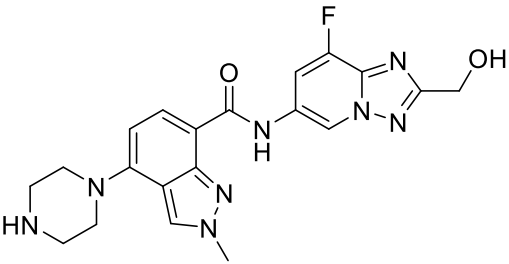
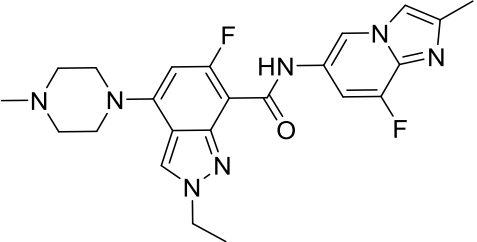
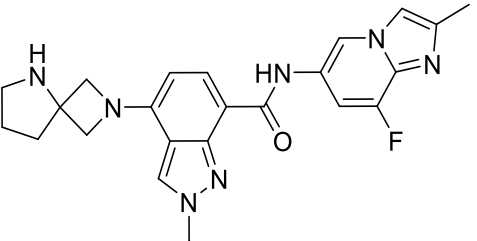
444	
445	
446	
447	
448	
449	

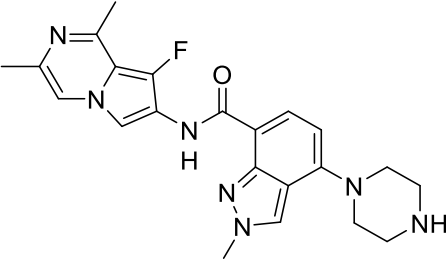
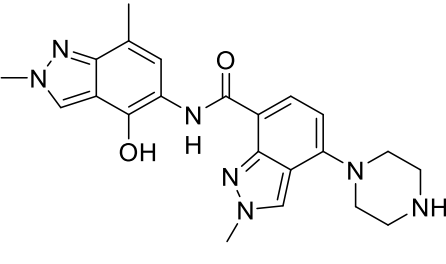
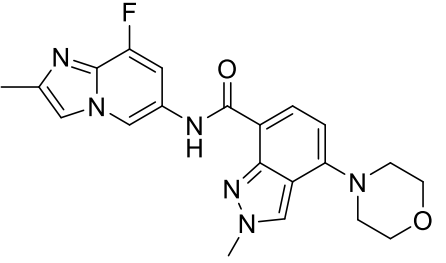
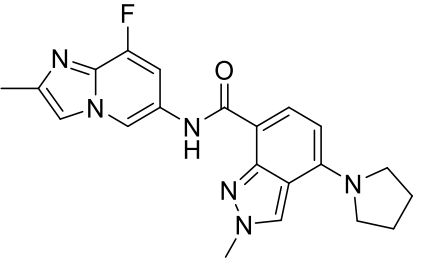
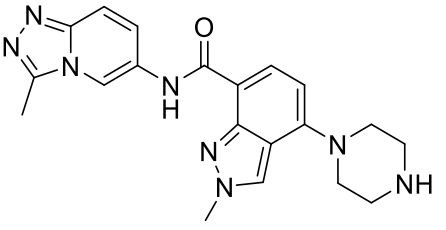
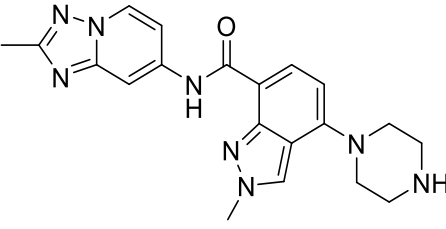
450	
451	
452	
453	
454	
455	

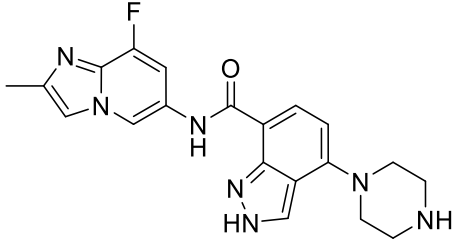
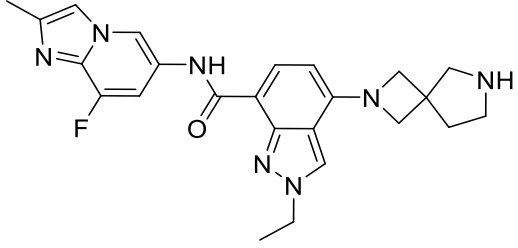
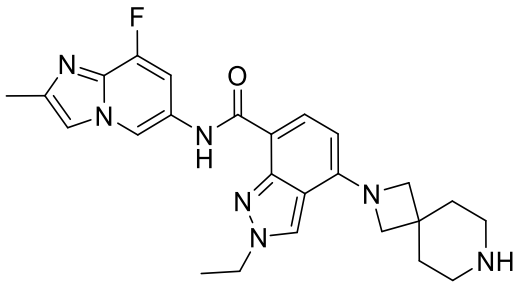
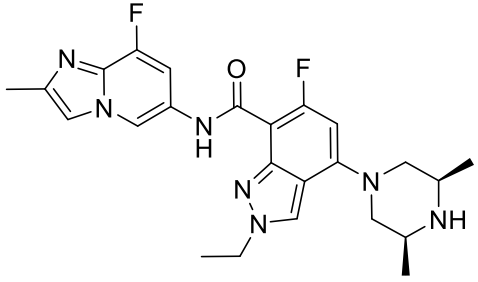
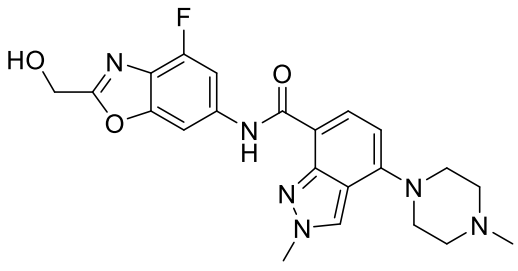
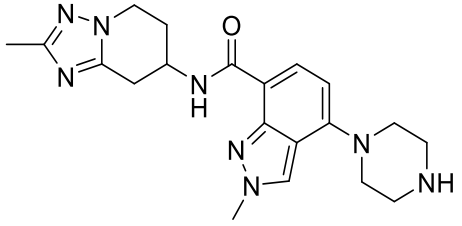
456	
457	
458	
459	
460	
461	

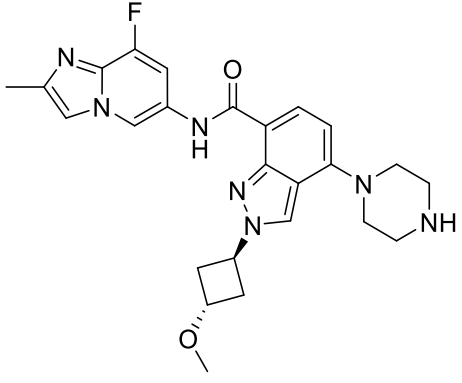
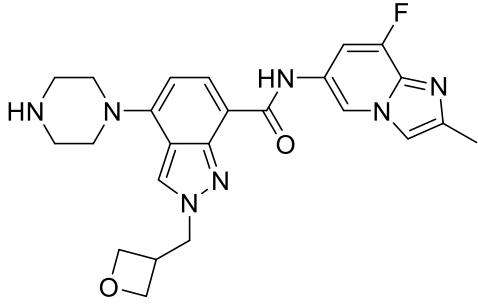
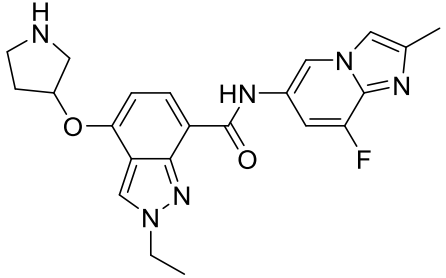
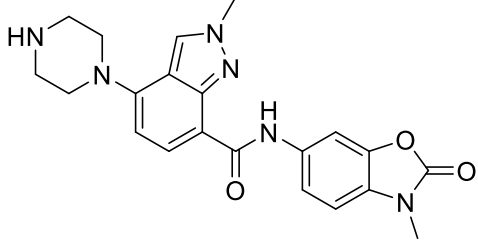
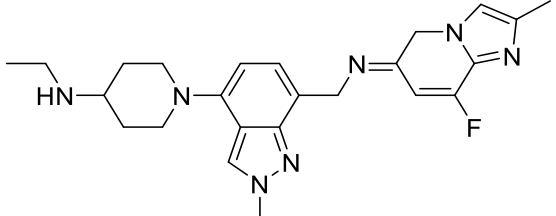
462	
463	
464	
468	
469	
470	

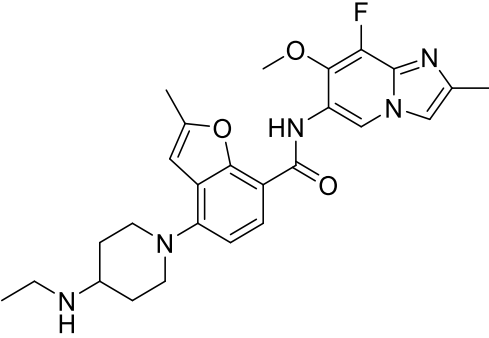
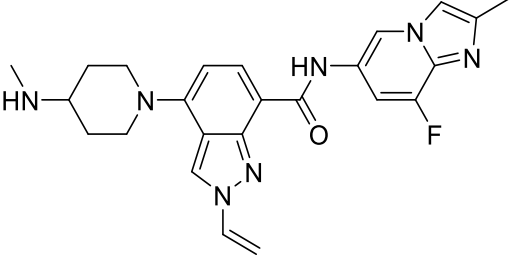
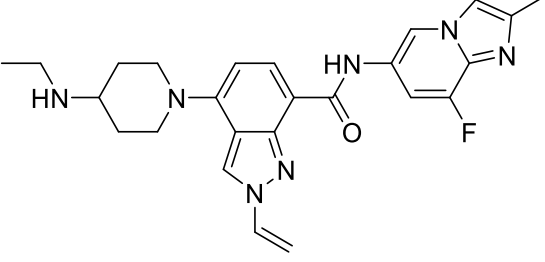
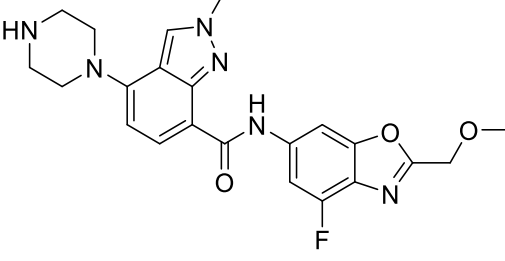
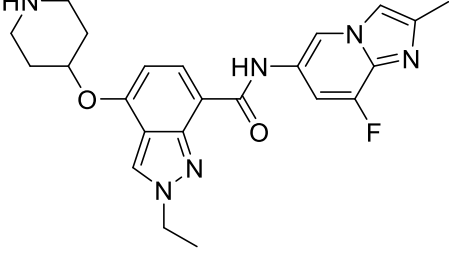
471	
472	
473	
474	
475	
476	

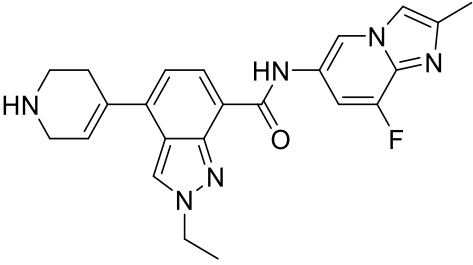
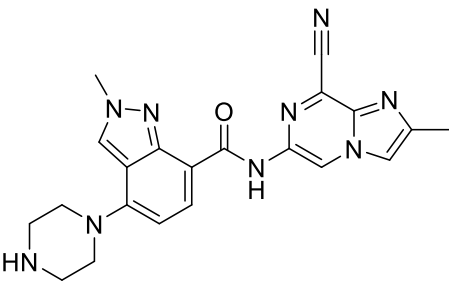
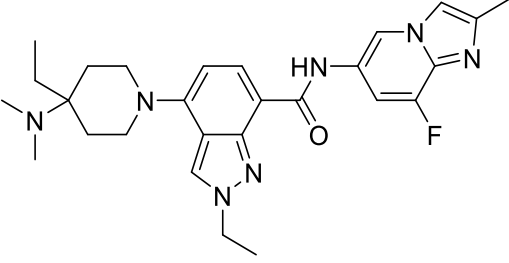
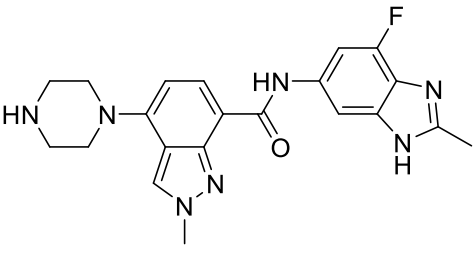
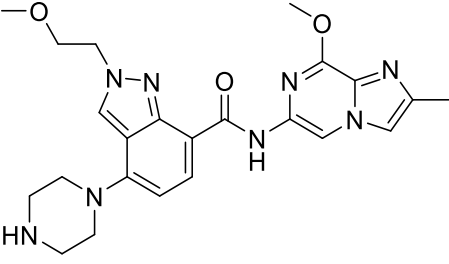
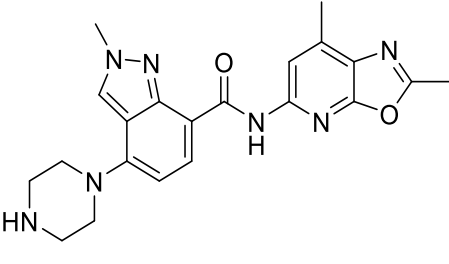
477	
478	
479	
480	
481	
482	

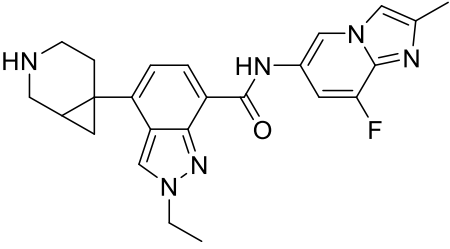
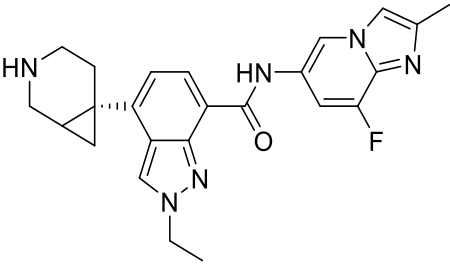
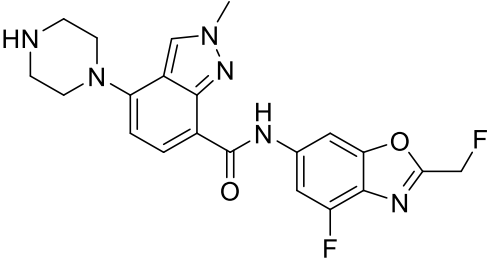
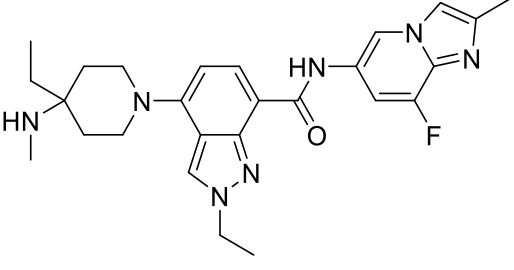
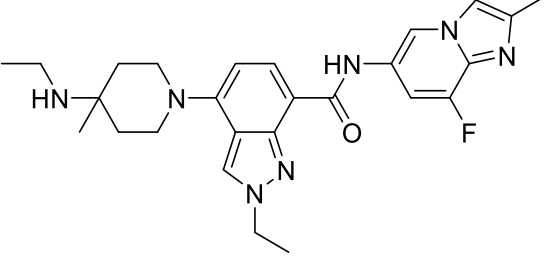
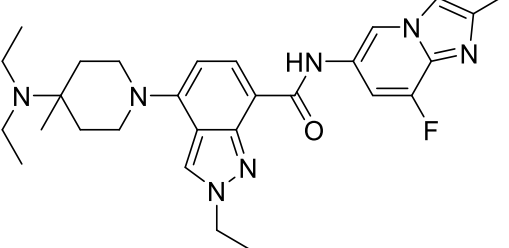
483	
484	
486	
487	
488	
489	

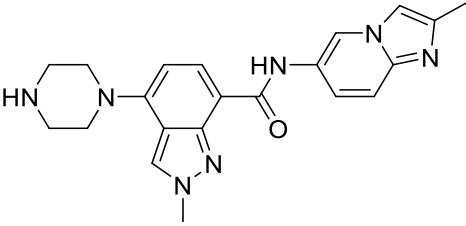
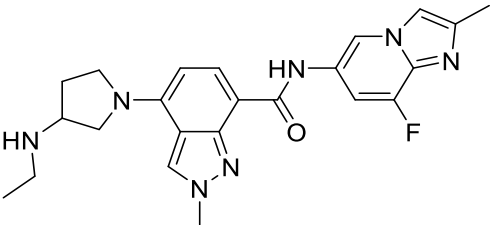
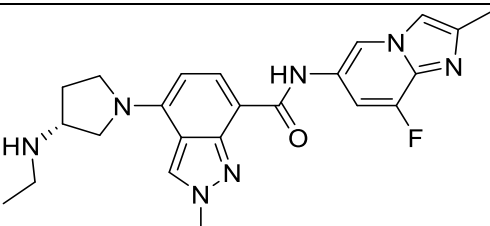
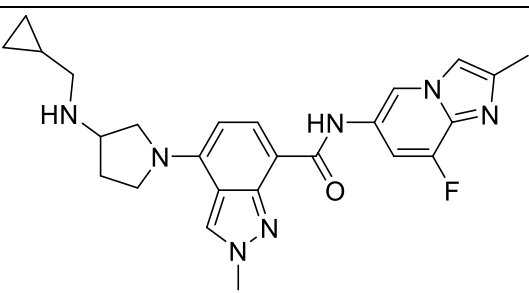
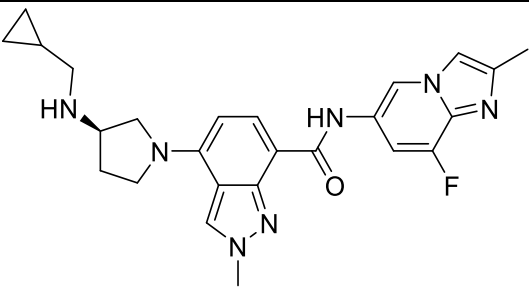
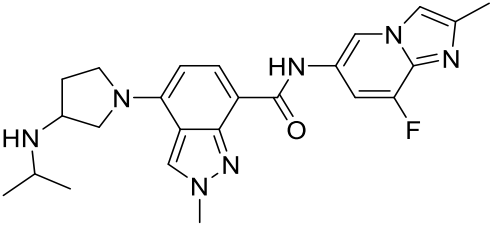
490	
491	
492	
493	
494	
495	

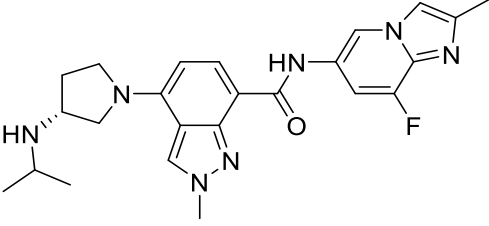
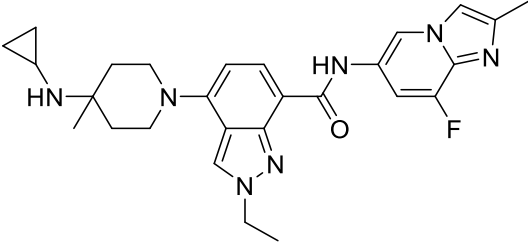
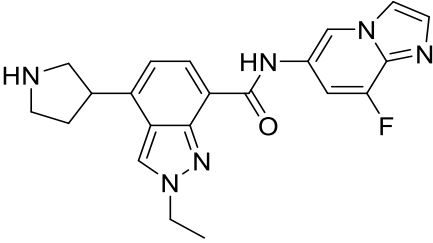
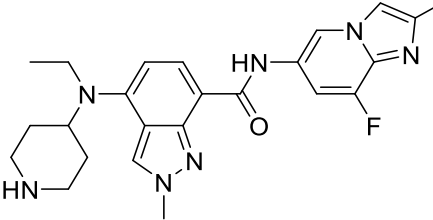
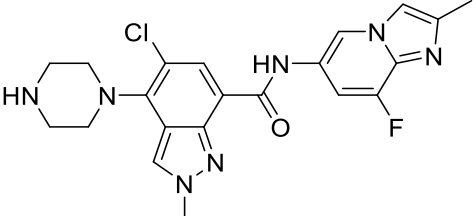
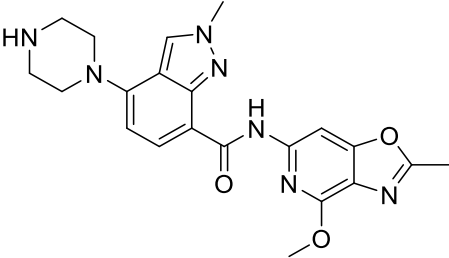
496	
497	
498	
499	
500	

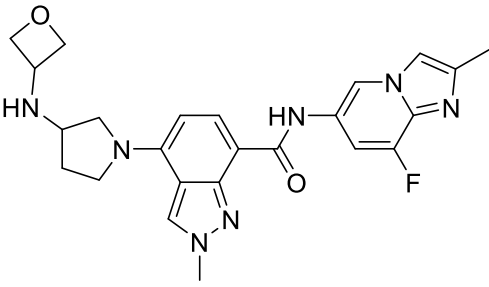
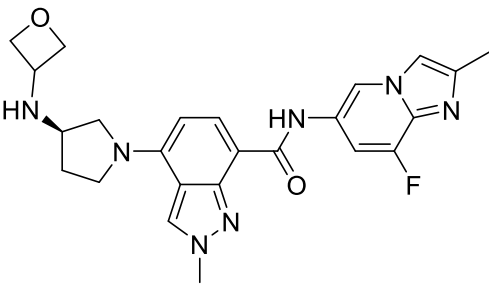
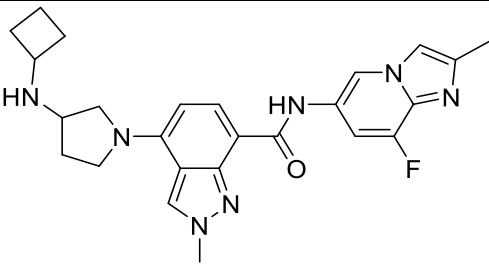
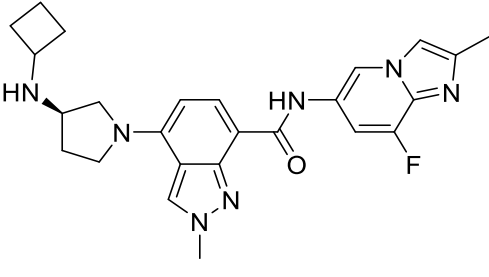
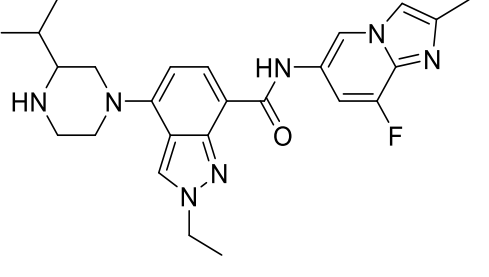
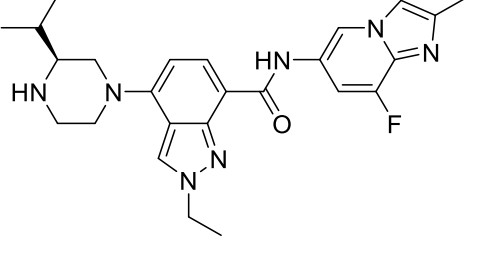
501	
502	
503	
504	
505	

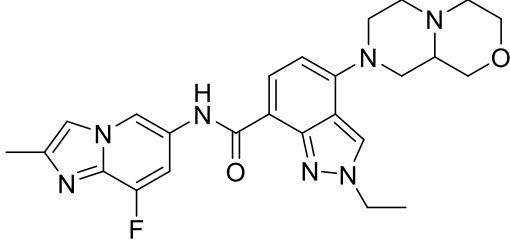
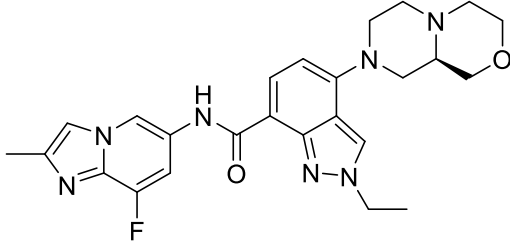
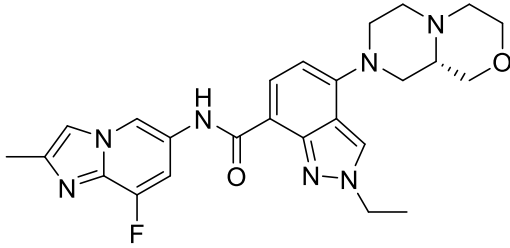
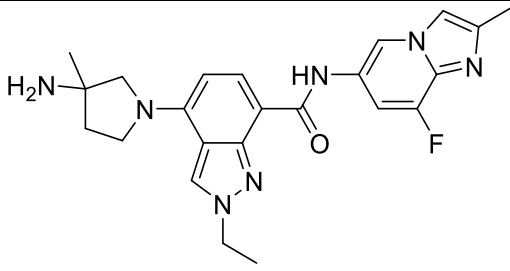
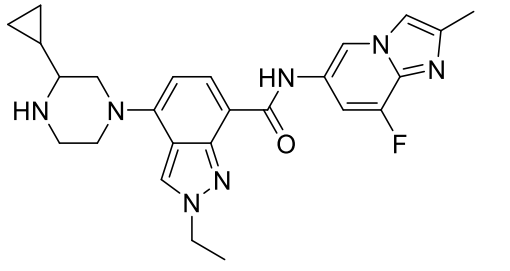
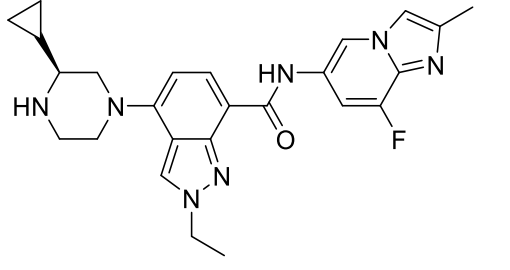
506	
507	
508	
509	
510	
511	

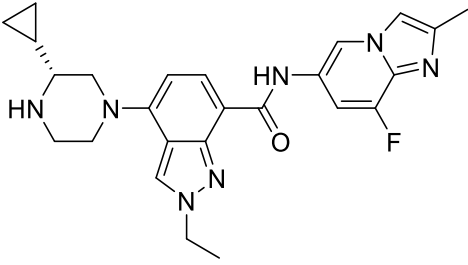
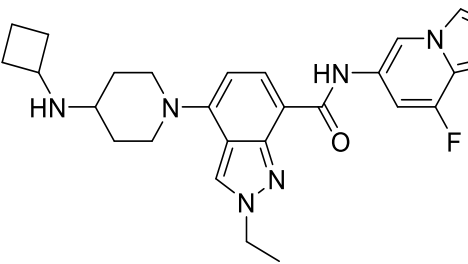
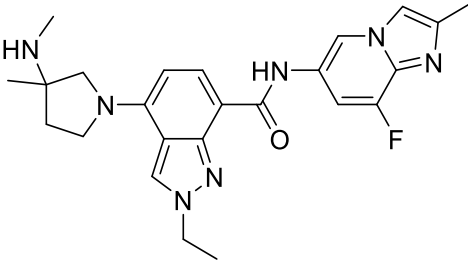
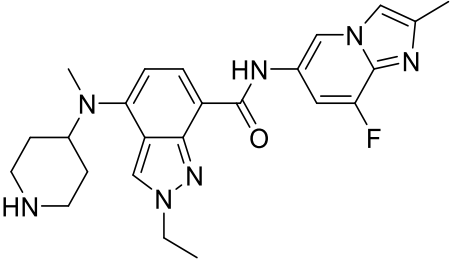
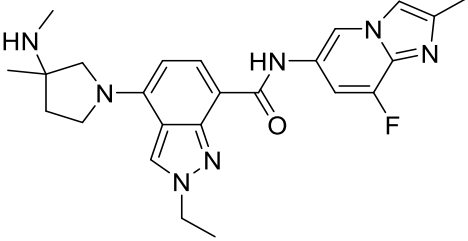
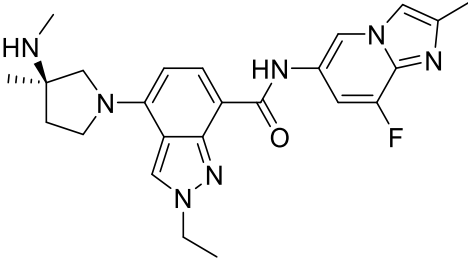
512	
513	
514	
515	
516	
517	

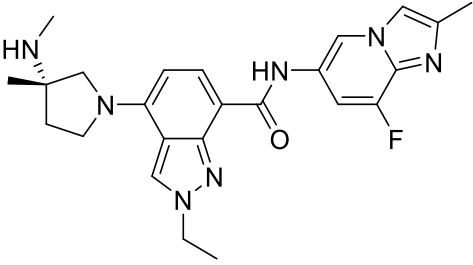
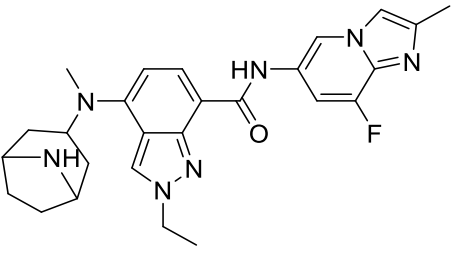
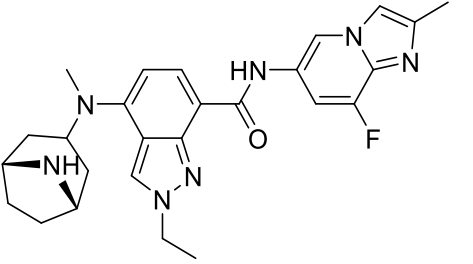
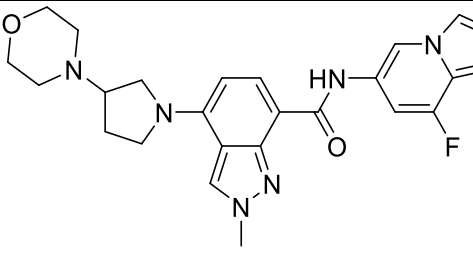
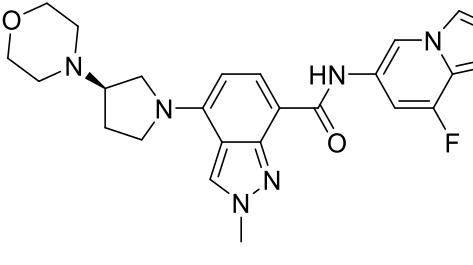
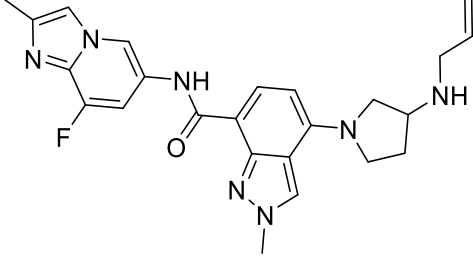
518	
519	
520	
521	
522	
523	

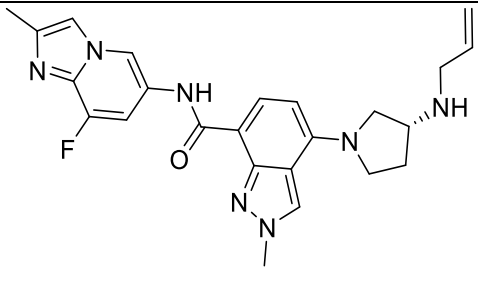
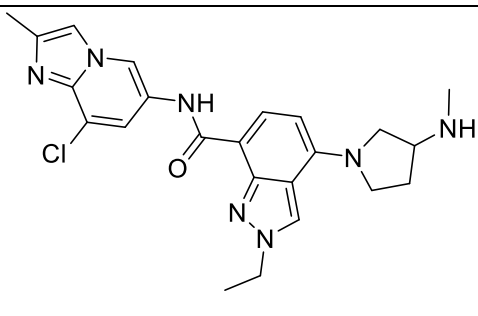
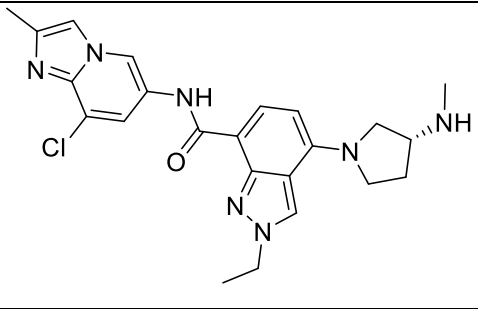
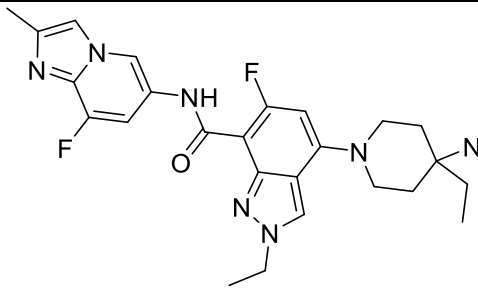
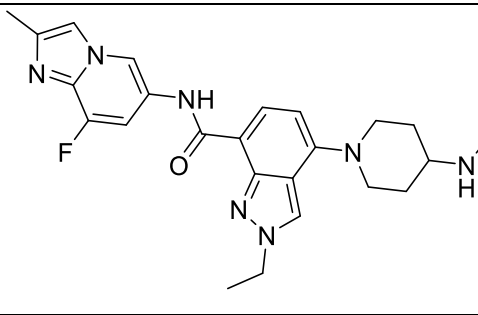
524	
525	
526	
527	
528	
529	

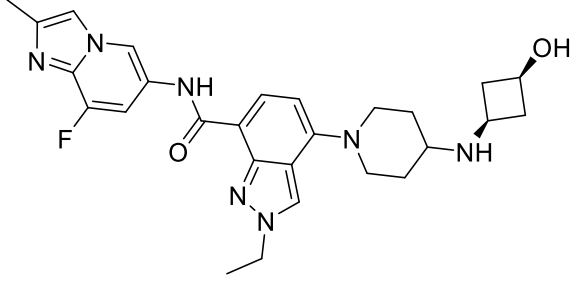
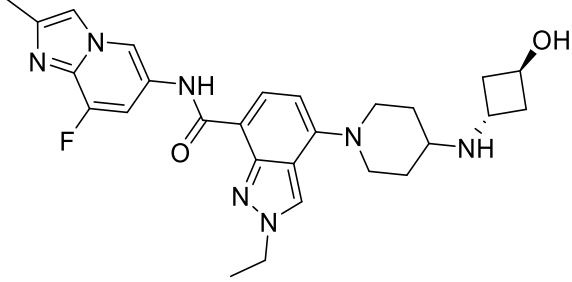
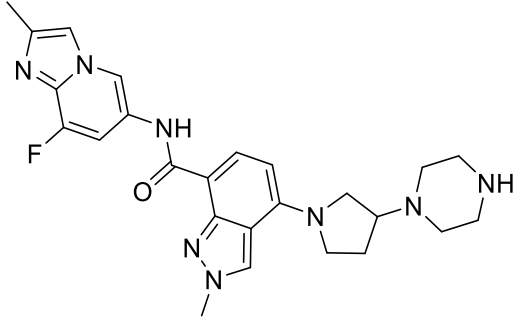
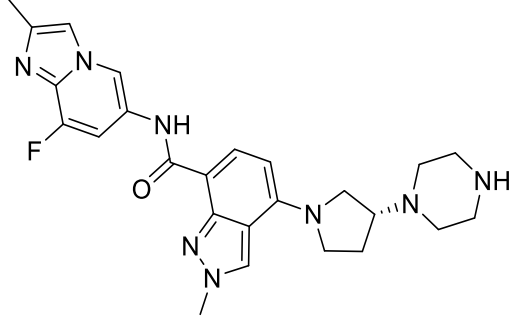
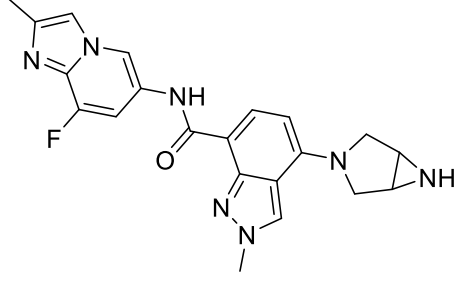
530	
531	
532	
533	
534	
535	

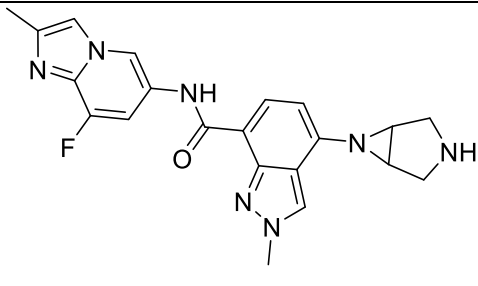
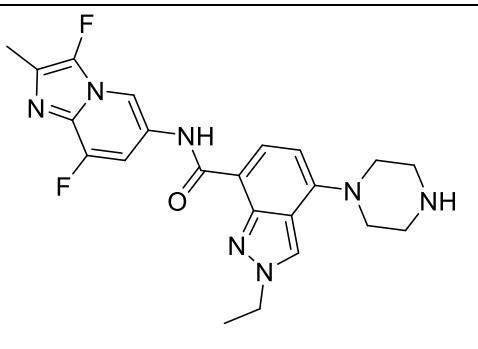
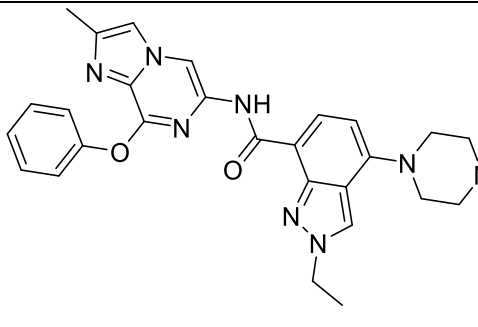
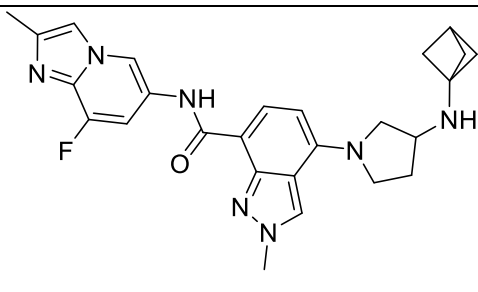
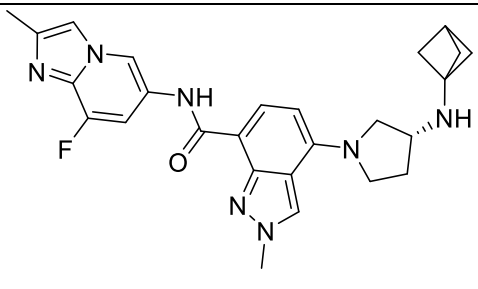
536	
537	
538	
539	
540	
541	

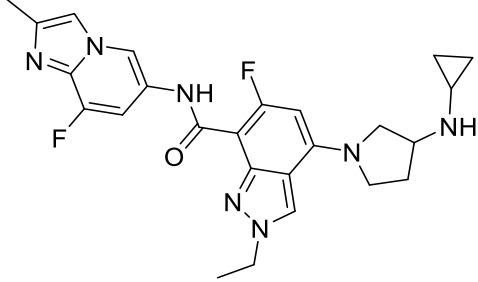
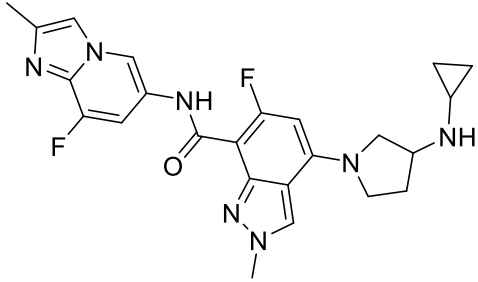
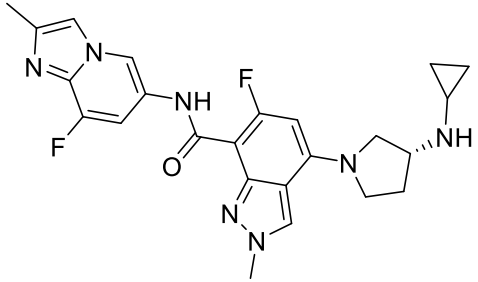
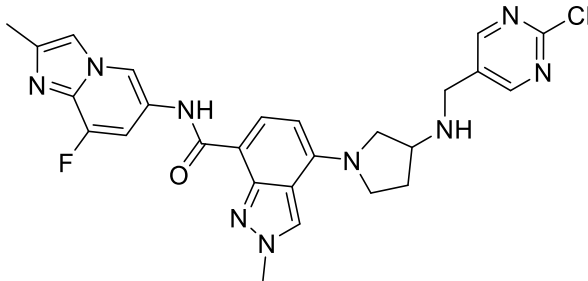
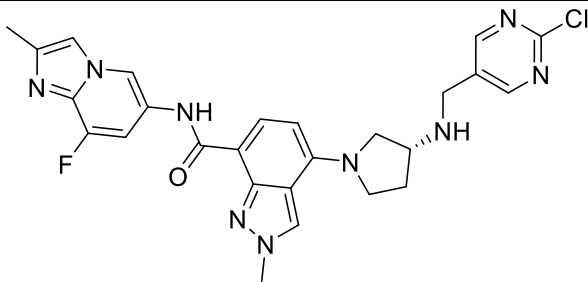
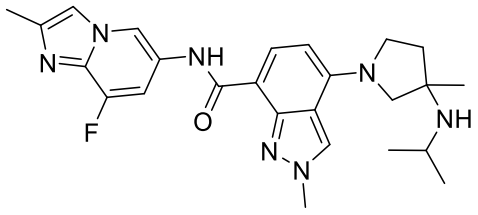
542	
543	
544	
545	
546	
547	

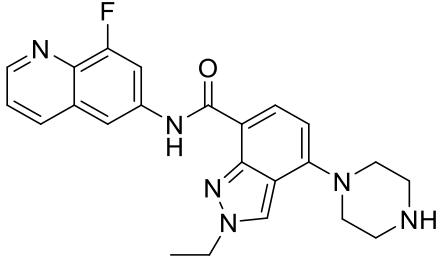
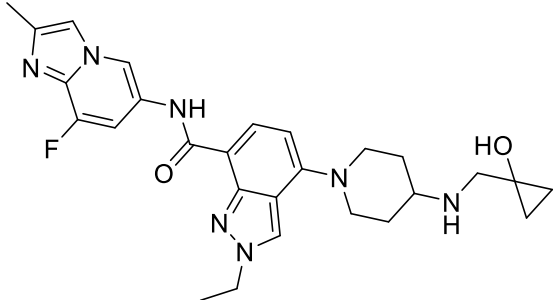
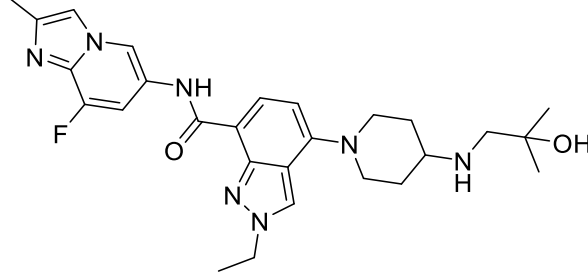
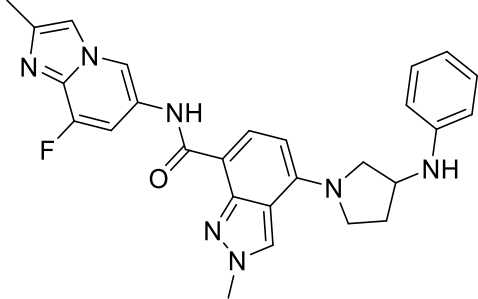
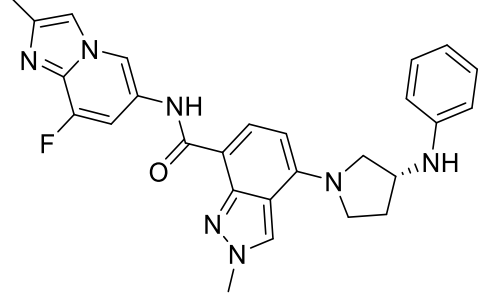
548	
549	
550	
551	
552	
553	

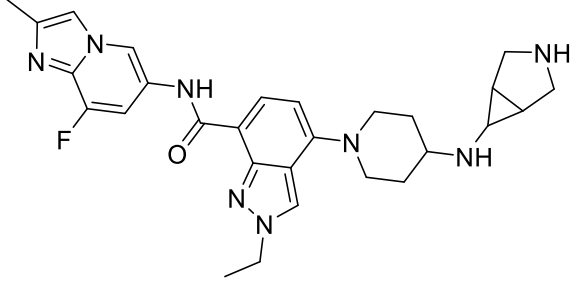
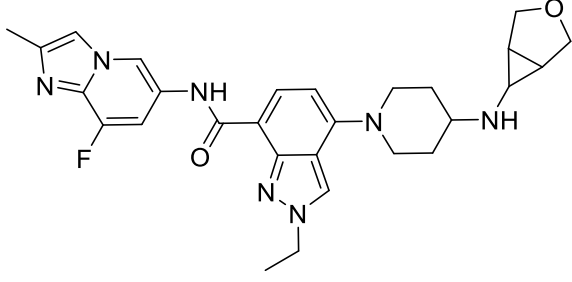
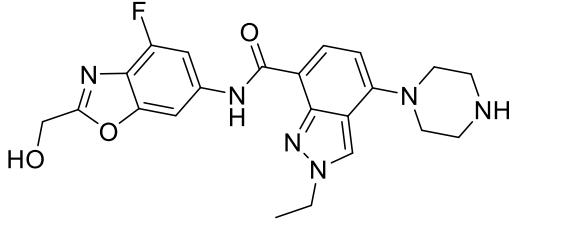
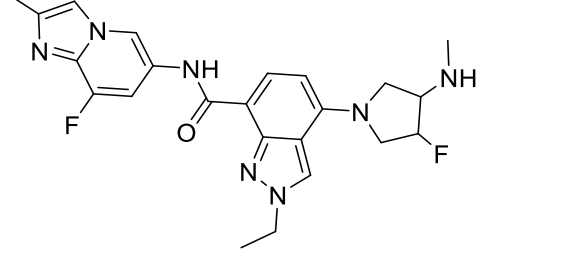
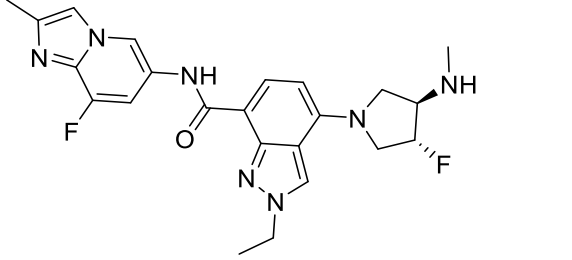
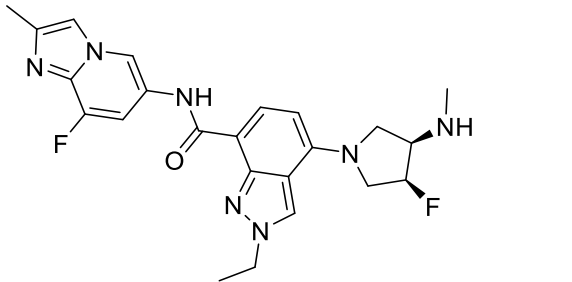
554	
555	
556	
557	
558	

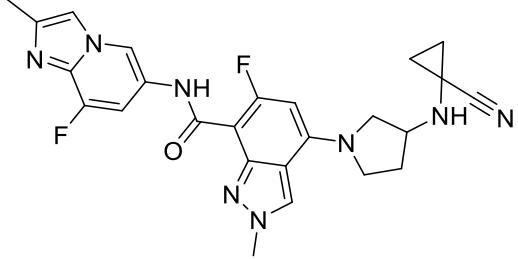
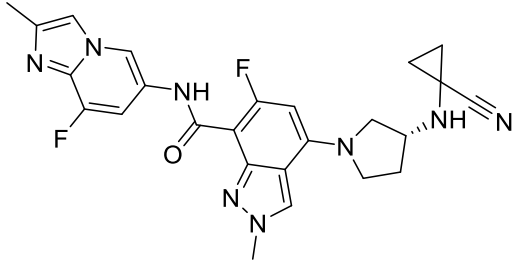
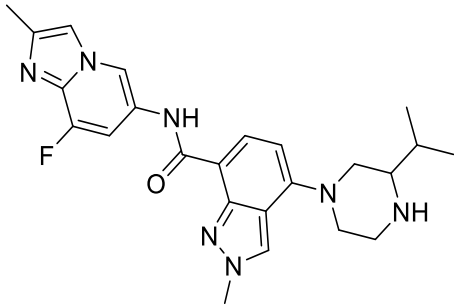
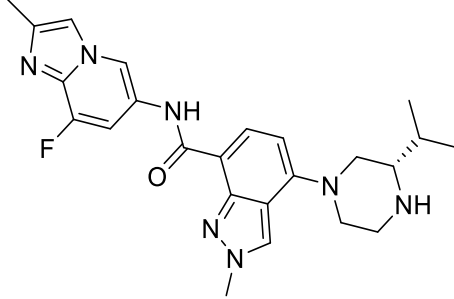
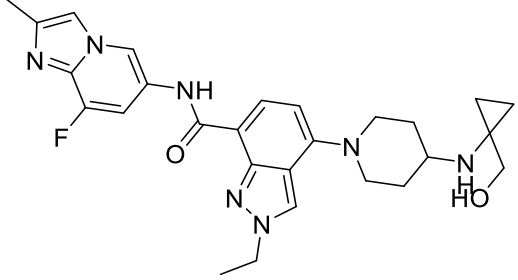
559	
560	
561	
562	
563	

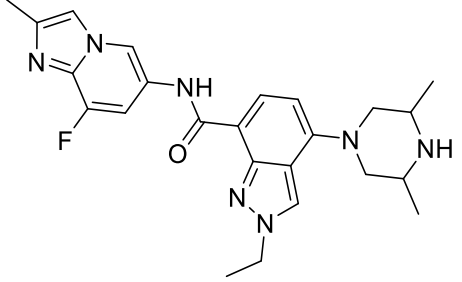
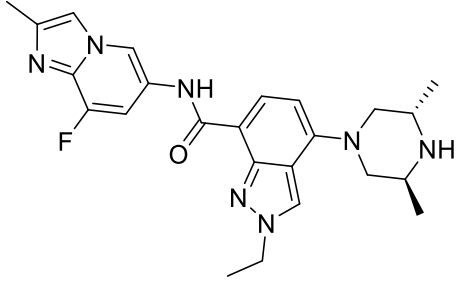
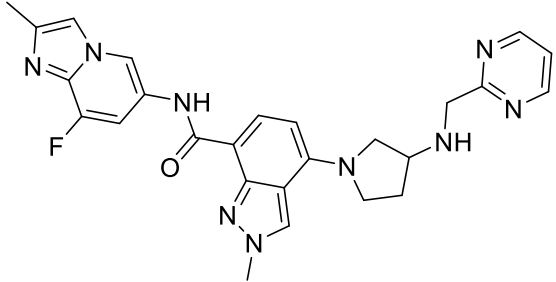
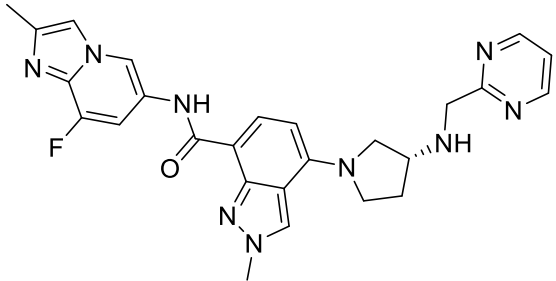
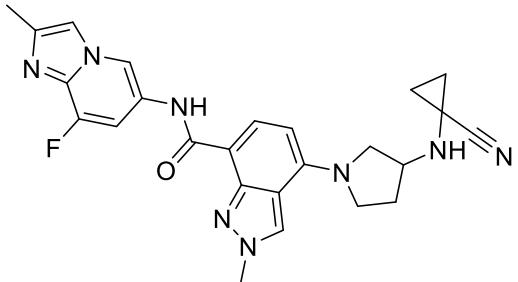
564	
565	
566	
567	
568	

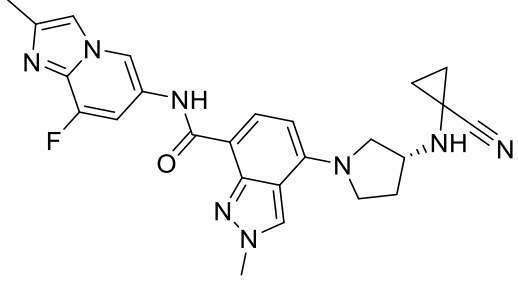
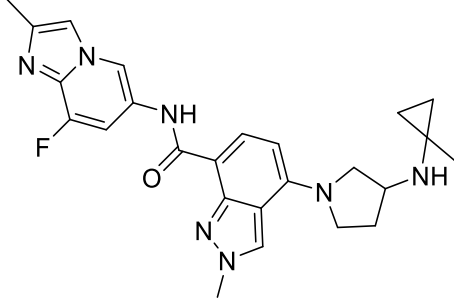
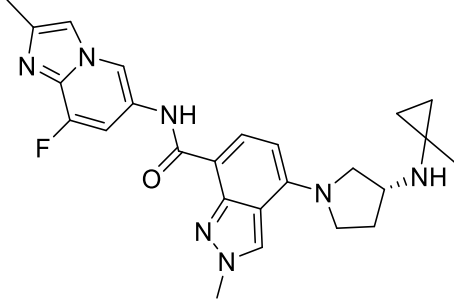
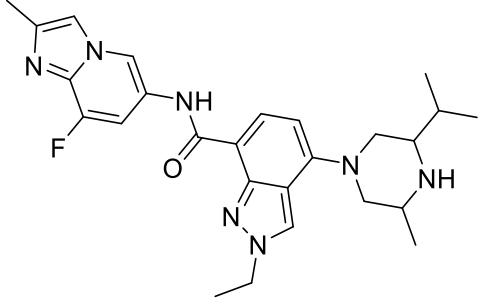
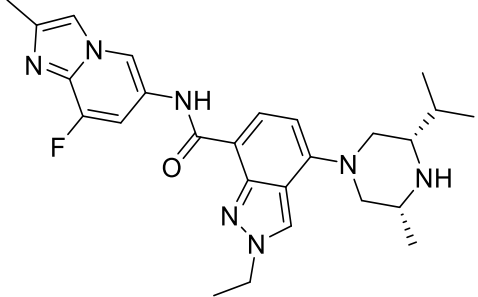
569	
570	
571	
572	
573	
574	

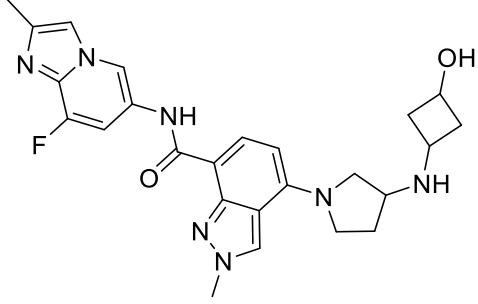
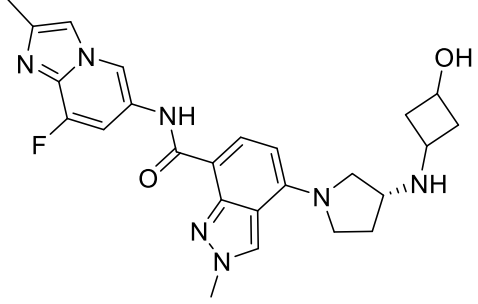
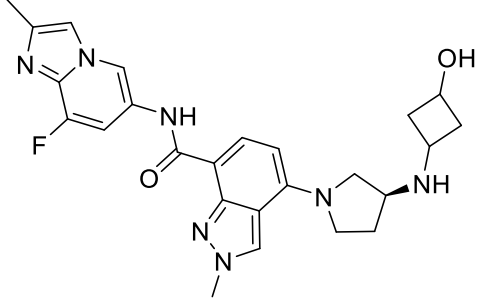
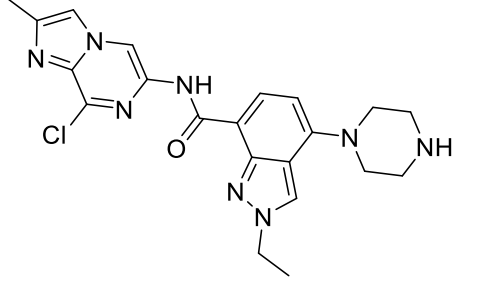
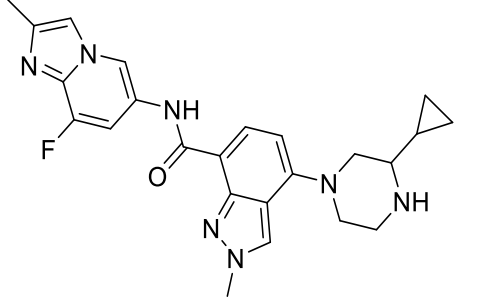
575	
576	
577	
578	
579	

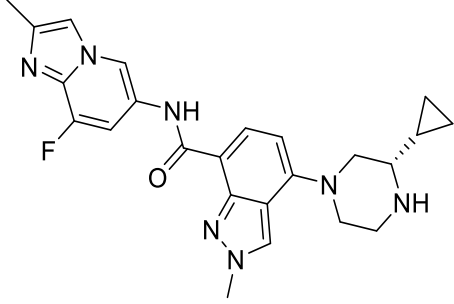
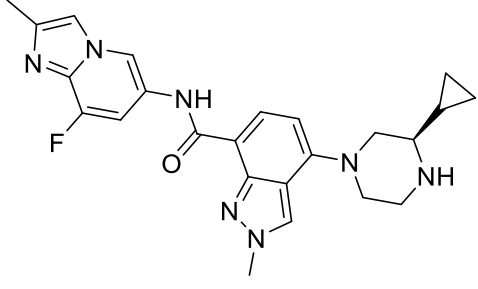
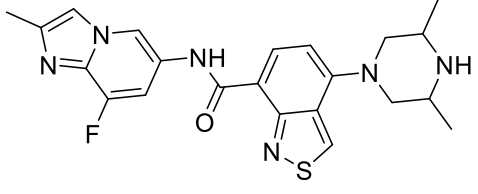
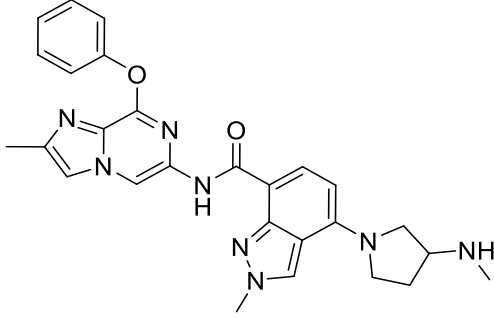
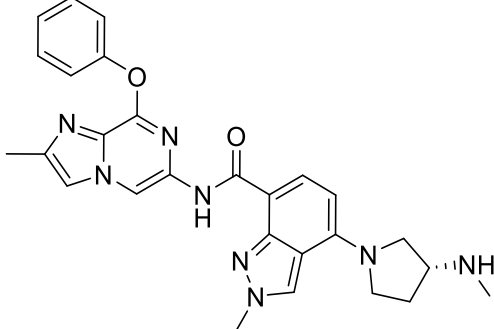
580	
581	
582	
583	
584	
585	

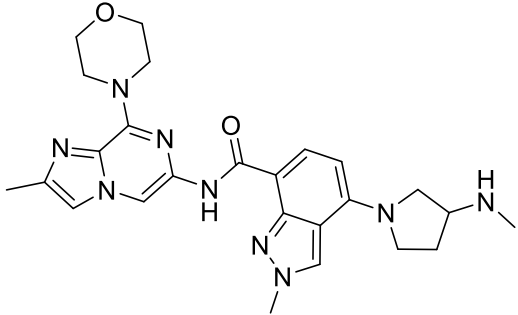
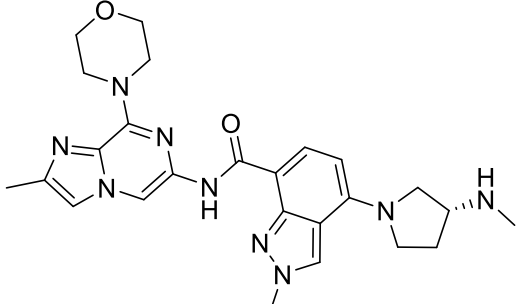
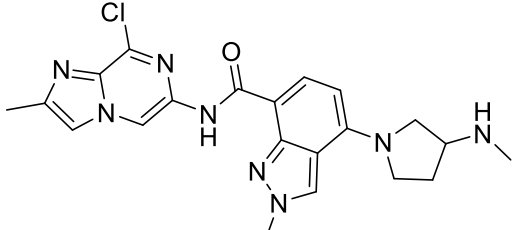
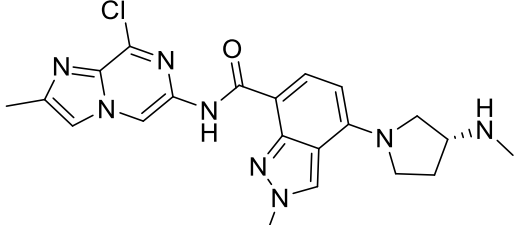
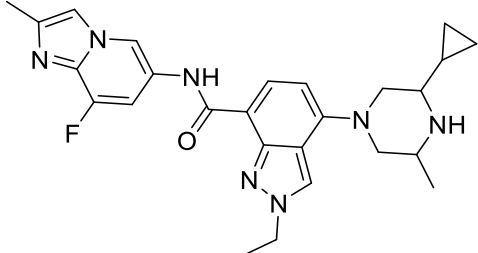
586	
587	
588	
589	
590	

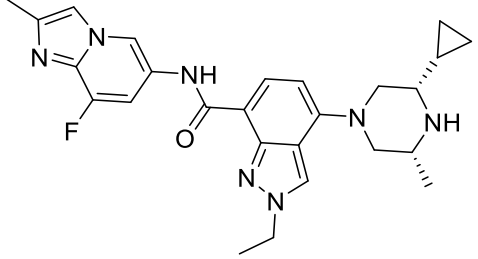
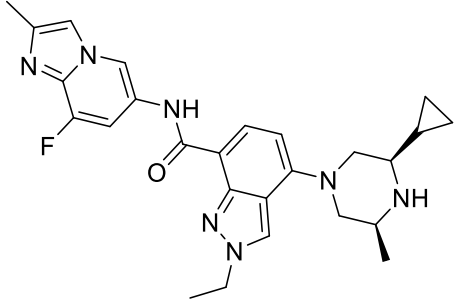
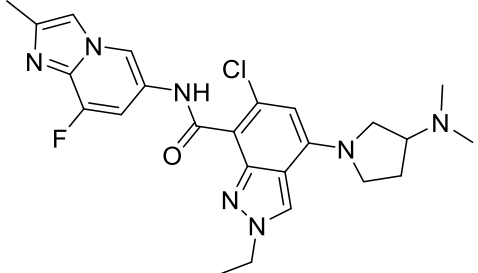
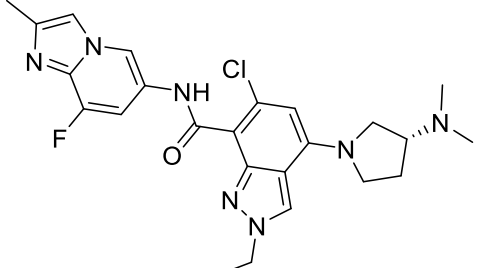
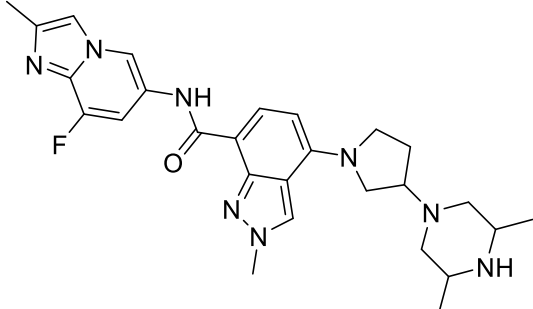
591	
592	
593	
594	
595	

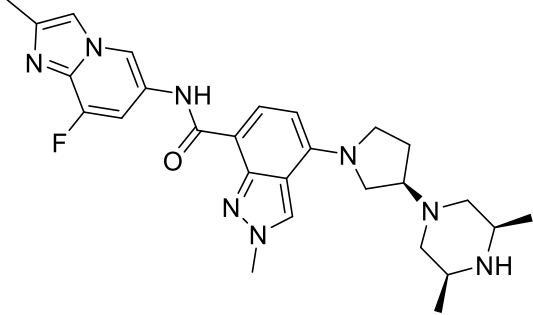
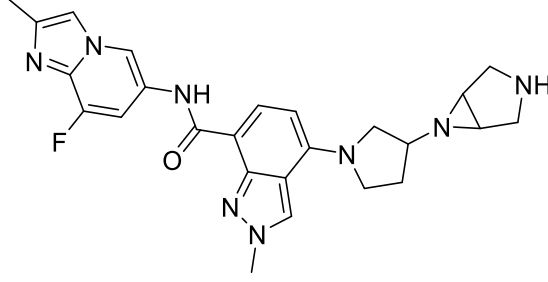
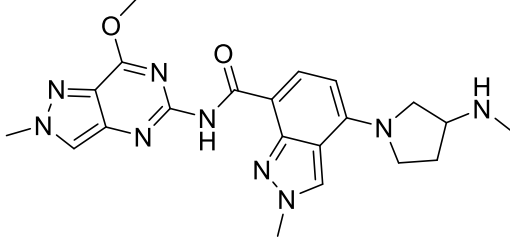
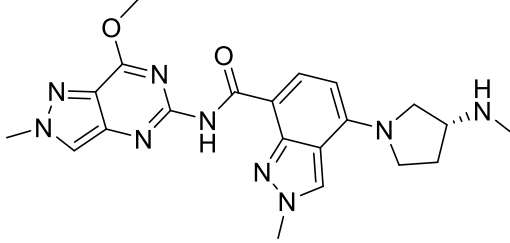
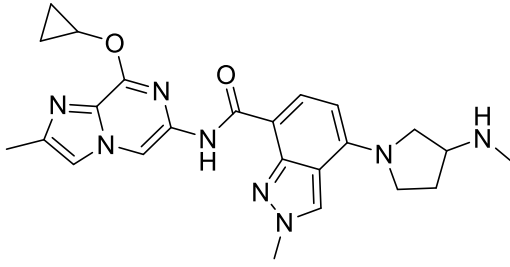
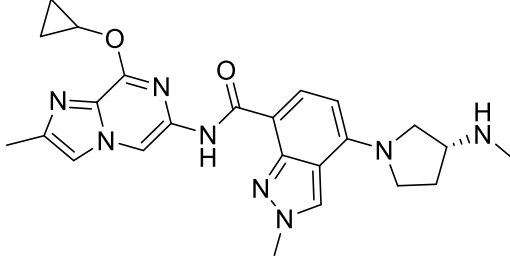
596	
597	
598	
599	
600	

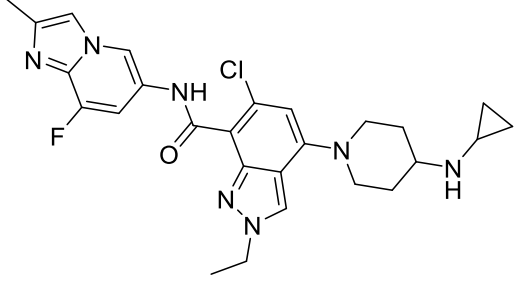
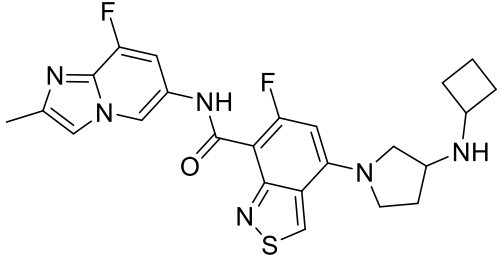
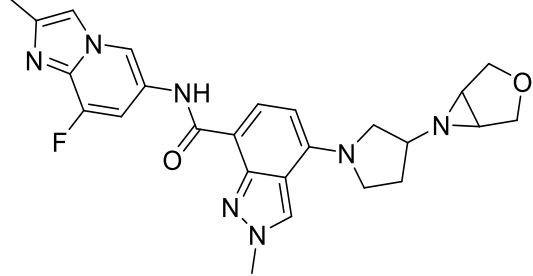
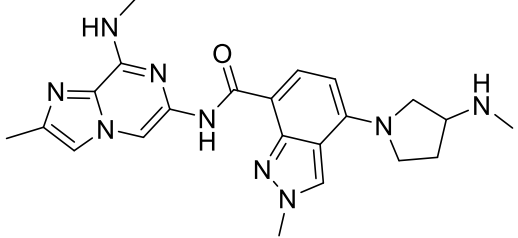
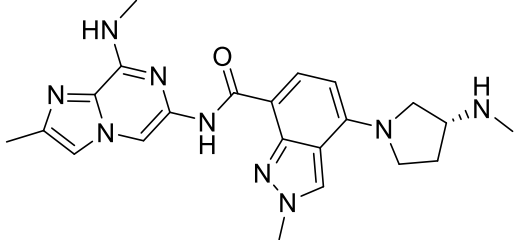
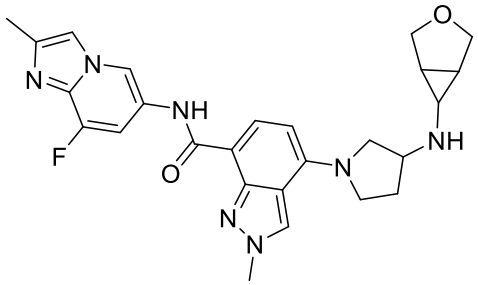
601	
602	
603	
604	
605	

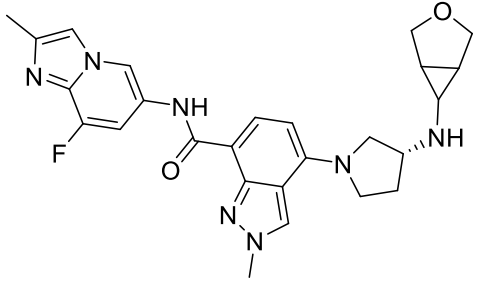
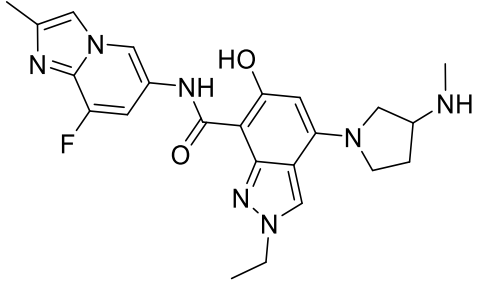
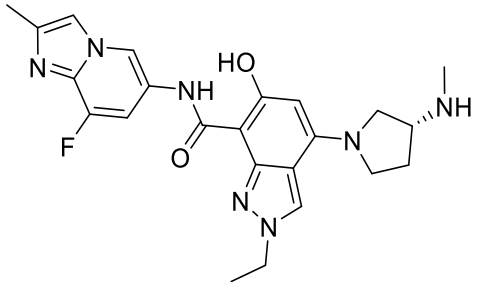
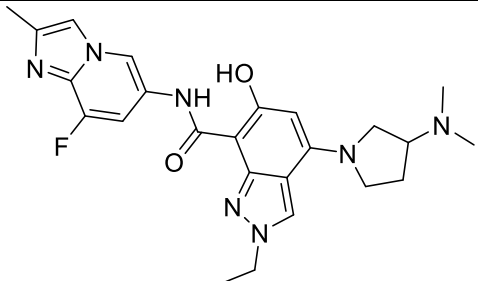
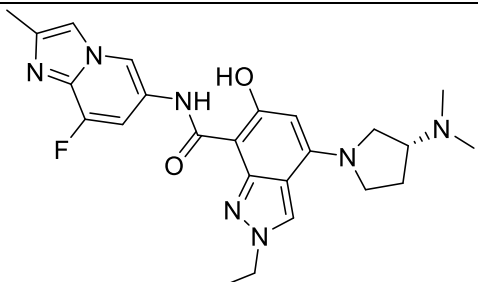
606	
607	
608	
609	
610	

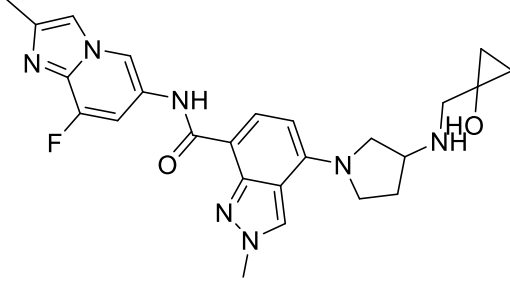
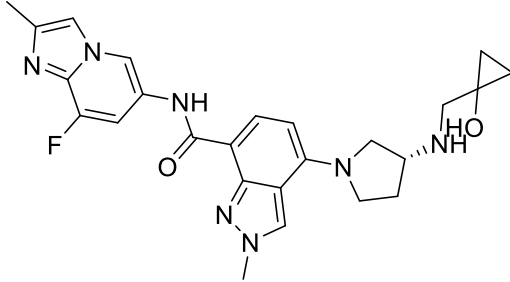
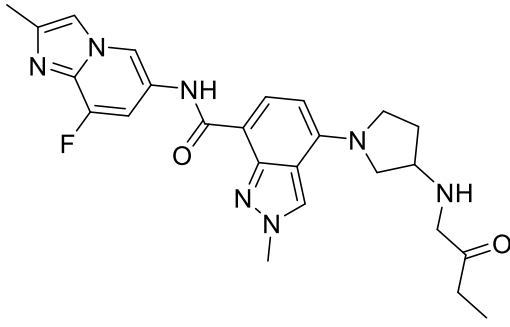
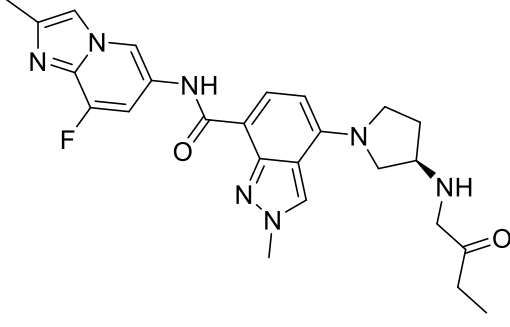
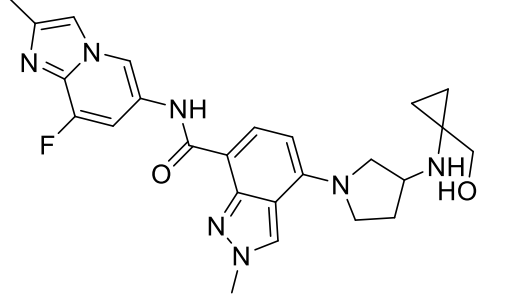
611	
612	
613	
614	
615	

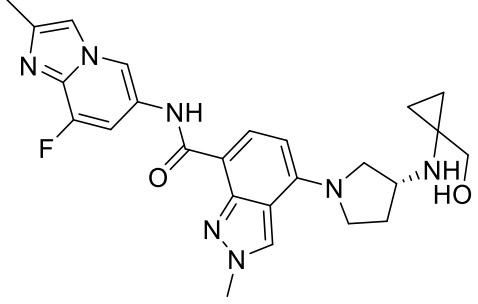
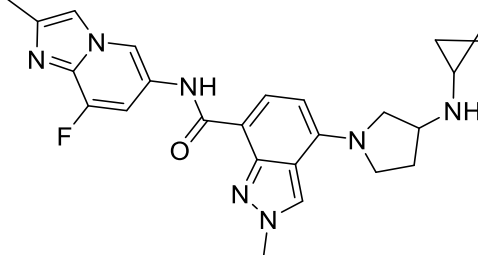
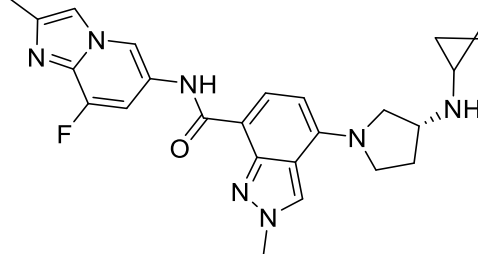
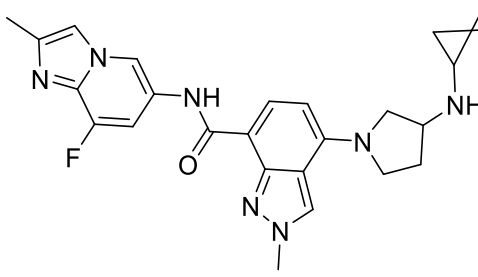
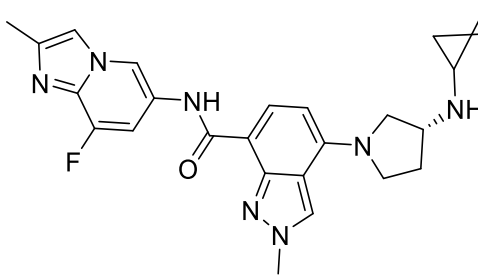
616	
617	
618	
619	
620	

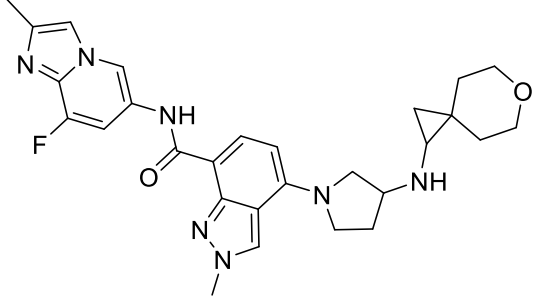
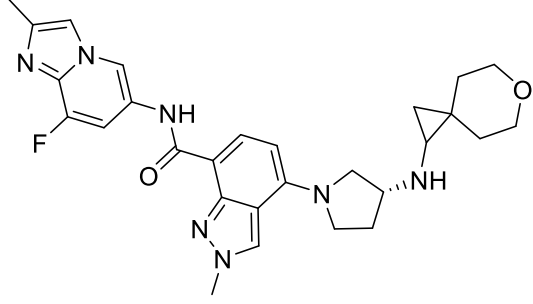
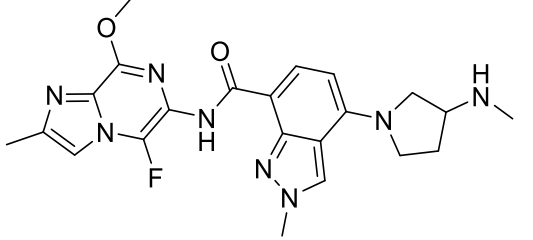
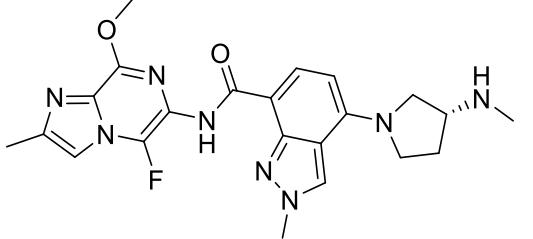
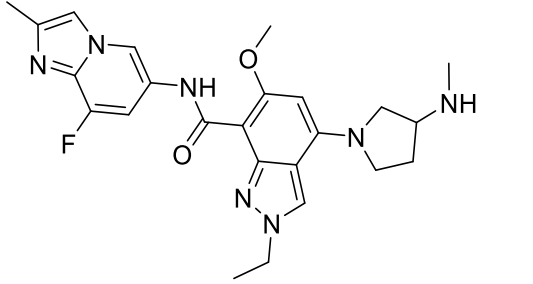
621	
622	
623	
624	
625	
626	

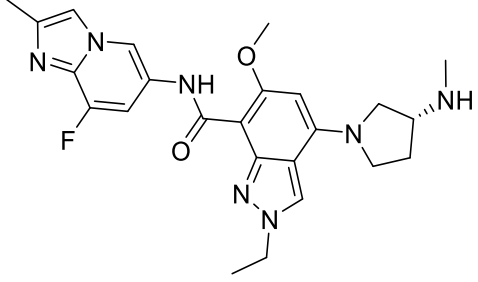
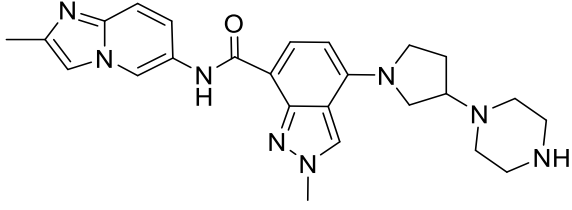
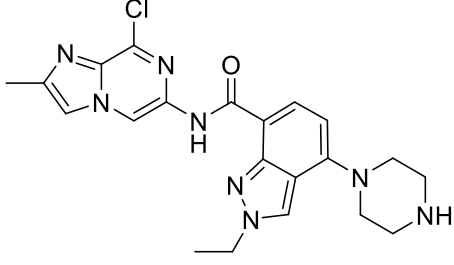
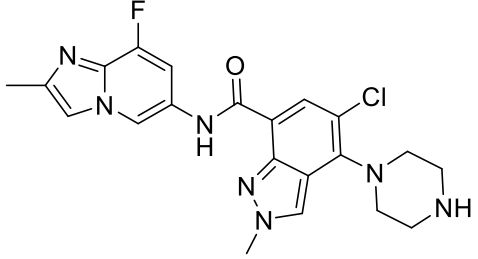
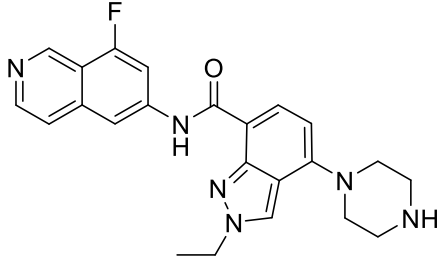
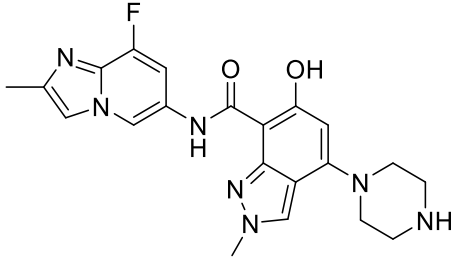
627	
628	
629	
630	
631	
632	

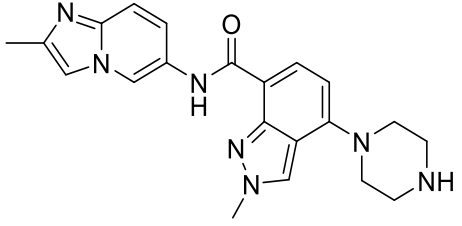
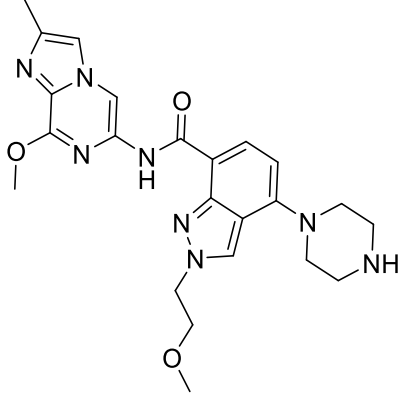
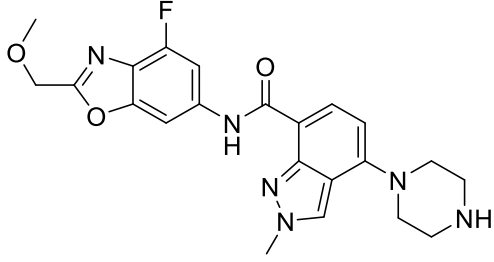
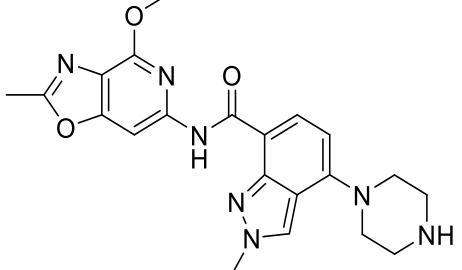
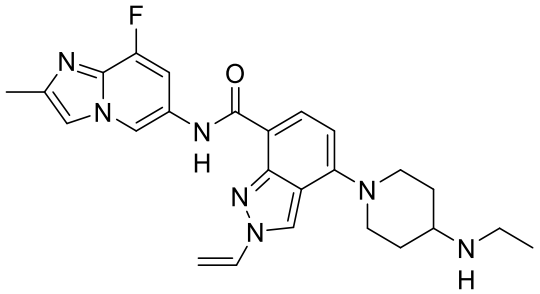
633	
634	
635	
636	
637	

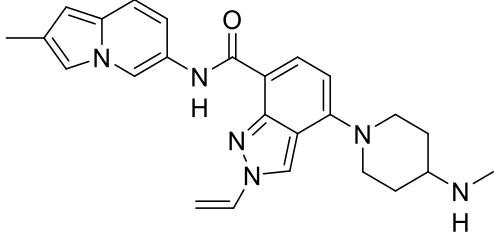
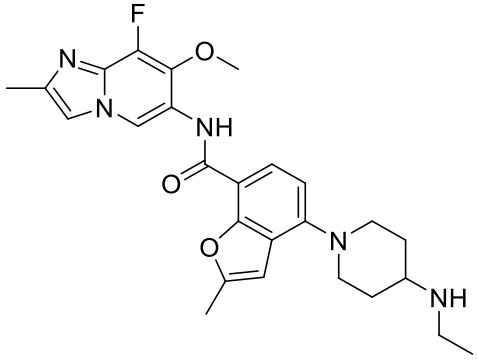
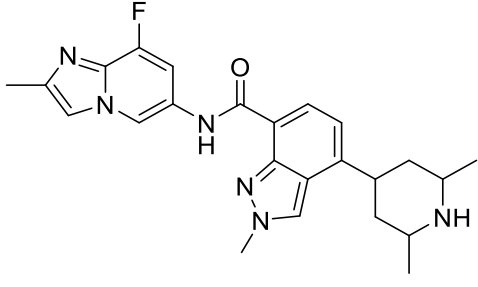
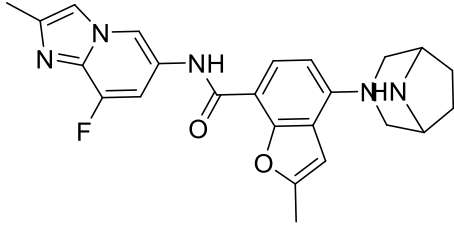
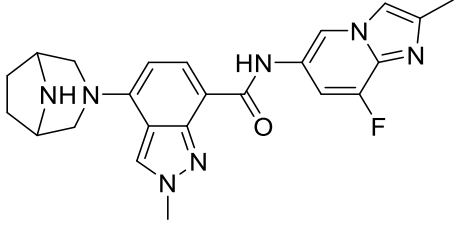
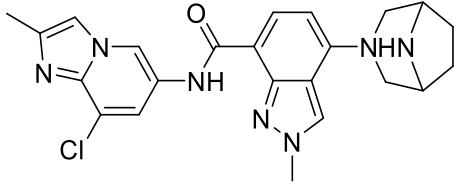
638	
639	
640	
641	
642	

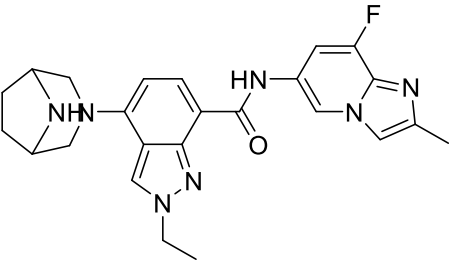
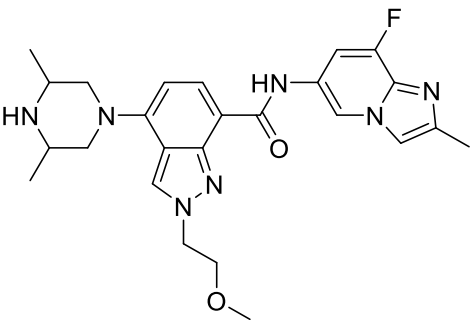
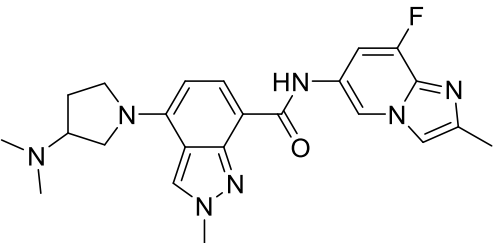
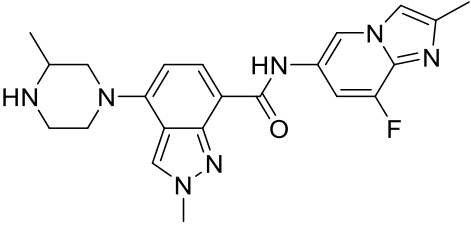
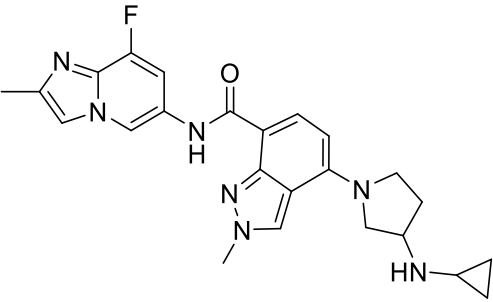
643	
644	
645	
646	
647	

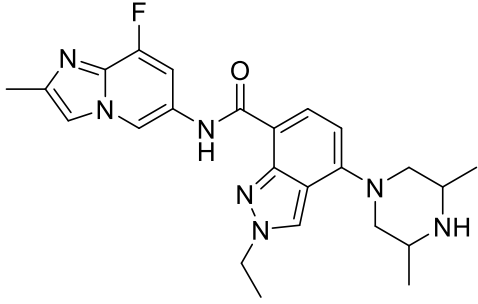
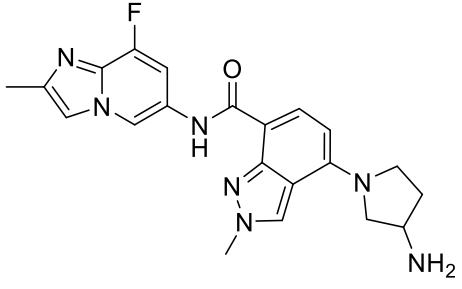
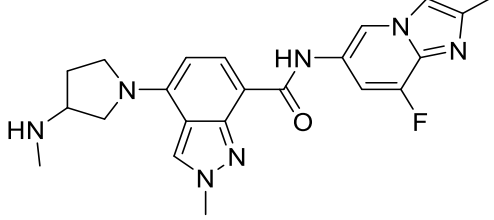
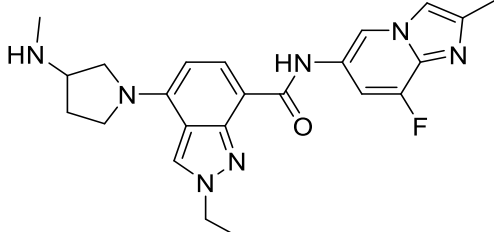
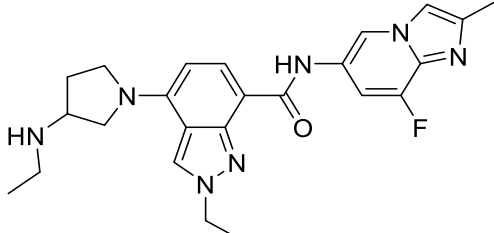
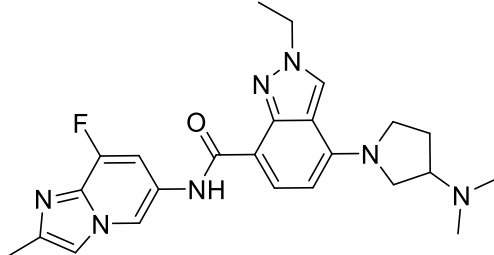
648	
649	
650	
651	
652	

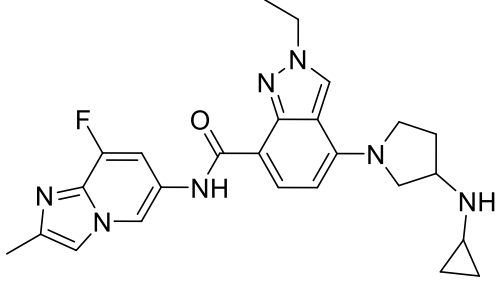
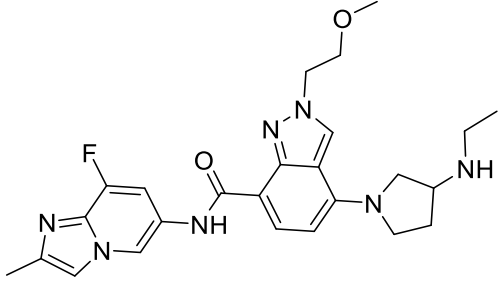
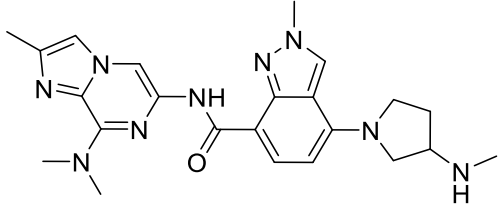
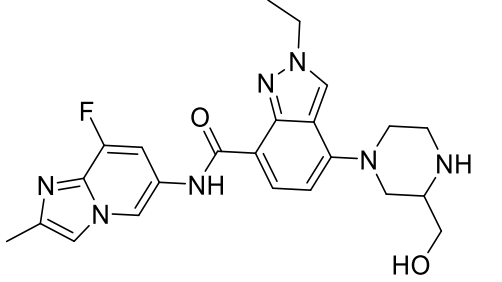
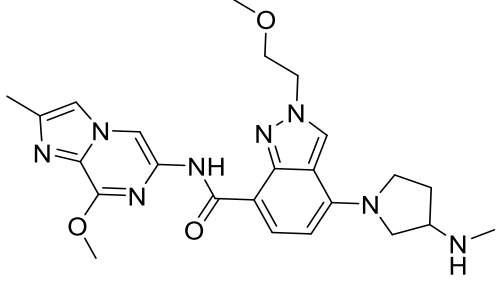
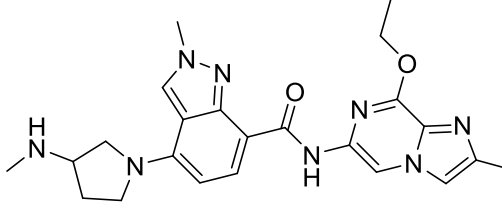
653	
654	
656	
657	
658	
659	

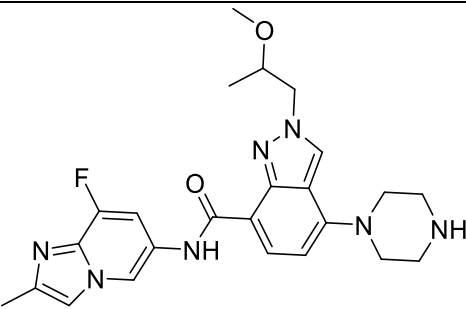
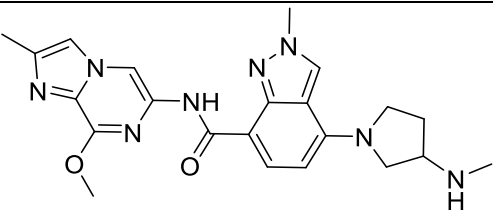
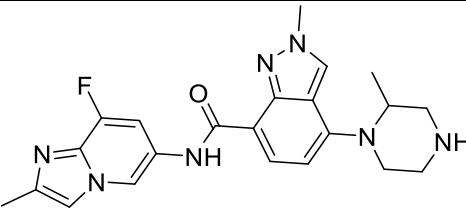
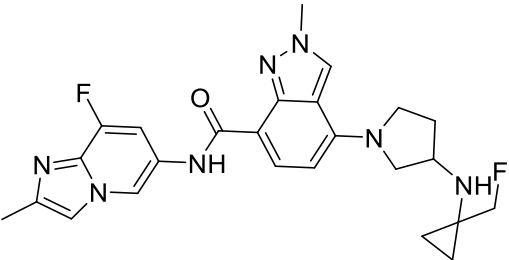
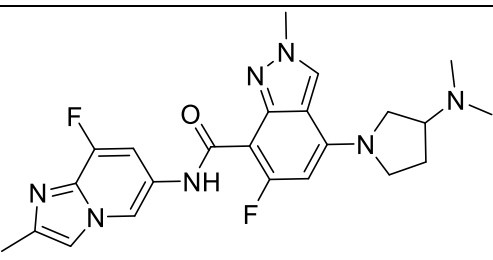
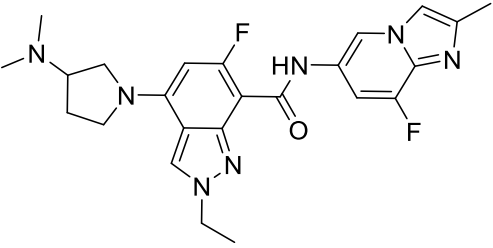
660	
661	
664	
665	
666	

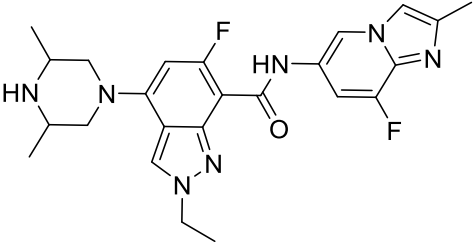
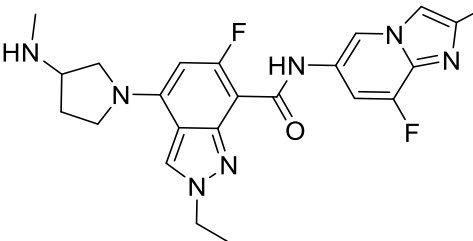
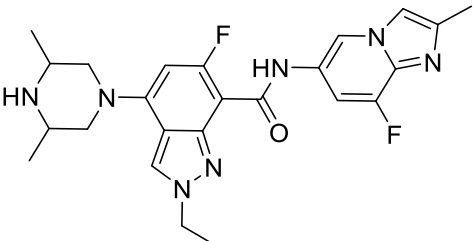
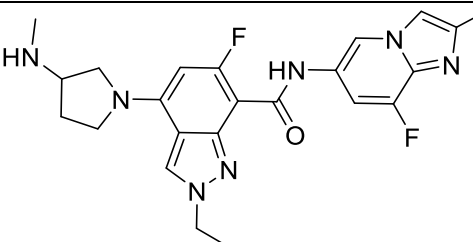
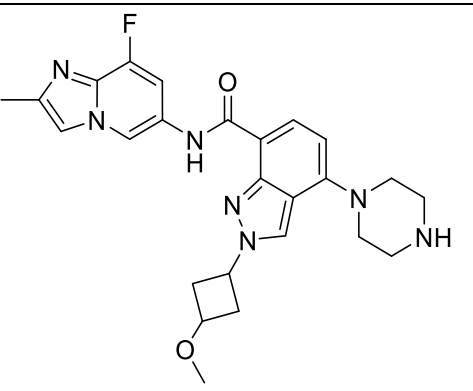
667	
668	
669	
670	
671	
672	

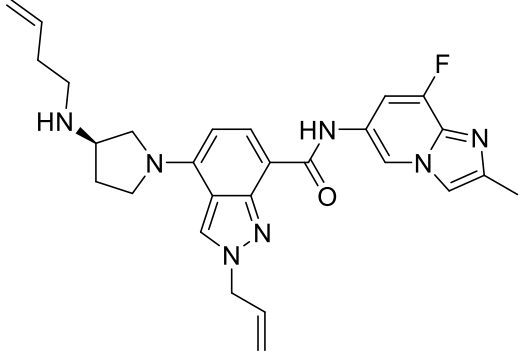
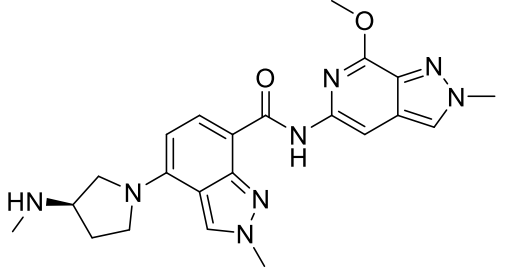
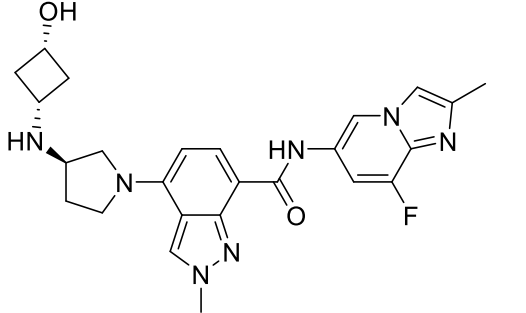
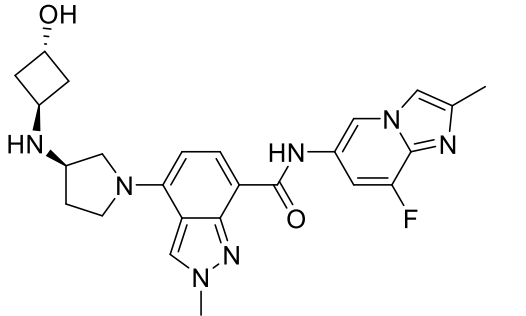
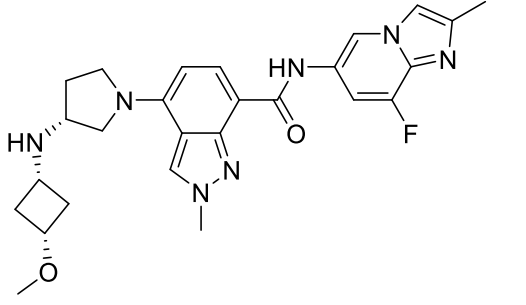
673	
674	
675	
676	
677	

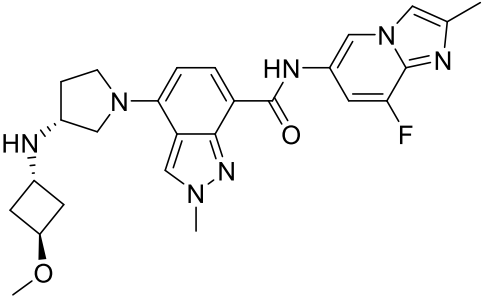
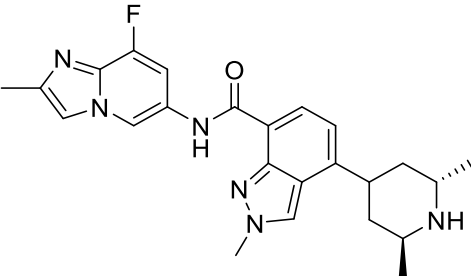
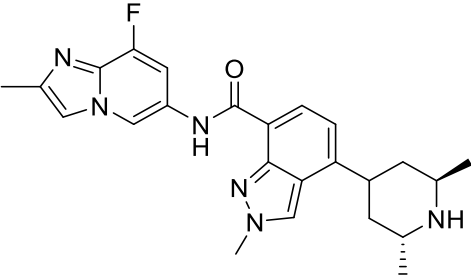
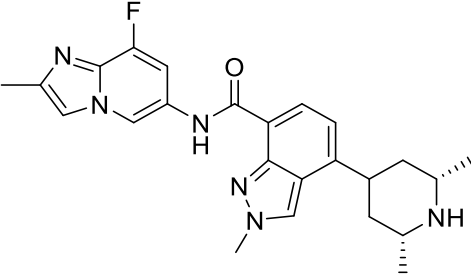
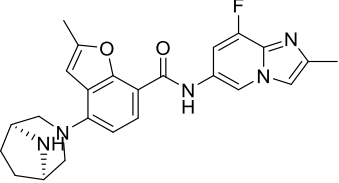
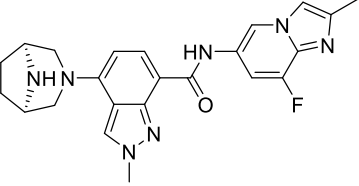
678	
679	
680	
681	
682	
683	

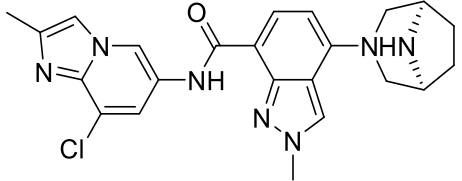
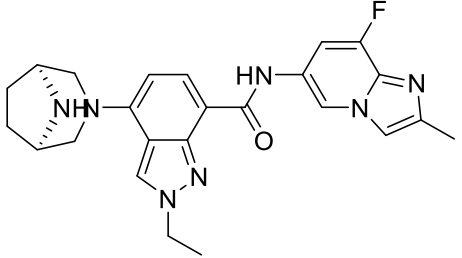
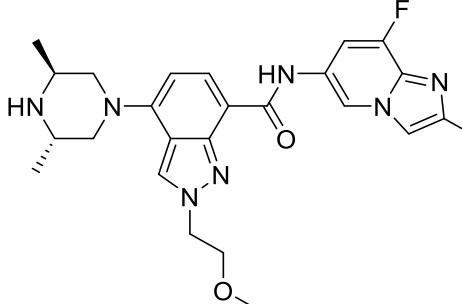
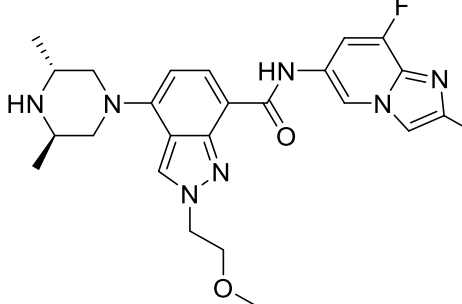
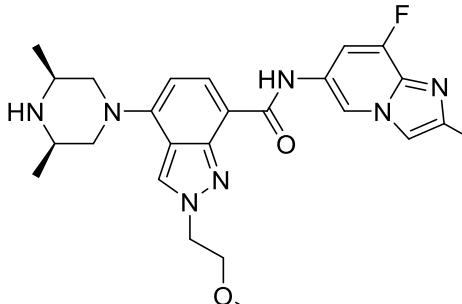
684	
685	
686	
687	
688	
689	

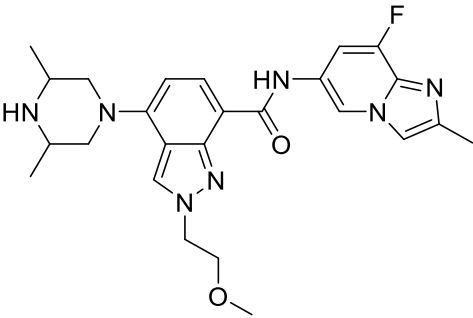
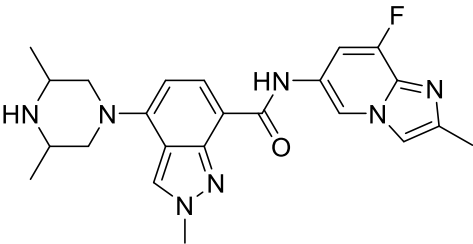
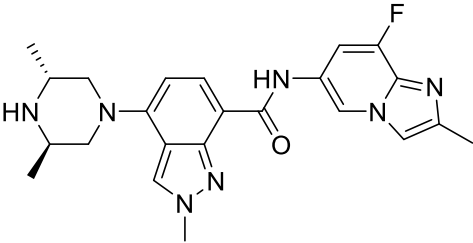
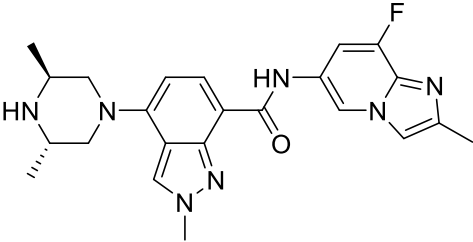
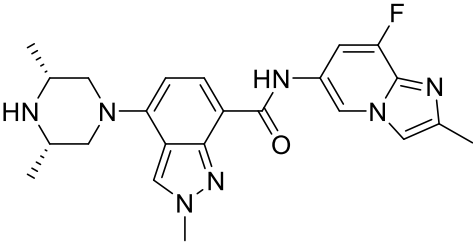
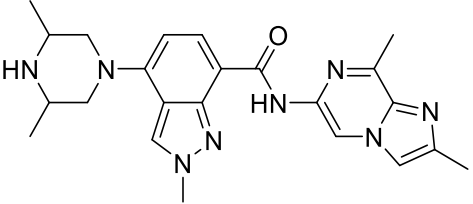
690	
691	
692	
693	
694	
695	

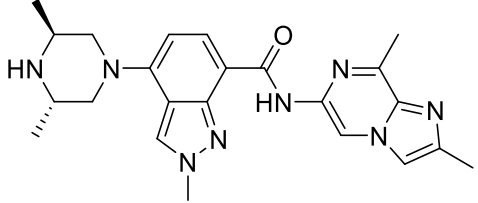
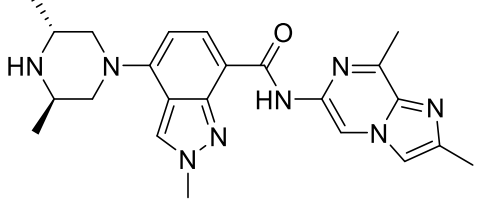
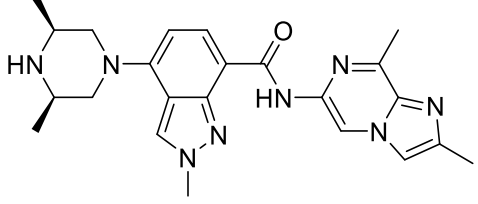
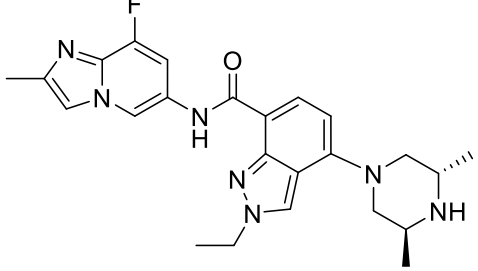
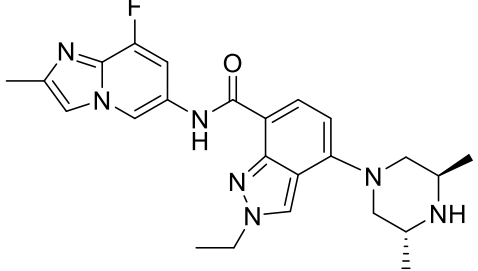
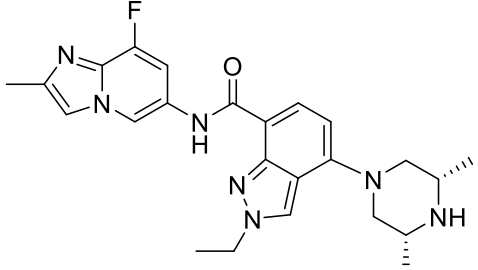
696	
697	
698	
699	
700	

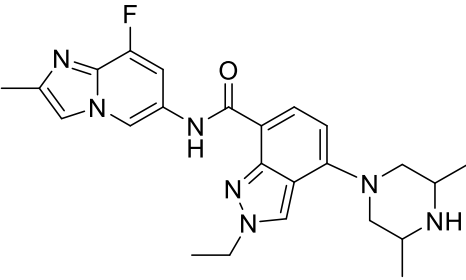
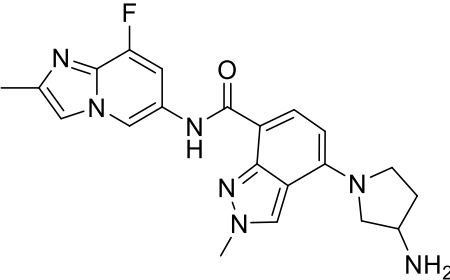
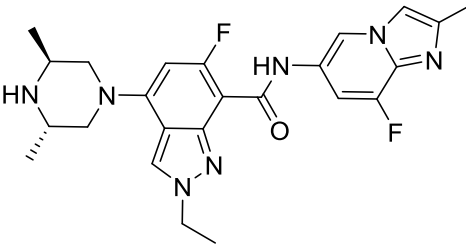
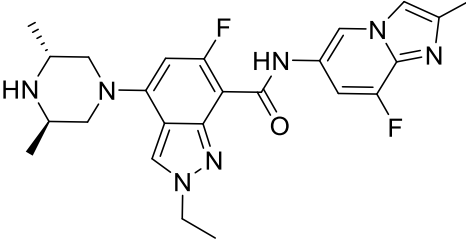
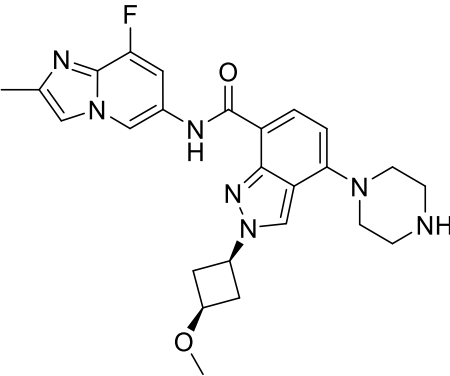
701	
702	
703	
704	
705	

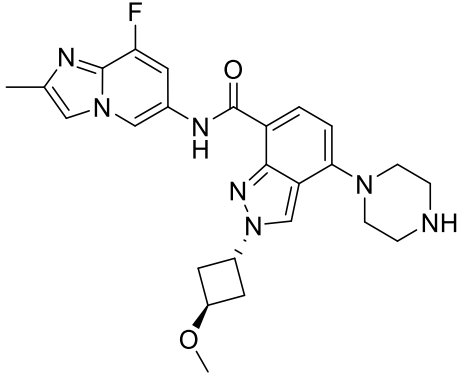
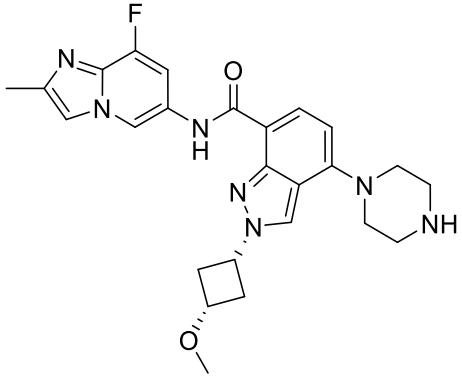
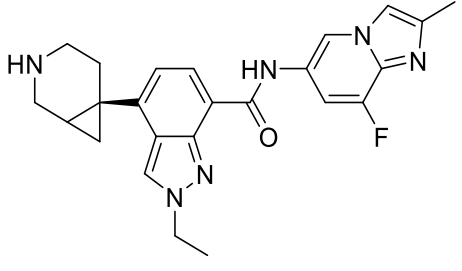
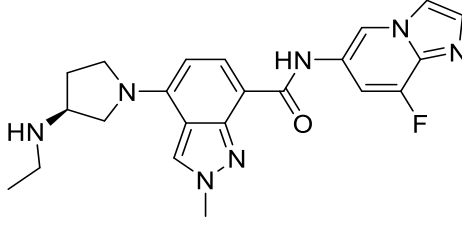
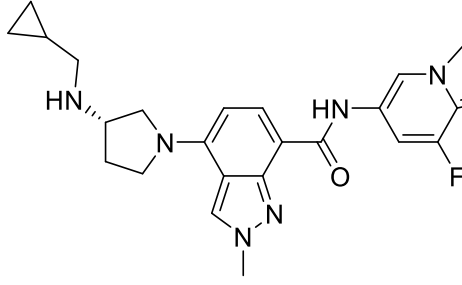
706	
707	
708	
709	
710	
711	

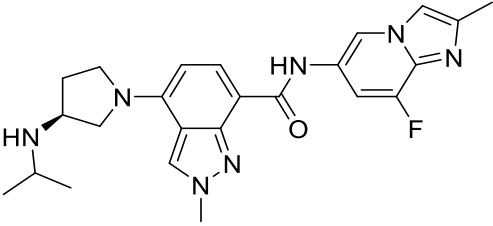
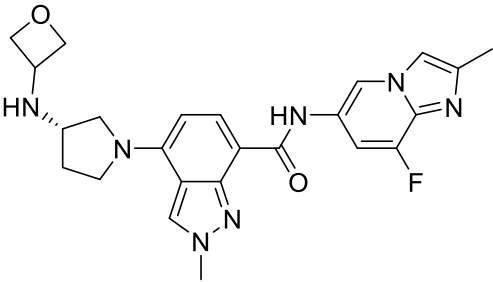
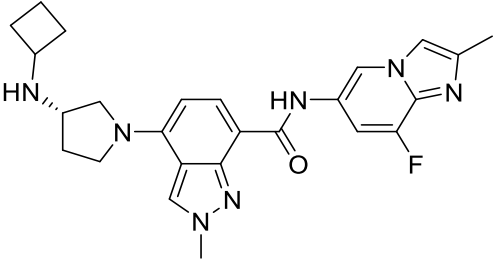
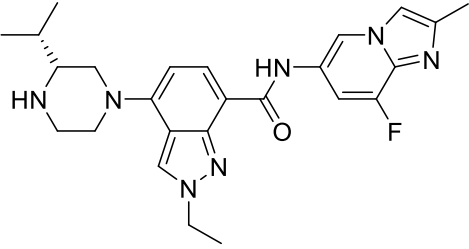
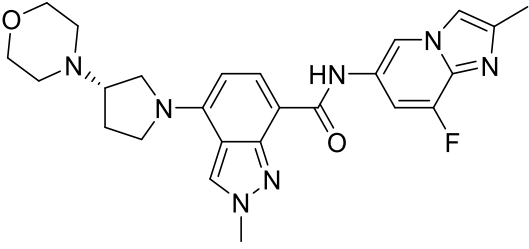
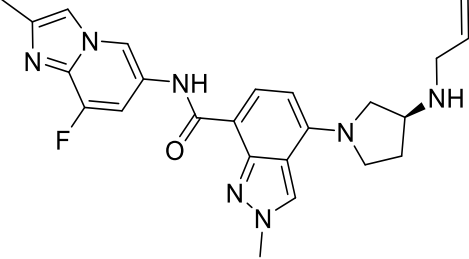
712	
713	
714	
715	
716	

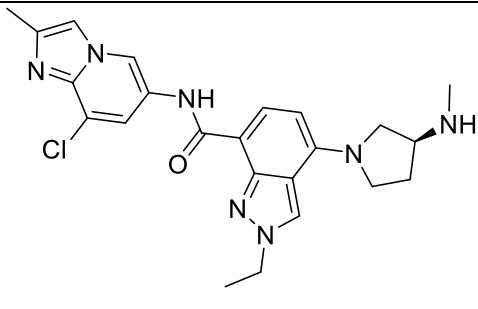
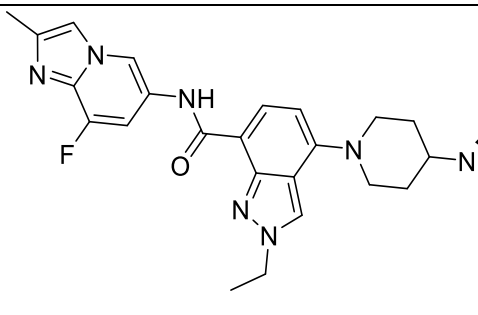
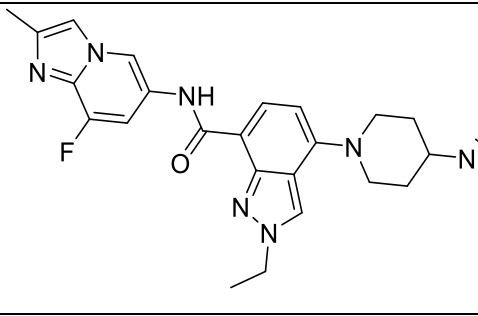
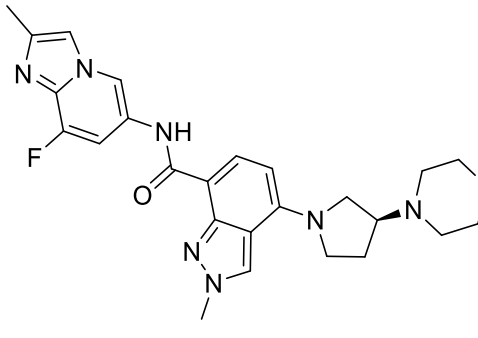
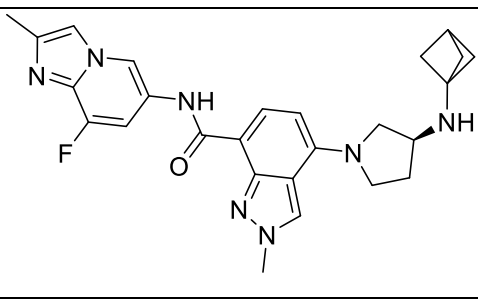
717	
718	
719	
720	
721	
722	

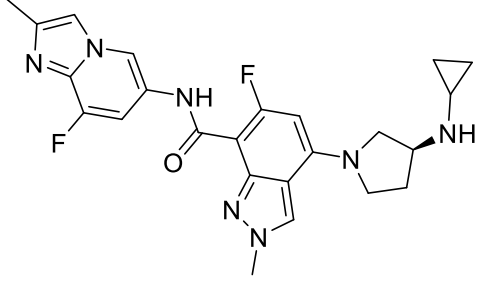
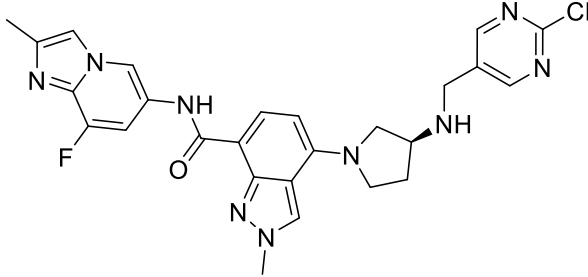
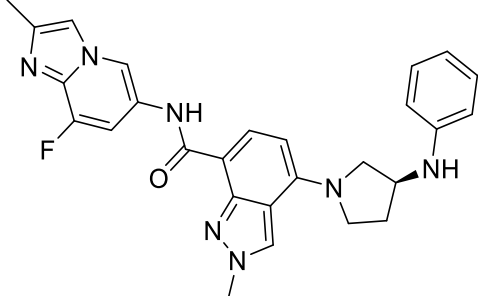
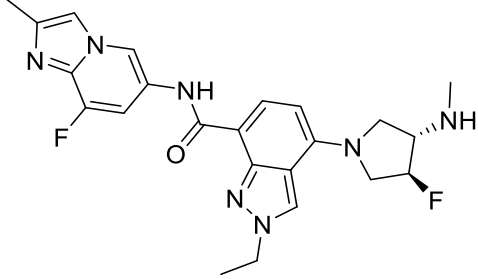
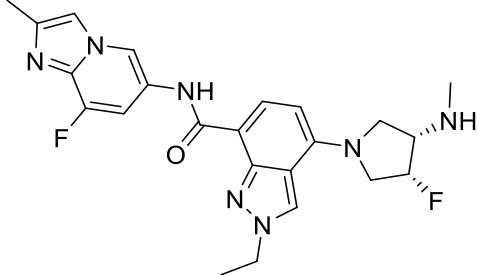
723	
724	
725	
726	
727	
728	

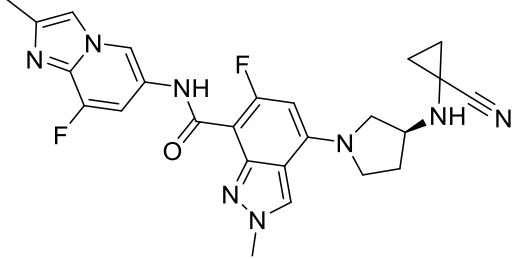
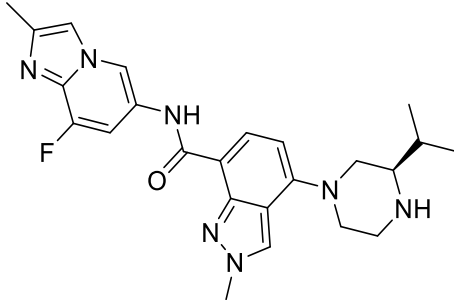
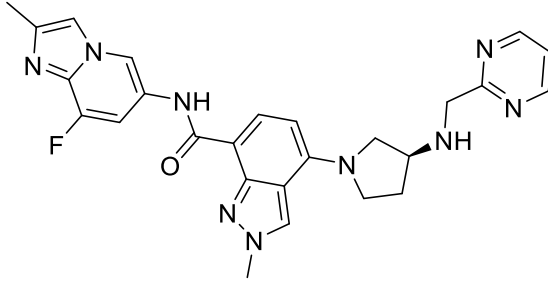
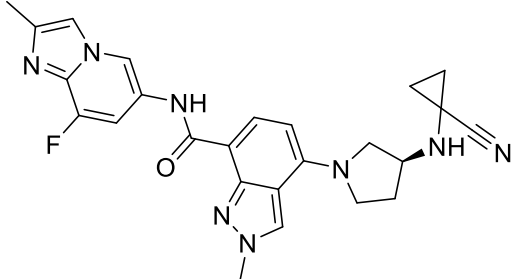
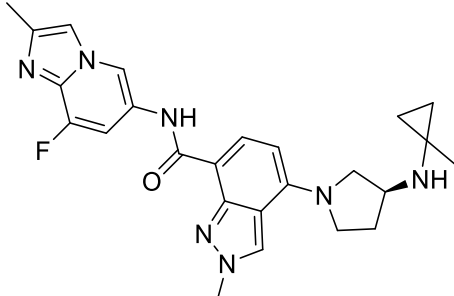
729	
730	
731	
732	
733	

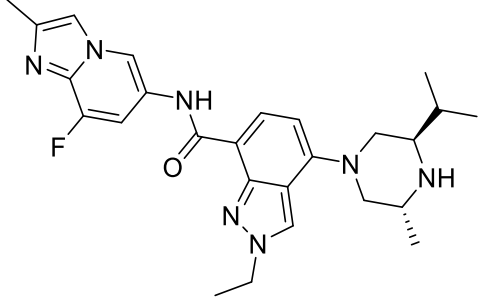
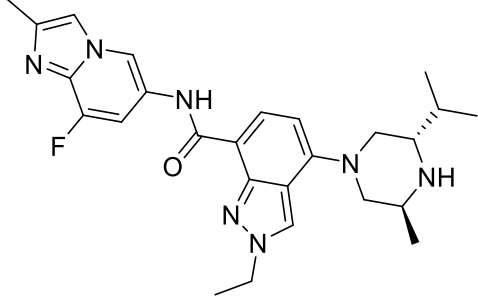
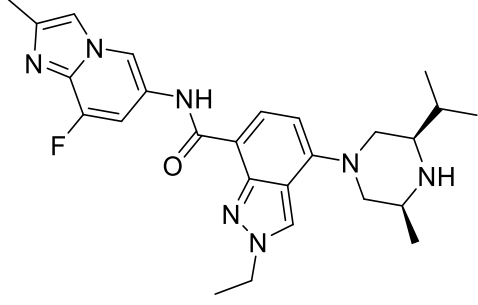
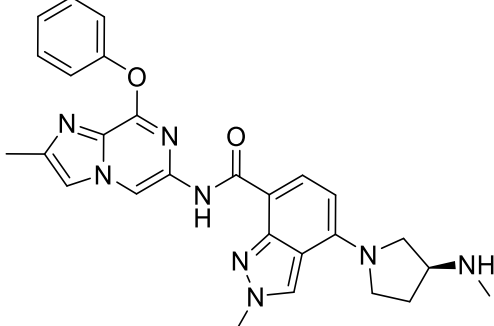
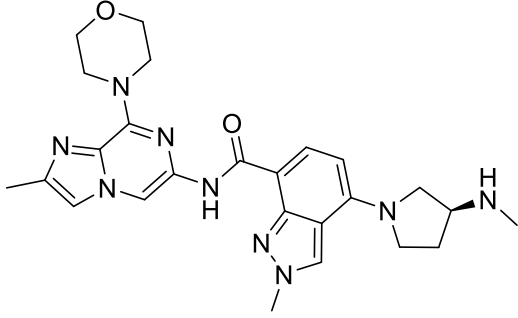
734	
735	
736	
737	
738	

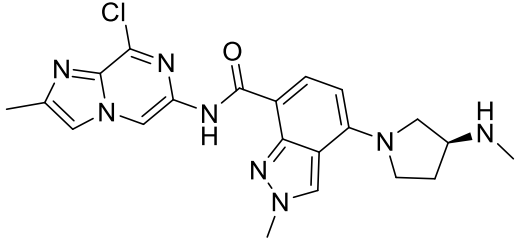
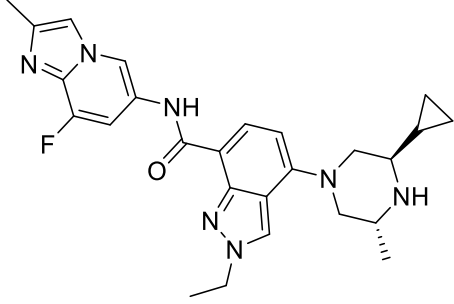
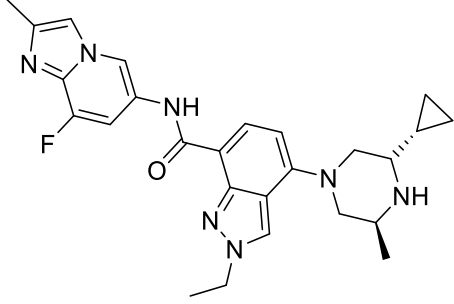
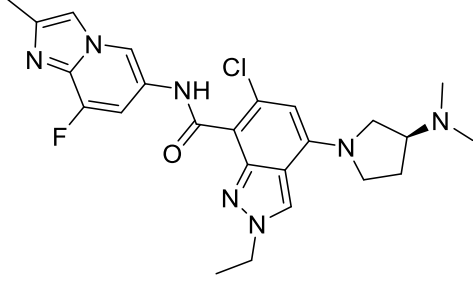
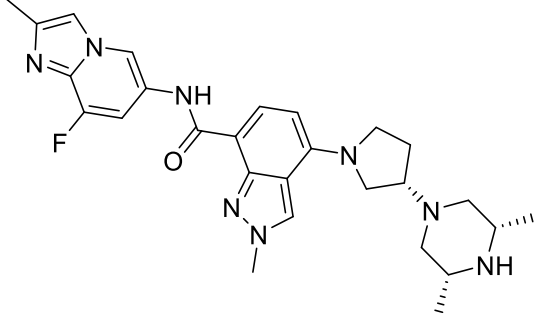
739	
740	
741	
742	
743	
744	

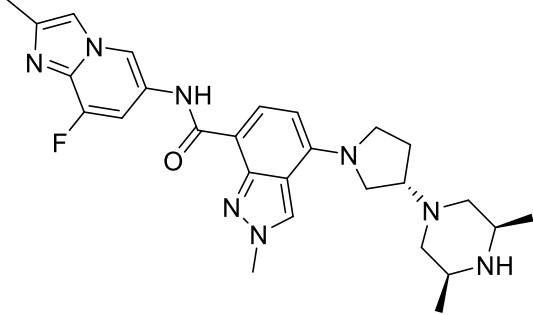
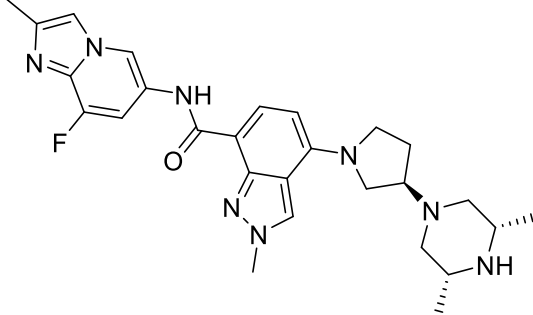
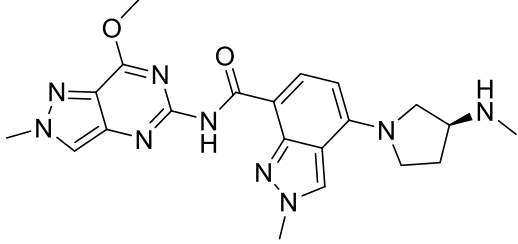
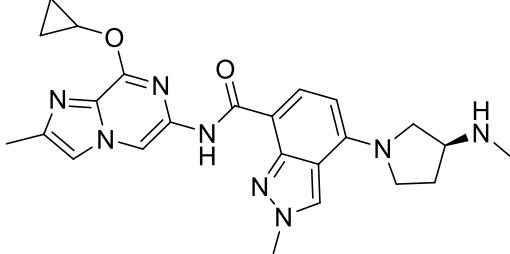
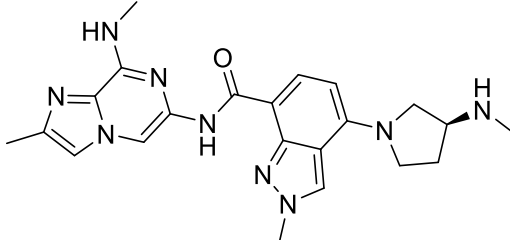
745	
746	
747	
748	
749	

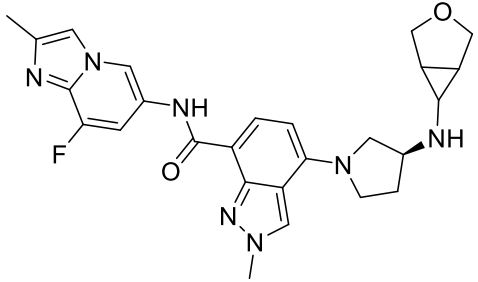
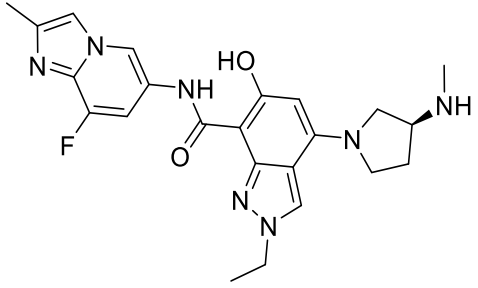
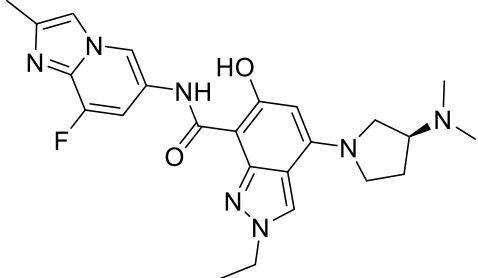
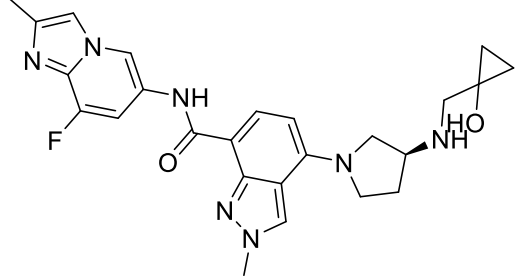
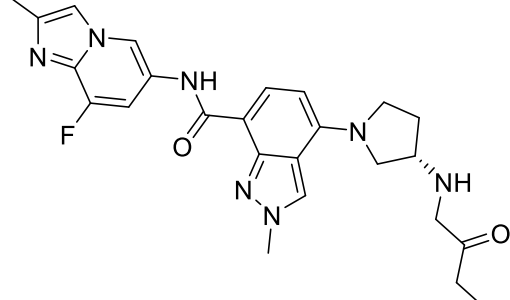
750	
751	
752	
753	
754	

755	
756	
757	
758	
759	

760	
761	
762	
763	
764	

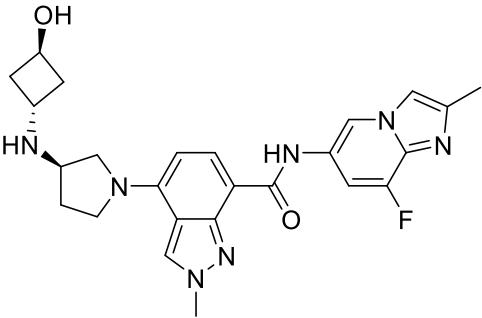
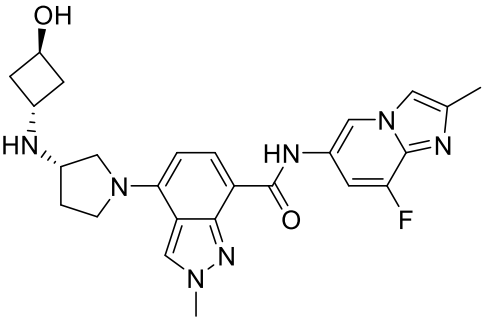
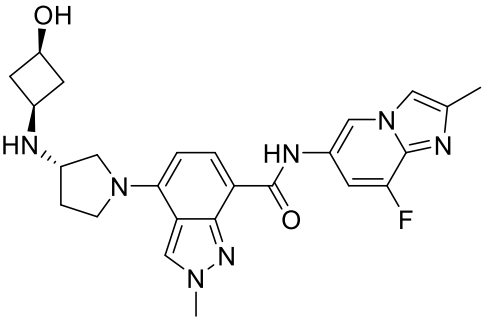
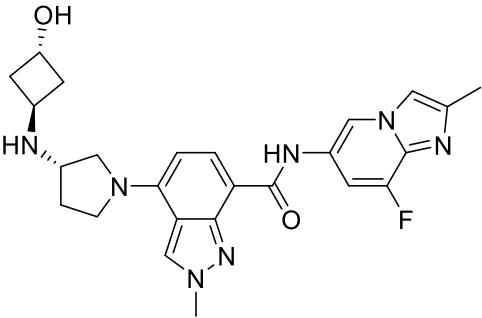
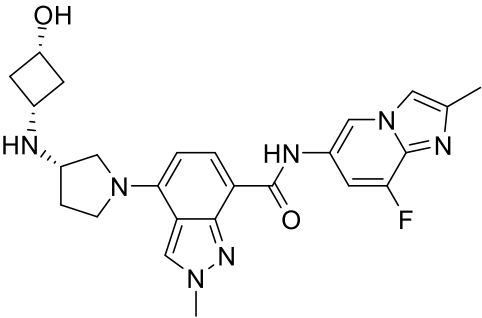
765	
766	
767	
768	
769	

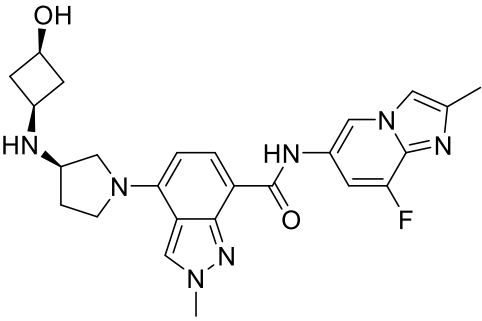
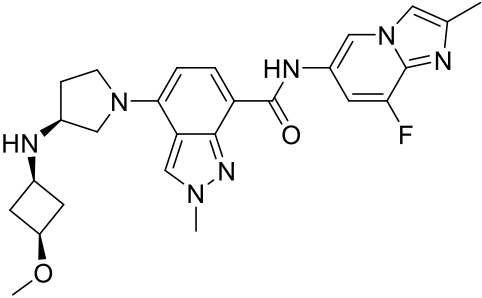
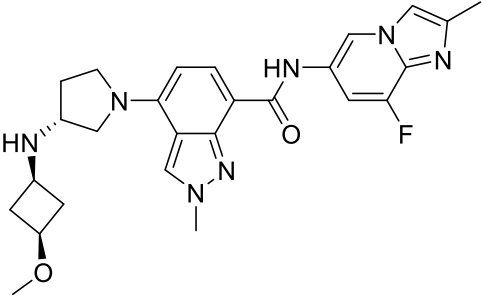
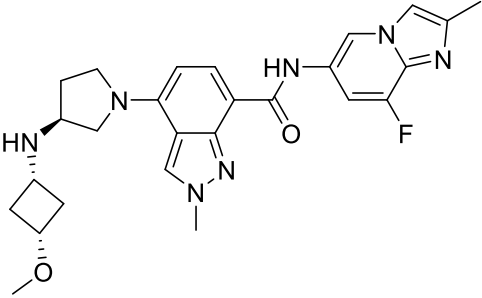
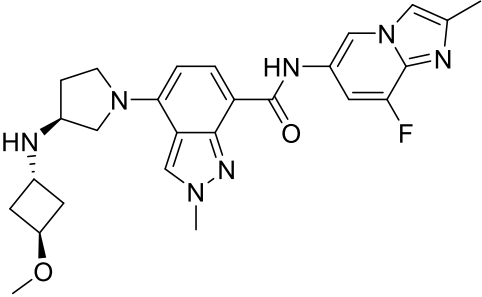
770	
771	
772	
773	
774	

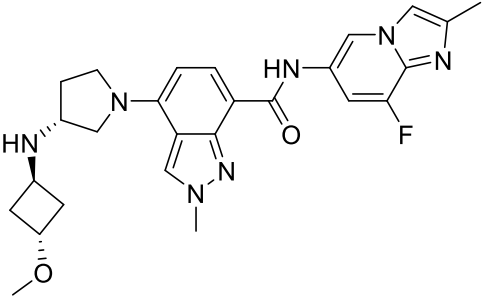
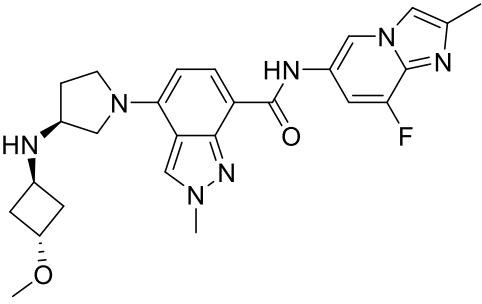
775	
776	
777	
778	
779	

780	
781	
782	
783	
784	

785	
786	
787	
788	
789	

790	
791	
792	
793	
794	

795	
796	
797	
798	
799	

800	
801	

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) se selecciona de los compuestos 288-363. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) es un compuesto distinto del compuesto 118, 119, 140, 141, 142, 143, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 217, 218, 219, 228, 229, 230, 231, 234, 235, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 249, 250, 251, 252, 253, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286 o 287. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) se selecciona de 141, 143, 190, 198, 202, 207, 208, 209, 210, 228, 229, 234, 237, 239, 240, 242, 243, 246 250, 251, 252, 255, 258, 260, 266, 269, 272, 275, 277, 278, 279, 284, 285, 288, 293, 294, 296, 298, 301, 302, 306, 310, 312, 314, 315, 350 y 351.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) es: a) Compuesto 288, b) Compuesto 289, c) Compuesto 290, d) Compuesto 291, e) Compuesto 292, f) Compuesto 293, g) Compuesto 294, h) Compuesto 295, i) Compuesto 296, j) Compuesto 297, k) Compuesto 298, l) Compuesto 299, m) Compuesto 300, n) Compuesto 301, o) Compuesto 302, p) Compuesto 303, q) Compuesto 304, r) Compuesto 305, s) Compuesto 306, t) Compuesto 307, u) Compuesto 308, v) Compuesto 309, w) Compuesto 310, x) Compuesto 311, y) Compuesto 312, z) Compuesto 313, aa) Compuesto 314, bb) Compuesto 315, cc) Compuesto 316, dd) Compuesto 317, ee) Compuesto 318, ff) Compuesto 319, gg) Compuesto 320, hh) Compuesto 321, ii) Compuesto 322, jj) Compuesto 323, kk) Compuesto 324, ll)

Compuesto 325, mm) Compuesto 326, nn) Compuesto 327 oo) Compuesto 328, pp)
 Compuesto 329, qq) Compuesto 330, rr) Compuesto 331, ss) Compuesto 332, tt) Compuesto
 333, uu) Compuesto 334, vv) Compuesto 335, ww) Compuesto 336, xx) Compuesto 337, yy)
 Compuesto 338, zz) Compuesto 339, aaa) Compuesto 340, bbb) Compuesto 341, ccc)
 Compuesto 342, ddd) Compuesto 343, eee) Compuesto 344, fff) Compuesto 345, ggg)
 Compuesto 346, hhh) Compuesto 347, iii) Compuesto 348, jjj) Compuesto 349, kkk)
 Compuesto 350, ll) Compuesto 351, mmm) Compuesto 352, nnn) Compuesto 353, ooo)
 Compuesto 354, ppp) Compuesto 355, qqq) Compuesto 356, rrr) Compuesto 357, sss)
 Compuesto 358, ttt) Compuesto 359, uuu) Compuesto 360, vvv) Compuesto 361, www)
 Compuesto 362, o xxx) Compuesto 363.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, imidazo[1,2-b]piridazinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, $C(CH_3)$); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-e), (I-f), (I-h) y (I-i) es el compuesto 118, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la fórmula (I), A es un heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperidinilo); B es un heteroarilo bicíclico (por ejemplo, imidazo[1,2-b]piridazinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X e Y son cada uno independientemente $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-e), (I-f), (I-h) y (I-i) es el compuesto 119, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es un heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperidinilo); B es un heteroarilo bicíclico (por ejemplo, imidazo[1,2-b]piridazinilo); L^1 está ausente o $-N(R^4)-$; y L^2 está ausente o $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$). En algunas realizaciones, para la fórmula (I), el compuesto se selecciona de el compuesto 118, 141, 228, 229, 242, 243, 269 y 277.

En algunas realizaciones, para la fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es N; Y es $C(R^{3a})$ (por

ejemplo, C(CH₃)); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-e), (I-f) y (I-i) es el compuesto 140, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L² es -C(O)N(R⁴)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); X es O; Y es C(R^{3a}) (por ejemplo, C(CH₃)); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-e), (I-f) y (I-i) es el compuesto 141, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L² es -C(O)N(R⁴)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); X es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y es C(R^{3a}) (por ejemplo, C(CH₃)); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-e), (I-f), (I-h) y (I-i) es el compuesto 142, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L² es -C(O)N(R⁴)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); X es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y es N(R^{3c}) (por ejemplo, N(CH₃)); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 143, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L² es -C(O)N(R⁴)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); X es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y es C(R^{3a}) (por ejemplo, C(CH₃)); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-e), (I-f), (I-h) y (I-i) es el compuesto 145, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-

a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, NH); Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, $C(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-e), (I-f) y (I-i) es el compuesto 146, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, NH); Y es N; Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-e), (I-f) y (I-i) es el compuesto 147, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridazinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, $C(CH_3)$); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-e), (I-f), (I-h) y (I-i) es el compuesto 148, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-e), (I-f), (I-h) y (I-i) es el compuesto 149, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es N; Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-e), (I-f) y (I-i) es el compuesto 150, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es O; Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, $C(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-e), (I-f) y (I-i) es el compuesto 187, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})(R^{3b})$ (por ejemplo, CH_2); Y es $C(R^{3a})(R^{3b})$ (por ejemplo, CH_2); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-e), (I-f) y (I-i) es el compuesto 188, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 1-metilpiperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, $C(CH_3)$); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-e), (I-f), (I-h) y (I-i) es el compuesto 189, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 2-metilpiperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, $C(CH_3)$); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-e), (I-f), (I-h) y (I-i) es el compuesto 190, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 1,2-dimetilpiperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, $C(CH_3)$); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-e), (I-f), (I-h) y (I-i) es el

compuesto 191, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 2-etilpiperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, $C(CH_3)$); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-e), (I-f), (I-h) y (I-i) es el compuesto 192, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 2,2-dimetilpiperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, $C(CH_3)$); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-e), (I-f), (I-h) y (I-i) es el compuesto 193, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo bicíclico (por ejemplo, 4,7-diazaspiro[2.5]octanilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, $C(CH_3)$); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-e), (I-f), (I-h) y (I-i) es el compuesto 194, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 2,2,6,6-tetrametilpiperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, $C(CH_3)$); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-e), (I-f), (I-h) y (I-i) es el compuesto 195, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 4-(N-etil)aminopiperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-

metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, $C(CH_3)$); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-e), (I-f), (I-h) y (I-i) es el compuesto 196, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 4-(N-terc-butil)aminopiperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, $C(CH_3)$); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-e), (I-f), (I-h) y (I-i) es el compuesto 197, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 4-(N,N-dimetil)aminopiperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, $C(CH_3)$); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-e), (I-f), (I-h) y (I-i) es el compuesto 198, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo bicíclico (por ejemplo, octahidropirrol[1,2-a]pirazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, $C(CH_3)$); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-e), (I-f), (I-h) y (I-i) es el compuesto 199, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 1-metilpiperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 es $-N(R^4)-$ (por ejemplo, $-N(CH_3)-$); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, $C(CH_3)$); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I) y (I-a) es el

compuesto 200, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo bicíclico (por ejemplo, 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 es $-N(R^4)-$ (por ejemplo, $-N(CH_3)-$); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, $C(CH_3)$); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I) y (I-a) es el compuesto 201 o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 3-(N,N-dimetil)aminopirrolidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, $C(CH_3)$); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-e), (I-f), (I-h) y (I-i) es el compuesto 202, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 3-(N-terc-butil)aminopirrolidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, $C(CH_3)$); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-e), (I-f), (I-h) y (I-i) es el compuesto 203, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 1,3'-bipirrolidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, $C(CH_3)$); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-e), (I-f), (I-h) y (I-i) es el compuesto 204, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo bicíclico (por ejemplo, 2,6-diazaspiro[3,3]heptanilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-

metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, $C(CH_3)$); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-e), (I-f), (I-h) y (I-i) es el compuesto 205, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo bicíclico (por ejemplo, 2-metil-2,6-diazaspiro[3,3]heptanilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, $C(CH_3)$); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-e), (I-f), (I-h) y (I-i) es el compuesto 206, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 1-metilpiperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 207, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 208, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 1-metilpiperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el

compuesto 209, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 1-etilpiperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 210, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 2,6-dimetilpiperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 211, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 212, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 4-fluoro-2-metil-2H-indazolilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, $C(CH_3)$); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-e), (I-f), (I-h) y (I-i) es el compuesto 217, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 4-fluoro-2-metilbenzo[d]

oxazolilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, $C(CH_3)$); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-e), (I-f), (I-h) y (I-i) es el compuesto 218, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 4-fluoro-2-metilbenzo[d]tiazolilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, $C(CH_3)$); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-e), (I-f), (I-h) y (I-i) es el compuesto 219, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 2-metilpiperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 228, 352, 353, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 1,2-dimetilpiperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 229, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 2-metil-2H-indazolilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 230, o una sal, un

solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 4-fluoro-2-metil-2H-indazolilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 231, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 4-fluoro-2-metilbenzo[d]oxazolilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 234, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 4-fluoro-2-metilbenzo[d]tiazolilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 235, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 237, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 2,8-dimetilimidazo[1,2-

a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 238, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 2-etilpiperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 239, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 2,2-dimetilpiperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 240, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo bicíclico (por ejemplo, 4,7-diazaspiro[2.5]octanilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 241, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo bicíclico (por ejemplo, 2,6-diazaspiro[3,3]heptanilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el

compuesto 242, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo bicíclico (por ejemplo, 2-metil-2,6-diazaspiro[3,3]heptanilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 243, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 es $-N(R^4)-$ (por ejemplo, $-N(CH_3)-$); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 244, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 2-metilpiperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 es $-N(R^4)-$ (por ejemplo, $-N(CH_3)-$); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 245, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 2-metilimidazo[1,2-a]pirazinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 246, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 4,6-dimetilpirazolo[1,5-

a]pirazinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 247, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 3-(N-terc-butil)-aminopirrolidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 249, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo bicíclico (por ejemplo, octahidropirrol[1,2-a]pirazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 250, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 4-(N,N-dimetil)aminopiperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 251, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 4-(N -etil)aminopiperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el

compuesto 252, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 6,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 253, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo bicíclico (por ejemplo, (1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octanilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, $C(CH_3)$); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-e), (I-f), (I-h) y (I-i) es el compuesto 255, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 1-metilpiperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, $C(CH_3)$); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-e), (I-f), (I-h) y (I-i) es el compuesto 256, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 1-etilpiperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, $C(CH_3)$); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-e), (I-f), (I-h) y (I-i) es el compuesto 257, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 3-(N,N-metil)aminopirrolidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-

2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 258, 350, 351, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 4-(N-terc-butil)aminopiperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 259, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo bicíclico (por ejemplo, (1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octanilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 260, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 2-metil-2H-indazolilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, $C(CH_3)$); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-e), (I-f), (I-h) y (I-i) es el compuesto 261, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, $C(CH_3)$); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-e), (I-f), (I-h) y (I-i) es el compuesto 262, o

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

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 2-metilimidazo[1,2-a]pirazinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, $C(CH_3)$); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-e), (I-f), (I-h) y (I-i) es el compuesto 263, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 6,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, $C(CH_3)$); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-e), (I-g) y (I-h) es el compuesto 264, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, $C(CH_3)$); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-e), (I-g) y (I-h) es el compuesto 265, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, $C(CH_3)$); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-e), (I-f), (I-h) y (I-i) es el compuesto 266, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-metil-2-metilimidazo[1,2-

a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, $C(CH_3)$); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-e), (I-f), (I-h) y (I-i) es el compuesto 267, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo monocíclico (por ejemplo, pirazolilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, $C(CH_3)$); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-e) y (I-h) es el compuesto 268, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo bicíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 269, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la fórmula (I), A es heterociclilo bicíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo monocíclico (por ejemplo, pirazolilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d) y (I-e) es el compuesto 270, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, $C(CH_3)$); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-e), (I-f), (I-h) y (I-i) es el compuesto 271, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 1,3'-bipirrolidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 272, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 6,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 273, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 2,2,6,6-tetrametilpiperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 274, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 2-metil-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 275, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 2-metilpiperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas

realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 277, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 3-(N,N-dimetil)aminopirrolidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 278, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo bicíclico (por ejemplo, (1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octanilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 279, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d) y (I-e) es el compuesto 280, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridazinilo); B es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperidinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d) y (I-e) es el compuesto 281, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridazinilo); B es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperidinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, $C(CH_3)$); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c) y (I-e) es el compuesto 282, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); B es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperidinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, $C(CH_3)$); Z es O; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c) y (I-e) es el compuesto 283, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_2 CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 284, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 285, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, NH); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el

compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 286, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 1-metilpiperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, NH); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 287, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_2 CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 288, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo bicíclico (por ejemplo, (1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octanilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_2 CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 289, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH(CH_3)_2)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 290, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_2CH_2OH)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 291, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_2CH_2OCH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 292, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 2,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 293, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ en el que R^{3c} es cicloalquilo C_1-C_6 (por ejemplo, ciclopropilo); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 294, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ en el que R^{3c} es heterociclilo (por ejemplo, oxetano); Z es N; y es 0; y m es 0. En

algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 295, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 3-(N-ciclopropil)aminopirrolidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 296, 371, 372, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, $C(CH_3)$); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 297, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 3-(N-metil)aminopirrolidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 298, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo bicíclico (por ejemplo, 1,6-diazaspiro[3,4]octanilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 299, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo bicíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; R^2 es alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, CH_3); y es 0; y m es 1. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 300, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo bicíclico (por ejemplo, 1,7-diazaspiro[3,5]nonanilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 301, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_2CH_2CH_2OCH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 302, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo bicíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; R^2 es halo (por ejemplo, F); y es 0; y m es 1. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 303, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$; R^{3c} es tetrahidro-2H-piranilo; Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones,

el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 304, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, NCH_2CH_2F); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 305, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 2,6-dimetilpiperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $NCH_2CH_2OCH_3$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 306, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 4-(N-etil)aminopiperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $NCH_2CH_2OCH_3$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 307, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$; R^{3c} es alquilo C_1-C_6 sustituido con R^8 ; R^8 es heterociclilo (por ejemplo, oxetanilo); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 308, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $NCH_2C(O)N(CH_3)_2$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 309, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 3-(N-etil)aminopirrolidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $NCH_2CH_2OCH_3$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 310, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo bicíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; R^2 es $-OR^A$ (por ejemplo, OCH_3); y es 0; y m es 1. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 311, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $NCH_2CH_2CH_2CH_3$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 312, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$; R^{3c} es alquilo C_1-C_6 sustituido con R^8 ; R^8 es heteroarilo (por ejemplo, piridilo);

Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 313, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-ciano-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 314, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 7-fluoro-6-metoxi-2-metil-2H-indazolilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 315, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_2CF_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 316, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$; R^{3c} es alquilo C_1-C_6 sustituido con R^8 ; R^8 es heterociclilo (por ejemplo, oxiranilo); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 317, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$; R^{3c} es alquilo C_1-C_6 sustituido con R^8 ; R^8 es heteroarilo (por ejemplo, pirimidilo); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 318, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 7-fluoro-2-metil-2H-indazolilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 319, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 2,7-dimetil-2H-indazolilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 320, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 1,2,4-trimetil-1H-benzo[d]imidazolilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 321, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridazinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones,

el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 322, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]pirazinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 323, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 2-metil-2H-indazolilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 324, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 6-hidroxi-2,7-dimetil-2H-indazolilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 325, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 2,6-dimetilpiperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 326, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 3-metanaminopirrolidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 327, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 4-(N-acil)aminopiperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 328, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_2CH(OH)CH_2(OH))$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 329, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 3-(N,N-dietil)aminopirrolidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_2CH_2OCH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 330, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_2COOH)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones,

el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 331, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 4-fluoro-1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazolilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 332, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 333, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 2,6-dimetilpiperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 2,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 334, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 4-metanaminopiperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 335, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 4-metil-4-aminopiperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 336, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_2CH_2Cl)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 337, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$; R^{3c} es alquilo C_1-C_6 sustituido con R^8 ; R^8 es heterociclilo (por ejemplo, oxetanilo); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 338, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_2C(O)CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 339, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$; R^{3c} es alquilo C_1-C_6 sustituido con R^8 ; R^8 es heteroarilo (por ejemplo, 1H-

indazolilo); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 340, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$; R^{3c} es alquilo C_1-C_6 sustituido con R^8 ; R^8 es heteroarilo (por ejemplo, pirazolilo); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 341, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es un heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es un heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 2-metilimidazo[1,2-a]pirazina-8(7H)-I); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 342, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-7-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 343, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 6-metoxi-2,7-dimetil-2H-indazolilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 344, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 4-(N-ciclopropil)aminopiperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 345, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 4-fluoro-3-(N-metilamino)pirrolidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 346, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la fórmula (I), A es un heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperidinilo) sustituido con $-N(R^B)(R^C)$ (por ejemplo $-NH(CH_2-\pi)$); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 347, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo bicíclico (por ejemplo, 2,7-diazaspiro[3,5]nonanilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 348, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo bicíclico (por ejemplo, 1,8-diazaspiro[4,5]decanilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas

realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 349, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_2C(CH_3)_2(OH))$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 354, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$; R^{3c} es cicloalquilo (por ejemplo, ciclobutilo) sustituido con R; R^{88} es OR^A (por ejemplo, OH); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 355, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$; R^{3c} es heterociclilo (por ejemplo, tetrahydrofuranoilo); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 356, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $NCH_2CH(OH)CH_3$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 357, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$; R^{3c} es alquilo C_1-C_6 sustituido con R^8 ; un R^8 es cicloalquilo (por ejemplo, ciclobutilo) y un R^8 es $-OR^A$ (por ejemplo, $-OH$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 358, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-hidroxi-2-metilimidazo[1,2-a]pirazinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, NCH_3); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 359, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, NCH_3); Z es N; R^2 es OR^A (por ejemplo, OH); y es 0; y m es 1. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 360, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, NCH); Z es N; R_3^2 es halo (por ejemplo, F); y es 0; y m es 1. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 361, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH);

Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, NCH_3); Z es N; R^2 es $-N(R^B)(R^C)$ (por ejemplo, $-NH(CH_3)$); y es 0; y m es 1. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 362, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$; R^{3c} es alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, vinilo); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 363, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3CF_2CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 364, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$; R^{3c} es cicloalquilo (por ejemplo, ciclobutilo) sustituido con R^8 ; R^8 es heterociclilo (por ejemplo, oxetanilo); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 365, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$; R^{3c} es alquilo C_1-C_6 sustituido con R^8 ; R^8 es heteroarilo (por ejemplo, oxazolilo); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas

(I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 366, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_2CH(CH_3)OCH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 367, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$; R^{3c} es alquilo C_1-C_6 sustituido con R^8 ; R^8 es heteroarilo (por ejemplo, 1H-1,2,3-triazolilo) sustituido con alquilo C_1-C_6 ; Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 368, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la fórmula (I), A es un heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperidinilo) sustituido con $-NR^B R^C$ (por ejemplo, $-NHCH_2CH_2OH$); B es un heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 369, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperidinilo) sustituido con $-NR^B R^C$ (por ejemplo, $-NH_2$) y haloalquilo (por ejemplo, $-CF_3$); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 370, o una sal, un

solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la fórmula (I), A es un heterociclilo monocíclico (por ejemplo, pirrolidinilo) sustituido con $-NR^B R^C$ (por ejemplo, $-NHC(CH_2CH_2)CH_2F$); B es un heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, $N(CH_3)$); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 373, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 3-(N-metil)aminopirrolidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, NCH_2CH_3); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 374, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 3-(N,N-dimetil)aminopirrolidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, NCH_2CH_3); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 375, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 4-(N-ciclopropil)aminopiperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, NCH_2CH_3); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 376, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 2,6-dimetilpiperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, NCH_2CH_3); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 377, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 1-metilpiperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, NCH_2CH_3); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 378, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

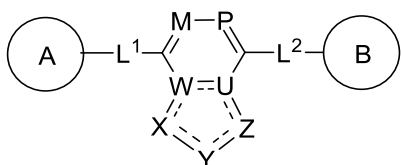
En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo bicíclico (por ejemplo, 4,7-diazaspiro[2.5]octanilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, NCH_2CH_3); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 379, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 4-(N-etil)aminopiperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, NCH_2CH_3); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 378, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 3-aminopirrolidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^2 es $-C(O)N(R^4)-$ (por ejemplo, $-C(O)N(H)-$); X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH); Y es $N(R^{3c})$ (por ejemplo, NCH_3); Z es N; y es 0; y m es 0. En algunas

realizaciones, el compuesto de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), (I-i) y (I-j) es el compuesto 381, 382, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo.

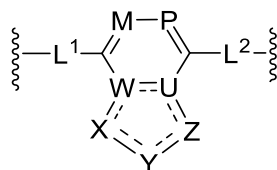
La presente divulgación presenta además compuestos de Fórmula (II). En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (II) es un compuesto de Fórmula (II-a):



(II-a), o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un

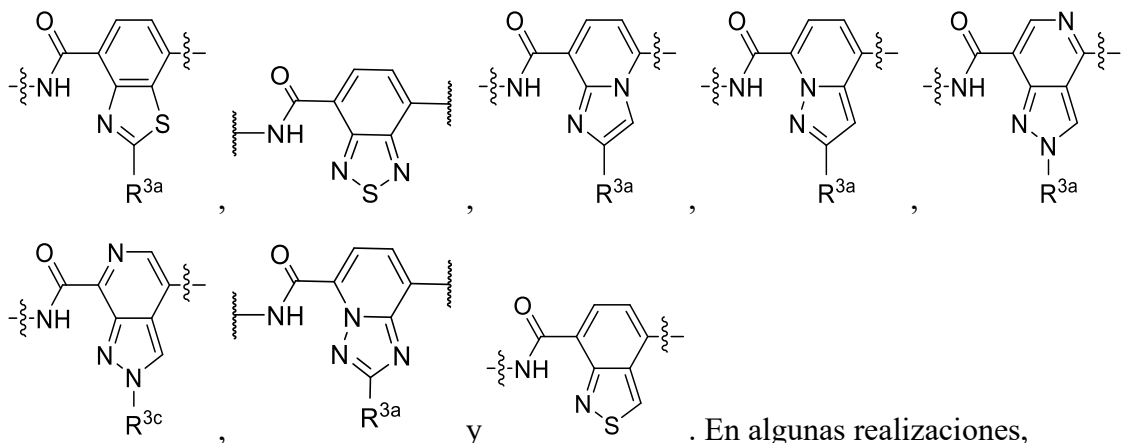
estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo, A y B son cada uno independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ; M y P son cada uno independientemente C(R^2) o N; U y W son cada uno independientemente C o N; X, Y y Z son cada uno independientemente C(R^{3a}), N, N(R^{3c}) o S, en el que al menos uno de X, Y y Z es N o N(R^{3c}), y los enlaces en el anillo que comprende U, W, X, Y y Z pueden ser enlaces simples o dobles según lo permita la valencia; cada uno de L^1 y L^2 es independientemente ausente, alquilenos C_1-C_6 , heteroalquilenos C_1-C_6 , -O-, -C(O)-, -N(R^4)-, -N(R^4)C(O)-, o -C(O)N(R^4)-, en el que cada alquileno y heteroalquileno está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilenos-arilo C_1-C_6 , alquilenos-arilo C_2-C_6 , alquilenos-heteroarilo C_1-C_6 , heteroarilo, halo, ciano, oxo, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, o -S(O)_xR^D, en el que cada alquilo, alquilenos, alquenilo, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^6 ; o dos grupos R^1 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en el que cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; cada R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, u -OR^A; R^{3a} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)OR^D, o -S(O)_xR^D; R^{3c} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -OR^A, -S(O)_xR^D, o -C(O)R^D; cada R^4 es independientemente hidrógeno, alquilo

C₁-C₆, o haloalquilo C₁-C₆; cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halo, ciano, oxo, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D, o -C(O)OR^D; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, o -S(O)_xR^D, en el que cada alquilo, alquenilo, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, alquilenio-arilo C₁-C₆, alquilenio-heteroarilo C₁-C₆, -C(O)R^D, o -S(O)_xR^D; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilenio-arilo C₁-C₆, o alquilenio-heteroarilo C₁-C₆, -OR^A, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, o -S(O)_xR^D; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R⁷; cada R^D es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilenio-arilo C₁-C₆, o alquilenio-heteroarilo C₁-C₆; cada R⁷ es alquilo C₁-C₆, halo, ciano, oxo, u -OR^{A1}; cada R¹¹ es independientemente alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo u -OR^A; cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; y x es 0, 1 o 2.

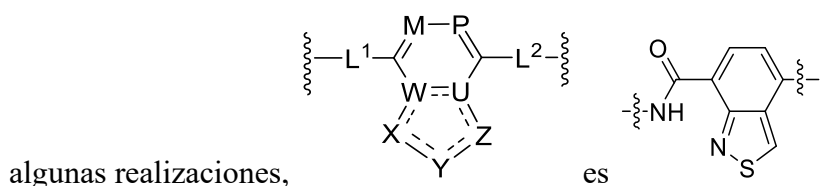
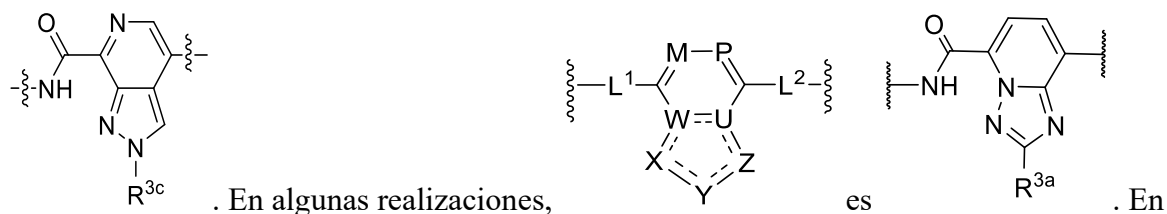
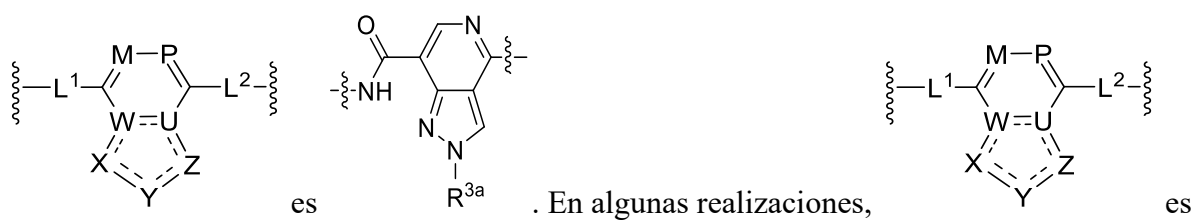
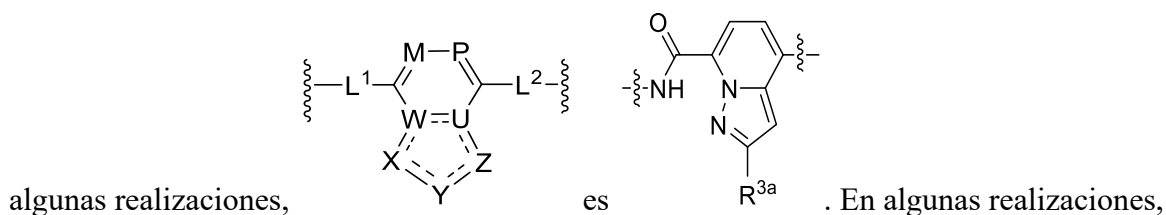
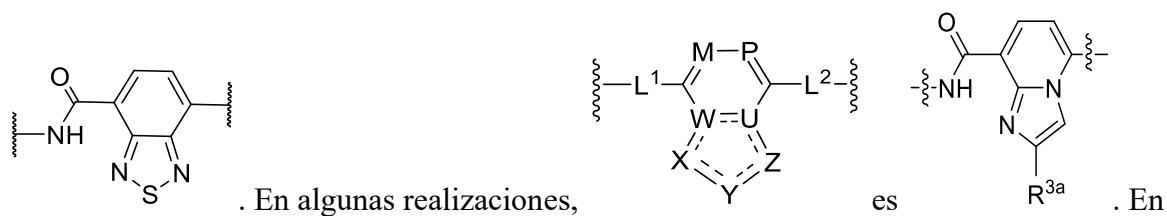
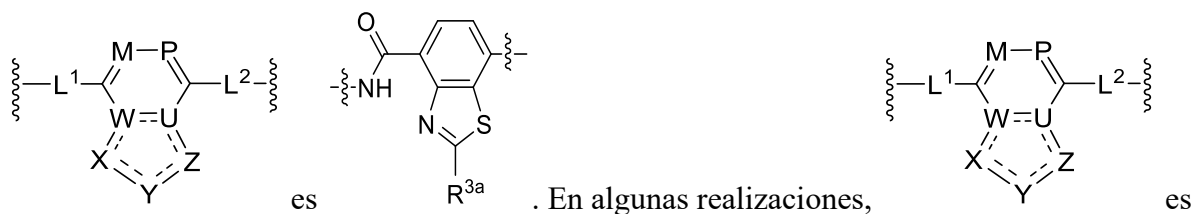


En algunas realizaciones de la fórmula (II),

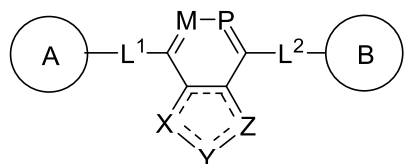
se selecciona de



. En algunas realizaciones,



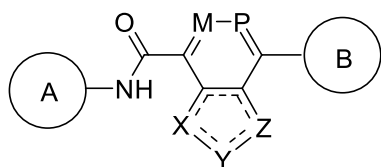
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (II) es un compuesto de Fórmula (II-b):



opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ; M y P son cada uno independientemente $C(R^2)$ o N; X, Y y Z son cada uno independientemente $C(R^{3a})$, N, $N(R^{3c})$ o S, en el que al menos uno de X, Y y Z es N o $N(R^{3c})$, y los enlaces en el anillo que comprende X, Y y Z pueden ser enlaces simples o dobles según lo permita la valencia; cada uno de L^1 y L^2 es independientemente ausente, alquilenos C_1-C_6 , heteroalquilenos C_1-C_6 , -O-, -C(O)-, -N(R^4)-, -N(R^4)C(O)-, o -C(O)N(R^4)-, en el que cada alquilenos y heteroalquilenos está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilenos C_2-C_6 , alquilenos C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilenos-arilo C_1-C_6 , alquilenos-arilo C_2-C_6 , alquilenos-heteroarilo C_1-C_6 , heteroarilo, halo, ciano, oxo, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, o -S(O)_xR^D, en el que cada alquilo, alquilenos, alquilenos, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^6 ; o dos grupos R^1 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en el que cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; cada R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilenos C_2-C_6 , alquilenos C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, u -OR^A; R^{3a} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilenos C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)OR^D, o -S(O)_xR^D, o -C(O)R^D; R^{3c} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilenos C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -OR^A, -S(O)_xR^D, o -C(O)R^D; cada R^4 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , o haloalquilo C_1-C_6 ; cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, oxo, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D, o -C(O)OR^D; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6 , alquilenos C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, o -S(O)_xR^D, en el que cada alquilo, alquilenos, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} ; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilenos C_2-C_6 , alquilenos C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, alquilenos-arilo C_1-C_6 , alquilenos-heteroarilo C_1-C_6 , -C(O)R^D, o -S(O)_xR^D; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilenos C_2-C_6 , alquilenos C_2-C_6 ,

heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C₁-C₆, o alquilen-heteroarilo C₁-C₆, -OR^A, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, o -S(O)_xR^D; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R⁷; cada R^D es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C₁-C₆, o alquilen-heteroarilo C₁-C₆; cada R⁷ es alquilo C₁-C₆, halo, ciano, oxo, u -OR^{A1}; cada R¹¹ es independientemente alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo u -OR^A; cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; y x es 0, 1 o 2.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (II) es un compuesto de Fórmula (II-c):

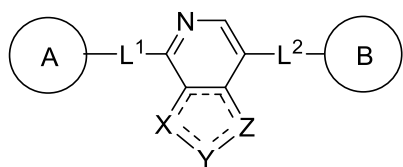


(II-c), o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un

estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo, A y B son cada uno independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R¹; M y P son cada uno independientemente C(R²) o N; X, Y y Z son cada uno independientemente C(R^{3a}), N, N(R^{3c}) o S, en el que al menos uno de X, Y y Z es N o N(R^{3c}), y los enlaces en el anillo que comprende X, Y y Z pueden ser enlaces simples o dobles según lo permita la valencia; cada R¹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilen-arilo C₁-C₆, alquilen-arilo C₂-C₆, alquilen-heteroarilo C₁-C₆, heteroarilo, halo, ciano, oxo, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, o -S(O)_xR^D, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁶; o dos grupos R¹, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en el que cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶; cada R² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halo, ciano, u -OR^A; R^{3a} es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆,

haloalquilo C₁-C₆, halo, ciano, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)OR^D, o -S(O)_xR^D, o -C(O)R^D; R^{3c} es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halo, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -OR^A, -S(O)_xR^D, o -C(O)R^D; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, o -S(O)_xR^D, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, alqueno-arilo C₁-C₆, alqueno-heteroarilo C₁-C₆, -C(O)R^D, o -S(O)_xR^D; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alqueno-arilo C₁-C₆, o alqueno-heteroarilo C₁-C₆, -OR^A, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, o -S(O)_xR^D; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R⁷; cada R^D es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alqueno-arilo C₁-C₆, o alqueno-heteroarilo C₁-C₆; cada R⁷ es alquilo C₁-C₆, halo, ciano, oxo, u -OR^{A1}; cada R¹¹ es independientemente alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo u -OR^A; cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; y x es 0, 1 o 2.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (II) es un compuesto de Fórmula (II-d):



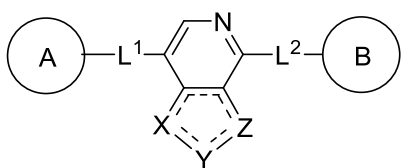
(II-d), o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un

estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo, A y B son cada uno independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R¹; X, Y y Z son cada uno independientemente C(R^{3a}), N, N(R^{3c}) o S, en el que al menos uno de X, Y y Z es N o N(R^{3c}), y los enlaces en el anillo que comprende X, Y y Z pueden ser enlaces simples o dobles según lo permita la

valencia; cada uno de L^1 y L^2 es independientemente ausente, alquilenos C_1-C_6 , heteroalquilenos C_1-C_6 , $-O-$, $-C(O)-$, $-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, o $-C(O)N(R^4)-$, en el que cada alquilenos y heteroalquilenos está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilenos C_2-C_6 , alquilenos C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilenos-arilo C_1-C_6 , alquilenos-arilo C_2-C_6 , alquilenos-heteroarilo C_1-C_6 , heteroarilo, halo, ciano, oxo, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, o $-S(O)_x R^D$, en el que cada alquilo, alquilenos, alquilenos, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^6 ; o dos grupos R^1 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en el que cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; R^{3a} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilenos C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)OR^D$, o $-S(O)_x R^D$, o $-C(O)R^D$; R^{3c} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilenos C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-OR^A$, $-S(O)_x R^D$, o $-C(O)R^D$; cada R^4 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , o haloalquilo C_1-C_6 ; cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, oxo, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, o $-C(O)OR^D$; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6 , alquilenos C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, o $-S(O)_x R^D$, en el que cada alquilo, alquilenos, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} ; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilenos C_2-C_6 , alquilenos C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, alquilenos-arilo C_1-C_6 , alquilenos-heteroarilo C_1-C_6 , $-C(O)R^D$, o $-S(O)_x R^D$; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilenos C_2-C_6 , alquilenos C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilenos-arilo C_1-C_6 , o alquilenos-heteroarilo C_1-C_6 , $-OR^A$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, o $-S(O)_x R^D$; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7 ; cada R^D es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilenos C_2-C_6 , alquilenos C_2-C_6 , heteroalquilo

C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C₁-C₆, o alquilen-heteroarilo C₁-C₆; cada R⁷ es alquilo C₁-C₆, halo, ciano, oxo, u -OR^{A1}; cada R¹¹ es independientemente alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo u -OR^A; cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; y x es 0, 1 o 2.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (II) es un compuesto de Fórmula (II-e):

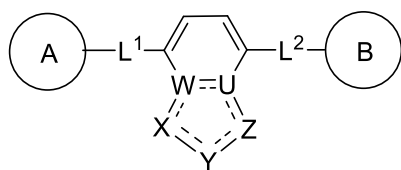


(II-e), o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un

estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo, A y B son cada uno independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R¹; X, Y y Z son cada uno independientemente C(R^{3a}), N, N(R^{3c}) o S, en el que al menos uno de X, Y y Z es N o N(R^{3c}), y los enlaces en el anillo que comprende X, Y y Z pueden ser enlaces simples o dobles según lo permita la valencia; cada uno de L¹ y L² es independientemente ausente, alquilen C₁-C₆, heteroalquilen C₁-C₆, -O-, -C(O)-, -N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)-, o -C(O)N(R⁴)-, en el que cada alquilen y heteroalquilen está opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; cada R¹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilen C₂-C₆, alquino C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilen-arilo C₁-C₆, alquilen-arilo C₂-C₆, alquilen-heteroarilo C₁-C₆, heteroarilo, halo, ciano, oxo, -OR^A, -NR^{BR^C}, -NR^{BR^C}(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^{BR^C}, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, o -S(O)_xR^D, en el que cada alquilo, alquilen, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁶; o dos grupos R¹, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en el que cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶; R^{3a} es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilen C₂-C₆, alquilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halo, ciano, -OR^A, -NR^{BR^C}, -NR^{BR^C}(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^{BR^C}, -C(O)OR^D, o -S(O)_xR^D, o -C(O)R^D; R^{3c} es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilen C₂-C₆, alquilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halo, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -OR^A, -S(O)_xR^D, o -C(O)R^D; cada R⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, o haloalquilo C₁-C₆; cada R⁵ es

independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halo, ciano, oxo, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D, o -C(O)OR^D; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, o -S(O)_xR^D, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, alqueno-arilo C₁-C₆, alqueno-heteroarilo C₁-C₆, -C(O)R^D, o -S(O)_xR^D; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alqueno-arilo C₁-C₆, o alqueno-heteroarilo C₁-C₆, -OR^A, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, o -S(O)_xR^D; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R⁷; cada R^D es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alqueno-arilo C₁-C₆, o alqueno-heteroarilo C₁-C₆; cada R⁷ es alquilo C₁-C₆, halo, ciano, oxo, u -OR^{A1}; cada R¹¹ es independientemente alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo u -OR^A; cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; y x es 0, 1 o 2.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (II) es un compuesto de Fórmula (II-f):



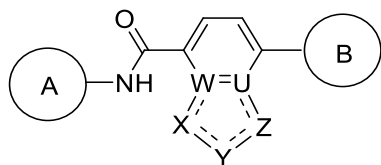
(II-f), o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un

estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo, A y B son cada uno independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R¹; U y W son cada uno independientemente C o N; X, Y y Z son cada uno independientemente C(R^{3a}), N, N(R^{3c}) o S, en el que al menos uno de X, Y y Z es N o N(R^{3c}), y los enlaces en el anillo que comprende U, W, X, Y y Z pueden ser enlaces simples o dobles según lo permita la valencia; cada uno de L¹ y L² es independientemente ausente, alqueno C₁-C₆, heteroalqueno C₁-C₆, -O-, -C(O)-, -N(R⁴)-, -

$N(R^4)C(O)-$, o $-C(O)N(R^4)-$, en el que cada alquileo y heteroalquileo está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alqueno-arilo C_1-C_6 , alqueno-arilo C_2-C_6 , alqueno-heteroarilo C_1-C_6 , heteroarilo, halo, ciano, oxo, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, o $-S(O)_x R^D$, en el que cada alquilo, alqueno, alqueno, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^6 ; o dos grupos R^1 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en el que cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; R^{3a} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)OR^D$, o $-S(O)_x R^D$, o $-C(O)R^D$; R^{3c} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-OR^A$, $-S(O)_x R^D$, o $-C(O)R^D$; cada R^4 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , o haloalquilo C_1-C_6 ; cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, oxo, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, o $-C(O)OR^D$; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, o $-S(O)_x R^D$, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} ; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, alqueno-arilo C_1-C_6 , alqueno-heteroarilo C_1-C_6 , $-C(O)R^D$, o $-S(O)_x R^D$; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alqueno-arilo C_1-C_6 , o alqueno-heteroarilo C_1-C_6 , $-OR^A$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, o $-S(O)_x R^D$; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7 ; cada R^D es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alqueno-arilo C_1-C_6 , o alqueno-heteroarilo C_1-C_6 ; cada R^7 es alquilo C_1-C_6 , halo, ciano, oxo, u $-OR^{A1}$; cada R^{11} es

independientemente alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo u -OR^A; cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; y x es 0, 1 o 2.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (II) es un compuesto de Fórmula (II-g):

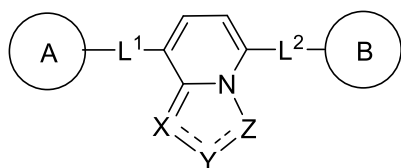


(II-g), o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un

estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo, A y B son cada uno independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R¹; U y W son cada uno independientemente C o N; X, Y y Z son cada uno independientemente C(R^{3a}), N, N(R^{3c}) o S, en el que al menos uno de X, Y y Z es N o N(R^{3c}), y los enlaces en el anillo que comprende U, W, X, Y y Z pueden ser enlaces simples o dobles según lo permita la valencia; cada R¹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alqueno-arilo C₁-C₆, alqueno-arilo C₂-C₆, alqueno-heteroarilo C₁-C₆, heteroarilo, halo, ciano, oxo, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, o -S(O)_xR^D, en el que cada alquilo, alqueno, alqueno, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁶; o dos grupos R¹, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en el que cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶; R^{3a} es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halo, ciano, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)OR^D, o -S(O)_xR^D, o -C(O)R^D; R^{3c} es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halo, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -OR^A, -S(O)_xR^D, o -C(O)R^D; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)OR^D, -C(O)OR^D, o -S(O)_xR^D, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹; cada R^A es independientemente hidrógeno,

alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, alqueno-arilo C₁-C₆, alqueno-heteroarilo C₁-C₆, -C(O)R^D, o -S(O)_xR^D; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alqueno-arilo C₁-C₆, o alqueno-heteroarilo C₁-C₆, -OR^A, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, o -S(O)_xR^D; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R⁷; cada R^D es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alqueno-arilo C₁-C₆, o alqueno-heteroarilo C₁-C₆; cada R⁷ es alquilo C₁-C₆, halo, ciano, oxo, u -OR^{A1}; cada R¹¹ es independientemente alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo u -OR^A; cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; y x es 0, 1 o 2.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (II) es un compuesto de Fórmula (II-h):

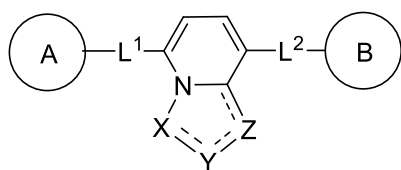


(II-h), o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un

estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables, A y B son cada uno independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R¹; X, Y y Z son cada uno independientemente C(R^{3a}), N, N(R^{3c}) o S, en el que al menos uno de X, Y y Z es N o N(R^{3c}), y los enlaces en el anillo que comprende X, Y y Z pueden ser enlaces simples o dobles según lo permita la valencia; cada uno de L¹ y L² es independientemente ausente, alqueno C₁-C₆, heteroalqueno C₁-C₆, -O-, -C(O)-, -N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)-, o -C(O)N(R⁴)-, en el que cada alqueno y heteroalqueno está opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; cada R¹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alqueno-arilo C₁-C₆, alqueno-arilo C₂-C₆, alqueno-heteroarilo C₁-C₆, heteroarilo, halo, ciano, oxo, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, o -S(O)_xR^D, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁶; o dos grupos R¹, junto

con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en el que cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; R^{3a} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)OR^D$, o $-S(O)_x R^D$, o $-C(O)R^D$; R^{3c} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-OR^A$, $-S(O)_x R^D$, o $-C(O)R^D$; cada R^4 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , o haloalquilo C_1-C_6 ; cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, oxo, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, o $-C(O)OR^D$; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, o $-S(O)_x R^D$, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} ; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, alqueno-arilo C_1-C_6 , alqueno-heteroarilo C_1-C_6 , $-C(O)R^D$, o $-S(O)_x R^D$; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alqueno-arilo C_1-C_6 , o alqueno-heteroarilo C_1-C_6 , $-OR^A$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, o $-S(O)_x R^D$; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7 ; cada R^D es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alqueno-arilo C_1-C_6 , o alqueno-heteroarilo C_1-C_6 ; cada R^7 es alquilo C_1-C_6 , halo, ciano, oxo, u $-OR^{A1}$; cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo u $-OR^A$; cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; y x es 0, 1 o 2.

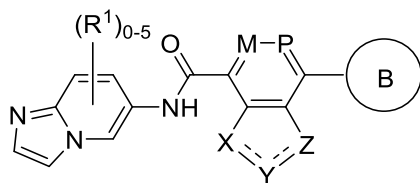
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (II) es un compuesto de Fórmula (II-i):



(II-i), o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo, A y B son cada uno independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ; X, Y y Z son cada uno independientemente $C(R^{3a})$, N, $N(R^{3c})$ o S, en el que al menos uno de X, Y y Z es N o $N(R^{3c})$, y los enlaces en el anillo que comprende X, Y y Z pueden ser enlaces simples o dobles según lo permita la valencia; cada uno de L^1 y L^2 es independientemente ausente, alquilenos C_1-C_6 , heteroalquilenos C_1-C_6 , -O-, -C(O)-, - $N(R^4)$ -, - $N(R^4)C(O)$ -, o - $C(O)N(R^4)$ -, en el que cada alquilenos y heteroalquilenos está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilenos-arilo C_1-C_6 , alquilenos-arilo C_2-C_6 , alquilenos-heteroarilo C_1-C_6 , heteroarilo, halo, ciano, oxo, - OR^A , - $NR^B R^C$, - $NR^B C(O)R^D$, - NO_2 , - $C(O)NR^B R^C$, - $C(O)R^D$, - $C(O)OR^D$, o - $S(O)_x R^D$, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^6 ; o dos grupos R^1 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en el que cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; R^{3a} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, - OR^A , - $NR^B R^C$, - $NR^B C(O)R^D$, - NO_2 , - $C(O)NR^B R^C$, - $C(O)OR^D$, o - $S(O)_x R^D$, o - $C(O)R^D$; R^{3c} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, - OR^A , - $S(O)_x R^D$, o - $C(O)R^D$; cada R^4 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , o haloalquilo C_1-C_6 ; cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, oxo, - OR^A , - $NR^B R^C$, - $C(O)R^D$, o - $C(O)OR^D$; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, - OR^A , - $NR^B R^C$, - $NR^B C(O)R^D$, - NO_2 , - $C(O)NR^B R^C$, - $C(O)R^D$, - $C(O)OR^D$, o - $S(O)_x R^D$, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} ; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 ,

alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, alqueno-arilo C₁-C₆, alqueno-heteroarilo C₁-C₆, -C(O)R^D, o -S(O)_xR^D; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alqueno-arilo C₁-C₆, o alqueno-heteroarilo C₁-C₆, -OR^A, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, o -S(O)_xR^D; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R⁷; cada R^D es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alqueno-arilo C₁-C₆, o alqueno-heteroarilo C₁-C₆; cada R⁷ es alquilo C₁-C₆, halo, ciano, oxo, u -OR^{A1}; cada R¹¹ es independientemente alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo u -OR^A; cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; y x es 0, 1 o 2.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (II) es un compuesto de Fórmula (II-j):

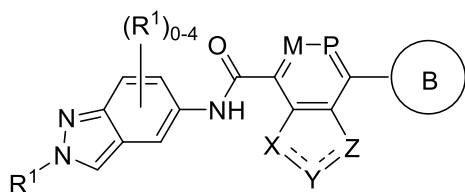


(II-j), o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un

estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo, B es un cicloalquilo, un heterociclilo, un arilo o un heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R¹; X, Y y Z son cada uno independientemente C(R^{3a}), N, N(R^{3c}) o S, en el que al menos uno de X, Y y Z es N o N(R^{3c}), y los enlaces en el anillo que comprende X, Y y Z pueden ser enlaces simples o dobles según lo permita la valencia; M y P son cada uno independientemente C(R²) o N; cada uno de L¹ y L² está independientemente ausente, alqueno C₁-C₆, heteroalqueno C₁-C₆, -O-, -C(O)-, -N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)-, o -C(O)N(R⁴)-, en el que cada alqueno y heteroalqueno está opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; cada R¹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alqueno-arilo C₁-C₆, alqueno-arilo C₂-C₆, alqueno-heteroarilo C₁-C₆, heteroarilo, halo, ciano, oxo, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, o -S(O)_xR^D, en el que cada alquilo, alqueno, alqueno, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo,

arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^6 ; o dos grupos R^1 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en el que cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; cada R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, u $-OR^A$; R^{3a} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)OR^D$, o $-S(O)_x R^D$, o $-C(O)R^D$; R^{3c} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-OR^A$, $-S(O)_x R^D$, o $-C(O)R^D$; cada R^4 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , o haloalquilo C_1-C_6 ; cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, oxo, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, o $-C(O)OR^D$; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, o $-S(O)_x R^D$, en el que cada alquilo, alquenilo, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} ; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, alquilenio-arilo C_1-C_6 , alquilenio-heteroarilo C_1-C_6 , $-C(O)R^D$, o $-S(O)_x R^D$; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilenio-arilo C_1-C_6 , o alquilenio-heteroarilo C_1-C_6 , $-OR^A$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, o $-S(O)_x R^D$; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7 ; cada R^D es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilenio-arilo C_1-C_6 , o alquilenio-heteroarilo C_1-C_6 ; cada R^7 es alquilo C_1-C_6 , halo, ciano, oxo, u $-OR^{A1}$; cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo u $-OR^A$; cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; y x es 0, 1 o 2.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (II) es un compuesto de Fórmula (II-k):

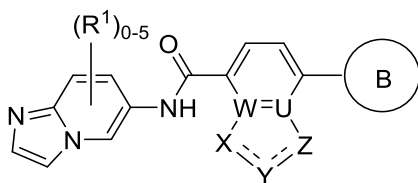


(II-k), o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o

un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo, B es un cicloalquilo, un heterociclilo, un arilo o un heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ; X, Y y Z son cada uno independientemente $C(R^{3a})$, N, $N(R^{3c})$ o S, en el que al menos uno de X, Y y Z es N o $N(R^{3c})$, y los enlaces en el anillo que comprende X, Y y Z pueden ser enlaces simples o dobles según lo permita la valencia; M y P son cada uno independientemente $C(R^2)$ o N; cada uno de L^1 y L^2 está independientemente ausente, alquilenos C_1-C_6 , heteroalquilenos C_1-C_6 , -O-, -C(O)-, -N(R^4)-, -N(R^4)C(O)-, o -C(O)N(R^4)-, en el que cada alquilenos y heteroalquilenos está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilenos-arilo C_1-C_6 , alquilenos-arilo C_2-C_6 , alquilenos-heteroarilo C_1-C_6 , heteroarilo, halo, ciano, oxo, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, o -S(O)_xR^D, en el que cada alquilo, alquilenos, alqueno, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^6 ; o dos grupos R^1 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en el que cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; cada R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, u -OR^A; R^{3a} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)OR^D, o -S(O)_xR^D, o -C(O)R^D; R^{3c} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -OR^A, -S(O)_xR^D, o -C(O)R^D; cada R^4 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , o haloalquilo C_1-C_6 ; cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, oxo, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D, o -C(O)OR^D; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, o -

$S(O)_xR^D$, en el que cada alquilo, alquenilo, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} ; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, alquilenio-arilo C_1-C_6 , alquilenio-heteroarilo C_1-C_6 , $-C(O)R^D$, o $-S(O)_xR^D$; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilenio-arilo C_1-C_6 , o alquilenio-heteroarilo C_1-C_6 , $-OR^A$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, o $-S(O)_xR^D$; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7 ; cada R^D es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilenio-arilo C_1-C_6 , o alquilenio-heteroarilo C_1-C_6 ; cada R^7 es alquilo C_1-C_6 , halo, ciano, oxo, u $-OR^{A1}$; cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo u $-OR^A$; cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; y x es 0, 1 o 2.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (II) es un compuesto de Fórmula (II-1):

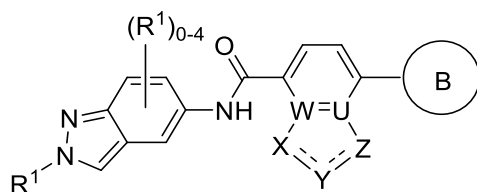


(II-1), o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un

estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo, B es un cicloalquilo, un heterociclilo, un arilo o un heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ; U y W son cada uno independientemente C o N ; X , Y y Z son cada uno independientemente $C(R^{3a})$, N , $N(R^{3c})$ o S , en el que al menos uno de X , Y y Z es N o $N(R^{3c})$, y los enlaces en el anillo que comprende U , W , X , Y y Z pueden ser enlaces simples o dobles según lo permita la valencia; cada uno de L^1 y L^2 es independientemente ausente, alquilenio C_1-C_6 , heteroalquilenio C_1-C_6 , $-O-$, $-C(O)-$, $-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, o $-C(O)N(R^4)-$, en el que cada alquilenio y heteroalquilenio está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilenio-arilo C_1-C_6 , alquilenio-arilo C_2-C_6 , alquilenio-heteroarilo C_1-C_6 , heteroarilo, halo, ciano, oxo, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, -

$\text{NR}^{\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{D}}$, o $-\text{S}(\text{O})_x\text{R}^{\text{D}}$, en el que cada alquilo, alquilenilo, alqueniilo, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^6 ; o dos grupos R^1 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en el que cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; R^{3a} es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueniilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, halo, ciano, $-\text{OR}^{\text{A}}$, $-\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$, $-\text{NR}^{\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{D}}$, o $-\text{S}(\text{O})_x\text{R}^{\text{D}}$, o $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$; R^{3c} es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueniilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, halo, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-\text{OR}^{\text{A}}$, $-\text{S}(\text{O})_x\text{R}^{\text{D}}$, o $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$; cada R^4 es independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, halo, ciano, oxo, $-\text{OR}^{\text{A}}$, $-\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$, o $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{D}}$; cada R^6 es independientemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueniilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $-\text{OR}^{\text{A}}$, $-\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$, $-\text{NR}^{\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{D}}$, o $-\text{S}(\text{O})_x\text{R}^{\text{D}}$, en el que cada alquilo, alqueniilo, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} ; cada R^{A} es independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueniilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquiniilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo, heteroarilo, alquilenilo-arilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilenilo-heteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$, o $-\text{S}(\text{O})_x\text{R}^{\text{D}}$; cada uno de R^{B} y R^{C} es independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueniilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquiniilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilenilo-arilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o alquilenilo-heteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{OR}^{\text{A}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{D}}$, o $-\text{S}(\text{O})_x\text{R}^{\text{D}}$; o R^{B} y R^{C} junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7 ; cada R^{D} es independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueniilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquiniilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilenilo-arilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o alquilenilo-heteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; cada R^7 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, halo, ciano, oxo, u $-\text{OR}^{\text{A}1}$; cada R^{11} es independientemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo u $-\text{OR}^{\text{A}}$; cada $\text{R}^{\text{A}1}$ es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; y x es 0, 1 o 2.

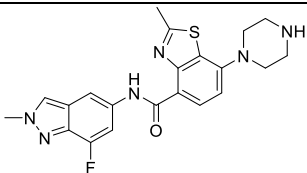
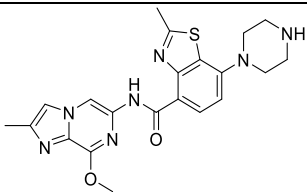
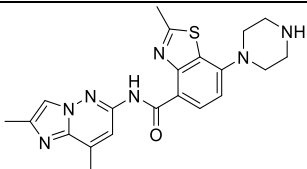
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (II) es un compuesto de Fórmula (II-m):

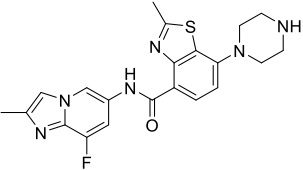
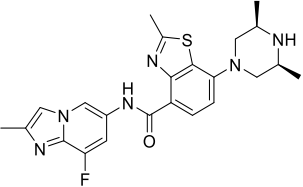
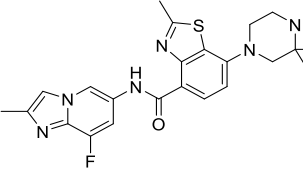
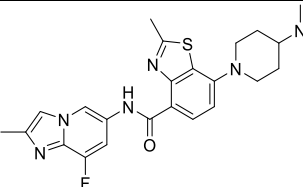
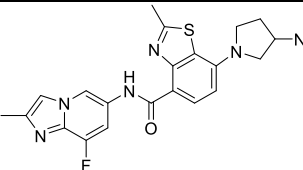
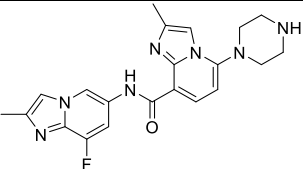
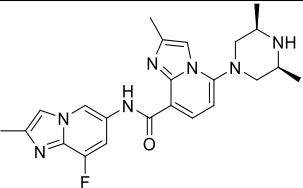
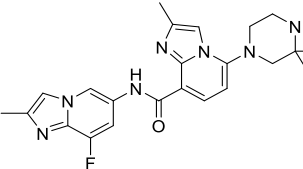


(II-m), o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo, B es un cicloalquilo, un heterociclilo, un arilo o un heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R¹; U y W son cada uno independientemente C o N; X, Y y Z son cada uno independientemente C(R³ᵃ), N, N(R³ᶜ) o S, en el que al menos uno de X, Y y Z es N o N(R³ᶜ), y los enlaces en el anillo que comprende U, W, X, Y y Z pueden ser enlaces simples o dobles según lo permita la valencia; cada uno de L¹ y L² es independientemente ausente, alquilenos C₁-C₆, heteroalquilenos C₁-C₆, -O-, -C(O)-, -N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)-, o -C(O)N(R⁴)-, en el que cada alquilenos y heteroalquilenos está opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; cada R¹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alqueno-arilo C₁-C₆, alqueno-arilo C₂-C₆, alqueno-heteroarilo C₁-C₆, heteroarilo, halo, ciano, oxo, -ORᵃ, -NRᵇRᶜ, -NRᵇC(O)Rᵈ, -NO₂, -C(O)NRᵇRᶜ, -C(O)Rᵈ, -C(O)ORᵈ, o -S(O)ₓRᵈ, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁶; o dos grupos R¹, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en el que cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶; R³ᵃ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halo, ciano, -ORᵃ, -NRᵇRᶜ, -NRᵇC(O)Rᵈ, -NO₂, -C(O)NRᵇRᶜ, -C(O)ORᵈ, o -S(O)ₓRᵈ, o -C(O)Rᵈ; R³ᶜ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halo, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -ORᵃ, -S(O)ₓRᵈ, o -C(O)Rᵈ; cada R⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, o haloalquilo C₁-C₆; cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halo, ciano, oxo, -ORᵃ, -NRᵇRᶜ, -C(O)Rᵈ, o -C(O)ORᵈ; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, -ORᵃ, -NRᵇRᶜ, -NRᵇC(O)Rᵈ, -NO₂, -

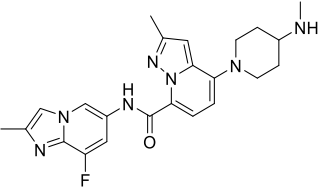
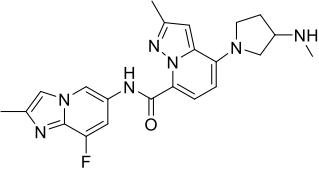
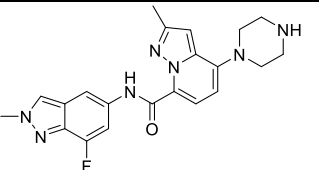
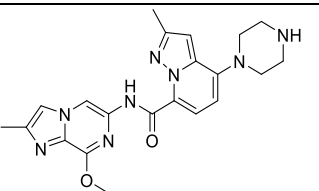
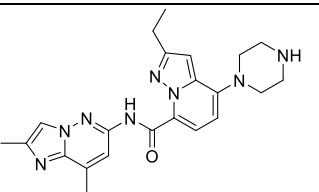
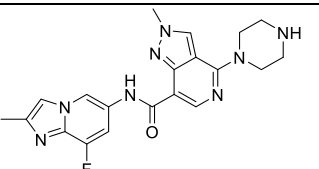
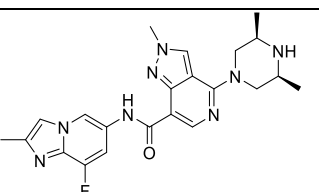
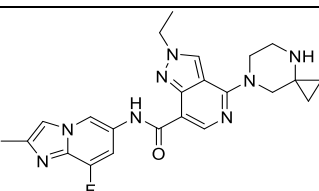
$C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, o $-S(O)_x R^D$, en el que cada alquilo, alquenilo, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} ; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, alquilenio-arilo C_1-C_6 , alquilenio-heteroarilo C_1-C_6 , $-C(O)R^D$, o $-S(O)_x R^D$; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilenio-arilo C_1-C_6 , o alquilenio-heteroarilo C_1-C_6 , $-OR^A$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, o $-S(O)_x R^D$; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7 ; cada R^D es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilenio-arilo C_1-C_6 , o alquilenio-heteroarilo C_1-C_6 ; cada R^7 es alquilo C_1-C_6 , halo, ciano, oxo, u $-OR^{A1}$; cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo u $-OR^A$; cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; y x es 0, 1 o 2.

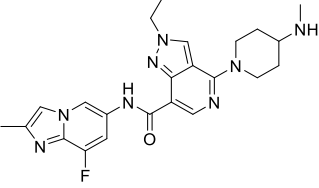
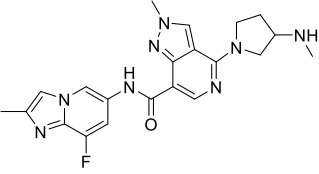
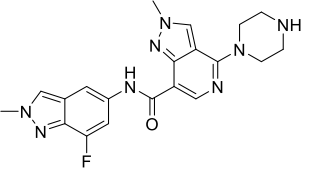
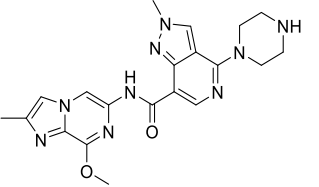
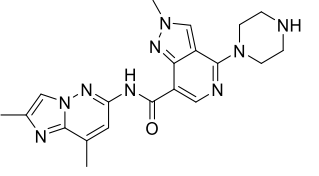
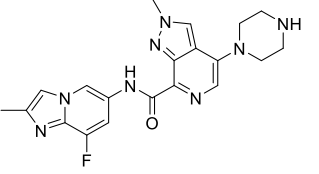
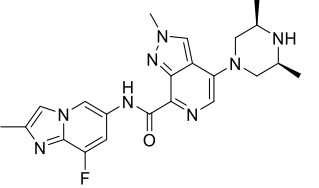
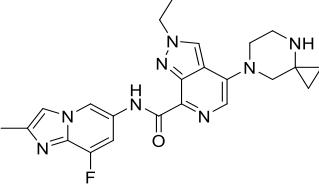
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (II) se selecciona de un compuesto de la Tabla 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

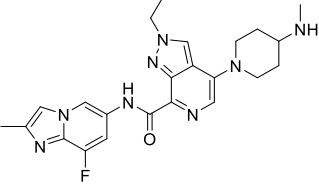
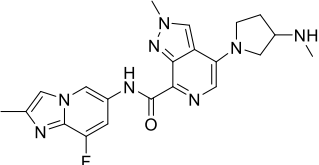
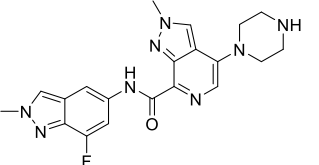
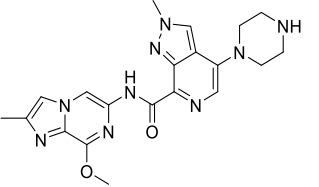
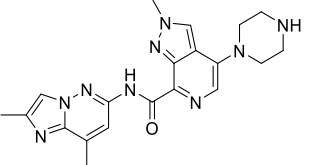
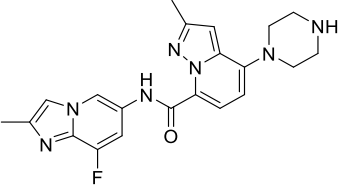
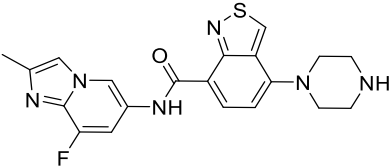
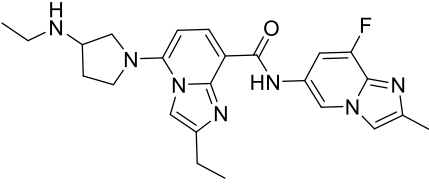
COMP n.º	Estructura
900	
901	
902	

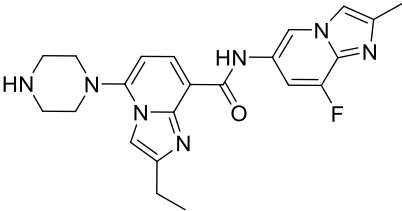
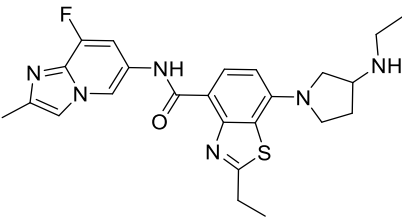
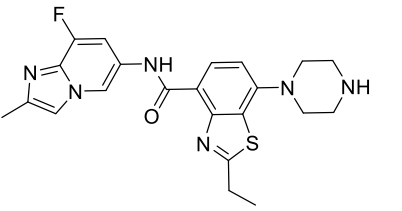
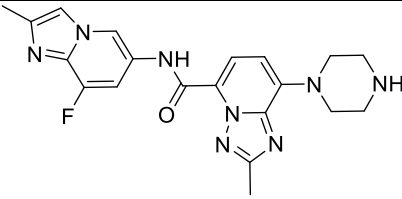
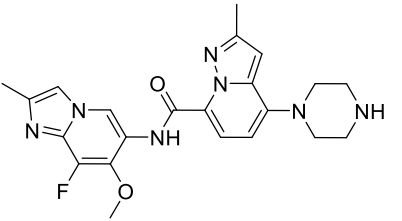
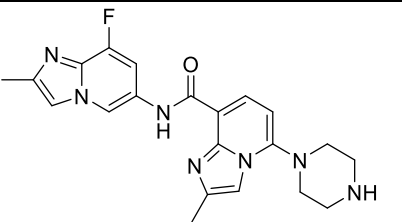
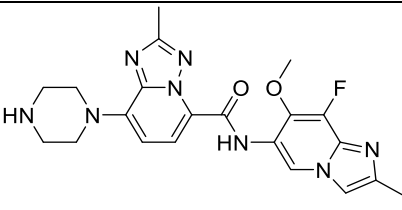
903	
904	
905	
906	
907	
908	
909	
910	

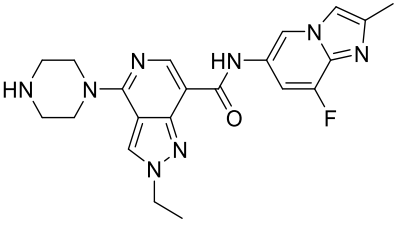
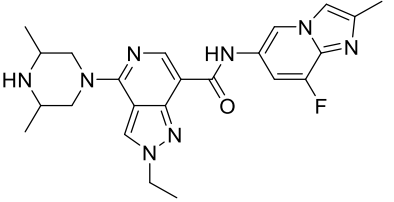
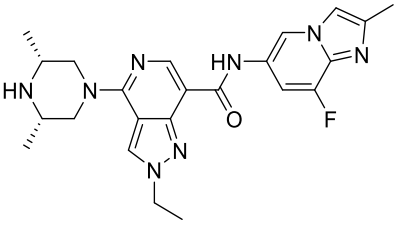
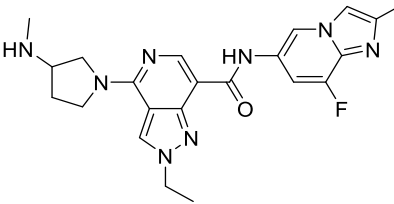
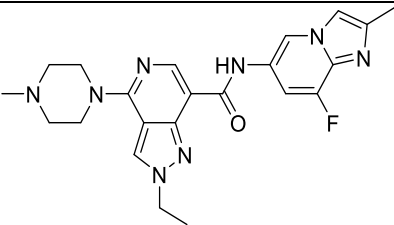
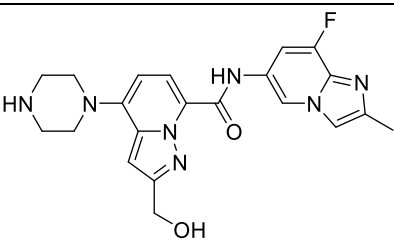
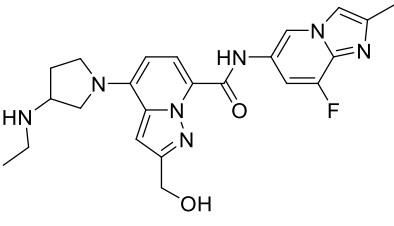
911	
912	
913	
914	
915	
916	
917	
918	

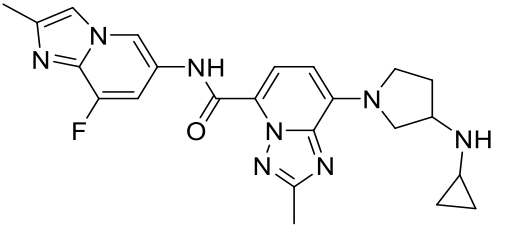
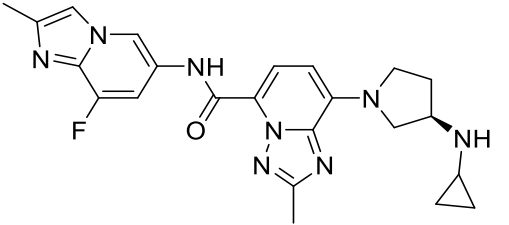
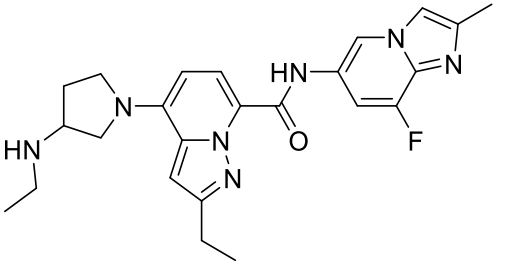
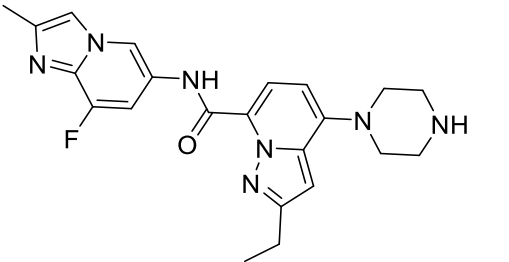
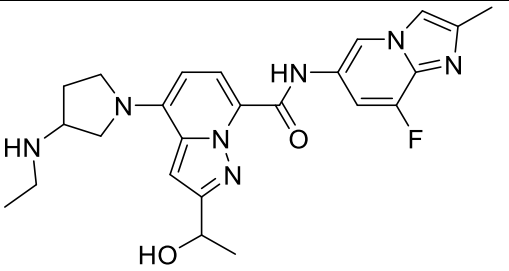
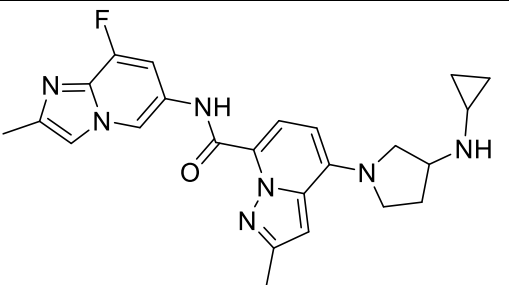
919	
920	
921	
922	
923	
924	
925	
926	

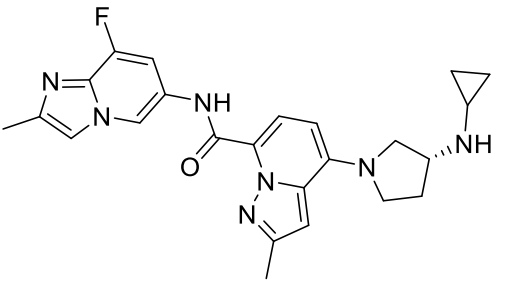
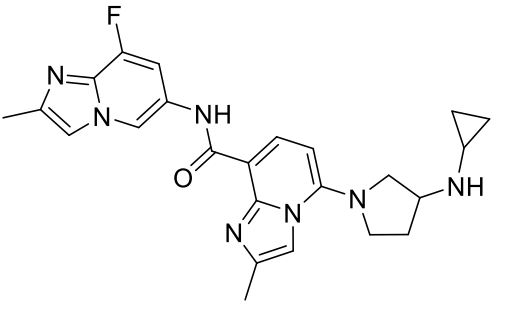
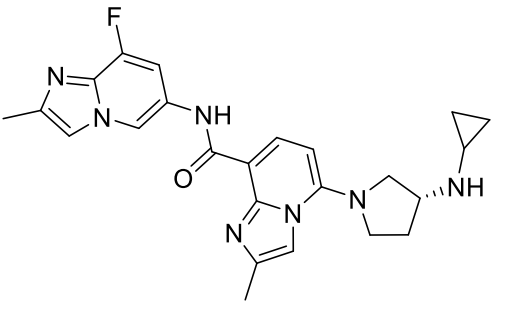
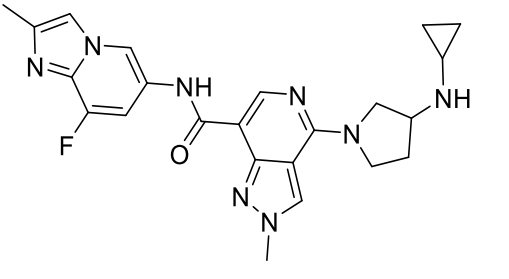
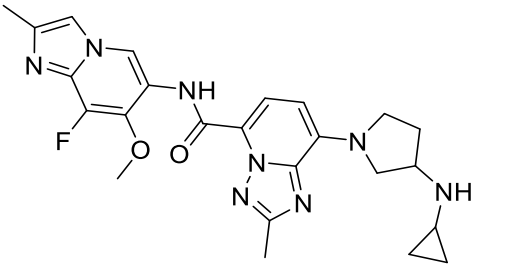
927	
928	
929	
930	
931	
932	
933	
934	

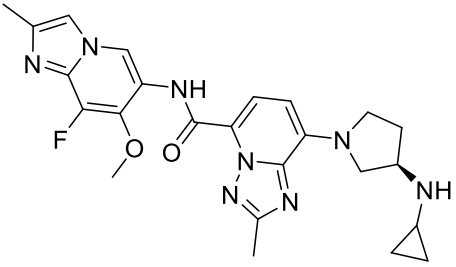
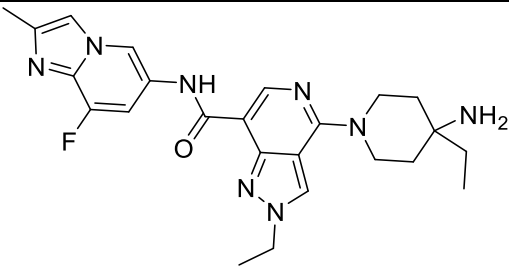
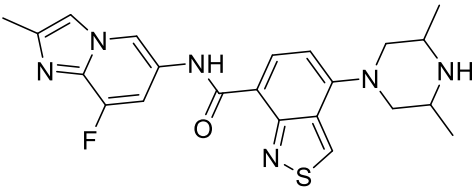
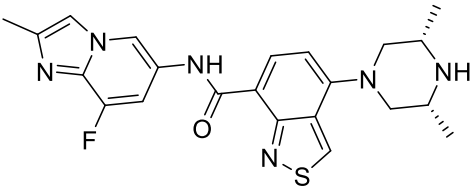
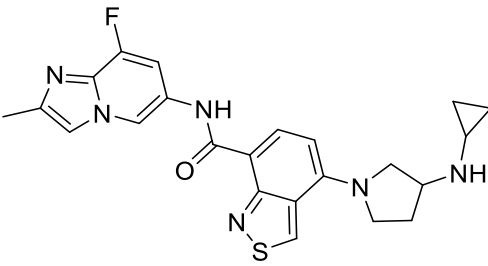
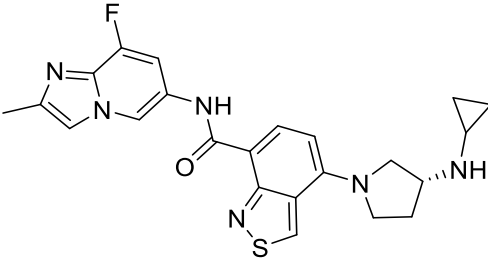
935	
936	
937	
938	
939	
940	
941	
942	

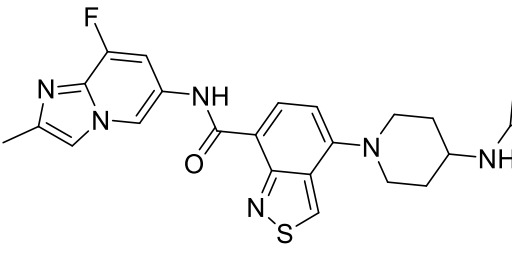
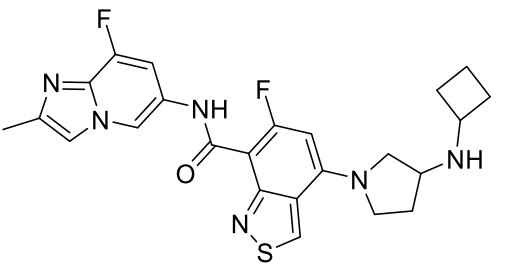
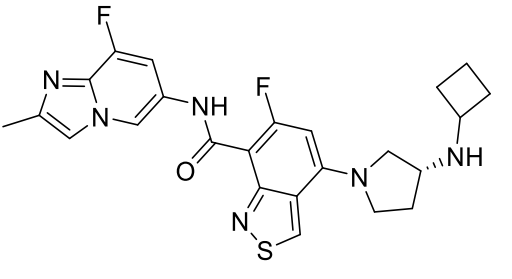
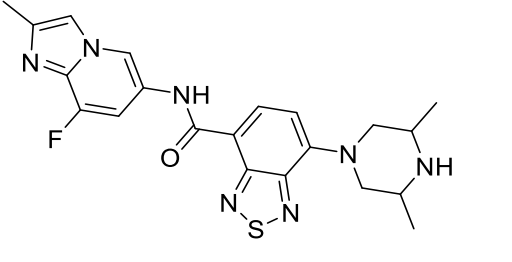
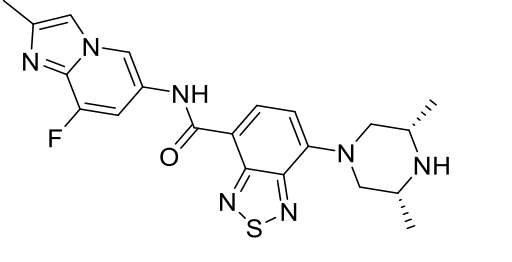
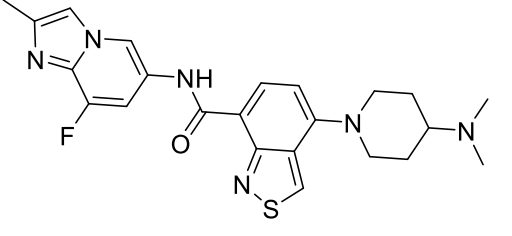
943	
944	
945	
946	
947	
948	
949	

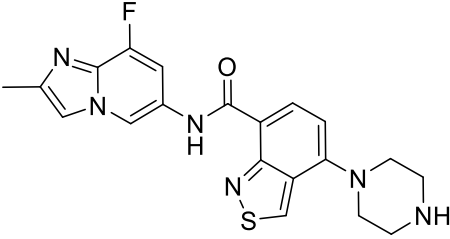
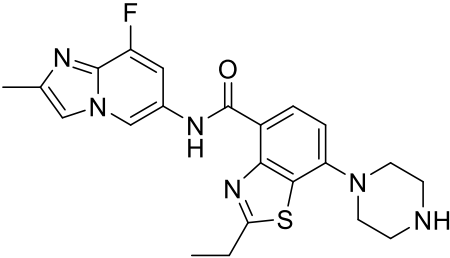
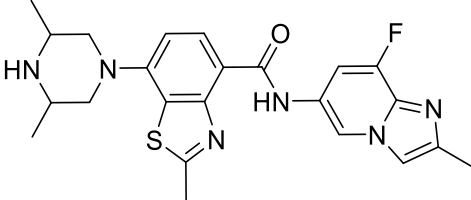
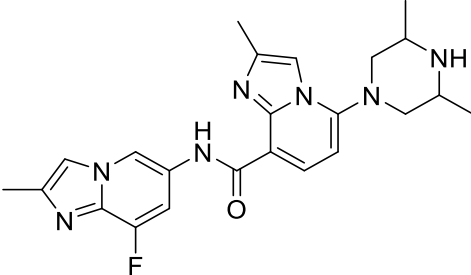
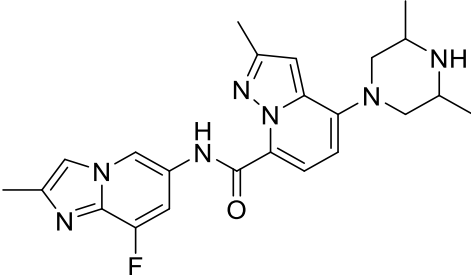
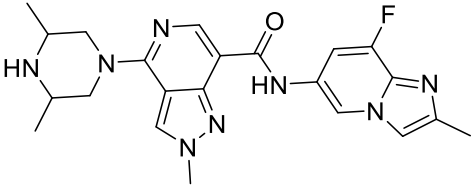
950	
951	
952	
953	
954	
955	
956	

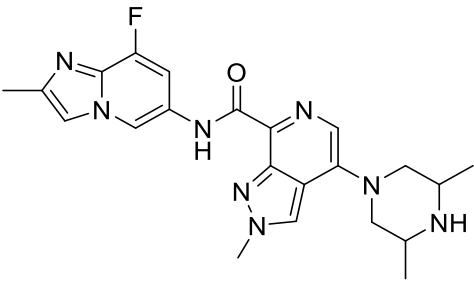
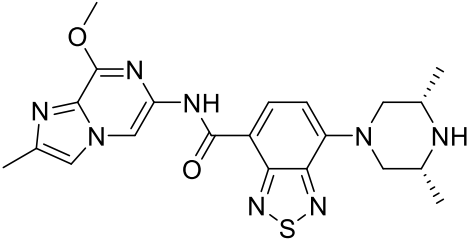
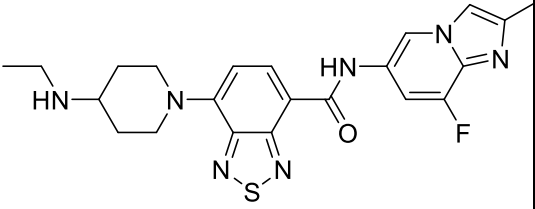
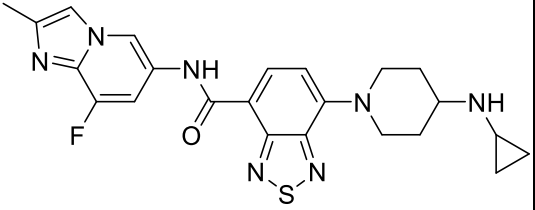
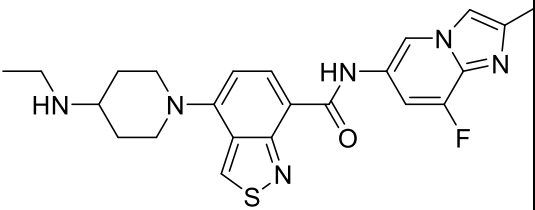
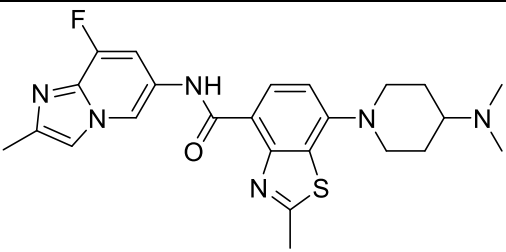
957	
958	
959	
960	
961	
962	

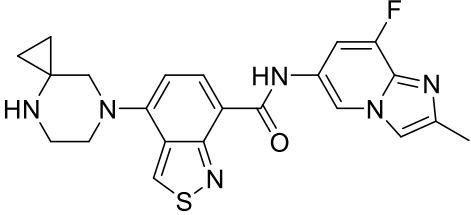
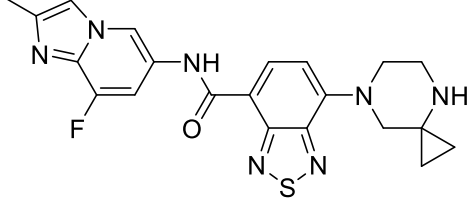
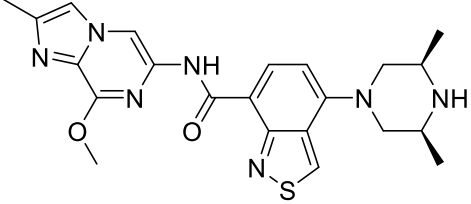
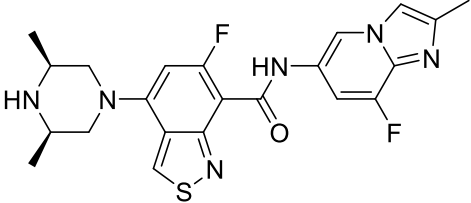
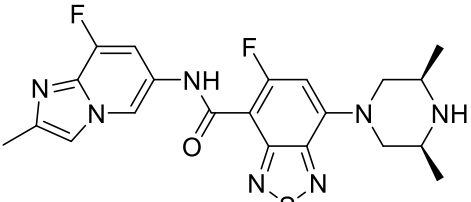
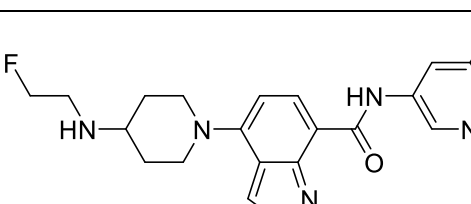
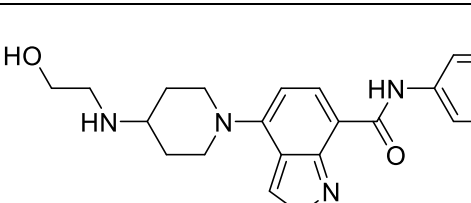
963	
964	
965	
966	
967	

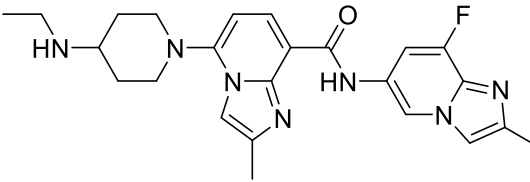
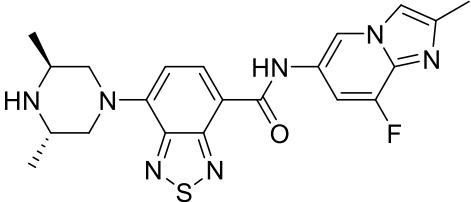
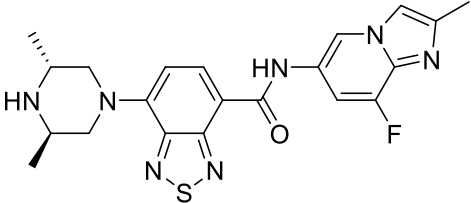
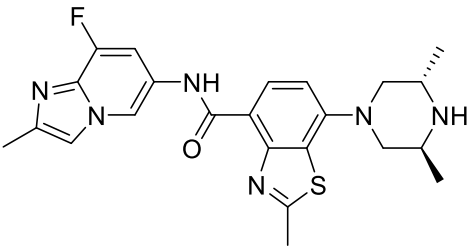
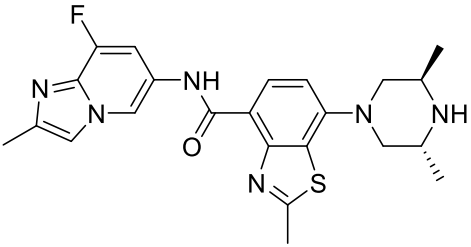
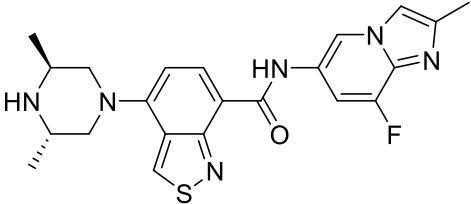
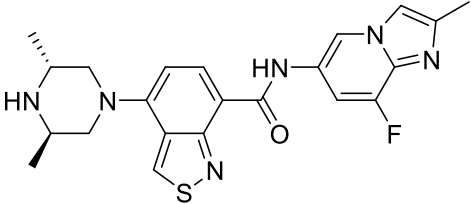
968	
969	
970	
971	
972	
973	

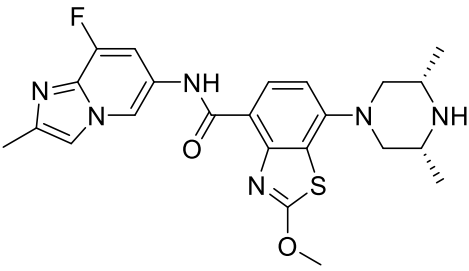
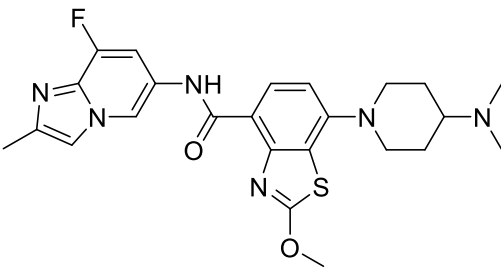
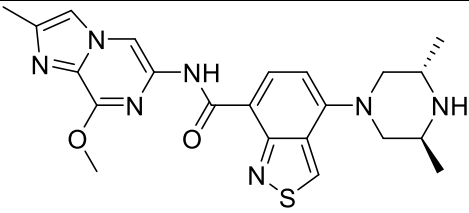
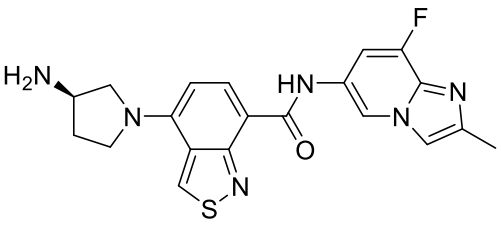
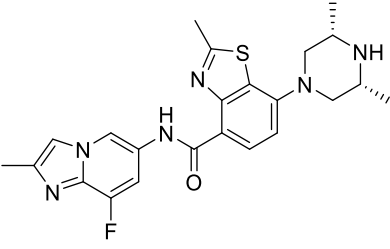
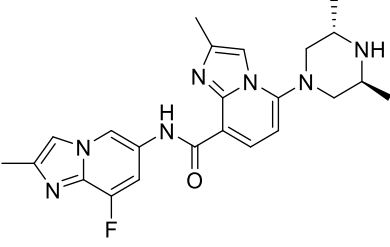
974	
975	
976	
977	
978	
979	

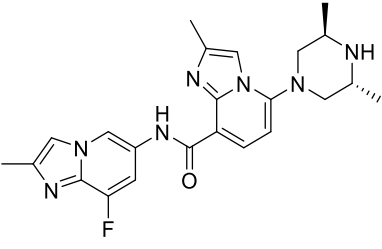
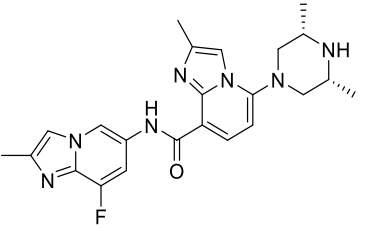
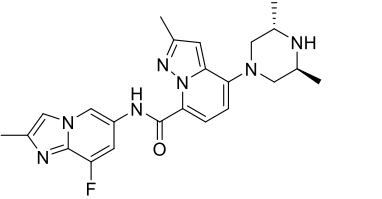
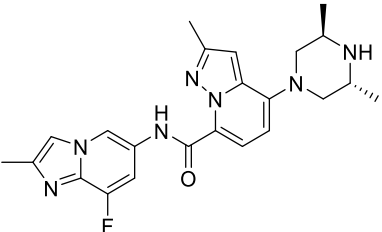
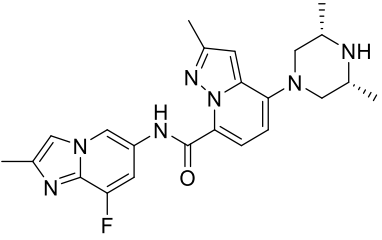
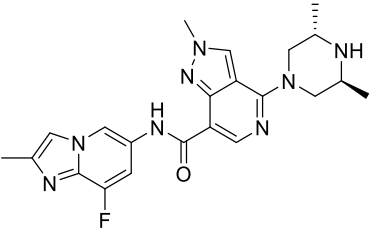
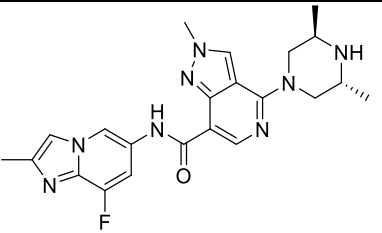
980	
981	
982	
983	
984	
985	

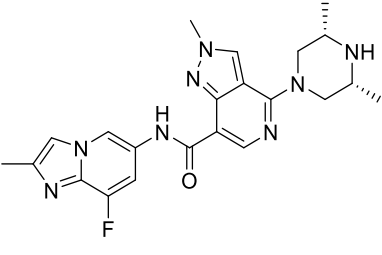
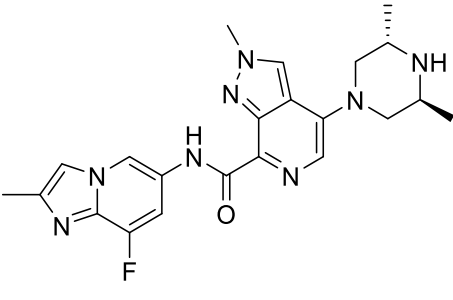
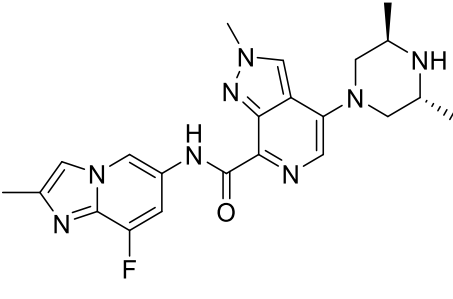
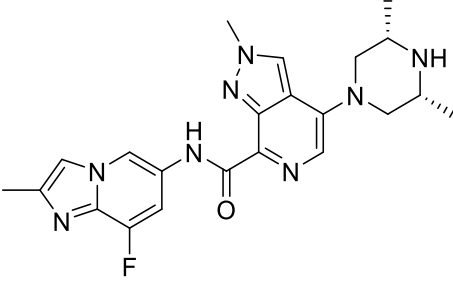
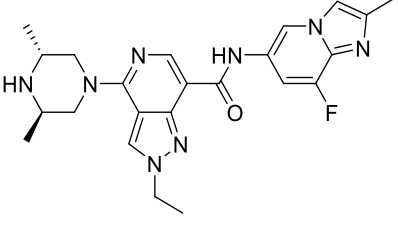
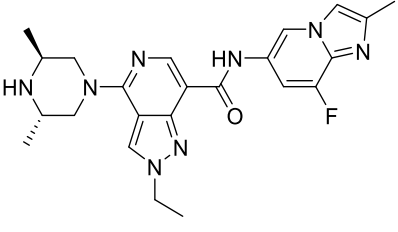
986	
987	
988	
989	
990	
991	

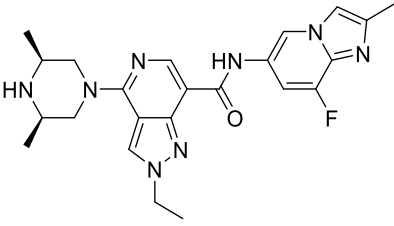
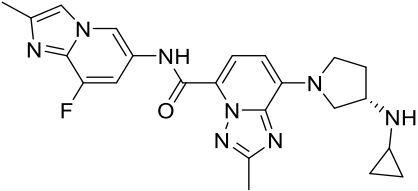
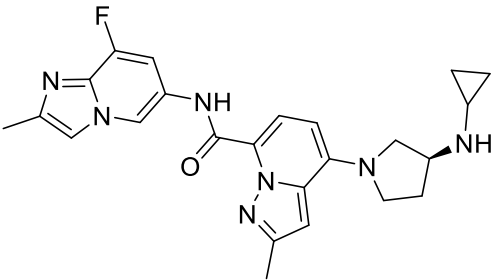
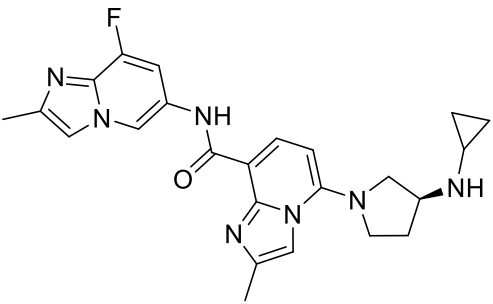
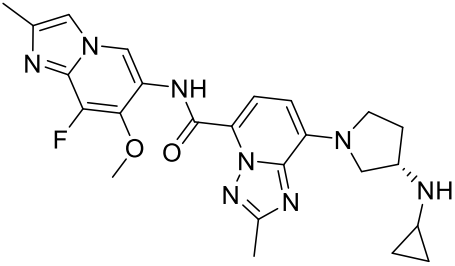
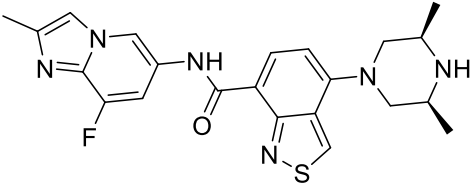
992	
993	
994	
995	
996	
997	
998	

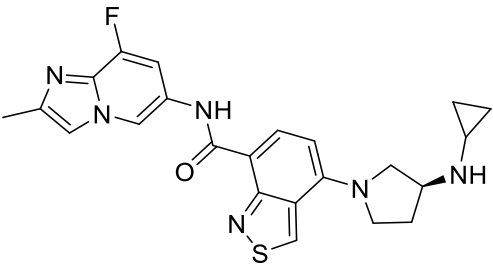
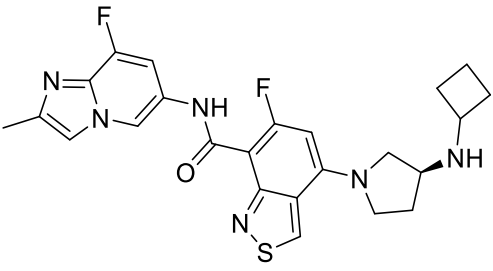
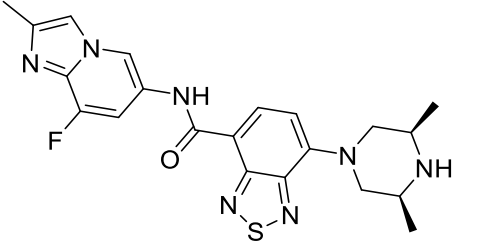
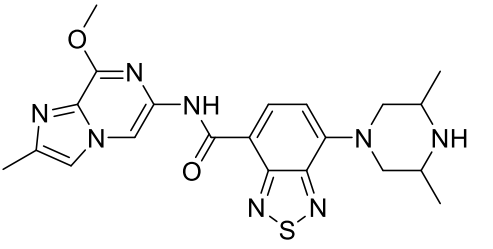
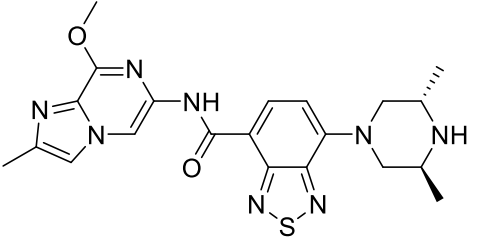
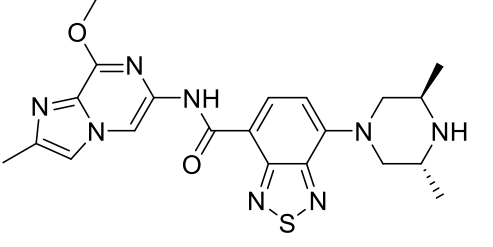
999	
1000	
1001	
1002	
1003	
1004	
1005	

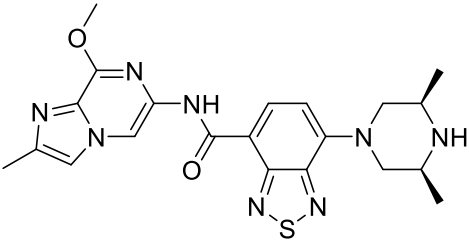
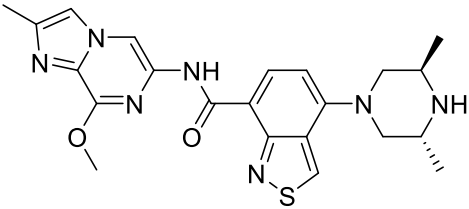
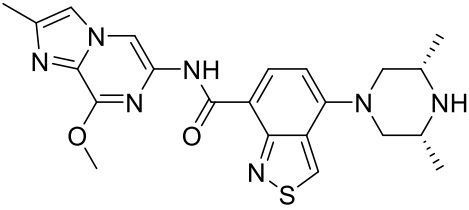
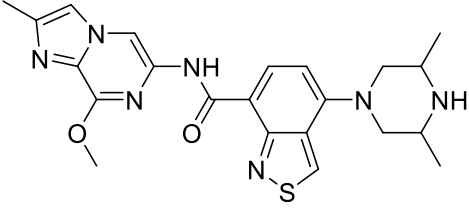
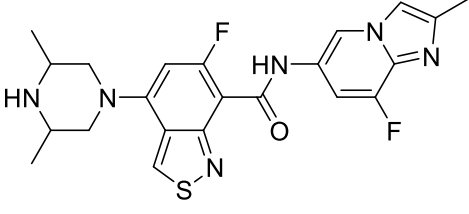
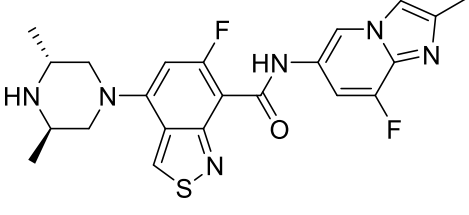
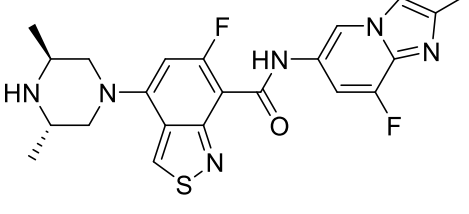
1006	
1007	
1008	
1009	
1010	
1011	

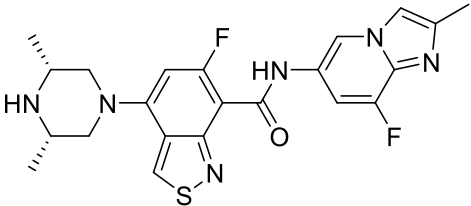
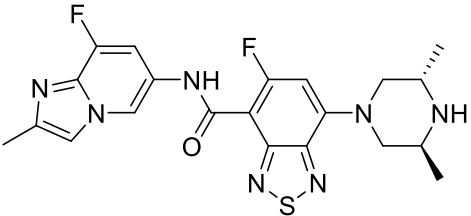
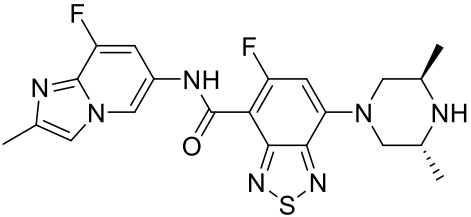
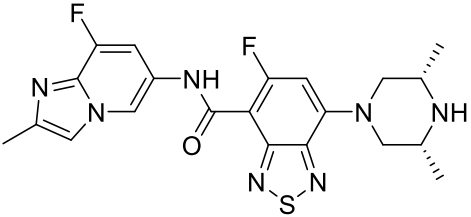
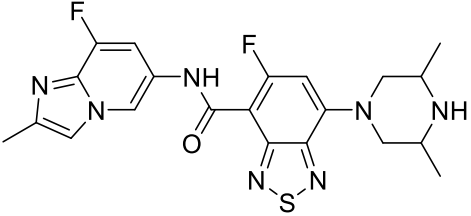
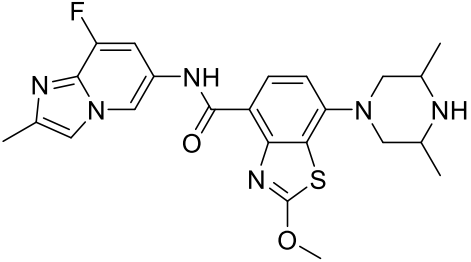
1012	
1013	
1014	
1015	
1016	
1017	
1018	

1019	
1020	
1021	
1022	
1023	
1024	

1025	
1026	
1027	
1028	
1029	
1030	

1031	
1032	
1033	
1034	
1035	
1036	

1037	
1038	
1039	
1040	
1041	
1042	
1043	

1044	
1045	
1046	
1047	
1048	
1049	

1050	
1051	
1052	
1053	
1054	

Composiciones farmacéuticas, kits y administración

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) o (II), por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables, tal como se describe en el presente documento, y opcionalmente un excipiente

farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica descrita en este documento comprende un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero del mismo, se proporciona en una cantidad eficaz en la composición farmacéutica. En ciertas realizaciones, la cantidad eficaz es una cantidad terapéuticamente eficaz. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva es una cantidad profilácticamente efectiva.

Las composiciones farmacéuticas descritas en este documento pueden prepararse mediante cualquier método conocido en la técnica de la farmacología. En general, dichos métodos de preparación incluyen los pasos de llevar el compuesto de Fórmula (I) o (II) (el "ingrediente activo") en asociación con un vehículo y/o uno o más ingredientes accesorios, y luego, si es necesario y/o deseable, dar forma y/o envasar el producto en una unidad deseada de dosis única o múltiple.

Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse, envasarse y/o venderse a granel, como una dosis unitaria y/o como una pluralidad de dosis unitarias. Tal como se utiliza en el presente documento, una "dosis unitaria" es una cantidad discreta de la composición farmacéutica que comprende una cantidad predeterminada del principio activo. La cantidad del principio activo es generalmente igual a la dosis del principio activo que se administraría a un sujeto y/o a una fracción conveniente de dicha dosis como, por ejemplo, una mitad o un tercio de dicha dosis.

Las cantidades relativas del principio activo, del excipiente farmacéuticamente aceptable y/o de cualquier otro ingrediente adicional en una composición farmacéutica de la invención variarán, dependiendo de la identidad, el tamaño y/o la condición del sujeto tratado y, además, dependiendo de la vía por la que se vaya a administrar la composición. A modo de ejemplo, la composición puede comprender entre un 0,1% y un 100% (p/p) de principio activo.

El término "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador no tóxico, adyuvante, diluyente o vehículo que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula. Los excipientes farmacéuticamente aceptables útiles en la fabricación de las composiciones farmacéuticas de la invención son cualquiera de los bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica e incluyen diluyentes inertes, agentes

dispersantes y/o granulantes, agentes tensioactivos y/o emulsionantes, agentes desintegradores, agentes aglutinantes, conservantes, agentes amortiguadores, agentes lubricantes y/o aceites. Los excipientes farmacéuticamente aceptables útiles en la fabricación de las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen, entre otros, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas de suero, como la albúmina de suero humano, sustancias tampón como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados agua, sales o electrolitos, como el sulfato de protamina, el fosfato de hidrógeno disódico, el fosfato de hidrógeno potásico, el cloruro de sodio, las sales de zinc, la sílice coloidal, el trisilicato de magnesio, la polivinilpirrolidona, las sustancias a base de celulosa-, el polietilenglicol, la carboximetilcelulosa sódica, los poliacrilatos, las ceras, los polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno y la lanolina.

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral (incluyendo la subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica), por pulverización inhalatoria, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un depósito implantado. En algunas realizaciones, los compuestos o las composiciones proporcionadas son administrables por vía intravenosa y/o por vía oral.

El término "parenteral", tal como se utiliza en el presente documento, incluye las técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraocular, intravítrea, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intraperitoneal e intracraneal. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía oral, subcutánea, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones pueden formularse según técnicas conocidas en la técnica, utilizando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico y aceptable para los padres, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro sódico. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluya,

entre otras, cápsulas, comprimidos, suspensiones acuosas o soluciones. En el caso de los comprimidos para uso oral, los vehículos comúnmente utilizados incluyen la lactosa y el almidón de maíz. También suelen añadirse agentes lubricantes, como el estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen la lactosa y el almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también pueden añadirse ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes. En algunas realizaciones, la formulación oral proporcionada está formulada para una liberación inmediata o una liberación sostenida o retardada. En algunas realizaciones, la composición es adecuada para la administración bucal o sublingual, incluidos los comprimidos, las píldoras y las pastillas. El compuesto suministrado también puede estar en forma microencapsulada.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal. Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también pueden administrarse por vía tópica, especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, incluyendo enfermedades de los ojos, la piel o el tracto intestinal inferior. Se preparan fácilmente formulaciones tópicas adecuadas para cada una de estas zonas u órganos.

Para el uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse como suspensiones micronizadas o en una pomada como la vaselina.

Para prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es deseable ralentizar la absorción del mismo a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La tasa de absorción del fármaco depende entonces de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma farmacéutica administrada por vía parenteral se consigue disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

Aunque las descripciones de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se dirigen principalmente a las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración a seres humanos, el experto en la técnica entenderá que dichas composiciones son generalmente adecuadas para la administración a animales de todo

tipo. La modificación de las composiciones farmacéuticas adecuadas para su administración a los seres humanos con el fin de hacerlas aptas para su administración a diversos animales es muy conocida, y el farmacólogo veterinario normalmente experto puede diseñar y/o realizar dicha modificación con la experimentación ordinaria.

Los compuestos proporcionados en el presente documento se formulan típicamente en forma de unidad de dosificación, por ejemplo, una sola unidad de dosificación, para facilitar la administración y la uniformidad de la dosis. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de las composiciones de la presente invención será decidido por el médico responsable, dentro del ámbito del buen juicio médico. El nivel de la dosis terapéutica específica para cualquier sujeto u organismo particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la enfermedad que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del ingrediente activo específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto; el momento de la administración, la vía de administración y la tasa de excreción del ingrediente activo específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados en combinación o coincidentes con el ingrediente activo específico empleado; y factores similares bien conocidos en las artes médicas.

La cantidad exacta de un compuesto necesaria para conseguir una cantidad eficaz variará de un sujeto a otro, dependiendo, por ejemplo, de la especie, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de los efectos secundarios o del trastorno, la identidad del compuesto o compuestos concretos, el modo de administración y otros aspectos similares. La dosis deseada puede administrarse tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, cada dos días, cada tres días, cada semana, cada dos semanas, cada tres semanas o cada cuatro semanas. En ciertas realizaciones, la dosis deseada puede administrarse mediante múltiples administraciones (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce o más administraciones).

En ciertas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto para su administración una o más veces al día a un ser humano adulto de 70 kg puede comprender desde aproximadamente 0,0001 mg hasta aproximadamente 3000 mg, desde aproximadamente 0,0001 mg hasta aproximadamente 2000 mg, desde aproximadamente 0,0001 mg hasta aproximadamente 1000 mg, desde aproximadamente 0,001 mg hasta aproximadamente 1000 mg, desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 1000 mg, desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 1000 mg, desde aproximadamente 1 mg

hasta aproximadamente 1000 mg, desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 100 mg, desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 1000 mg, o desde aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 1000 mg, de un compuesto por unidad de dosificación.

En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) o (II) pueden estar en niveles de dosificación suficientes para suministrar desde aproximadamente 0,001 mg/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg, desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 50 mg/kg, preferentemente desde aproximadamente 0,1 mg/kg hasta aproximadamente 40 mg/kg, preferentemente desde aproximadamente 0,5 mg/kg hasta aproximadamente 30 mg/kg, desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg, desde aproximadamente 0,1 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg, y más preferiblemente desde aproximadamente 1 mg/kg hasta aproximadamente 25 mg/kg, del peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Se apreciará que los rangos de dosis descritos en este documento proporcionan una orientación para la administración de las composiciones farmacéuticas proporcionadas a un adulto. La cantidad que debe administrarse a, por ejemplo, un niño o un adolescente puede ser determinada por un médico o persona experta en la materia y puede ser inferior o igual a la administrada a un adulto.

También se apreciará que un compuesto o composición, tal como se describe en este documento, puede administrarse en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales. Los compuestos o composiciones pueden administrarse en combinación con agentes farmacéuticos adicionales que mejoren su biodisponibilidad, reduzcan y/o modifiquen su metabolismo, inhiban su excreción y/o modifiquen su distribución dentro del organismo. También se apreciará que la terapia empleada puede lograr un efecto deseado para el mismo trastorno, y/o puede lograr efectos diferentes.

El compuesto o la composición pueden administrarse simultáneamente, antes o después de uno o más agentes farmacéuticos adicionales, que pueden ser útiles, por ejemplo, como terapias combinadas. Los agentes farmacéuticos incluyen agentes terapéuticamente activos. Los agentes farmacéuticos también incluyen agentes profilácticamente activos. Cada agente farmacéutico adicional puede administrarse a una dosis y/o en un horario determinado para ese agente farmacéutico. Los agentes farmacéuticos adicionales también pueden administrarse juntos entre sí y/o con el compuesto o la composición descritos en este

documento en una dosis única o administrarse por separado en dosis diferentes. La combinación particular para emplear en un régimen tendrá en cuenta la compatibilidad del compuesto inventivo con los agentes farmacéuticos adicionales y/o el efecto terapéutico y/o profiláctico deseado a conseguir. En general, se espera que los agentes farmacéuticos adicionales utilizados en combinación se utilicen a niveles que no superen los niveles a los que se utilizan individualmente. En algunas realizaciones, los niveles utilizados en combinación serán inferiores a los utilizados individualmente.

Los agentes farmacéuticos adicionales ejemplares incluyen, entre otros, agentes antiproliferativos, agentes anticancerígenos, agentes antidiabéticos, agentes antiinflamatorios, agentes inmunosupresores y un agente analgésico. Los agentes farmacéuticos incluyen pequeñas moléculas orgánicas como compuestos farmacológicos (por ejemplo, compuestos aprobados por la U.S. Food and Drug Administration, según lo dispuesto en el Código de Reglamentos Federales (CFR)), péptidos, proteínas, carbohidratos, monosacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, nucleoproteínas, mucoproteínas, lipoproteínas polipéptidos o proteínas sintéticas, pequeñas moléculas unidas a proteínas, glucoproteínas, esteroides, ácidos nucleicos, ADN, ARN, nucleótidos, nucleósidos, oligonucleótidos, oligonucleótidos antisentido, lípidos, hormonas, vitaminas y células.

También se incluyen en la invención los kits (por ejemplo, paquetes farmacéuticos). Los kits inventivos pueden ser útiles para prevenir y/o tratar una enfermedad proliferativa o una enfermedad no proliferativa, por ejemplo, como se describe en el presente documento. Los kits proporcionados pueden comprender una composición o un compuesto farmacéutico inventivo y un envase (por ejemplo, un vial, una ampolla, una botella, una jeringa y/o un envase dispensador, u otro envase adecuado). En algunas realizaciones, los kits proporcionados pueden incluir opcionalmente un segundo recipiente que comprenda un excipiente farmacéutico para la dilución o suspensión de una composición o compuesto farmacéutico inventivo. En algunas realizaciones, la composición o el compuesto farmacéutico inventivo proporcionado en el envase y el segundo envase se combinan para formar una forma de dosificación unitaria.

Así, en un aspecto, se proporcionan kits que incluyen un primer recipiente que comprende un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero del mismo, o una composición farmacéutica del mismo. En ciertas realizaciones, el kit de la divulgación

incluye un primer recipiente que comprende un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo. En ciertas realizaciones, los kits son útiles para prevenir y/o tratar una enfermedad, trastorno o afección descrita en el presente documento en un sujeto (por ejemplo, una enfermedad proliferativa o una enfermedad no proliferativa). En ciertas realizaciones, los kits incluyen además instrucciones para administrar el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, a un sujeto para prevenir y/o tratar una enfermedad proliferativa o una enfermedad no proliferativa.

Métodos de uso

En el presente documento se describen compuestos útiles para modular el empalme (*splicing*). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) o (II) puede utilizarse para alterar la cantidad, la estructura o la composición de un ácido nucleico (por ejemplo, un ARN precursor, por ejemplo, un pre-ARNm, o el ARNm resultante) aumentando o disminuyendo el empalme en un sitio de empalme. En algunas realizaciones, el aumento o la disminución del empalme tiene como resultado la modulación del nivel o la estructura de un producto génico (por ejemplo, un ARN o una proteína) producido. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) o (II) puede modular un componente de la maquinaria de empalme, por ejemplo, modulando la interacción con un componente de la maquinaria de empalme con otra entidad (por ejemplo, ácido nucleico, proteína o una combinación de los mismos). La maquinaria de empalme a la que se hace referencia en el presente documento comprende uno o más componentes del espliceosoma. Los componentes del espliceosoma pueden comprender, por ejemplo, uno o más de los miembros principales del espliceosoma (U1, U2, U4, U5, U6 snRNPs), o miembros menores del espliceosoma (snRNPs U11, U12, U4atac, U6atac) y sus factores de empalme accesorios.

En otro aspecto, la presente divulgación presenta un método de modificación de una diana (por ejemplo, un ARN precursor, por ejemplo, un pre-ARNm) mediante la inclusión de un sitio de empalme en la diana, en el que el método comprende proporcionar un compuesto de Fórmula (I) o (II). En algunas realizaciones, la inclusión de un sitio de empalme en una diana (por ejemplo, un ARN precursor, por ejemplo, un pre-ARNm, o el ARNm resultante) da lugar a la adición o supresión de uno o más ácidos nucleicos en la diana (por ejemplo, un

nuevo exón, por ejemplo, un exón omitido). La adición o delección de uno o más ácidos nucleicos a la diana puede dar lugar a un aumento de los niveles de un producto génico (por ejemplo, ARN, por ejemplo, ARNm, o proteína).

En otro aspecto, la presente divulgación presenta un método para modificar una diana (por ejemplo, un ARN precursor, por ejemplo, un pre-ARNm, o el ARNm resultante) mediante la exclusión de un sitio de empalme en la diana, en el que el método comprende proporcionar un compuesto de Fórmula (I) o (II). En algunas realizaciones, la exclusión de un sitio de empalme en una diana (por ejemplo, un ARN precursor, por ejemplo, un pre-ARNm) da lugar a la supresión o adición de uno o más ácidos nucleicos de la diana (por ejemplo, un exón omitido, por ejemplo, un nuevo exón). La supresión o adición de uno o más ácidos nucleicos de la diana puede dar lugar a una disminución de los niveles de un producto génico (por ejemplo, ARN, por ejemplo, ARNm, o proteína). En otras realizaciones, los métodos de modificación de una diana (por ejemplo, un ARN precursor, por ejemplo, un ARNm previo, o el ARNm resultante) comprenden la supresión del empalme en un sitio de empalme o la mejora del empalme en un sitio de empalme (por ejemplo, en más de un 0,5%, por ejemplo, 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, o más), por ejemplo, en comparación con una referencia (por ejemplo, la ausencia de un compuesto de Fórmula (I) o (II), o en una célula o tejido sano o enfermo).

Los métodos descritos en este documento pueden utilizarse para modular el empalme, por ejemplo, de un ácido nucleico que comprende una secuencia particular (por ejemplo, una secuencia diana). Los genes ejemplares que codifican una secuencia diana (por ejemplo, una secuencia diana que comprende ADN o ARN, por ejemplo pre-ARNm) incluyen, *entre otros*, *ABCA4, ABCA9, ABCB1, ABCB5, ABCC9, ABCD1, ACADL, ACADM, ACADSB, ACSS2, ACTB, ACTG2, ADA, ADAL, ADAM10, ADAM15, ADAM22, ADAM32, ADAMTS12, ADAMTS13, ADAMTS20, ADAMTS6, ADAMTS9, ADAR, ADCY3, ADCY10, ADCY8, ADNP, ADRBK2, AFP, AGL, AGT, AHCTF1, AHR, AKAP10, AKAP3, AKNA, ALAS1, ALS2CL, ALB, ALDH3A2, ALG6, AMBRA1, ANK3, ANTXR2, ANXA10, ANXA11, ANGPTL3, AP2A2, AP4E1, APC, APOA1, APOB, APOC3, APOH, AR, ARID2, ARID3A, ARID3B, ARFGEF1, ARFGEF2, ARHGAP1, ARHGAP8, ARHGAP18, ARHGAP26, ARHGEF18, ARHGEF2, ARPC3, ARS2, ASH1L, ASH1L-IT1, ASNSD1, ASPM, ATAD5, ATF1, ATG4A, ATG16L2, ATM, ATN1, ATP11C, ATP6V1G3, ATP13A5, ATP7A, ATP7B, ATR, ATXN2, ATXN3,*

ATXN7, ATXN10, AXIN1, B2M, B4GALNT3, BBS4, BCL2, BCL2L1, BCL2-like 11 (BIM), BCL11B, BBOX1, BCS1L, BEAN1, BHLHE40, BMPR2, BMP2K, BPTF, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRCC3, BRSK1, BRSK2, BTAF1, BTK, C2orf55, C4orf29, C6orf118 C9orf43, C9orf72, C10orf137, C11orf30, C11orf65, C11orf70, C11orf87, C12orf51, C13orf1, C13orf15, C14orf10l, C14orf118, C15orf29, C15orf42 C15orf60, C16orf33, C16orf38, C16orf48, C18orf8, C19orf42, Clorf107, Clorf114, Clorf130, Clorf149, Clorf27, Clorf71, Clorf94, C1R, C20orf74, C21orf70, C3orf23, C4orf18, C5orf34, C8B, C8orf33, C9orf114, C9orf86, C9orf98, C3, CA11, CAB39, CACHD1, CACNA1A, CACNA1B, CACNA1C, CACNA2D1, CACNA1G, CACNA1H, CALCA, CALCOCO2, CAMK1D, CAMKK1, CAPN3, CAPN9, CAPSL, CARD11, CARKD, CASZ1, CAT, CBLB, CBX1, CBX3, CCDC102B, CCDC11, CCDC15, CCDC18, CCDC5, CCDC81, CCDC131, CCDC146, CD4, CD274, CD1B, CDC14A, CDC16, CDC2L5, CDC42BPB, CDCA8, CDH10, CDH11, CDH24, CDH8, CDH9, CDK5RAP2, CDK6, CDK8, CDK11B, CD33, CD46, CDH1, CDH23, CDK6, CDK11B, CDK13, CEBPZ, CEL, CELSR3, CENPA, CENPI, CENPT, CENTB2, CENTG2, CEP110, CEP170, CEP192, CETP, CFB, CFTR, CFH, CGN, CGNL1, CHAF1A, CHD9, CHIC2, CHL1, CHN1, CHM, CLEC16A, CLIC2, CLCN1, CLINT1, CLK1, CLPB, CLPTM1, CMIP, CMYA5, CNGA3, CNOT1, CNOT7, CNTN6, COG3, COL11A1, COL11A2, COL12A1, COL14A1, COL15A1, COL17A1, COL19A1, COL1A1, COL1A2, COL2A1, COL3A1, COL4A1, COL4A2, COL4A5, COL4A6, COL5A2, COL6A1, COL7A1, COL9A1, COL9A2, COL22A1, COL24A1, COL25A1, COL29A1, COLQ, COMTD1, COPA, COPB2, COPS7B, COPZ2, CPSF2, CPXM2, CR1, CRBN, CRYZ, CREBBP, CRKRS, CSE1L, CSTB, CSTF3, CT45-6, CTNNB1, CUBN, CUL4B, CUL5, CXorf41, CXXC1, CYBB, CYFIP2, CYP3A4, CYP3A43, CYP3A5, CYP4F2, CYP4F3, CYP17, CYP19, CYP24A1, CYP27A1, DAB1, DAZ2, DCBLD1, DCC, DCTN3, DCUNID4, DDA1, DDEF1, DDX1, DDX24, DDX4, DENND2D, DEPDC2, DES, DGAT2, DHFR, DHRS7, DHRS9, DHX8, DIP2A, DMD, DMTF1, DNAH3, DNAH8, DNAIL, DNAJA4, DNAJC13, DNAJC7, DNMT1, DNTTIP2, DOCK4, DOCK5, DOCK10, DOCK11, DOT1L, DPP3, DPP4, DPY19L2P2, DRI, DSCC1, DVL3 DUX4, DYNC1H1, DYSF, E2F1, E2F3, E2F8, E4F1, EBF1, EBF3, ECM2, EDEM3, EFCAB3, EFCAB4B, EFNA4, EFTUD2, EGFR, EIF3A, ELA1, ELA2A, ELF2, ELF3, ELF4, EMCN, EMD, EML5, ENO3, ENPP3, EP300, EPAS1, EPB41L5, EPHA3, EPHA4, EPHB1, EPHB2, EPHB3, EPS15, ERBB4, ERCC1, ERCC8, ERGIC3, ERMN, ERMP1, ERN1, ERN2, ESR1, ESRRG, ETS2, ETV3, ETV4, ETV5, ETV6, EVC2, EWSR1, EXO1, EXOC4, F3, F11, F13A1,

F5, F7, F8, FAH, FAM13A1, FAM13B1, FAM13C1, FAM134A, FAM161A, FAM176B, FAM184A, FAM19A1, FAM20A, FAM23B, FAM65C, FANCA, FANCC, FANCG, FANCM, FANK1, FAR2, FBN1, FBXO15, FBXO18, FBXO38, FCGBP, FECH, FEZ2, FGA, FGD6, FGFR2, FGFR1OP, FGFR1OP2, FGG, FGR, FIX, FKBP3, FLI1, FLJ35848, FLJ36070, FLNA, FN1, FNBP1L, FOLH1, FOSL1, FOSL2, FOXK1, FOXM1, FOXO1, FOXP4, FRAS1, FUT9, FXN, FZD3, FZD6, GAB1, GABPA, GALC, GALNT3, GAPDH, GART, GAS2L3, GATA3, GATAD2A, GBA, GBGT1, GCG, GCGR, GCK, GFII, GFM1, GHI, GHR, GHV, GJA1, GLA, GLT8D1, GNAI1, GNAQ, GNAS, GNB5, GOLGB1, GOLT1A, GOLT1B, GPATCH1, GPR158, GPR160, GPX4, GRAMD3, GRHL1, GRHL2, GRHR, GRIA1, GRIA3, GRIA4, GRIN2B, GRM3, GRM4, GRN, GSDMB, GSTCD, GSTO2, GTF2I, GTPBP4, HADHA, HAND2, HBA2, HBB, HCK, HDAC3, HDAC5, HDX, HEPACAM2, HERC1, HES7, HEXA, HEXB, HHEX, HIPK3, HLA-DPB1, HLA-G, HLCS, HLTf, HMBS, HMGA1, HMGCL, HNF1A, HNF1B, HNF4A, HNF4G, HNRNP1, HOXC10, HP1BP3, HPGD, HPRT1, HPRT2, HSF1, HSF4, HSF2BP, HSPA9, HSPG2, HTT, HXA, ICA1, IDH1, IDS, IFI44L, IKBKAP, IKZF1, IKZF3, IL1R2, IL5RA, IL7RA, IMMT, INPP5D, INSR, INTS3, INTU, IP04, IP08 IQGAP2, IRF2, IRF4, IRF8, IRX3, ISL1, ISL2, ITFG1, ITGA6, ITGAL, ITGB1, ITGB2, ITGB3, ITGB4, ITIH1, ITPR2, IWS1, JAK1, JAK2, JAG1, JMJD1C, JPH3, KALRN, KAT6A, KATNAL2, KCNN2, KCNT2, KDM2A, KIAA0256, KIAA0528, KIAA0564, KIAA0586, KIAA1033, KIAA1166, KIAA1219, KIAA1409, KIAA1622, KIAA1787, KIF3B, KIF15, KIF16B, KIF5A, KIF5B, KIF9, KIN, KIR2DL5B, KIR3DL2, KIR3DL3, KIT, KLF3, KLF5, KLF7, KLF10, KLF12, KLF16, KLHL20, KLK12, KLKB1, KMT2A, KMT2B, KPNA5, KRAS, KREMEN1, KRIT1, KRT5, KRTCAP2, KYNU, L1CAM, L3MBTL, L3MBTL2, LACE1, LAMA1, LAMA2, LAMA3, LAMB1, LARP7, LDLR, LEF1, LENG1, LGALS3, LGMN, LHCGR, LHX3, LHX6, LIMCH1, LIMK2, LIN28B, LIN54, LMBRD1, LMBRD2, LMLN, LMNA, LMO2, LMO7, LOC389634, LOC390110, LPA, LPCAT2, LPL, LRP4, LRPPRC, LRRK2, LRRC19, LRRC42, LRWD1, LUM, LVRN, LYN, LYST, MADD, MAGI1, MAGT1, MALT1, MAP2K1, MAP4K4, MAPK8IP3, MAPK9, MAPT, MARC1, MARCH5, MATN2, MBD3, MCF2L2, MCM6, MDGA2, MDM4, ASXL1, FUS, SPR54, MECOM, MEF2C, MEF2D, MEGF10, MEGF11, MEMO1, MET, MGA, MGAM, MGAT4A, MGAT5, MGC16169, MGC34774, MKKS, MIB1, MIER2, MITF, MKL2, MLANA, MLH1, MLL5, MLX, MME, MPDZ, MPI, MRAP2, MRPL11, MRPL39, MRPS28, MRPS35, MS4A13, MSH2, MSH3, MSMB, MST1R, MTDH, MTERF3, MTF1, MTF2, MTIF2, MTHFR, MUC2, MUT,

MVK, MYB, MYBL2, MYC, MYCBP2, MYH2, MYRF, MYT1, MY019, MY03A, MY09B, MYOM2, MYOM3, NAG, NARG1, NARG2, NCOA1, NDC80, NDFIP2, NEB, NEDD4, NEK1, NEK5, NEK11, NF1, NF2, NFATC2, NFE2L2, NFIA, NFIB, NFIX, NFKB1, NFKB2, NFKBIL2, NFRKB, NFYA, NFYB, NIPA2, NKAIN2, NKAP, NLRC3, NLRC5, NLRP3, NLRP7, NLRP8, NLRP13, NME1, NME1-NME2, NME2, NME7, NOL10, NOP561, NOS1, NOS2A, NOTCH1, NPAS4, NPM1, NR1D1, NR1H3, NR1H4, NR4A3, NR5A1, NRXN1, NSMAF, NSMCE2, NT5C, NT5C2, NT5C3, NUBP1, NUBPL, NUDT5, NUMA1, NUP88, NUP98, NUP160, NUPL1, OAT, OAZ1, OBFC2A, OBFC2B, OLIG2, OMA1, OPA1, OPN4, OPTN, OSBPL11, OSBPL8, OSGEPL1, OTC, OTX2, OVOL2, OXT, PA2G4, PADI4, PAH, PAN2, PAOX, PAPOLG, PARD3, PARP1, PARVB, PAWR, PAX3, PAX8, PBGD, PBRM1, PBX2, PCBP4, PCCA, PCGF2, PCNX, PCOTH, PDCD4, PDE4D, PDE8B, PDE10A, PDIA3, PDH1, PDLIM5, PDXK, PDZRN3, PELI2, PDK4, PDS5A, PDS5B, PGK1, PGM2, PHACTR4, PHEX, PHKB, PHLDB2, PHOX2B, PHTF1, PIAS1, PIEZO1, PIGF, PIGN, PIGT, PIK3C2G, PIK3CA, PIK3CD, PIK3CG, PIK3RI, PIP5K1A, PITRM1, PIWIL3, PKD1, PKHD1L1, PKD2, PKIB, PKLR, PKM1, PKM2, PLAGL2, PLCB1, PLCB4, PLCG1, PLD1, PLEKHA5, PLEKHA7, PLEKHM1, PLKR, PLXNC1, PMFBP1, POLN, POLR3D, POMT2, POSTN, POU2AF1, POU2F2, POU2F3, PPARA, PPFIA2, PPP1R12A, PPP3CB, PPP4C, PPP4R1L, PPP4R2, PRAME, PRC1, PRDM1, PREX1, PREX2, PRIM1, PRIM2, PRKAR1A, PRKCA, PRKG1, PRMT7, PROC, PROCR, PROSC, PRODH, PROX1, PRPF40B, PRPF4B, PRRG2, PRUNE2, PSD3, PSEN1, PSMAL, PTCH1, PTEN, PTK2, PTK2B, PTPN2, PTPN3, PTPN4, PTPN11, PTPN22, PTPRD, PTPRK, PTPRM, PTPRN2, PTPRT, PUS10, PVRL2, PYGM, QRSL1, RAB11FIP2, RAB23, RAF1, RALBP1, RALGDS, RB1CC1, RBL2, RBM39, RBM45, RBPJ, RBSN, REC8, RELB, RFC4, RFT1, RFTN1, RHOA, RHPN2, RIF1, RITI, RLN3, RMND5B, RNF11, RNF32, RNFT1, RNGTT, ROCK1, ROCK2, RORA, RP1, RP6KA3, RP11-265F1, RP13-36C9, RPAP3, RPN1, RPGR, RPL22, RPL22L1, RPS6KA6, RREB1, RRM1, RRP1B, RSK2, RTEL1, RTF1, RUFY1, RUNX1, RUNX2, RXRA, RYR3, SAAL1, SAE1, SALL4, SAT1, SATB2, SBCAD, SCN1A, SCN2A, SCN3A, SCN4A, SCN5A, SCN8A, SCNA, SCN11A, SCO1, SCYL3, SDC1, SDK1, SDK2, SEC24A, SEC24D, SEC31A, SEL1L, SENP3, SENP6, SENP7, SERPINA1, SETD3, SETD4, SETDB1, SEZ6, SFRS12, SGCE, SGOL2, SGPL1, SH2D1A, SH3BGRL2, SH3PXD2A, SH3PXD2B, SH3RF2, SH3TC2, SHOC2, SIPA1L2, SIPA1L3, SIVA1, SKAP1, SKIV2L2, SLC6A11, SLC6A13, SLC6A6, SLC7A2, SLC12A3, SLC13A1, SLC22A17, SLC25A14, SLC28A3, SLC33A1, SLC35F6, SLC38A1,

SLC38A4, SLC39A10, SLC4A2, SLC6A8, SMARCA1, SMARCA2, SMARCA5, SMARCC2, SMC5, SMN2, SMOX, SMS, SMTN, SNCAIP, SNORD86, SNRK, SNRP70, SNX5, SNX6, SOD1, SOD10, SOS, SOS2, SOX5, SOX6, SOX8, SP1, SP2, SP3, SP110, SPAG9, SPATA13, SPATA4, SPATS1, SPECC1L, SPDEF, SPI1, SPINK5, SPP2, SPTA1, SRF, SRM, SRP72, SSX3, SSX5, SSX9, STAG1, STAG2, STAMBPL1, STARD6, STAT1, STAT3, STAT5A, STAT5B, STAT6, STK17B, STX3, STXBPI, SUCLG2, SULF2, SUPT6H, SUPT16H, SV2C, SYCP2, SYT6, SYCPI, SYTL3, SYTL5, TAF2, TARDBP, TBC1D3G, TBC1D8B, TBC1D26, TBC1D29, TBCEL, TBK1, TBP, TBPL1, TBR1, TBX, TCEB3, TCF3, TCF4, TCF7L2, TCFL5, TCF12, TCP11L2, TDRD3, TEAD1, TEAD3, TEAD4, TECTB, TEK, TERF1, TERF2, TET2, TFAP2A, TFAP2B, TFAP2C, TFAP4, TFDPI, TFRC, TG, TGM7, TGS1, THAP7, THAP12, THOC2, TIAL1, TIAM2, TIMM50, TLK2, TM4SF20, TM6SF1, TMEM27, TMEM77, TMEM156, TMEM194A, TMF1, TMPRSS6, TNFRSF10A, TNFRSF10B, TNFRSF8, TNK2, TNKS, TNKS2, TOMIL1, TOMIL2, TOP2B, TP53, TP53INP1, TP53BP2, TP53I3, TP63, TRAF3IP3, TRAPPC2, TRIM44, TRIM65, TRIML1, TRIML2, TRPM3, TRPM5, TRPM7, TRPS1, TSC1, TSC2, TSHB, TSPAN7, TTC17, TTF1, TTLL5, TTLL9, TTN, TTPAL, TTR, TUSC3, TXNDC10, UBE3A, UCK1, UGT1A1, UHRF1BP1, UNC45B, UNC5C, USH2A, USF2, USPI, USP6, USP18, USP38, USP39, UTP20, UTP15, UTP18, UTRN, UTX, UTY, UVRAG, UXT, VAPA, VEGFA, VPS29, VPS35, VPS39, VT11A, VT11B, VWA3B, WDFY2, WDR16, WDR17, WDR26, WDR44, WDR67, WDTC1, WRN, WRNIP1, WTI, WWC3, XBPI, XRN1, XRN2, XX-FW88277, YAPI, YARS, YBX1, YGM, YY1, ZBTB18, ZBTB20, ZC3HAV1, ZC3HC1, ZC3H7A, ZDHHC19, ZEB1, ZEB2, ZFPM1, ZFYVE1, ZFX, ZIC2, ZNF37A, ZNF91, ZNF114, ZNF155, ZNF169, ZNF205, ZNF236, ZNF317, ZNF320, ZNF326, ZNF335, ZNF365, ZNF367, ZNF407, ZNF468, ZNF506, ZNF511, ZNF511-PRAP1, ZNF519, ZNF521, ZNF592, ZNF618, ZNF763 y ZWINT.

Otros genes ejemplares que codifican una secuencia diana (por ejemplo, una secuencia diana que comprende ADN o ARN, por ejemplo pre-ARNm) incluyen genes como *AICF, A4GALT, AAR2, ABAT, ABCA11P, ZNF721, ABCA5, ABHD10, ABHD13, ABHD2, ABHD6, AC000120.3, KRIT1, AC004076.1, ZNF772, AC004076.9, ZNF772, AC004223.3, RAD51D, AC004381.6, AC006486.1, ERF, AC007390.5, AC007780.1, PRKAR1A, AC007998.2, INO80C, AC009070.1, CMC2, AC009879.2, AC009879.3, ADHFE1, AC010487.3, ZNF816-ZNF321P, ZNF816, AC010328.3, AC010522.1, ZNF587B, AC010547.4, ZNF19, AC012313.3, ZNF497, AC012651.1, CAPN3, AC013489.1, DET1, AC016747.4, C2orf74,*

AC020907.6, FXYD3, AC021087.5, PDCD6, AHRR, AC022137.3, ZNF761, AC025283.3, NAA60, AC027644.4, RABGEF1, AC055811.2, FLCN, AC069368.3, ANKDD1A, AC073610.3, ARF3, AC074091.1, GPN1, AC079447.1, LIPT1, AC092587.1, AC079594.2, TRIM59, AC091060.1, C18orf21, AC092143.3, MC1R, AC093227.2, ZNF607, AC093512.2, ALDOA, AC098588.1, ANAPC10, AC107871.1, CALML4, AC114490.2, ZMYM6, AC138649.1, NIPAI, AC138894.1, CLN3, AC139768.1, AC242426.2, CHD1L, ACADM, ACAP3, ACKR2, RP11-141M3.5, KRBOX1, ACMSD, ACOT9, ACP5, ACPL2, ACSBG1, ACSF2, ACSF3, ACSL1, ACSL3, ACVRI, ADAL, ADAM29, ADAMTS10, ADAMTSL5, ADARB1, ADAT2, ADCK3, ADD3, ADGRG1, ADGRG2, ADH1B, ADIPOR1, ADNP, ADPRH, AGBL5, AGPAT1, AGPAT3, AGR2, AGTR1, AHDC1, AHII, AHNAK, AIFM1, AIFM3, AIMP2, AK4, AKAP1, AKNAD1, CLCC1, AKR1A1, AKT1, AKT1S1, AKT2, AL139011.2, PEX19, AL157935.2, ST6GALNAC6, AL358113.1, TJP2, AL441992.2, KYAT1, AL449266.1, CLCC1, AL590556.3, LINC00339, CDC42, ALAS1, ALB, ALDH16A1, ALDH1B1, ALDH3A1, ALDH3B2, ALDOA, ALKBH2, ALPL, AMD1, AMICA1, AMN1, AMOTL2, AMY1B, AMY2B, ANAPC10, ANAPC11, ANAPC15, ANG, RNASE4, AL163636.2, ANGEL2, ANGPTL1, ANKMY1, ANKRD11, ANKRD28, ANKRD46, ANKRD9, ANKS3, ANKS3, RP11-127I20.7, ANKS6, ANKZF1, ANPEP, ANXA11, ANXA2, ANXA8L2, AL603965.1, AOC3, AP000304.12, CRYZL1, AP000311.1, CRYZL1, AP000893.2, RAB30, AP001267.5, ATP5MG, AP002495.2, AP003175.1, OR2AT4, AP003419.1, CLCF1, AP005263.1, ANKRD12, AP006621.5, AP006621.1, APIG1, AP3M1, AP3M2, APBA2, APBB1, APLP2, APOA2, APOL1, APOL3, APTX, ARAP1, STARD10, ARF4, ARFIPI, ARFIP2, ARFRP1, ARHGAP11A, ARHGAP33, ARHGAP4, ARHGEF10, ARHGEF3, ARHGEF35, OR2A1-AS1, ARHGEF35, OR2A1-AS1, ARHGEF34P, ARID1B, ARHGEF35, OR2A20P, OR2A1-AS1, ARHGEF9, ARL1, ARL13B, ARL16, ARL6, ARMC6, ARMC8, ARMCX2, ARMCX5, RP4-769N13.6, ARMCX5-GPRASP2, BHLHB9, ARMCX5-GPRASP2, GPRASP1, ARMCX5-GPRASP2, GPRASP2, ARMCX6, ARNT2, ARPP19, ARRB2, ARSA, ART3, ASB3, GPR75-ASB3, ASCC2, ASNS, ASNS, AC079781.5, ASPSCR1, ASS1, ASUN, ATE1, ATF1, ATF7IP2, ATG13, ATG4D, ATG7, ATG9A, ATM, ATOX1, ATP1B3, ATP2C1, ATP5F1A, ATP5G2, ATP5J, ATP5MD, ATP5PF, ATP6AP2, ATP6V0B, ATP6V1C1, ATP6VID, ATP7B, ATXN1, ATXN1L, IST1, ATXN3, ATXN7L1, AURKA, AURKB, AXDND1, B3GALNT1, B3GALT5, AF064860.1, B3GALT5, AF064860.5, B3GNT5, B4GALT3, B4GALT4, B9D1, BACH1, BAIAP2, BANF1, BANF2, BAX, BAZ2A, BBIP1, BCHE,

BCL2L14, BCL6, BCL9L, BCS1L, BDH1, BDKRB2,AL355102.2, BEST1, BEST3, BEX4, BHLHB9, BID, BIN3, BIRC2, BIVM, BIVM-ERCC5, BIVM, BLCAP, BLK, BLOC1S1, RP11-644F5.10, BLOC1S6, AC090527.2, BLOC1S6, RP11-96O20.4, BLVRA, BMF, BOLA1, BORCS8-MEF2B, BORCS8, BRCA1, BRD1, BRDT, BRINP3, BROX, BTBD10, BTBD3, BTBD9, BTD, BTF3L4, BTNL9, BUB1B-PAK6, PAK6, BUB3, C10orf68, C11orf1, C11orf48, C11orf54, C11orf54,AP001273.2, C11orf57, C11orf63, C11orf82, C12orf23, C12orf4, C12orf65, C12orf79, C14orf159, C14orf93, C17orf62, C18orf21, C19orf12, C19orf40, C19orf47, C19orf48, C19orf54, CID, C1GALT1, C1QB, C1QTNF1, CIS, C1orf101, C1orf112, C1orf116, C1orf159, C1orf63, C2, C2,CFB, C20orf27, C21orf58, C2CD4D, C2orf15, LIPT1, MRPL30, C2orf80, C2orf81, C3orf14, C3orf17, C3orf18, C3orf22, C3orf33,AC104472.3, C4orf33, C5orf28, C5orf34, C6orf118, C6orf203, C6orf211, C6orf48, C7orf50, C7orf55, C7orf55-LUC7L2, LUC7L2, C8orf44-SGK3,C8orf44, C8orf59, C9,DAB2, C9orf153, C9orf9, CA5BP1,CA5B, CABYR, CALCA, CALCOCO1, CALCO2, CALM1, CALM3, CALML4, RP11-315D16.2, CALN1, CALU, CANT1, CANX, CAPI, CAPN12, CAPS2, CARD8, CARHSP1, CARNS1, CASC1, CASP3, CASP7, CBFA2T2, CBS, CBY1, CCBL1, CCBL2, RBMXL1, CCDC12, CCDC126, CCDC14, CCDC149, CCDC150, CCDC169-SOHLH2, CCDC169, CCDC171, CCDC37, CCDC41, CCDC57, CCDC63, CCDC7, CCDC74B, CCDC77, CCDC82, CCDC90B, CCDC91, CCDC92, CCNE1, CCHCR1, CCL28, CCNB1IP1, CCNC, CCND3, CCNG1, CCP110, CCR9, CCT7, CCT8, CD151, CD1D, CD200, CD22, CD226, CD276, CD36, CD59, CDC26, CDC42, CDC42SE1, CDC42SE2, CDHR3, CDK10, CDK16, CDK4, CDKAL1, CDKL3,CTD-2410N18.4, CDKN1A, CDKN2A, CDNF, CEBPZOS, CELF1, CEMIP, CENPK, CEP170B, CEP250, CEP57, CEP57L1, CEP63, CERS4, CFL1, CFL2, CFLAR, CGNL1, CHCHD7, CHD1L, CHD8, CHFR,ZNF605, CHIA, CHID1, CHL1, CHM, CHMP1A, CHMP3, RNF103-CHMP3, CHRNA2, CIDEC, CIRBP, CITED1, CKLF-CMTM1, CMTM1, CKMT1B, CLDN12,CTB-13L3.1, CLDND1,AC021660.3, CLDND1,CPOX, CLHC1, CLIP1, CLUL1, CMC4, MTCPI, CNDP2, CNFN, CNOT1, CNOT6, CNOT7, CNOT8, CNR1, CNR2, CNTFR, CNTRL, COA1, COASY, COCH, COL8A1, COLCA1, COLEC11, COMMD3-BMI1, BMI1, COPS5, COPS7B, COQ8A, CORO6, COTL1, COX14,RP4-605O3.4, COX7A2, COX7A2L, COX7B2, CPA4, CPA5, CPEB1, CPNE1, AL109827.1, RBM12, CPNE1, RP1-309K20.6, RBM12, CPNE3, CPSF3L, CPT1C, CREB3L2, CREM, CRP, CRYZ, CS,AC073896.1, CS, RP11-977G19.10, CSAD, CSDE1, CSF2RA, CSGALNACT1, CSK, CSNK2A1, CSRNP2, CT45A4,

CT45A4, CT45A5, CT45A6, CTBP2, CTCFL, CTD-2116N17.1, KIAA0101, CTD-2349B8.1, SYT17, CTD-2528L19.4, ZNF607, CTD-2619J13.8, ZNF497, CTNNA1, CTNNBIP1, CTNND1, CTPS2, CTSB, CTSL, CTTN, CUL2, CUL9, CWC15, CXorf40B, CYB561A3, CYBC1, CYLD, CYP11A1, CYP2R1, CYP4B1, CYP4F22, DAG1, DAGLB, KDELR2, DARS, DBNL, DCAF11, DCAF8, PEX19, DCLRE1C, DCTD, DCTN1, DCTN4, DCUN1D2, DDR1, DDX11, DDX19B, AC012184.2, DDX19B, RP11-529K1.3, DDX25, DDX39B, ATP6V1G2-DDX39B, SNORD84, DDX42, DDX60L, DEDD, DEDD2, DEFA1, DEFA1B, DEFA1B, DEFA3, DENND1C, DENND2A, DENND4B, DET1, DGKA, DGKZ, DGLUCY, DHRS4L2, DHRS9, DHX40, DIABLO, AC048338.1, DIAPH1, DICER1, DKKL1, DLG1, DLG3, DLST, DMC1, DMKN, DMTF1, DMTN, DNAJC14, DNAJC19, DNALI1, DNASE1L1, DNMT3A, DOC2A, DOCK8, DOK1, DOPEY1, DPAGT1, DPP8, DRAM2, DRD2, DROSHA, DSN1, DTNA, DTX2, DTX3, DUOX1, DUOXA1, DUS2, DUSP10, DUSP13, DUSP18, DUSP22, DYDC1, DYDC2, DYNLL1, DYNLT1, DYRK1A, DYRK2, DYRK4, RP11-500M8.7, DZIP1L, E2F6, ECHDC1, ECSIT, ECT2, EDC3, EDEM1, EDEM2, MMP24-AS1, RP4-614O4.11, EEFI1AKNMT, EEF1D, EFEMP1, EFHC1, EGFL7, EHF, EI24, EIF1AD, EIF2B5, EIF4G1, EIF2B5, POLR2H, EIF3E, EIF3K, EIF4E3, EIF4G1, ELF1, ELMO2, ELMOD1, AP000889.3, ELMOD3, ELOC, ELOF1, ELOVL1, ELOVL7, ELP1, ELP6, EML3, EMP3, ENC1, ENDOV, ENO1, ENPP5, ENTHD2, ENTPD6, EP400NL, EPB41L1, EPDR1, NME8, EPHX1, EPM2A, EPN1, EPN2, EPN3, EPS8L2, ERBB3, ERC1, ERCC1, ERG, ERI2, ERI2, DCUN1D3, ERLIN2, ERMARD, ERFF1, ESR2, RP11-544I202, ESRR1, ESRRB, ESRRG, ETFA, ETFRF1, ETV1, ETV4, ETV7, EVA1A, EVC2, EVX1, EXD2, EXO5, EXOC1, EXOC2, FAAP24, FABP6, FADS1, FADS2, FAHD2B, FAM107B, FAM111A, FAM111B, FAM114A1, FAM114A2, FAM115C, FAM115C, FAM115D, FAM120B, FAM133B, FAM135A, FAM153A, FAM153B, FAM154B, FAM156A, FAM156B, FAM168B, FAM172A, FAM182B, FAM192A, FAM19A2, FAM200B, FAM220A, FAM220A, AC009412.1, FAM222B, FAM227B, FAM234A, AC004754.1, FAM3C, FAM45A, FAM49B, FAM60A, FAM63A, FAM81A, FAM86B1, FAM86B2, FANCI, FANK1, FAR2, FAXC, FAXDC2, FBF1, FBH1, FBXL4, FBXO18, FBXO22, FBXO31, FBXO41, FBXO44, FBXO45, FBXW9, FCHO1, FCHSD2, FDFT1, FDPS, FER, FETUB, FGD4, FGF1, FGFR1, FGFR1L, FGL1, FHL2, FIBCD1, FIGNL1, FIGNL1, DDC, FKBP5, FKRP, FLRT2, FLRT3, FMC1, LUC7L2, FMC1-LUC7L2, FNDC3B, FOLH1, FOLR1, FOXP1, FOXK1, FOXM1, FOXO1, FOXP4, AC097634.4, FOXRED1, FPR1, FPR2, FRG1B, FRS2, FTO, FTSJ1, FUK, FUT10, FUT3, FUT6, FXSD3,

FZD3, G2E3, GAA, GABARAPL1, GABPB1, GABRA5, GAL3ST1, GALE, GALNT11, GALNT14, GALNT6, GAPVD1, GARNL3, GAS2L3, GAS8, GATA1, GATA2, GATA4, GBA, GCNT1, GDPD2, GDPD5, GEMIN7, MARK4, GEMIN8, GGA3, GGACT, AL356966.1, GGPS1, GHRL, GID8, GIGYF2, GIMAP8, GIPC1, GJB1, GJB6, GLB1L, GLI1, GLT8D1, GMFG, GMPR2, GNAI2, GNAQ, GNB1, GNB2, GNE, GNG2, GNGT2, GNPDA1, GNPDA2, GOLGA3, CHFR, GOLGA4, GOLPH3L, GOLT1B, GPBP1L1, GPER1, GPR116, GPR141, EPDR1, GPR155, GPR161, GPR56, GPR63, GPR75-ASB3, ASB3, GPR85, GPSM2, GRAMD1B, GRB10, GRB7, GREM2, GRIA2, GSDMB, GSE1, GSN, GSTA4, GSTZ1, GTDC1, GTF2H1, GTF2H4, VARS2, GTF3C2, GUCY1A3, GUCY1B3, GUK1, GULP1, GYPC, GYS1, GZF1, HAGH, HAO2, HAPLN3, HAVCR1, HAX1, HBG2, AC1043894, HBG2, AC104389.4, HBE1, HBG2, AC104389.4, HBE1, OR51B5, HBG2, HBE1, AC104389.28, HBS1L, HCFC1R1, HCK, HDAC2, HDAC6, HDAC7, HDLBP, HEATR4, HECTD4, HEXIM2, HHAT, HHATL, CCDC13, HINFP, HIRA, C22orf39, HIVEP3, HJV, HKR1, HLF, HMBOX1, HMGA1, HMGB3, HMGCR, HMGN4, HMOX2, HNRNPC, HNRNPD, HNRNPH1, HNRNPH3, HNRNPR, HOMER3, HOPX, HOXA3, HOXB3, HOXB4, HOXC4, HOXD3, HOXD3, HOXD4, HPCAL1, HPS4, HPS5, HRH1, HS3ST3A1, HSH2D, HSP90AA1, HSPD1, HTT, HUWE1, HYOU1, IAH1, ICA1L, ICAM2, ICE2, ICK, IDH2, IDH3G, IDS, IFI27, IFI44, IFT20, IFT22, IFT88, IGF2, INS-IGF2, IGF2BP3, IGFBP6, IKBKAP, IKBKB, IL11, IL18BP, IL18RAP, IL1RAP, IL1RL1, IL18R1, IL1RN, IL32, IL4I1, NUP62, AC011452.1, IL4I1, NUP62, CTC-326K19.6, IL6ST, ILVBL, IMMP1L, IMPDH1, INCA1, ING1, INIP, INPP1, INPP5J, INPP5K, INSIG2, INTS11, INTS12, INTS14, IP6K2, IP6K3, IPO11, LRRC70, IQCE, IQGAP3, IRAK4, IRF3, IRF5, IRF6, ISG20, IST1, ISYNA1, ITFG2, ITGB1BP1, ITGB7, ITIH4, RP5-966M1.6, ITPRIPL1, JADE1, JAK2, JARID2, JDP2, KANK1, KANK1, RP11-31F19.1, KANK2, KANSL1L, KAT6A, KBTBD2, KBTBD3, KCNAB2, KCNE3, KCNG1, KCNJ16, KCNJ9, KCNMB2, AC117457.1, LINC01014, KCTD20, KCTD7, RABGEF1, KDM1B, KDM4A, AL451062.3, KHNYN, KIAA0040, KIAA0125, KIAA0196, KIAA0226L, PPP1R2P4, KIAA0391, KIAA0391, AL121594.1, KIAA0391, PSMA6, KIAA0753, KIAA0895, KIAA0895L, KIAA1191, KIAA1407, KIAA1841, C2orf74, KIF12, KIF14, KIF27, KIF9, KIFC3, KIN, KIRREL1, KITLG, KLC1, APOPT1, AL139300.1, KLC4, KLHDC4, KLHDC8A, KLHL13, KLHL18, KLHL2, KLHL24, KLHL7, KLK11, KLK2, KLK5, KLK6, KLK7, KNOP1, KRBA2, AC135178.2, KRBA2, RP11-849F2.7, KRIT1, KRT15, KRT8, KTN1, KXD1, KYAT3, RBMXL1, KYNU, L3MBTL1, LACC1, LARGE, LARP4, LARP7, LAT2,

LBHD1, LCA5, LCA5L, LCTL, LEPROTL1, LGALS8, LGALS9C, LGMN, LHFPL2, LIG4, LIMCH1, LIMK2, LIMS2, LINC00921, ZNF263, LIPF, LLGL2, LMAN2L, LMCD1, LMF1, RP11-161M62, LMO1, LMO3, LOXHD1, LPAR1, LPAR2, LPAR4, LPAR5, LPAR6, LPHN1, LPIN2, LPIN3, LPP, LRFN5, LRIF1, LRMP, LRRC14, LRRC20, LRRC24, C8orf82, LRRC39, LRRC42, LRRC48, LRRC4C, LRRC8A, LRRC8B, LRRD1, LRTOMT, AP000812.5, LSM7, LTB4R, LTBP3, LUC7L2, FMC1-LUC7L2, LUC7L3, LUZP1, LYG1, LYLI, LYPD4, LYPD6B, LYRM1, LYRM5, LYSMD4, MACC1, MAD1L1, MAD1L1, AC069288.1, MAEA, MAFF, MAFG, MAFK, MAGEA12, CSAG4, MAGEA2, MAGEA2B, MAGEA4, MAGEB1, MAGOHB, MAN2A2, MANBAL, MAOB, MAP2K3, MAP3K7CL, MAP3K8, MAP7, MAP9, MAPK6, MAPK7, MAPK8, MAPKAP1, 10-Mar, 7-Mar, 8-Mar, MARK2, MASP1, MATK, MATR3, SNHG4, MB, MBD5, MBNL1, MBOAT7, MCC, MCFD2, MCM9, MCOLN3, MCRS1, MDC1, MDGA2, MDH2, MDM2, ME1, MEAK7, MECR, MED4, MEF2A, MEF2B, BORCS8-MEF2B, MEF2BNB-MEF2B, MEF2B, MEF2C, MEF2D, MEGF10, MEI1, MEIS2, MELK, MET, METTL13, METTL23, MFF, MFN2, MFSD2A, MGST3, MIB2, MICAL1, MICAL3, MICOS10, NBL1, MICOS10-NBL1, MID1, MINA, MINOS1-NBL1, MINOS1, MIOS, MIPOL1, MIS12, MKLN1, MKNK1, MKNK1, MOB3C, MLF2, MLH1, MMP17, MOBP, MOCS1, MOGS, MOK, MORF4L1, MPC1, MPC2, MPG, MPI, MPP1, MPP2, MPPE1, MPST, MRAS, MRO, MROH1, MROH7-TTC4, MROH7, MRPL14, MRPL24, MRPL33, BABAM2, MRPL33, BRE, MRPL47, MRPL48, MRPL55, MRRF, MRTFA, MRTFB, MRV11, MS4A1, MS4A15, MS4A3, MS4A6E, MS4A7, MS4A14, MSANTD3, MSANTD4, MSH5, MSH5-SAPCD1, MSL2, MSRB3, MSS51, MTCPI, CMC4, MTERF, MTERF1, MTERF3, MTERFD2, MTERFD3, MTF2, MTG2, MTHFD2, MTHFD2L, MTIF2, MTIF3, MTMR10, MTRF1, MTRR, MTUS2, MUTYH, MVK, MX1, MX2, MYH10, MYL12A, MYB, MYD88, MYL5, MYLIP, MYNN, MYO15A, MYO1B, MYOM2, MZF1, N4BP2L2, NAA60, NAB1, NAE1, NAGK, NAP1L1, NAP1L4, NAPG, NARFL, NARG2, NAT1, NAT10, NBPF11, WI2-3658N16.1, NBPF12, NBPF15, NBPF24, NBPF6, NBPF9, NBR1, NCAPG2, NCBP2, NCEH1, NCOA1, NCOA4, NDC1, NDRG1, NDRG2, NDRG4, NDST1, NDUFAF6, NDUFB2, NDUFC1, NDUFS1, NDUFS8, NDUFV1, NEDD1, NEIL1, NEIL2, NEK10, NEK11, NEK6, NEK9, NELFA, NEU4, NFAT5, NFE2, NFE2L2, AC019080.1, NFRKB, NFYA, NFYC, NIF3L1, NIPA2, NKIRAS1, NKX2-1, NLRC3, NME1, NME1-NME2, NME2, NME1-NME2, NME2, NME4, NME6, NME9, NOD1, NOL10, NOL8, NONO, NPAS1, NPIPA8, RP11-1212A22.1, NPIP3, NPIP4, NPIP9, NPL, NPM1, NPPA, NQO2, NR1H3, NR2C2,

NR2F2, NR4A1, NRDC, NREP, NRF1, NRG4, NRIP1, NSD2, NSDHL, NSG1, NSMCE2, NSRP1, NT5C2, NTF4, NTMT1, NTNG2, NUBP2, NUCB2, NUDT1, NUDT2, NUDT4, NUF2, NUMBL, NUP50, NUP54, NUP85, NVL, NXF1, NXPE1, NXPE3, OARD1, OAT, OAZ2, OCIAD1, OCLN, ODF2, OGDHL, OGFOD2, AC026362.1, OGFOD2, RP11-197N18.2, OLA1, OPRL1, OPTN, OR2H1, ORAI2, ORMDL1, ORMDL2, ORMDL3, OSBPL2, OSBPL3, OSBPL5, OSBPL9, OSER1, OSGIN1, OSR2, P2RX4, P2RY2, P2RY6, P4HA2, PABPC1, PACRGL, PACSIN3, PAD11, PAIP2, PAK1, PAK3, PAK4, PAK7, PALB2, PANK2, PAQR6, PARP11, PARVG, PASK, PAX6, PBRM1, PBXIP1, PCBP3, PCBP4, AC115284.1, PCBP4, RP11-155D18.14, RP11-155D18.12, PCGF3, PCGF5, PCNP, PCSK9, PDCD10, PDCD6, AHRR, PDDC1, PDGFRB, PDIA6, PDIK1L, PDLIM7, PDP1, PDPK1, PDPN, PDZD11, PEA15, PEX2, PEX5, PEX5L, PFKM, PFN4, PGAP2, AC090587.2, PGAP3, PGM3, PGPEP1, PHB, PHC2, PHF20, PHF21A, PHF23, PHKB, PHLDB1, PHOSPHO1, PHOSPHO2, KLHL23, PI4KB, PIAS2, PICALM, PIF1, PIGN, PIGO, PIGT, PIK3CD, PILRB, STAG3L5P-PVRIG2P-PILRB, PIP5K1B, PIR, PISD, PIWIL4, FUT4, PKD2, PKIA, PKIG, PKM, PKN2, PLA1A, PLA2G2A, PLA2G5, PLA2G7, PLAC8, PLAGL1, PLD1, PLD3, PLEKHA1, PLEKHA2, PLEKHA6, PLEKHG5, PLIN1, PLS1, PLS3, PLSCR1, PLSCR2, PLSCR4, PLXNB1, PLXNB2, PMP22, PMS1, PNISR, PNKP, AKT1S1, PNMT, PNPLA4, PNPLA8, PNPO, PNRC1, POC1B, POFUT1, POLB, POLD1, POLH, POLI, POLL, POLR1B, POM121, POM121C, AC006014.7, POM121C, AC211429.1, POMC, POMT1, POP1, PORCN, POU5F1, PSORS1C3, PPARD, PPARG, PPHLN1, PPIL3, PPIL4, PPM1A, PPM1B, AC013717.1, PPP1CB, PPP1R11, PPP1R13L, PPP1R26, PPP1R9A, PPP2R2B, PPP3CA, PPP6R1, PPP6R3, PPT2, PPT2-EGFL8, EGFL8, PPWD1, PRDM2, PRDM8, PRELID3A, PREPL, PRICKLE1, PRKAG1, PRMT2, PRMT5, PRMT7, PROM1, PRPS1, PRPSAP2, PRR14L, PRR15L, PRR5, PRR5-ARHGAP8, PRR5L, PRR7, PRRC2B, PRRT4, PRSS50, PRSS45, PRSS44, PRUNE, PRUNE1, PSEN1, PSMA2, PSMF1, PSORS1C1, PSPH, PSRC1, PTBP3, PTHLH, PTK2, PTPDC1, PTPRM, PUF60, PUM2, PUS1, PUS10, PXN, PXYLP1, PYCR1, QRICH1, R3HCC1L, R3HDM2, RAB17, RAB23, RAB3A, RAB3D, TMEM205, RAB4B-EGLN2, EGLN2, AC008537.1, RAB5B, RAB7L1, RABL2A, RABL2B, RABL5, RACGAP1, RAD17, RAD51L3-RFFL, RAD51D, RAD52, RAE1, RAI14, RAI2, RALBP1, RAN, RANGAP1, RAPIA, RAP1B, RAP1GAP, RAPGEF4, RAPGEFL1, RASGRP2, RASSF1, RBCK1, RBM12B, RBM14, RBM4, RBM14-RBM4, RBM23, RBM4, RBM14-RBM4, RBM47, RBM7, AP002373.1, RBM7, RP11-212D19.4, RBMS2, RBMY1E,

RBPJ, RBPMS, RBSN, RCBTB2, RCC1, RCC1, SNHG3, RCCD1, RECQL, RELL2, REPIN1, AC073111.3, REPIN1, ZNF775, RER1, RERE, RFW3, RFX3, RGL2, RGMB, RGS11, RGS3, RGS5, AL592435.1, RHBDD1, RHNO1, TULP3, RHOC, AL603832.3, RHOC, RP11-426L16.10, RHOH, RIC8B, RIMKLB, RIN1, RIPK2, RIT1, RLIM, RNASE4, ANG, AL163636.6, RNASEK, RNASEK-C17orf49, RNF111, RNF123, RNF13, RNF14, RNF185, RNF216, RNF24, RNF32, RNF34, RNF38, RNF4, RNF44, RNH1, RNMT, RNPS1, RO60, ROPN1, ROPN1B, ROR2, RP1-102H19.8, C6orf163, RP1-283E3.8, CDK11A, RP11-120M18.2, PRKAR1A, RP11-133K1.2, PAK6, RP11-164J13.1, CAPN3, RP11-21J18.1, ANKRD12, RP11-322E11.6, INO80C, RP11-337C18.10, CHD1L, RP11-432B6.3, TRIM59, RP11-468E2.4, IRF9, RP11-484M3.5, UPK1B, RP11-517H2.6, CCR6, RP11-613M10.9, SLC25A51, RP11-659G9.3, RAB30, RP11-691N7.6, CTNND1, RP11-849H4.2, RP11-896J10.3, NKX2-1, RP11-96O20.4, SQDRL, RP11-986E7.7, SERPINA3, RP4-769N13.6, GPRASP1, RP4-769N13.6, GPRASP2, RP4-798P15.3, SEC16B, RP5-102I120.4, ZNF410, RP6-109B7.3, FLJ27365, RPE, RPH3AL, RPL15, RPL17, RPL17-C18orf32, RPL17, RPL23A, RPL36, HSD11B1L, RPP38, RPS20, RPS27A, RPS3A, RPS6KA3, RPS6KC1, RPS6KLI, RPUSD1, RRAGD, RRAS2, RRBPI, RSL1D1, RSRC2, RSRP1, RUBCNL, RUNX1T1, RUVBL2, RWDD1, RWDD4, S100A13, AL162258.1, S100A13, RP1-178F15.5, S100A16, S100A4, S100A3, S100A6, S100PBP, SAA1, SACMIL, SAMD4B, SAR1A, SARAF, SARNP, RP11-762I7.5, SCAMP5, SCAP, SCAPER, SCFD1, SCGB3A2, SCIN, SCML1, SCNN1D, SCO2, SCOC, SCRNI, SDC2, SDC4, SEC13, SEC14L1, SEC14L2, SEC22C, SEC23B, SEC24C, SEC61G, SEMA4A, SEMA4C, SEMA4D, SEMA6C, SENP7, SEPP1, 11-Sep, 2-Sep, SERGEF, AC055860.1, SERP1, SERPINA1, SERPINA5, SERPINB6, SERPING1, SERPINH1, SERTAD3, SETD5, SFMBT1, AC096887.1, SFTPA1, SFTPA2, SFXN2, SGCD, SGCE, SGK3, C8orf44, SH2B1, SH2D6, SH3BP1, Z83844.3, SH3BP2, SH3BP5, SH3D19, SH3YL1, SHC1, SHISA5, SHMT1, SHMT2, SHOC2, SHROOM1, SIGLEC5, SIGLEC14, SIL1, SIN3A, SIRT2, SIRT6, SKP1, STAT4, AC104109.3, SLAIN1, SLC10A3, SLC12A9, SLC14A1, SLC16A6, SLC1A2, SLC1A6, SLC20A2, SLC25A18, SLC25A19, SLC25A22, SLC25A25, SLC25A29, SLC25A30, SLC25A32, SLC25A39, SLC25A44, SLC25A45, SLC25A53, SLC26A11, SLC26A4, SLC28A1, SLC29A1, SLC2A14, SLC2A5, SLC2A8, SLC35B2, SLC35B3, SLC35C2, SLC37A1, SLC38A1, SLC38A11, SLC39A13, SLC39A14, SLC41A3, SLC44A3, SLC4A7, SLC4A8, SLC5A10, SLC5A11, SLC6A1, SLC6A12, SLC6A9, SLC7A2, SLC7A6, SLC7A7, SLCO1A2, SLCO1C1, SLCO2B1, SLFN11, SLFN12, SLFNL1, SLMO1,

SLTM, SLU7, SMAD2, SMAP2, SMARCA2, SMARCE1, AC073508.2, SMARCE1, KRT222, SMC6, SMG7, SMIM22, SMOX, SMPDL3A, SMTN, SMU1, SMUG1, SNAP25, SNCA, SNRK, SNRPC, SNRPDI, SNRPD2, SNRPN, SNURF, SNUPN, SNX11, SNX16, SNX17, SOAT1, SOHLH2,CCDC169-SOHLH2,CCDC169, SORBS1, SORBS2, SOX5, SP2, SPART, SPATA20, SPATA21, SPATS2, SPATS2L, SPDYE2, SPECCI1, SPECC1L, SPECC1L-ADORA2A, SPECC1L-ADORA2A, ADORA2A, SPEG, SPG20, SPG21, SPIDR, SPIN1, SPOCD1, SPOP, SPRR2A, SPRR2B, SPRR2E, SPRR2B, SPRR2F, SPRR2D, SPRR3, SPRY1, SPRY4, SPTBN2, SRC, SRGAP1, SRP68, SRSF11, SSX1, SSX2IP, ST3GAL4, ST3GAL6, ST5, ST6GALNAC6, ST7L, STAC3, STAG1, STAG2, STAMBP, STAMBPL1, STARD3NL, STAT6, STAU1, STAU2, AC022826.2, STAU2, RP11-463D19.2, STEAP2, STEAP3, STIL, STK25, STK33, STK38L, STK40, STMN1, STON1,STON1-GTF2A1L, STRAP, STRBP, STRC, AC011330.5, STRC, CATSPER2, STRC, CATSPER2, AC011330.5, STRC,STRCP1, STT3A, STX16-NPEPL1, NPEPL1, STX5, STX6, STX8, STXBP6, STYK1, SULT1A1, SULT1A2, SUMF2, SUN1, SUN2, SUN2, DNAL4, SUOX, SUPT6H, SUV39H2, SV2B, SYBU, SYNCRIP, SYNJ2, SYT1, SYTL4, TAB2, TACCI, TADA2B, TAF1C, TAF6,AC073842.2, TAF6, RP11-506M12.1, TAF9, TAGLN, TANK, TAPSARI,PSMB9, TAPT1, TATDN1, TAZ, TBC1D1, TBC1D12, HELLS, TBC1D15, TBC1D3H,TBC1D3G, TBC1D5, TBC1D5,SATB1, TBCA, TBCEL, AP000646.1, TBL1XR1, TBP, TBX5, TBXAS1, TCAF1, TCEA2, TCEAL4, TCEAL8, TCEAL9, TCEANC, TCEB1, TCF19, TCF25, TCF4, TCP1, TCP10L, AP000275.65, TCP11, TCP11L2, TCTN1, TDG, TDPI, TDRD7, TEAD2, TECR, TENC1, TENT4A, TEX264, TEX30, TEX37, TFDPI, TFDPI2, TFEB, TFG, TFP1,TF, TFPI, TGIF1, THAP6, THBS3, THOC5, THRAP3, THUMPD3, TIAL1, TIMM9, TIMP1, TIRAP, TJAP1, TJP2, TK2, TLDC1, TLE3, TLE6, TLN1, TLR10, TM9SF1, TMBIM1, TMBIM4, TMBIM6, TMC6, TMCC1, TMCO4, TMEM126A, TMEM139, TMEM150B, TMEM155, TMEM161B, TMEM164, TMEM168, TMEM169, TMEM175, TMEM176B, TMEM182, TMEM199,CTB-96E2.3, TMEM216, TMEM218, TMEM230, TMEM263, TMEM45A, TMEM45B, TMEM62, TMEM63B, TMEM66, TMEM68, TMEM98, TMEM9B, TMPRSS11D, TMPRSS5, TMSB15B, TMTC4, TMUB2, TMX2-CTNND1, RP11-691N7.6, CTNND1, TNFAIP2, TNFAIP8L2, SCNMI, TNFRSF10C, TNFRSF19, TNFRSF8, TNFSF12-TNFSF13, TNFSF12, TNFSF13, TNFSF12-TNFSF13, TNFSF13, TNIP1, TNK2, TNNT1, TNRC18, TNS3, TOB2, TOM1L1, TOP1MT, TOP3B, TOX2, TP53,RP11-199F11.2, TP53I11, TP53INP2, TPCN1, TPM3P9,AC022137.3, TPT1, TRA2B, TRAF2, TRAF3, TRAPPC12, TRAPPC3, TREH, TREX1, TREX2, TRIB2, TRIM3,

TRIM36, TRIM39, TRIM46, TRIM6, TRIM6-TRIM34, TRIM6-TRIM34, TRIM34, TRIM66, TRIM73, TRIT1, TRMT10B, TRMT2B, TRMT2B-AS1, TRNT1, TRO, TROVE2, TRPS1, TRPT1, TSC2, TSGA10, TSPAN14, TSPAN3, TSPAN4, TSPAN5, TSPAN6, TSPAN9, TSPO, TTC12, TTC23, TTC3, TTC39A, TTC39C, TTLL1, TTLL7, TTPAL, TUBD1, TWNK, TXNL4A, TXNL4B, TXNRD1, TYK2, U2AF1, UBA2, UBA52, UBAP2, UBE2D2, UBE2D3, UBE2I, UBE2J2, UBE3A, UBL7, UBXN11, UBXN7, UGDH, UGGT1, UGP2, UMAD1, AC007161.3, UNC45A, UQCC1, URGCP-MRPS24, URGCP, USMG5, USP16, USP21, USP28, USP3, USP33, USP35, USP54, USP9Y, USPL1, UTP15, VARS2, VASH2, VAV3, VDAC1, VDAC2, VDR, VEZT, VGF, VIL1, VILL, VIPR1, VPS29, VPS37C, VPS8, VPS9D1, VRK2, VWA1, VWA5A, WARS, WASF1, WASHC5, WBP5, WDHD1, WDPCP, WDR37, WDR53, WDR6, WDR72, WDR74, WDR81, WDR86, WDYHVI, WFDC3, WHSC1, WIPF1, WSCD2, WWP2, XAGE1A, XAGE1B, XKR9, XPNPEP1, XRCC3, XRN2, XXYLT1, YIF1A, YIF1B, YIPF1, YIPF5, YPEL5, YWHAB, YWHAZ, YY1AP1, ZBTB1, ZBTB14, ZBTB18, ZBTB20, ZBTB21, ZBTB25, ZBTB33, ZBTB34, ZBTB38, ZBTB43, ZBTB49, ZBTB7B, ZBTB7C, ZBTB8OS, ZC3H11A, ZBED6, ZC3H13, ZCCHC17, ZCCHC7, ZDHHC11, ZDHHC13, ZEB2, ZFAND5, ZFAND6, ZFP1, ZFP62, ZFX, ZFYVE16, ZFYVE19, ZFYVE20, ZFYVE27, ZHX2, AC016405.1, ZHX3, ZIK1, ZIM2, PEG3, ZKSCAN1, ZKSCAN3, ZKSCAN8, ZMAT3, ZMAT5, ZMIZ2, ZMYM6, ZMYND11, ZNF10, AC026786.1, ZNF133, ZNF146, ZNF16, ZNF177, ZNF18, ZNF200, ZNF202, ZNF211, ZNF219, ZNF226, ZNF227, ZNF23, AC010547.4, ZNF23, AC010547.9, ZNF239, ZNF248, ZNF253, ZNF254, AC092279.1, ZNF263, ZNF274, ZNF275, ZNF28, ZNF468, ZNF283, ZNF287, ZNF3, ZNF320, ZNF322, ZNF324B, ZNF331, ZNF334, ZNF34, ZNF350, ZNF385A, ZNF395, FBXO16, ZNF415, ZNF418, ZNF43, ZNF433-AS1, AC008770.4, ZNF438, ZNF444, ZNF445, ZNF467, ZNF480, ZNF493, CTD-2561J22.3, ZNF502, ZNF507, ZNF512, AC074091.1, ZNF512, RP11-158I13.2, ZNF512B, ZNF512B, SAMD10, ZNF521, ZNF532, ZNF544, AC020915.5, ZNF544, CTD-3138B18.4, ZNF559, ZNF177, ZNF562, ZNF567, ZNF569, ZNF570, ZNF571-AS1, ZNF540, ZNF577, ZNF580, ZNF581, ZNF580, ZNF581, CCDC106, ZNF600, ZNF611, ZNF613, ZNF615, ZNF619, ZNF620, ZNF639, ZNF652, ZNF665, ZNF667, ZNF668, ZNF671, ZNF682, ZNF687, ZNF691, ZNF696, ZNF701, ZNF706, ZNF707, ZNF714, ZNF717, ZNF718, ZNF720, ZNF721, ZNF730, ZNF763, ZNF780B, AC005614.5, ZNF782, ZNF786, ZNF79, ZNF791, ZNF81, ZNF83, ZNF837, ZNF839, ZNF84, ZNF845, ZNF846, ZNF865, ZNF91, ZNF92, ZNHIT3, ZSCAN21, ZSCAN25, ZSCAN30 y ZSCAN32.

En algunas realizaciones, el gen que codifica una secuencia diana comprende el gen *HTT*. En algunas realizaciones, el gen que codifica una secuencia diana comprende el gen *MYB*. En algunas realizaciones, el gen que codifica una secuencia diana comprende el gen *SMN2*. En algunas realizaciones, el gen que codifica una secuencia diana comprende el gen *FOXMI*.

Los genes ejemplares que pueden ser modulados por los compuestos de fórmula (I) o (II) descritos en este documento también pueden incluir, entre otros, AC005258.1, AC005943.1, AC007849.1, AC008770.2, AC010487.3, AC011477.4, AC012651.1, AC012531.3, AC034102.2, AC073896.4, AC104472.3, AL109811.3, AL133342.1, AL137782.1, AL157871.5, AF241726.2, AL355336.1, AL358113.1, AL360181.3, AL445423.2, AL691482.3, AP001267.5, RF01169 y RF02271.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden utilizarse además para modular una secuencia que comprenda una secuencia de sitio de empalme particular, por ejemplo, una secuencia de ARN (por ejemplo, una secuencia de pre-ARNm). En algunas realizaciones, la secuencia del sitio de empalme comprende una secuencia del sitio de empalme 5'. En algunas realizaciones, la secuencia del sitio de empalme comprende una secuencia del sitio de empalme 3'. Secuencias genéticas y secuencias de sitio de empalme ejemplares (por ejemplo secuencias de sitio de empalme 5') incluyen AAAGcaaguu (SEQ ID NO: 1), AAAGuaaaaa (SEQ ID NO: 2), AAAGuaaaaau (SEQ ID NO: 3), AAAGuaaaagu (SEQ ID NO: 4), AAAGuaaaaua (SEQ ID NO: 5), AAAGuaaaaug (SEQ ID NO: 6), AAAGuaaaauu (SEQ ID NO: 7), AAAGuaacac (SEQ ID NO: 8), AAAGuaacca (SEQ ID NO: 9), AAAGuaacuu (SEQ ID NO: 10), AAAGuaagaa (SEQ ID NO: 11), AAAGuaagac (SEQ ID NO: 12), AAAGuaagag (SEQ ID NO: 13), AAAGuaagau (SEQ ID NO: 14), AAAGuaagca (SEQ ID NO: 15), AAAGuaagcc (SEQ ID NO: 16), AAAGuaagcu (SEQ ID NO: 17), AAAGuaagga (SEQ ID NO: 18), AAAGuaaggg (SEQ ID NO: 19), AAAGuaaggu (SEQ ID NO: 20), AAAGuaagua (SEQ ID NO: 21), AAAGuaaguc (SEQ ID NO: 22), AAAGuaagug (SEQ ID NO: 23), AAAGuaaguu (SEQ ID NO: 24), AAAGuaaucu (SEQ ID NO: 25), AAAGuaauua (SEQ ID NO: 26), AAAGuacaaa (SEQ ID NO: 27), AAAGuaccgg (SEQ ID NO: 28), AAAGuacuag (SEQ ID NO: 29), AAAGuacugg (SEQ ID NO: 30), AAAGuacuuc (SEQ ID NO: 31), AAAGuacuug (SEQ ID NO: 32), AAAGuagcuu (SEQ ID NO: 33), AAAGuaggag (SEQ ID NO: 34), AAAGuaggau (SEQ ID NO: 35), AAAGuagggg (SEQ ID NO: 36), AAAGuaggua (SEQ ID NO: 37), AAAGuaguua (SEQ ID NO: 38), AAAGuauuuu (SEQ ID

NO: 39), AAAGuauccu (SEQ ID NO: 40), AAAGuaucuc (SEQ ID NO: 41), AAAGuaugga
 (SEQ ID NO: 42), AAAGuaugua (SEQ ID NO: 43), AAAGuaugug (SEQ ID NO: 44),
 AAAGuauguu (SEQ ID NO: 45), AAAGuaauugg (SEQ ID NO: 46), AAAGuaauuuu (SEQ ID
 NO: 47), AAAGucagau (SEQ ID NO: 48), AAAGucugag (SEQ ID NO: 49), AAAGugaaua
 (SEQ ID NO: 50), AAAGugagaa (SEQ ID NO: 51), AAAGugagac (SEQ ID NO: 52),
 AAAGugagag (SEQ ID NO: 53), AAAGugagau (SEQ ID NO: 54), AAAGugagca (SEQ ID
 NO: 55), AAAGugagcu (SEQ ID NO: 56), AAAGugaggg (SEQ ID NO: 57), AAAGugagua
 (SEQ ID NO: 58), AAAGugaguc (SEQ ID NO: 59), AAAGugagug (SEQ ID NO: 60),
 AAAGugaguu (SEQ ID NO: 61), AAAGugcguc (SEQ ID NO: 62), AAAGugcuga (SEQ ID
 NO: 63), AAAGuggguc (SEQ ID NO: 64), AAAGuggguu (SEQ ID NO: 65), AAAGugguaa
 (SEQ ID NO: 66), AAAGuguaug (SEQ ID NO: 67), AAAGugugug (SEQ ID NO: 68),
 AAAGuguguu (SEQ ID NO: 69), AAAGuuuagu (SEQ ID NO: 70), AAAGuuuacuu (SEQ ID
 NO: 71), AAAGuuuagug (SEQ ID NO: 72), AAAGuuuangu (SEQ ID NO: 73), AAAGuugagu
 (SEQ ID NO: 74), AAAGuuugua (SEQ ID NO: 75), AACGuaaaac (SEQ ID NO: 76),
 AACGuaaagc (SEQ ID NO: 77), AACGuaaagg (SEQ ID NO: 78), AACGuaagca (SEQ ID NO:
 79), AACGuaaggg (SEQ ID NO: 80), AACGuaaguc (SEQ ID NO: 81), AACGuaagug (SEQ ID
 NO: 82), AACGuaaugg (SEQ ID NO: 83), AACGuaugua (SEQ ID NO: 84), AACGuaugua
 (SEQ ID NO: 85), AACGuauguu (SEQ ID NO: 86), AACGugagca (SEQ ID NO: 87),
 AACGugagga (SEQ ID NO: 88), AACGugauuu (SEQ ID NO: 89), AACGugggau (SEQ ID
 NO: 90), AACGugggua (SEQ ID NO: 91), AACGuguguu (SEQ ID NO: 92), AACGuuggua
 (SEQ ID NO: 93), AAGGcaauuu (SEQ ID NO: 94), AAGGcaagag (SEQ ID NO: 95),
 AAGGcaagau (SEQ ID NO: 96), AAGGcaagcc (SEQ ID NO: 97), AAGGcaagga (SEQ ID NO:
 98), AAGGcaaggg (SEQ ID NO: 99), AAGGcaagug (SEQ ID NO: 100), AAGGcaaguu (SEQ
 ID NO: 101), AAGGcacugc (SEQ ID NO: 102), AAGGcagaaa (SEQ ID NO: 103),
 AAGGcaggau (SEQ ID NO: 104), AAGGcaggca (SEQ ID NO: 105), AAGGcaggga (SEQ ID
 NO: 106), AAGGcagggg (SEQ ID NO: 107), AAGGcaggua (SEQ ID NO: 108), AAGGcaggug
 (SEQ ID NO: 109), AAGGcaucuc (SEQ ID NO: 110), AAGGcaugcu (SEQ ID NO: 111),
 AAGGcaugga (SEQ ID NO: 112), AAGGcauguu (SEQ ID NO: 113), AAGGcauuau (SEQ ID
 NO: 114), AAGGcgagcu (SEQ ID NO: 115), AAGGcgaguc (SEQ ID NO: 116), AAGGcgaguu
 (SEQ ID NO: 117), AAGGcuagcc (SEQ ID NO: 118), AAGGuaaaaa (SEQ ID NO: 119),
 AAGGuaaaac (SEQ ID NO: 120), AAGGuaaaaag (SEQ ID NO: 121), AAGGuaaaaau (SEQ ID
 NO: 122), AAGGuaaaca (SEQ ID NO: 123), AAGGuaaacc (SEQ ID NO: 124), AAGGuaaacu

(SEQ ID NO: 125), AAGguaaaga (SEQ ID NO: 126), AAGguaaagc (SEQ ID NO: 127), AAGguaaagg (SEQ ID NO: 128), AAGguaaagu (SEQ ID NO: 129), AAGguaaaua (SEQ ID NO: 130), AAGguaaauc (SEQ ID NO: 131), AAGguaaaug (SEQ ID NO: 132), AAGguaaaui (SEQ ID NO: 133), AAGguaacaa (SEQ ID NO: 134), AAGguaacau (SEQ ID NO: 135), AAGguaaccc (SEQ ID NO: 136), AAGguaacua (SEQ ID NO: 137), AAGguaacuc (SEQ ID NO: 138), AAGguaacug (SEQ ID NO: 139), AAGguaacuu (SEQ ID NO: 140), AAGguaagaa (SEQ ID NO: 141), AAGguaagac (SEQ ID NO: 142), AAGguaagag (SEQ ID NO: 143), AAGguaagau (SEQ ID NO: 144), AAGguaagca (SEQ ID NO: 145), AAGguaagcc (SEQ ID NO: 146), AAGguaagcg (SEQ ID NO: 147), AAGguaagcu (SEQ ID NO: 148), AAGguaagga (SEQ ID NO: 149), AAGguaaggc (SEQ ID NO: 150), AAGguaaggg (SEQ ID NO: 151), AAGguaaggu (SEQ ID NO: 152), AAGguaagua (SEQ ID NO: 153), AAGguaaguc (SEQ ID NO: 154), AAGguaagug (SEQ ID NO: 155), AAGguaaguu (SEQ ID NO: 156), AAGguaauaa (SEQ ID NO: 157), AAGguaauac (SEQ ID NO: 158), AAGguaauag (SEQ ID NO: 159), AAGguaauau (SEQ ID NO: 160), AAGguaauca (SEQ ID NO: 161), AAGguaaucc (SEQ ID NO: 162), AAGguaauuc (SEQ ID NO: 163), AAGguaauga (SEQ ID NO: 164), AAGguaaugc (SEQ ID NO: 165), AAGguaugg (SEQ ID NO: 166), AAGguaugu (SEQ ID NO: 167), AAGguaauua (SEQ ID NO: 168), AAGguaauuc (SEQ ID NO: 169), AAGguaauug (SEQ ID NO: 170), AAGguaauuu (SEQ ID NO: 171), AAGguacaaa (SEQ ID NO: 172), AAGguacaag (SEQ ID NO: 173), AAGguacaau (SEQ ID NO: 174), AAGguacacc (SEQ ID NO: 175), AAGguacacu (SEQ ID NO: 176), AAGguacagg (SEQ ID NO: 177), AAGguacagu (SEQ ID NO: 178), AAGguacaua (SEQ ID NO: 179), AAGguacaug (SEQ ID NO: 180), AAGguacauu (SEQ ID NO: 181), AAGguacca (SEQ ID NO: 182), AAGguaccag (SEQ ID NO: 183), AAGguacca (SEQ ID NO: 184), AAGguaccu (SEQ ID NO: 185), AAGguaccuc (SEQ ID NO: 186), AAGguaccug (SEQ ID NO: 187), AAGguaccuu (SEQ ID NO: 188), AAGguacgaa (SEQ ID NO: 189), AAGguacggg (SEQ ID NO: 190), AAGguacggu (SEQ ID NO: 191), AAGguacguc (SEQ ID NO: 192), AAGguacguu (SEQ ID NO: 193), AAGguacuaa (SEQ ID NO: 194), AAGguacuau (SEQ ID NO: 195), AAGguacucu (SEQ ID NO: 196), AAGguacuga (SEQ ID NO: 197), AAGguacugc (SEQ ID NO: 198), AAGguacugu (SEQ ID NO: 199), AAGguacuuc (SEQ ID NO: 200), AAGguacuug (SEQ ID NO: 201), AAGguacuuu (SEQ ID NO: 202), AAGguagaaa (SEQ ID NO: 203), AAGguagaac (SEQ ID NO: 204), AAGguagaca (SEQ ID NO: 205), AAGguagacc (SEQ ID NO: 206), AAGguagacu (SEQ ID NO: 207), AAGguagagu (SEQ ID NO: 208), AAGguagaua (SEQ ID NO: 209), AAGguagcaa (SEQ ID

NO: 210), AAGguagcag (SEQ ID NO: 211), AAGguagcca (SEQ ID NO: 212), AAGguagccu
 (SEQ ID NO: 213), AAGguagcua (SEQ ID NO: 214), AAGguagcug (SEQ ID NO: 215),
 AAGguagcuu (SEQ ID NO: 216), AAGguaggaa (SEQ ID NO: 217), AAGguaggag (SEQ ID
 NO: 218), AAGguaggau (SEQ ID NO: 219), AAGguaggca (SEQ ID NO: 220), AAGguaggcc
 (SEQ ID NO: 221), AAGguaggcu (SEQ ID NO: 222), AAGguaggga (SEQ ID NO: 223),
 AAGguagggc (SEQ ID NO: 224), AAGguagggg (SEQ ID NO: 225), AAGguagggu (SEQ ID
 NO: 226), AAGguaggua (SEQ ID NO: 227), AAGguagguc (SEQ ID NO: 228), AAGguaggug
 (SEQ ID NO: 229), AAGguagguu (SEQ ID NO: 230), AAGguaguaa (SEQ ID NO: 231),
 AAGguaguag (SEQ ID NO: 232), AAGguagucu (SEQ ID NO: 233), AAGguagugc (SEQ ID
 NO: 234), AAGguagugg (SEQ ID NO: 235), AAGguaguuc (SEQ ID NO: 236), AAGguaguuu
 (SEQ ID NO: 237), AAGguauaaa (SEQ ID NO: 238), AAGguauaa (SEQ ID NO: 239),
 AAGguauaca (SEQ ID NO: 240), AAGguauacu (SEQ ID NO: 241), AAGguauaua (SEQ ID
 NO: 242), AAGguauauc (SEQ ID NO: 243), AAGguauaug (SEQ ID NO: 244), AAGguauauu
 (SEQ ID NO: 245), AAGguaucac (SEQ ID NO: 246), AAGguaucag (SEQ ID NO: 247),
 AAGguauccc (SEQ ID NO: 248), AAGguauccu (SEQ ID NO: 249), AAGguaucuc (SEQ ID
 NO: 250), AAGguaucug (SEQ ID NO: 251), AAGguaucuu (SEQ ID NO: 252), AAGguaugaa
 (SEQ ID NO: 253), AAGguaugac (SEQ ID NO: 254), AAGguaugag (SEQ ID NO: 255),
 AAGguaugau (SEQ ID NO: 256), AAGguaugca (SEQ ID NO: 257), AAGguaugcc (SEQ ID
 NO: 258), AAGguaugcu (SEQ ID NO: 259), AAGguaugga (SEQ ID NO: 260), AAGguauggc
 (SEQ ID NO: 261), AAGguauggg (SEQ ID NO: 262), AAGguaugua (SEQ ID NO: 263),
 AAGguauguc (SEQ ID NO: 264), AAGguaug (SEQ ID NO: 265), AAGguauguu (SEQ ID
 NO: 266), AAGguauuaa (SEQ ID NO: 267), AAGguauuac (SEQ ID NO: 268), AAGguauuag
 (SEQ ID NO: 269), AAGguauuau (SEQ ID NO: 270), AAGguauuucc (SEQ ID NO: 271),
 AAGguauuga (SEQ ID NO: 272), AAGguauugu (SEQ ID NO: 273), AAGguauuuu (SEQ ID
 NO: 274), AAGguauuuc (SEQ ID NO: 275), AAGguauuug (SEQ ID NO: 276), AAGguauuuu
 (SEQ ID NO: 277), AAGgucaaa (SEQ ID NO: 278), AAGgucaaga (SEQ ID NO: 279),
 AAGgucaagu (SEQ ID NO: 280), AAGgucacag (SEQ ID NO: 281), AAGgucagaa (SEQ ID
 NO: 282), AAGgucagac (SEQ ID NO: 283), AAGgucagag (SEQ ID NO: 284), AAGgucagca
 (SEQ ID NO: 285), AAGgucagcc (SEQ ID NO: 286), AAGgucagcg (SEQ ID NO: 287),
 AAGgucagcu (SEQ ID NO: 288), AAGgucagga (SEQ ID NO: 289), AAGgucaggc (SEQ ID
 NO: 290), AAGgucaggg (SEQ ID NO: 291), AAGgucaggu (SEQ ID NO: 292), AAGgucagua
 (SEQ ID NO: 293), AAGgucaguc (SEQ ID NO: 294), AAGgucagug (SEQ ID NO: 295),

AAGgucaguu (SEQ ID NO: 296), AAGgucauag (SEQ ID NO: 297), AAGgucaucu (SEQ ID NO: 298), AAGguccaca (SEQ ID NO: 299), AAGguccaga (SEQ ID NO: 300), AAGguccaua (SEQ ID NO: 301), AAGgucccag (SEQ ID NO: 302), AAGgucccuc (SEQ ID NO: 303), AAGguccuuc (SEQ ID NO: 304), AAGgucgagg (SEQ ID NO: 305), AAGgucuaua (SEQ ID NO: 306), AAGgucuacc (SEQ ID NO: 307), AAGgucuaua (SEQ ID NO: 308), AAGgucuccu (SEQ ID NO: 309), AAGgucucug (SEQ ID NO: 310), AAGgucucuu (SEQ ID NO: 311), AAGgucugaa (SEQ ID NO: 312), AAGgucugag (SEQ ID NO: 313), AAGgucugga (SEQ ID NO: 314), AAGgucuggg (SEQ ID NO: 315), AAGgucugua (SEQ ID NO: 316), AAGgucuguu (SEQ ID NO: 317), AAGgucuucu (SEQ ID NO: 318), AAGgucuuuu (SEQ ID NO: 319), AAGgugaaac (SEQ ID NO: 320), AAGgugaaag (SEQ ID NO: 321), AAGgugaaau (SEQ ID NO: 322), AAGgugaacu (SEQ ID NO: 323), AAGgugaagc (SEQ ID NO: 324), AAGgugaagg (SEQ ID NO: 325), AAGgugaagu (SEQ ID NO: 326), AAGgugaaua (SEQ ID NO: 327), AAGgugaaug (SEQ ID NO: 328), AAGgugaauu (SEQ ID NO: 329), AAGgugacaa (SEQ ID NO: 330), AAGgugacag (SEQ ID NO: 331), AAGgugacau (SEQ ID NO: 332), AAGgugacug (SEQ ID NO: 333), AAGgugacuu (SEQ ID NO: 334), AAGgugagaa (SEQ ID NO: 335), AAGgugagac (SEQ ID NO: 336), AAGgugagag (SEQ ID NO: 337), AAGgugagau (SEQ ID NO: 338), AAGgugagca (SEQ ID NO: 339), AAGgugagcc (SEQ ID NO: 340), AAGgugagcg (SEQ ID NO: 341), AAGgugagcu (SEQ ID NO: 342), AAGgugagga (SEQ ID NO: 343), AAGgugaggc (SEQ ID NO: 344), AAGgugaggg (SEQ ID NO: 345), AAGgugaggu (SEQ ID NO: 346), AAGgugagua (SEQ ID NO: 347), AAGgugaguc (SEQ ID NO: 348), AAGgugagug (SEQ ID NO: 349), AAGgugaguu (SEQ ID NO: 350), AAGgugauaa (SEQ ID NO: 351), AAGgugauca (SEQ ID NO: 352), AAGgugaucc (SEQ ID NO: 353), AAGgugauga (SEQ ID NO: 354), AAGgugaugc (SEQ ID NO: 355), AAGgugaugu (SEQ ID NO: 356), AAGgugauua (SEQ ID NO: 357), AAGgugauug (SEQ ID NO: 358), AAGgugauuu (SEQ ID NO: 359), AAGgugcaca (SEQ ID NO: 360), AAGgugcauc (SEQ ID NO: 361), AAGgugcccu (SEQ ID NO: 362), AAGgugccug (SEQ ID NO: 363), AAGgugcgug (SEQ ID NO: 364), AAGgugcguu (SEQ ID NO: 365), AAGgugcucc (SEQ ID NO: 366), AAGgugcuga (SEQ ID NO: 367), AAGgugcugc (SEQ ID NO: 368), AAGgugcugg (SEQ ID NO: 369), AAGgugcuua (SEQ ID NO: 370), AAGgugcuuu (SEQ ID NO: 371), AAGguggaua (SEQ ID NO: 372), AAGguggcua (SEQ ID NO: 373), AAGguggcug (SEQ ID NO: 374), AAGguggcuu (SEQ ID NO: 375), AAGgugggaa (SEQ ID NO: 376), AAGguggggag (SEQ ID NO: 377), AAGguggggau (SEQ ID NO: 378), AAGguggggca (SEQ ID NO: 379), AAGguggggcc (SEQ ID NO: 380), AAGguggggcg

(SEQ ID NO: 381), AAGgugggga (SEQ ID NO: 382), AAGguggggu (SEQ ID NO: 383),
 AAGgugggua (SEQ ID NO: 384), AAGgugggug (SEQ ID NO: 385), AAGguggguu (SEQ ID
 NO: 386), AAGgugggaa (SEQ ID NO: 387), AAGguggguac (SEQ ID NO: 388), AAGguggguau
 (SEQ ID NO: 389), AAGgugggug (SEQ ID NO: 390), AAGguggguu (SEQ ID NO: 391),
 AAGguggguuc (SEQ ID NO: 392), AAGguggguuu (SEQ ID NO: 393), AAGguguaag (SEQ ID
 NO: 394), AAGgugucaa (SEQ ID NO: 395), AAGgugucag (SEQ ID NO: 396), AAGgugucug
 (SEQ ID NO: 397), AAGgugugaa (SEQ ID NO: 398), AAGgugugag (SEQ ID NO: 399),
 AAGgugugca (SEQ ID NO: 400), AAGgugugga (SEQ ID NO: 401), AAGguggu (SEQ ID
 NO: 402), AAGgugua (SEQ ID NO: 403), AAGguguc (SEQ ID NO: 404), AAGgugug (SEQ
 ID NO: 405), AAGguguu (SEQ ID NO: 406), AAGguguucu (SEQ ID NO: 407),
 AAGguguugc (SEQ ID NO: 408), AAGguguugg (SEQ ID NO: 409), AAGguguuug (SEQ ID
 NO: 410), AAGguuaaaa (SEQ ID NO: 411), AAGguuaaca (SEQ ID NO: 412), AAGguuaagc
 (SEQ ID NO: 413), AAGguuaauu (SEQ ID NO: 414), AAGguuacau (SEQ ID NO: 415),
 AAGguuagaa (SEQ ID NO: 416), AAGguuagau (SEQ ID NO: 417), AAGguuagca (SEQ ID
 NO: 418), AAGguuagcc (SEQ ID NO: 419), AAGguuagga (SEQ ID NO: 420), AAGguuaggc
 (SEQ ID NO: 421), AAGguuagua (SEQ ID NO: 422), AAGguuaguc (SEQ ID NO: 423),
 AAGguuagug (SEQ ID NO: 424), AAGguuaguu (SEQ ID NO: 425), AAGguuauag (SEQ ID
 NO: 426), AAGguuauga (SEQ ID NO: 427), AAGguucaaa (SEQ ID NO: 428), AAGguucaag
 (SEQ ID NO: 429), AAGguuccuu (SEQ ID NO: 430), AAGguucggc (SEQ ID NO: 431),
 AAGguucguu (SEQ ID NO: 432), AAGguucuaa (SEQ ID NO: 433), AAGguucuga (SEQ ID
 NO: 434), AAGguucuuu (SEQ ID NO: 435), AAGguugaau (SEQ ID NO: 436), AAGguugacu
 (SEQ ID NO: 437), AAGguugagg (SEQ ID NO: 438), AAGguugagu (SEQ ID NO: 439),
 AAGguugaua (SEQ ID NO: 440), AAGguugcac (SEQ ID NO: 441), AAGguugcug (SEQ ID
 NO: 442), AAGguuggaa (SEQ ID NO: 443), AAGguuggca (SEQ ID NO: 444), AAGguuggga
 (SEQ ID NO: 445), AAGguugggg (SEQ ID NO: 446), AAGguuggua (SEQ ID NO: 447),
 AAGguugguc (SEQ ID NO: 448), AAGguuggug (SEQ ID NO: 449), AAGguugguu (SEQ ID
 NO: 450), AAGguuguaa (SEQ ID NO: 451), AAGguugucc (SEQ ID NO: 452), AAGguugugc
 (SEQ ID NO: 453), AAGguuguua (SEQ ID NO: 454), AAGguuuacc (SEQ ID NO: 455),
 AAGguuuaua (SEQ ID NO: 456), AAGguuuauu (SEQ ID NO: 457), AAGguuuccu (SEQ ID
 NO: 458), AAGguuucgu (SEQ ID NO: 459), AAGguuugag (SEQ ID NO: 460), AAGguuugca
 (SEQ ID NO: 461), AAGguuugcc (SEQ ID NO: 462), AAGguuugcu (SEQ ID NO: 463),
 AAGguuugga (SEQ ID NO: 464), AAGguuuggu (SEQ ID NO: 465), AAGguuugua (SEQ ID

NO: 466), AAGguuuguc (SEQ ID NO: 467), AAGguuugug (SEQ ID NO: 468),
 AAGguuuuuaa (SEQ ID NO: 469), AAGguuuuua (SEQ ID NO: 470), AAGguuuuucg (SEQ ID
 NO: 471), AAGguuuuugc (SEQ ID NO: 472), AAGguuuuugu (SEQ ID NO: 473), AAGguuuuuu
 (SEQ ID NO: 474), AAUgcaagua (SEQ ID NO: 475), AAUgcaaguc (SEQ ID NO: 476),
 AAUguaaaca (SEQ ID NO: 477), AAUguaaaaua (SEQ ID NO: 478), AAUguaaauc (SEQ ID
 NO: 479), AAUguaaaug (SEQ ID NO: 480), AAUguaaaau (SEQ ID NO: 481), AAUguaacua
 (SEQ ID NO: 482), AAUguaagaa (SEQ ID NO: 483), AAUguaagag (SEQ ID NO: 484),
 AAUguaagau (SEQ ID NO: 485), AAUguaagcc (SEQ ID NO: 486), AAUguaagcu (SEQ ID
 NO: 487), AAUguaagga (SEQ ID NO: 488), AAUguaagua (SEQ ID NO: 489), AAUguaaguc
 (SEQ ID NO: 490), AAUguaagug (SEQ ID NO: 491), AAUguaaguu (SEQ ID NO: 492),
 AAUguaauca (SEQ ID NO: 493), AAUguaauga (SEQ ID NO: 494), AAUguaaugu (SEQ ID
 NO: 495), AAUguacauc (SEQ ID NO: 496), AAUguacaug (SEQ ID NO: 497), AAUguacgau
 (SEQ ID NO: 498), AAUguacgua (SEQ ID NO: 499), AAUguacguc (SEQ ID NO: 500),
 AAUguacgug (SEQ ID NO: 501), AAUguacucu (SEQ ID NO: 502), AAUguaggca (SEQ ID
 NO: 503), AAUguaggu (SEQ ID NO: 504), AAUguaucua (SEQ ID NO: 505), AAUguaugaa
 (SEQ ID NO: 506), AAUguaugua (SEQ ID NO: 507), AAUguaugug (SEQ ID NO: 508),
 AAUguauguu (SEQ ID NO: 509), AAUgucagag (SEQ ID NO: 510), AAUgucagau (SEQ ID
 NO: 511), AAUgucagcu (SEQ ID NO: 512), AAUgucagua (SEQ ID NO: 513), AAUgucaguc
 (SEQ ID NO: 514), AAUgucagug (SEQ ID NO: 515), AAUgucaguu (SEQ ID NO: 516),
 AAUgucggua (SEQ ID NO: 517), AAUgucuguu (SEQ ID NO: 518), AAUgugagaa (SEQ ID
 NO: 519), AAUgugagca (SEQ ID NO: 520), AAUgugagcc (SEQ ID NO: 521), AAUgugagga
 (SEQ ID NO: 522), AAUgugagua (SEQ ID NO: 523), AAUgugaguc (SEQ ID NO: 524),
 AAUgugagug (SEQ ID NO: 525), AAUgugaguu (SEQ ID NO: 526), AAUgugauau (SEQ ID
 NO: 527), AAUgugcaua (SEQ ID NO: 528), AAUgugcgua (SEQ ID NO: 529), AAUgugcguc
 (SEQ ID NO: 530), AAUgugggac (SEQ ID NO: 531), AAUguggguc (SEQ ID NO: 532),
 AAUgugggug (SEQ ID NO: 533), AAUgugguuu (SEQ ID NO: 534), AAUgugugua (SEQ ID
 NO: 535), AAUguuaagu (SEQ ID NO: 536), AAUguuagaa (SEQ ID NO: 537), AAUguuagau
 (SEQ ID NO: 538), AAUguuagua (SEQ ID NO: 539), AAUguuggug (SEQ ID NO: 540),
 ACAGcaagua (SEQ ID NO: 541), ACAGuaaaaua (SEQ ID NO: 542), ACAGuaaaug (SEQ ID
 NO: 543), ACAGuaagaa (SEQ ID NO: 544), ACAGuaagca (SEQ ID NO: 545), ACAGuaagua
 (SEQ ID NO: 546), ACAGuaaguc (SEQ ID NO: 547), ACAGuaagug (SEQ ID NO: 548),
 ACAGuaaguu (SEQ ID NO: 549), ACAGuacgua (SEQ ID NO: 550), ACAGuaggug (SEQ ID

NO: 551), ACAGuaauaac (SEQ ID NO: 552), ACAGuaugua (SEQ ID NO: 553), ACAGucaguu
 (SEQ ID NO: 554), ACAGugagaa (SEQ ID NO: 555), ACAGugagcc (SEQ ID NO: 556),
 ACAGugagcu (SEQ ID NO: 557), ACAGugagga (SEQ ID NO: 558), ACAGugaggu (SEQ ID
 NO: 559), ACAGugagua (SEQ ID NO: 560), ACAGugaguc (SEQ ID NO: 561), ACAGugagug
 (SEQ ID NO: 562), ACAGugaguu (SEQ ID NO: 563), ACAGugggua (SEQ ID NO: 564),
 ACAGuggguu (SEQ ID NO: 565), ACAGuguaaa (SEQ ID NO: 566), ACAGuuagc (SEQ ID
 NO: 567), ACAGuuagu (SEQ ID NO: 568), ACAGuuagu (SEQ ID NO: 569), ACAGuugagu
 (SEQ ID NO: 570), ACAGuuguga (SEQ ID NO: 571), ACCGuaagua (SEQ ID NO: 572),
 ACCgugagaa (SEQ ID NO: 573), ACCgugagca (SEQ ID NO: 574), ACCgugaguu (SEQ ID
 NO: 575), ACCgugggug (SEQ ID NO: 576), ACGguaaaac (SEQ ID NO: 577), ACGguaacua
 (SEQ ID NO: 578), ACGguaagua (SEQ ID NO: 579), ACGguaagug (SEQ ID NO: 580),
 ACGguaaguu (SEQ ID NO: 581), ACGguauua (SEQ ID NO: 582), ACGguauuu (SEQ ID
 NO: 583), ACGguacaau (SEQ ID NO: 584), ACGguacagu (SEQ ID NO: 585), ACGguaccag
 (SEQ ID NO: 586), ACGguacggu (SEQ ID NO: 587), ACGguacgua (SEQ ID NO: 588),
 ACGguaggaa (SEQ ID NO: 589), ACGguaggag (SEQ ID NO: 590), ACGguaggug (SEQ ID
 NO: 591), ACGguaguua (SEQ ID NO: 592), ACGguauaau (SEQ ID NO: 593), ACGguaugac
 (SEQ ID NO: 594), ACGguaugcg (SEQ ID NO: 595), ACGguaugua (SEQ ID NO: 596),
 ACGguauguc (SEQ ID NO: 597), ACGgugaaac (SEQ ID NO: 598), ACGgugaagu (SEQ ID
 NO: 599), ACGgugaauc (SEQ ID NO: 600), ACGgugacag (SEQ ID NO: 601), ACGgugacca
 (SEQ ID NO: 602), ACGgugagaa (SEQ ID NO: 603), ACGgugagau (SEQ ID NO: 604),
 ACGgugagcc (SEQ ID NO: 605), ACGgugagua (SEQ ID NO: 606), ACGgugagug (SEQ ID
 NO: 607), ACGgugaguu (SEQ ID NO: 608), ACGgugcgug (SEQ ID NO: 609), ACGguggcac
 (SEQ ID NO: 610), ACGguggggc (SEQ ID NO: 611), ACGgugggug (SEQ ID NO: 612),
 ACGguguagu (SEQ ID NO: 613), ACGgugucac (SEQ ID NO: 614), ACGgugugua (SEQ ID
 NO: 615), ACGguguguu (SEQ ID NO: 616), ACGguuagug (SEQ ID NO: 617), ACGguuaguu
 (SEQ ID NO: 618), ACGguucaau (SEQ ID NO: 619), ACUguaaaau (SEQ ID NO: 620),
 ACUguaagaa (SEQ ID NO: 621), ACUguaagac (SEQ ID NO: 622), ACUguaagca (SEQ ID
 NO: 623), ACUguaagcu (SEQ ID NO: 624), ACUguaagua (SEQ ID NO: 625), ACUguaaguc
 (SEQ ID NO: 626), ACUguaaguu (SEQ ID NO: 627), ACUguacguu (SEQ ID NO: 628),
 ACUguacugc (SEQ ID NO: 629), ACUguaggcu (SEQ ID NO: 630), ACUguaggua (SEQ ID
 NO: 631), ACUguauauu (SEQ ID NO: 632), ACUguaugaa (SEQ ID NO: 633), ACUguaugcu
 (SEQ ID NO: 634), ACUguaug (SEQ ID NO: 635), ACUguauucc (SEQ ID NO: 636),

ACUgucagcu (SEQ ID NO: 637), ACUgucagug (SEQ ID NO: 638), ACUgugaacg (SEQ ID NO: 639), ACUgugagca (SEQ ID NO: 640), ACUgugagcg (SEQ ID NO: 641), ACUgugagcu (SEQ ID NO: 642), ACUgugagua (SEQ ID NO: 643), ACUgugaguc (SEQ ID NO: 644), ACUgugagug (SEQ ID NO: 645), ACUgugaguu (SEQ ID NO: 646), ACUgugggua (SEQ ID NO: 647), ACUgugug (SEQ ID NO: 648), ACUguuaagu (SEQ ID NO: 649), AGAgcaagua (SEQ ID NO: 650), AGAguaaaac (SEQ ID NO: 651), AGAguaaacg (SEQ ID NO: 652), AGAguaaaga (SEQ ID NO: 653), AGAguaaagu (SEQ ID NO: 654), AGAguaaauc (SEQ ID NO: 655), AGAguaaaug (SEQ ID NO: 656), AGAguaacau (SEQ ID NO: 657), AGAguaacua (SEQ ID NO: 658), AGAguaagaa (SEQ ID NO: 659), AGAguaagac (SEQ ID NO: 660), AGAguaagag (SEQ ID NO: 661), AGAguaagau (SEQ ID NO: 662), AGAguaagca (SEQ ID NO: 663), AGAguaagcu (SEQ ID NO: 664), AGAguaagga (SEQ ID NO: 665), AGAguaaggc (SEQ ID NO: 666), AGAguaaggg (SEQ ID NO: 667), AGAguaaggu (SEQ ID NO: 668), AGAguaaguc (SEQ ID NO: 669), AGAguaagug (SEQ ID NO: 670), AGAguaaguu (SEQ ID NO: 671), AGAguaauaa (SEQ ID NO: 672), AGAguaaugu (SEQ ID NO: 673), AGAguaauuc (SEQ ID NO: 674), AGAguaauuu (SEQ ID NO: 675), AGAguacacc (SEQ ID NO: 676), AGAguaccug (SEQ ID NO: 677), AGAguacgug (SEQ ID NO: 678), AGAguacucu (SEQ ID NO: 679), AGAguacuga (SEQ ID NO: 680), AGAguacuuu (SEQ ID NO: 681), AGAguagcug (SEQ ID NO: 682), AGAguaggaa (SEQ ID NO: 683), AGAguaggga (SEQ ID NO: 684), AGAguagggu (SEQ ID NO: 685), AGAguagguc (SEQ ID NO: 686), AGAguaggug (SEQ ID NO: 687), AGAguagguu (SEQ ID NO: 688), AGAguaaua (SEQ ID NO: 689), AGAguaauu (SEQ ID NO: 690), AGAguaugaa (SEQ ID NO: 691), AGAguaugac (SEQ ID NO: 692), AGAguaugau (SEQ ID NO: 693), AGAguauguc (SEQ ID NO: 694), AGAguaugug (SEQ ID NO: 695), AGAguauguu (SEQ ID NO: 696), AGAguaauua (SEQ ID NO: 697), AGAguaauuu (SEQ ID NO: 698), AGAgucagug (SEQ ID NO: 699), AGAgugagac (SEQ ID NO: 700), AGAgugagag (SEQ ID NO: 701), AGAgugagau (SEQ ID NO: 702), AGAgugagca (SEQ ID NO: 703), AGAgugagua (SEQ ID NO: 704), AGAgugaguc (SEQ ID NO: 705), AGAgugagug (SEQ ID NO: 706), AGAgugaguu (SEQ ID NO: 707), AGAgugcguc (SEQ ID NO: 708), AGAgugggga (SEQ ID NO: 709), AGAgugggug (SEQ ID NO: 710), AGAgugugug (SEQ ID NO: 711), AGAguguuuc (SEQ ID NO: 712), AGAguuagua (SEQ ID NO: 713), AGAguugaga (SEQ ID NO: 714), AGAguugagu (SEQ ID NO: 715), AGAguugguu (SEQ ID NO: 716), AGAguuugau (SEQ ID NO: 717), AGCguaagcu (SEQ ID NO: 718), AGCguaagug (SEQ ID NO: 719), AGCgugagcc (SEQ ID NO: 720), AGCgugagug (SEQ ID NO: 721), AGCguuguuc

(SEQ ID NO: 722), AGGgcagagu (SEQ ID NO: 723), AGGgcagccu (SEQ ID NO: 724), AGGgcuagua (SEQ ID NO: 725), AGGguaaaga (SEQ ID NO: 726), AGGguaaaaua (SEQ ID NO: 727), AGGguaaauc (SEQ ID NO: 728), AGGguaaaau (SEQ ID NO: 729), AGGguaacca (SEQ ID NO: 730), AGGguaacug (SEQ ID NO: 731), AGGguaacuu (SEQ ID NO: 732), AGGguaagaa (SEQ ID NO: 733), AGGguaagag (SEQ ID NO: 734), AGGguaagau (SEQ ID NO: 735), AGGguaagca (SEQ ID NO: 736), AGGguaagga (SEQ ID NO: 737), AGGguaaggc (SEQ ID NO: 738), AGGguaaggg (SEQ ID NO: 739), AGGguaagua (SEQ ID NO: 740), AGGguaaguc (SEQ ID NO: 741), AGGguaagug (SEQ ID NO: 742), AGGguaaguu (SEQ ID NO: 743), AGGguaauac (SEQ ID NO: 744), AGGguaauga (SEQ ID NO: 745), AGGguaauua (SEQ ID NO: 746), AGGguaauuu (SEQ ID NO: 747), AGGguacacc (SEQ ID NO: 748), AGGguacagu (SEQ ID NO: 749), AGGguacggu (SEQ ID NO: 750), AGGguaggac (SEQ ID NO: 751), AGGguaggag (SEQ ID NO: 752), AGGguaggca (SEQ ID NO: 753), AGGguaggcc (SEQ ID NO: 754), AGGguaggga (SEQ ID NO: 755), AGGguagggu (SEQ ID NO: 756), AGGguagguc (SEQ ID NO: 757), AGGguaggug (SEQ ID NO: 758), AGGguagguu (SEQ ID NO: 759), AGGguaauua (SEQ ID NO: 760), AGGguaugac (SEQ ID NO: 761), AGGguaugag (SEQ ID NO: 762), AGGguaugau (SEQ ID NO: 763), AGGguaugca (SEQ ID NO: 764), AGGguaugcu (SEQ ID NO: 765), AGGguauggg (SEQ ID NO: 766), AGGguauggu (SEQ ID NO: 767), AGGguaugua (SEQ ID NO: 768), AGGguauguc (SEQ ID NO: 769), AGGguaug (SEQ ID NO: 770), AGGguauuac (SEQ ID NO: 771), AGGguaauuc (SEQ ID NO: 772), AGGguaauuc (SEQ ID NO: 773), AGGgucagag (SEQ ID NO: 774), AGGgucagca (SEQ ID NO: 775), AGGgucagga (SEQ ID NO: 776), AGGgucaggg (SEQ ID NO: 777), AGGgucagug (SEQ ID NO: 778), AGGgucaguu (SEQ ID NO: 779), AGGgucuccu (SEQ ID NO: 780), AGGgucggga (SEQ ID NO: 781), AGGgucugca (SEQ ID NO: 782), AGGgucuguu (SEQ ID NO: 783), AGGgugaaga (SEQ ID NO: 784), AGGgugacua (SEQ ID NO: 785), AGGgugagaa (SEQ ID NO: 786), AGGgugagac (SEQ ID NO: 787), AGGgugagag (SEQ ID NO: 788), AGGgugagca (SEQ ID NO: 789), AGGgugagcc (SEQ ID NO: 790), AGGgugagcu (SEQ ID NO: 791), AGGgugagga (SEQ ID NO: 792), AGGgugaggg (SEQ ID NO: 793), AGGgugaggu (SEQ ID NO: 794), AGGgugagua (SEQ ID NO: 795), AGGgugaguc (SEQ ID NO: 796), AGGgugagug (SEQ ID NO: 797), AGGgugaguu (SEQ ID NO: 798), AGGgugggga (SEQ ID NO: 799), AGGguggggu (SEQ ID NO: 800), AGGgugggua (SEQ ID NO: 801), AGGgugggug (SEQ ID NO: 802), AGGgugugua (SEQ ID NO: 803), AGGgugug (SEQ ID NO: 804), AGGguuaaug (SEQ ID NO: 805), AGGguuagaa (SEQ ID NO: 806), AGGguuaguu

(SEQ ID NO: 807), AGGguuggug (SEQ ID NO: 808), AGGguuugug (SEQ ID NO: 809), AGGguuuguu (SEQ ID NO: 810), AGUguaaaag (SEQ ID NO: 811), AGUguaaaaua (SEQ ID NO: 812), AGUguaaaau (SEQ ID NO: 813), AGUguaagaa (SEQ ID NO: 814), AGUguaagag (SEQ ID NO: 815), AGUguaagau (SEQ ID NO: 816), AGUguaagca (SEQ ID NO: 817), AGUguaagcc (SEQ ID NO: 818), AGUguaagua (SEQ ID NO: 819), AGUguaagug (SEQ ID NO: 820), AGUguaaguu (SEQ ID NO: 821), AGUguaauug (SEQ ID NO: 822), AGUguaggac (SEQ ID NO: 823), AGUguagguc (SEQ ID NO: 824), AGUguaugag (SEQ ID NO: 825), AGUguaugua (SEQ ID NO: 826), AGUguauguu (SEQ ID NO: 827), AGUguauugu (SEQ ID NO: 828), AGUguauuuu (SEQ ID NO: 829), AGUgucaguc (SEQ ID NO: 830), AGUgugagag (SEQ ID NO: 831), AGUgugagca (SEQ ID NO: 832), AGUgugagcc (SEQ ID NO: 833), AGUgugagcu (SEQ ID NO: 834), AGUgugagua (SEQ ID NO: 835), AGUgugaguc (SEQ ID NO: 836), AGUgugagug (SEQ ID NO: 837), AGUgugaguu (SEQ ID NO: 838), AGUgugggua (SEQ ID NO: 839), AGUgugggug (SEQ ID NO: 840), AGUgugugua (SEQ ID NO: 841), AGUguuccua (SEQ ID NO: 842), AGUguugggg (SEQ ID NO: 843), AGUguuucag (SEQ ID NO: 844), AUAguaaaaua (SEQ ID NO: 845), AUAguaagac (SEQ ID NO: 846), AUAguaagau (SEQ ID NO: 847), AUAguaagca (SEQ ID NO: 848), AUAguaagua (SEQ ID NO: 849), AUAguaagug (SEQ ID NO: 850), AUAguaaguu (SEQ ID NO: 851), AUAguaggua (SEQ ID NO: 852), AUAguauguu (SEQ ID NO: 853), AUAgucucac (SEQ ID NO: 854), AUAgugagac (SEQ ID NO: 855), AUAgugagag (SEQ ID NO: 856), AUAgugagau (SEQ ID NO: 857), AUAgugagcc (SEQ ID NO: 858), AUAgugaggc (SEQ ID NO: 859), AUAgugagua (SEQ ID NO: 860), AUAgugaguc (SEQ ID NO: 861), AUAgugagug (SEQ ID NO: 862), AUAgugcguc (SEQ ID NO: 863), AUAgugugua (SEQ ID NO: 864), AUAguucagu (SEQ ID NO: 865), AUCguaagcc (SEQ ID NO: 866), AUCguaaguu (SEQ ID NO: 867), AUCguauucc (SEQ ID NO: 868), AUCgugagua (SEQ ID NO: 869), AUGgcaagcg (SEQ ID NO: 870), AUGgcaagga (SEQ ID NO: 871), AUGgcaaguu (SEQ ID NO: 872), AUGgcaggua (SEQ ID NO: 873), AUGgcaug (SEQ ID NO: 874), AUGgcgccau (SEQ ID NO: 875), AUGgcuugug (SEQ ID NO: 876), AUGguaaaac (SEQ ID NO: 877), AUGguaaaau (SEQ ID NO: 878), AUGguaaacc (SEQ ID NO: 879), AUGguaaaga (SEQ ID NO: 880), AUGguaaaaua (SEQ ID NO: 881), AUGguaaaug (SEQ ID NO: 882), AUGguaaaau (SEQ ID NO: 883), AUGguaacag (SEQ ID NO: 884), AUGguaacau (SEQ ID NO: 885), AUGguaacua (SEQ ID NO: 886), AUGguaacuc (SEQ ID NO: 887), AUGguaacuu (SEQ ID NO: 888), AUGguaagaa (SEQ ID NO: 889), AUGguaagac (SEQ ID NO: 890), AUGguaagag (SEQ ID NO: 891), AUGguaagau

(SEQ ID NO: 892), AUGguaagca (SEQ ID NO: 893), AUGguaagcc (SEQ ID NO: 894), AUGguaagcu (SEQ ID NO: 895), AUGguaagga (SEQ ID NO: 896), AUGguaaggg (SEQ ID NO: 897), AUGguaagua (SEQ ID NO: 898), AUGguaaguc (SEQ ID NO: 899), AUGguaagug (SEQ ID NO: 900), AUGguaaguu (SEQ ID NO: 901), AUGguaauaa (SEQ ID NO: 902), AUGguaauau (SEQ ID NO: 903), AUGguaauga (SEQ ID NO: 904), AUGguaaugg (SEQ ID NO: 905), AUGguaauug (SEQ ID NO: 906), AUGguaauuu (SEQ ID NO: 907), AUGguacagc (SEQ ID NO: 908), AUGguacauc (SEQ ID NO: 909), AUGguaccag (SEQ ID NO: 910), AUGguaccug (SEQ ID NO: 911), AUGguacgag (SEQ ID NO: 912), AUGguacggu (SEQ ID NO: 913), AUGguagauc (SEQ ID NO: 914), AUGguagcag (SEQ ID NO: 915), AUGguagcug (SEQ ID NO: 916), AUGguaggaa (SEQ ID NO: 917), AUGguaggau (SEQ ID NO: 918), AUGguaggca (SEQ ID NO: 919), AUGguaggcu (SEQ ID NO: 920), AUGguagggg (SEQ ID NO: 921), AUGguaggggu (SEQ ID NO: 922), AUGguaggua (SEQ ID NO: 923), AUGguaggug (SEQ ID NO: 924), AUGguaguuu (SEQ ID NO: 925), AUGguauagu (SEQ ID NO: 926), AUGguauaua (SEQ ID NO: 927), AUGguaucag (SEQ ID NO: 928), AUGguaucuu (SEQ ID NO: 929), AUGguaugau (SEQ ID NO: 930), AUGguaugca (SEQ ID NO: 931), AUGguaugcc (SEQ ID NO: 932), AUGguaugcg (SEQ ID NO: 933), AUGguaugcu (SEQ ID NO: 934), AUGguaugga (SEQ ID NO: 935), AUGguauggc (SEQ ID NO: 936), AUGguaugug (SEQ ID NO: 937), AUGguauguu (SEQ ID NO: 938), AUGguauuuu (SEQ ID NO: 939), AUGguauuga (SEQ ID NO: 940), AUGguauuug (SEQ ID NO: 941), AUGgucaggg (SEQ ID NO: 942), AUGgucaguc (SEQ ID NO: 943), AUGgucagug (SEQ ID NO: 944), AUGgucauuu (SEQ ID NO: 945), AUGgugaaaa (SEQ ID NO: 946), AUGgugaaac (SEQ ID NO: 947), AUGgugaaau (SEQ ID NO: 948), AUGgugaacu (SEQ ID NO: 949), AUGgugaaga (SEQ ID NO: 950), AUGgugacgu (SEQ ID NO: 951), AUGgugagaa (SEQ ID NO: 952), AUGgugagac (SEQ ID NO: 953), AUGgugagag (SEQ ID NO: 954), AUGgugagca (SEQ ID NO: 955), AUGgugagcc (SEQ ID NO: 956), AUGgugagcg (SEQ ID NO: 957), AUGgugagcu (SEQ ID NO: 958), AUGgugaggc (SEQ ID NO: 959), AUGgugaggg (SEQ ID NO: 960), AUGgugagua (SEQ ID NO: 961), AUGgugaguc (SEQ ID NO: 962), AUGgugagug (SEQ ID NO: 963), AUGgugaguu (SEQ ID NO: 964), AUGgugauuu (SEQ ID NO: 965), AUGgugcgau (SEQ ID NO: 966), AUGgugcgug (SEQ ID NO: 967), AUGgugggua (SEQ ID NO: 968), AUGgugggug (SEQ ID NO: 969), AUGguggguu (SEQ ID NO: 970), AUGguggguua (SEQ ID NO: 971), AUGguguaag (SEQ ID NO: 972), AUGgugugaa (SEQ ID NO: 973), AUGgugugua (SEQ ID NO: 974), AUGgugugug (SEQ ID NO: 975), AUGguuacuc (SEQ ID NO: 976), AUGguuagca

(SEQ ID NO: 977), AUGguuaguc (SEQ ID NO: 978), AUGguuagug (SEQ ID NO: 979), AUGguuaguu (SEQ ID NO: 980), AUGguucagu (SEQ ID NO: 981), AUGguucguc (SEQ ID NO: 982), AUGguuggua (SEQ ID NO: 983), AUGguugguc (SEQ ID NO: 984), AUGguugguu (SEQ ID NO: 985), AUGguuguuu (SEQ ID NO: 986), AUGguuugca (SEQ ID NO: 987), AUGguuugua (SEQ ID NO: 988), AUUgcaagua (SEQ ID NO: 989), AUUguaaaua (SEQ ID NO: 990), AUUguaagau (SEQ ID NO: 991), AUUguaagca (SEQ ID NO: 992), AUUguaagga (SEQ ID NO: 993), AUUguaaggc (SEQ ID NO: 994), AUUguaagua (SEQ ID NO: 995), AUUguaaguc (SEQ ID NO: 996), AUUguaaguu (SEQ ID NO: 997), AUUguaauua (SEQ ID NO: 998), AUUguaauuu (SEQ ID NO: 999), AUUguacaaa (SEQ ID NO: 1000), AUUguaccuc (SEQ ID NO: 1001), AUUguacgug (SEQ ID NO: 1002), AUUguacuug (SEQ ID NO: 1003), AUUguaggua (SEQ ID NO: 1004), AUUguaugag (SEQ ID NO: 1005), AUUguaugua (SEQ ID NO: 1006), AUUgucuguu (SEQ ID NO: 1007), AUUgugagcu (SEQ ID NO: 1008), AUUgugagua (SEQ ID NO: 1009), AUUgugaguc (SEQ ID NO: 1010), AUUgugaguu (SEQ ID NO: 1011), AUUgugcgug (SEQ ID NO: 1012), AUUgugggug (SEQ ID NO: 1013), AUUguuagug (SEQ ID NO: 1014), CAAguaaaaa (SEQ ID NO: 1015), CAAguaaaaua (SEQ ID NO: 1016), CAAguaaauc (SEQ ID NO: 1017), CAAguaaaug (SEQ ID NO: 1018), CAAguaaccc (SEQ ID NO: 1019), CAAguaacua (SEQ ID NO: 1020), CAAguaacug (SEQ ID NO: 1021), CAAguaaaga (SEQ ID NO: 1022), CAAguaaagac (SEQ ID NO: 1023), CAAguaaagau (SEQ ID NO: 1024), CAAguaaaggu (SEQ ID NO: 1025), CAAguaaagua (SEQ ID NO: 1026), CAAguaaaguc (SEQ ID NO: 1027), CAAguaaagug (SEQ ID NO: 1028), CAAguaaaguu (SEQ ID NO: 1029), CAAguaaaucc (SEQ ID NO: 1030), CAAguaaauuc (SEQ ID NO: 1031), CAAguaaauua (SEQ ID NO: 1032), CAAguaaauuc (SEQ ID NO: 1033), CAAguaaauug (SEQ ID NO: 1034), CAAguaaauuu (SEQ ID NO: 1035), CAAguacaca (SEQ ID NO: 1036), CAAguacguu (SEQ ID NO: 1037), CAAguacuuu (SEQ ID NO: 1038), CAAguagcug (SEQ ID NO: 1039), CAAguaggau (SEQ ID NO: 1040), CAAguaggua (SEQ ID NO: 1041), CAAguagguc (SEQ ID NO: 1042), CAAguaggug (SEQ ID NO: 1043), CAAguagguu (SEQ ID NO: 1044), CAAguaguuu (SEQ ID NO: 1045), CAAguauaac (SEQ ID NO: 1046), CAAguauaug (SEQ ID NO: 1047), CAAguaucuu (SEQ ID NO: 1048), CAAguaugag (SEQ ID NO: 1049), CAAguaugua (SEQ ID NO: 1050), CAAguauguc (SEQ ID NO: 1051), CAAguaug (SEQ ID NO: 1052), CAAguauguu (SEQ ID NO: 1053), CAAguauuga (SEQ ID NO: 1054), CAAguauuuc (SEQ ID NO: 1055), CAAguacagac (SEQ ID NO: 1056), CAAguacagua (SEQ ID NO: 1057), CAAgucuaaua (SEQ ID

NO: 1058), CAAgucugau (SEQ ID NO: 1059), CAAgugacuu (SEQ ID NO: 1060),
 CAAgugagaa (SEQ ID NO: 1061), CAAgugagac (SEQ ID NO: 1062), CAAgugagca (SEQ ID
 NO: 1063), CAAgugaggc (SEQ ID NO: 1064), CAAgugaggg (SEQ ID NO: 1065),
 CAAgugagua (SEQ ID NO: 1066), CAAgugaguc (SEQ ID NO: 1067), CAAgugagug (SEQ
 ID NO: 1068), CAAgugaucc (SEQ ID NO: 1069), CAAgugaucu (SEQ ID NO: 1070),
 CAAgugauuc (SEQ ID NO: 1071), CAAgugauug (SEQ ID NO: 1072), CAAgugauuu (SEQ
 ID NO: 1073), CAAgugccuu (SEQ ID NO: 1074), CAAgugggua (SEQ ID NO: 1075),
 CAAguggguc (SEQ ID NO: 1076), CAAgugggug (SEQ ID NO: 1077), CAAgugag (SEQ ID
 NO: 1078), CAAguuaaaa (SEQ ID NO: 1079), CAAguuaagu (SEQ ID NO: 1080),
 CAAguuaauc (SEQ ID NO: 1081), CAAguagaa (SEQ ID NO: 1082), CAAguuaguu (SEQ ID
 NO: 1083), CAAguucaag (SEQ ID NO: 1084), CAAguuccgu (SEQ ID NO: 1085),
 CAAguuggua (SEQ ID NO: 1086), CAAguuuagu (SEQ ID NO: 1087), CAAguuucca (SEQ
 ID NO: 1088), CAAguuuguu (SEQ ID NO: 1089), CACguaag (SEQ ID NO: 1090),
 CACguaagca (SEQ ID NO: 1091), CACguaauug (SEQ ID NO: 1092), CACguaggac (SEQ ID
 NO: 1093), CACguaucga (SEQ ID NO: 1094), CACgucaguu (SEQ ID NO: 1095),
 CACgugagcu (SEQ ID NO: 1096), CACgugaguc (SEQ ID NO: 1097), CACgugagug (SEQ
 ID NO: 1098), CAGgcaagaa (SEQ ID NO: 1099), CAGgcaagac (SEQ ID NO: 1100),
 CAGgcaagag (SEQ ID NO: 1101), CAGgcaagga (SEQ ID NO: 1102), CAGgcaagua (SEQ ID
 NO: 1103), CAGgcaagug (SEQ ID NO: 1104), CAGgcaaguu (SEQ ID NO: 1105),
 CAGgcacgca (SEQ ID NO: 1106), CAGgcagagg (SEQ ID NO: 1107), CAGgcaggug (SEQ ID
 NO: 1108), CAGgcaucau (SEQ ID NO: 1109), CAGgcaugaa (SEQ ID NO: 1110),
 CAGgcaugag (SEQ ID NO: 1111), CAGgcaugca (SEQ ID NO: 1112), CAGgcaugcg (SEQ ID
 NO: 1113), CAGgcaugug (SEQ ID NO: 1114), CAGgcgagag (SEQ ID NO: 1115),
 CAGgcgccug (SEQ ID NO: 1116), CAGgcgug (SEQ ID NO: 1117), CAGguaaaaa (SEQ ID
 NO: 1118), CAGguaaaag (SEQ ID NO: 1119), CAGguaaaca (SEQ ID NO: 1120),
 CAGguaaacc (SEQ ID NO: 1121), CAGguaaaga (SEQ ID NO: 1122), CAGguaaagc (SEQ ID
 NO: 1123), CAGguaaagu (SEQ ID NO: 1124), CAGguaaaua (SEQ ID NO: 1125),
 CAGguaaauc (SEQ ID NO: 1126), CAGguaaaug (SEQ ID NO: 1127), CAGguaaaau (SEQ ID
 NO: 1128), CAGguaacag (SEQ ID NO: 1129), CAGguaacau (SEQ ID NO: 1130),
 CAGguaaacca (SEQ ID NO: 1131), CAGguaaaccg (SEQ ID NO: 1132), CAGguaacgu (SEQ ID
 NO: 1133), CAGguaacua (SEQ ID NO: 1134), CAGguaacuc (SEQ ID NO: 1135),
 CAGguaacug (SEQ ID NO: 1136), CAGguaacuu (SEQ ID NO: 1137), CAGguaaagaa (SEQ ID

NO: 1138), CAGguaagac (SEQ ID NO: 1139), CAGguaagag (SEQ ID NO: 1140),
 CAGguaagau (SEQ ID NO: 1141), CAGguaagcc (SEQ ID NO: 1142), CAGguaagga (SEQ ID
 NO: 1143), CAGguaaggc (SEQ ID NO: 1144), CAGguaaggg (SEQ ID NO: 1145),
 CAGguaaggu (SEQ ID NO: 1146), CAGguaagua (SEQ ID NO: 1147), CAGguaagug (SEQ
 ID NO: 1148), CAGguaaguu (SEQ ID NO: 1149), CAGguaauaa (SEQ ID NO: 1150),
 CAGguaauau (SEQ ID NO: 1151), CAGguaaucc (SEQ ID NO: 1152), CAGguaaugc (SEQ ID
 NO: 1153), CAGguaaugg (SEQ ID NO: 1154), CAGguaaugu (SEQ ID NO: 1155),
 CAGguaauua (SEQ ID NO: 1156), CAGguaauuc (SEQ ID NO: 1157), CAGguaauug (SEQ
 ID NO: 1158), CAGguaauuu (SEQ ID NO: 1159), CAGguacaaa (SEQ ID NO: 1160),
 CAGguacaag (SEQ ID NO: 1161), CAGguacaau (SEQ ID NO: 1162), CAGguacaca (SEQ ID
 NO: 1163), CAGguacacg (SEQ ID NO: 1164), CAGguacaga (SEQ ID NO: 1165),
 CAGguacagg (SEQ ID NO: 1166), CAGguacagu (SEQ ID NO: 1167), CAGguacaua (SEQ ID
 NO: 1168), CAGguacaug (SEQ ID NO: 1169), CAGguacauu (SEQ ID NO: 1170),
 CAGguaccac (SEQ ID NO: 1171), CAGguaccca (SEQ ID NO: 1172), CAGguaccgc (SEQ ID
 NO: 1173), CAGguaccgu (SEQ ID NO: 1174), CAGguaccgg (SEQ ID NO: 1175),
 CAGguaccgg (SEQ ID NO: 1176), CAGguaccuc (SEQ ID NO: 1177), CAGguaccug (SEQ ID
 NO: 1178), CAGguaccuu (SEQ ID NO: 1179), CAGguacgag (SEQ ID NO: 1180),
 CAGguacgca (SEQ ID NO: 1181), CAGguacgcc (SEQ ID NO: 1182), CAGguacggu (SEQ ID
 NO: 1183), CAGguacgua (SEQ ID NO: 1184), CAGguacgug (SEQ ID NO: 1185),
 CAGguacuaa (SEQ ID NO: 1186), CAGguacuag (SEQ ID NO: 1187), CAGguacuau (SEQ ID
 NO: 1188), CAGguacucc (SEQ ID NO: 1189), CAGguacucu (SEQ ID NO: 1190),
 CAGguacuga (SEQ ID NO: 1191), CAGguacugc (SEQ ID NO: 1192), CAGguacugu (SEQ
 ID NO: 1193), CAGguacuua (SEQ ID NO: 1194), CAGguacuuu (SEQ ID NO: 1195),
 CAGguagaaa (SEQ ID NO: 1196), CAGguagaac (SEQ ID NO: 1197), CAGguagaag (SEQ ID
 NO: 1198), CAGguagaca (SEQ ID NO: 1199), CAGguagacc (SEQ ID NO: 1200),
 CAGguagaga (SEQ ID NO: 1201), CAGguagauu (SEQ ID NO: 1202), CAGguagcaa (SEQ ID
 NO: 1203), CAGguagcac (SEQ ID NO: 1204), CAGguagcag (SEQ ID NO: 1205),
 CAGguagcca (SEQ ID NO: 1206), CAGguagcgu (SEQ ID NO: 1207), CAGguagcua (SEQ ID
 NO: 1208), CAGguagcuc (SEQ ID NO: 1209), CAGguagcug (SEQ ID NO: 1210),
 CAGguagcuu (SEQ ID NO: 1211), CAGguaggaa (SEQ ID NO: 1212), CAGguaggac (SEQ
 ID NO: 1213), CAGguaggag (SEQ ID NO: 1214), CAGguaggca (SEQ ID NO: 1215),
 CAGguaggga (SEQ ID NO: 1216), CAGguagggc (SEQ ID NO: 1217), CAGguagggg (SEQ

ID NO: 1218), CAGGguaggggu (SEQ ID NO: 1219), CAGGguaggua (SEQ ID NO: 1220),
 CAGGguagguc (SEQ ID NO: 1221), CAGGguaggug (SEQ ID NO: 1222), CAGGguagguu (SEQ
 ID NO: 1223), CAGGguaguua (SEQ ID NO: 1224), CAGGguaguau (SEQ ID NO: 1225),
 CAGGguaguca (SEQ ID NO: 1226), CAGGguaguucc (SEQ ID NO: 1227), CAGGguaguga (SEQ
 ID NO: 1228), CAGGguagugu (SEQ ID NO: 1229), CAGGguaguuc (SEQ ID NO: 1230),
 CAGGguaguug (SEQ ID NO: 1231), CAGGguaguuu (SEQ ID NO: 1232), CAGGguauaag (SEQ
 ID NO: 1233), CAGGguauaca (SEQ ID NO: 1234), CAGGguauaga (SEQ ID NO: 1235),
 CAGGguauauc (SEQ ID NO: 1236), CAGGguauaug (SEQ ID NO: 1237), CAGGguauauu (SEQ
 ID NO: 1238), CAGGguaucag (SEQ ID NO: 1239), CAGGguaucau (SEQ ID NO: 1240),
 CAGGguauccu (SEQ ID NO: 1241), CAGGguaucga (SEQ ID NO: 1242), CAGGguaucgc (SEQ ID
 NO: 1243), CAGGguaucua (SEQ ID NO: 1244), CAGGguaucug (SEQ ID NO: 1245),
 CAGGguaucuu (SEQ ID NO: 1246), CAGGguaugaa (SEQ ID NO: 1247), CAGGguaugac (SEQ
 ID NO: 1248), CAGGguaugag (SEQ ID NO: 1249), CAGGguaugau (SEQ ID NO: 1250),
 CAGGguaugca (SEQ ID NO: 1251), CAGGguaugcc (SEQ ID NO: 1252), CAGGguaugcg (SEQ
 ID NO: 1253), CAGGguaugcu (SEQ ID NO: 1254), CAGGguaugga (SEQ ID NO: 1255),
 CAGGguauggg (SEQ ID NO: 1256), CAGGguauggu (SEQ ID NO: 1257), CAGGguaugua (SEQ
 ID NO: 1258), CAGGguauguc (SEQ ID NO: 1259), CAGGguaug (SEQ ID NO: 1260),
 CAGGguauguu (SEQ ID NO: 1261), CAGGguauuuu (SEQ ID NO: 1262), CAGGguauuca (SEQ
 ID NO: 1263), CAGGguauucu (SEQ ID NO: 1264), CAGGguauuga (SEQ ID NO: 1265),
 CAGGguauugg (SEQ ID NO: 1266), CAGGguauugu (SEQ ID NO: 1267), CAGGguauuuu (SEQ
 ID NO: 1268), CAGGguauuuc (SEQ ID NO: 1269), CAGGguauuug (SEQ ID NO: 1270),
 CAGGguauuuu (SEQ ID NO: 1271), CAGGgucaaca (SEQ ID NO: 1272), CAGGgucaaug (SEQ ID
 NO: 1273), CAGGgucacgu (SEQ ID NO: 1274), CAGGgucagaa (SEQ ID NO: 1275),
 CAGGgucagac (SEQ ID NO: 1276), CAGGgucagca (SEQ ID NO: 1277), CAGGgucagcc (SEQ ID
 NO: 1278), CAGGgucagcg (SEQ ID NO: 1279), CAGGgucagga (SEQ ID NO: 1280),
 CAGGgucagua (SEQ ID NO: 1281), CAGGgucaguc (SEQ ID NO: 1282), CAGGgucagug (SEQ
 ID NO: 1283), CAGGgucaguu (SEQ ID NO: 1284), CAGGgucaucc (SEQ ID NO: 1285),
 CAGGgucaugc (SEQ ID NO: 1286), CAGGgucauuu (SEQ ID NO: 1287), CAGGgucauuu (SEQ
 ID NO: 1288), CAGGguccacc (SEQ ID NO: 1289), CAGGguccacu (SEQ ID NO: 1290),
 CAGGguccagu (SEQ ID NO: 1291), CAGGguccauc (SEQ ID NO: 1292), CAGGguccauu (SEQ ID
 NO: 1293), CAGGgucccag (SEQ ID NO: 1294), CAGGgucccug (SEQ ID NO: 1295),
 CAGGguccuga (SEQ ID NO: 1296), CAGGguccugc (SEQ ID NO: 1297), CAGGguccugg (SEQ

ID NO: 1298), CAGgucggcc (SEQ ID NO: 1299), CAGgucggug (SEQ ID NO: 1300),
 CAGgucguug (SEQ ID NO: 1301), CAGgucuc (SEQ ID NO: 1302), CAGgucucuu (SEQ ID
 NO: 1303), CAGgucugag (SEQ ID NO: 1304), CAGgucugcc (SEQ ID NO: 1305),
 CAGgucugcg (SEQ ID NO: 1306), CAGgucugga (SEQ ID NO: 1307), CAGgucuggu (SEQ
 ID NO: 1308), CAGgucugua (SEQ ID NO: 1309), CAGgucuguc (SEQ ID NO: 1310),
 CAGgucugug (SEQ ID NO: 1311), CAGgucuguu (SEQ ID NO: 1312), CAGgucuucc (SEQ
 ID NO: 1313), CAGgucuuuc (SEQ ID NO: 1314), CAGgugaaag (SEQ ID NO: 1315),
 CAGgugaaa (SEQ ID NO: 1316), CAGgugaaca (SEQ ID NO: 1317), CAGgugaaga (SEQ ID
 NO: 1318), CAGgugaagg (SEQ ID NO: 1319), CAGgugaaua (SEQ ID NO: 1320),
 CAGgugaauuc (SEQ ID NO: 1321), CAGgugaauu (SEQ ID NO: 1322), CAGgugacaa (SEQ ID
 NO: 1323), CAGgugacau (SEQ ID NO: 1324), CAGgugacca (SEQ ID NO: 1325),
 CAGgugaccc (SEQ ID NO: 1326), CAGgugaccg (SEQ ID NO: 1327), CAGgugaccu (SEQ ID
 NO: 1328), CAGgugacgg (SEQ ID NO: 1329), CAGgugacua (SEQ ID NO: 1330),
 CAGgugacuc (SEQ ID NO: 1331), CAGgugacug (SEQ ID NO: 1332), CAGgugagaa (SEQ
 ID NO: 1333), CAGgugagac (SEQ ID NO: 1334), CAGgugagag (SEQ ID NO: 1335),
 CAGgugagau (SEQ ID NO: 1336), CAGgugagca (SEQ ID NO: 1337), CAGgugagcc (SEQ
 ID NO: 1338), CAGgugagcg (SEQ ID NO: 1339), CAGgugagcu (SEQ ID NO: 1340),
 CAGgugagga (SEQ ID NO: 1341), CAGgugaggc (SEQ ID NO: 1342), CAGgugaggg (SEQ
 ID NO: 1343), CAGgugaggu (SEQ ID NO: 1344), CAGgugagua (SEQ ID NO: 1345),
 CAGgugaguc (SEQ ID NO: 1346), CAGgugagug (SEQ ID NO: 1347), CAGgugaguu (SEQ
 ID NO: 1348), CAGgugauaa (SEQ ID NO: 1349), CAGgugaucc (SEQ ID NO: 1350),
 CAGgugaucu (SEQ ID NO: 1351), CAGgugaugc (SEQ ID NO: 1352), CAGgugg (SEQ ID
 NO: 1353), CAGgugaugu (SEQ ID NO: 1354), CAGgugauua (SEQ ID NO: 1355),
 CAGgugauuc (SEQ ID NO: 1356), CAGgugauug (SEQ ID NO: 1357), CAGgugauuu (SEQ
 ID NO: 1358), CAGgugcaaa (SEQ ID NO: 1359), CAGgugcaag (SEQ ID NO: 1360),
 CAGgugcaca (SEQ ID NO: 1361), CAGgugcacg (SEQ ID NO: 1362), CAGgugcaga (SEQ ID
 NO: 1363), CAGgugcagg (SEQ ID NO: 1364), CAGgugcaua (SEQ ID NO: 1365),
 CAGgugcauc (SEQ ID NO: 1366), CAGgugcaug (SEQ ID NO: 1367), CAGgugccaa (SEQ ID
 NO: 1368), CAGgugccca (SEQ ID NO: 1369), CAGgugcccc (SEQ ID NO: 1370),
 CAGgugcccg (SEQ ID NO: 1371), CAGgugccua (SEQ ID NO: 1372), CAGgugccug (SEQ
 ID NO: 1373), CAGgugcgaa (SEQ ID NO: 1374), CAGgugcgca (SEQ ID NO: 1375),
 CAGgugcgcc (SEQ ID NO: 1376), CAGgugccg (SEQ ID NO: 1377), CAGgugcgga (SEQ ID

NO: 1378), CAGgugcggg (SEQ ID NO: 1379), CAGgugcgua (SEQ ID NO: 1380),
 CAGgugcguc (SEQ ID NO: 1381), CAGgugcgug (SEQ ID NO: 1382), CAGgugcuag (SEQ
 ID NO: 1383), CAGgugcuau (SEQ ID NO: 1384), CAGgugcuca (SEQ ID NO: 1385),
 CAGgugcucc (SEQ ID NO: 1386), CAGgugcucg (SEQ ID NO: 1387), CAGgugcugc (SEQ
 ID NO: 1388), CAGgugcugg (SEQ ID NO: 1389), CAGgugcuua (SEQ ID NO: 1390),
 CAGgugcuuc (SEQ ID NO: 1391), CAGgugcuug (SEQ ID NO: 1392), CAGguggaac (SEQ
 ID NO: 1393), CAGguggaag (SEQ ID NO: 1394), CAGguggaau (SEQ ID NO: 1395),
 CAGguggaga (SEQ ID NO: 1396), CAGguggagu (SEQ ID NO: 1397), CAGguggauu (SEQ
 ID NO: 1398), CAGguggcca (SEQ ID NO: 1399), CAGguggcuc (SEQ ID NO: 1400),
 CAGguggcug (SEQ ID NO: 1401), CAGgugggaa (SEQ ID NO: 1402), CAGgugggac (SEQ
 ID NO: 1403), CAGgugggag (SEQ ID NO: 1404), CAGgugggau (SEQ ID NO: 1405),
 CAGgugggca (SEQ ID NO: 1406), CAGgugggcc (SEQ ID NO: 1407), CAGgugggcu (SEQ
 ID NO: 1408), CAGgugggga (SEQ ID NO: 1409), CAGguggggc (SEQ ID NO: 1410),
 CAGguggggg (SEQ ID NO: 1411), CAGguggggg (SEQ ID NO: 1412), CAGgugggua (SEQ
 ID NO: 1413), CAGguggguc (SEQ ID NO: 1414), CAGgugggug (SEQ ID NO: 1415),
 CAGguggguu (SEQ ID NO: 1416), CAGguggguc (SEQ ID NO: 1417), CAGgugggug (SEQ
 ID NO: 1418), CAGguggguug (SEQ ID NO: 1419), CAGguguaca (SEQ ID NO: 1420),
 CAGguguagg (SEQ ID NO: 1421), CAGguguau (SEQ ID NO: 1422), CAGgugucac (SEQ
 ID NO: 1423), CAGgugucag (SEQ ID NO: 1424), CAGgugucca (SEQ ID NO: 1425),
 CAGguguccu (SEQ ID NO: 1426), CAGgugucua (SEQ ID NO: 1427), CAGgugucuc (SEQ
 ID NO: 1428), CAGgugucug (SEQ ID NO: 1429), CAGgugugaa (SEQ ID NO: 1430),
 CAGgugugac (SEQ ID NO: 1431), CAGgugugag (SEQ ID NO: 1432), CAGgugugau (SEQ
 ID NO: 1433), CAGgugugca (SEQ ID NO: 1434), CAGgugugcc (SEQ ID NO: 1435),
 CAGgugugcg (SEQ ID NO: 1436), CAGgugugcu (SEQ ID NO: 1437), CAGgugugga (SEQ
 ID NO: 1438), CAGguguggc (SEQ ID NO: 1439), CAGgugugua (SEQ ID NO: 1440),
 CAGguguc (SEQ ID NO: 1441), CAGgugug (SEQ ID NO: 1442), CAGguguu (SEQ ID NO:
 1443), CAGguguuua (SEQ ID NO: 1444), CAGguuaaaa (SEQ ID NO: 1445), CAGguuaaau
 (SEQ ID NO: 1446), CAGguuaau (SEQ ID NO: 1447), CAGguuaccu (SEQ ID NO: 1448),
 CAGguuagaa (SEQ ID NO: 1449), CAGguuagag (SEQ ID NO: 1450), CAGguuagau (SEQ
 ID NO: 1451), CAGguuagcc (SEQ ID NO: 1452), CAGguuaggg (SEQ ID NO: 1453),
 CAGguuaggu (SEQ ID NO: 1454), CAGguuagua (SEQ ID NO: 1455), CAGguuaguc (SEQ
 ID NO: 1456), CAGguuagug (SEQ ID NO: 1457), CAGguuagu (SEQ ID NO: 1458),

CAGguuauca (SEQ ID NO: 1459), CAGguuaugu (SEQ ID NO: 1460), CAGguuauua (SEQ ID NO: 1461), CAGguuauug (SEQ ID NO: 1462), CAGguucaaa (SEQ ID NO: 1463), CAGguucaac (SEQ ID NO: 1464), CAGguucaag (SEQ ID NO: 1465), CAGguucaca (SEQ ID NO: 1466), CAGguucacg (SEQ ID NO: 1467), CAGguucagg (SEQ ID NO: 1468), CAGguucaug (SEQ ID NO: 1469), CAGguuccag (SEQ ID NO: 1470), CAGguuccca (SEQ ID NO: 1471), CAGguucccg (SEQ ID NO: 1472), CAGguucgaa (SEQ ID NO: 1473), CAGguucgag (SEQ ID NO: 1474), CAGguucuai (SEQ ID NO: 1475), CAGguucugc (SEQ ID NO: 1476), CAGguucuua (SEQ ID NO: 1477), CAGguucuuc (SEQ ID NO: 1478), CAGguucuuu (SEQ ID NO: 1479), CAGguugaac (SEQ ID NO: 1480), CAGguugaag (SEQ ID NO: 1481), CAGguugagu (SEQ ID NO: 1482), CAGguugaua (SEQ ID NO: 1483), CAGguuggag (SEQ ID NO: 1484), CAGguuggca (SEQ ID NO: 1485), CAGguuggcc (SEQ ID NO: 1486), CAGguugguc (SEQ ID NO: 1487), CAGguuggug (SEQ ID NO: 1488), CAGguugguu (SEQ ID NO: 1489), CAGguuguaa (SEQ ID NO: 1490), CAGguuguac (SEQ ID NO: 1491), CAGguuguau (SEQ ID NO: 1492), CAGguuguca (SEQ ID NO: 1493), CAGguuguga (SEQ ID NO: 1494), CAGguuguug (SEQ ID NO: 1495), CAGguuuuag (SEQ ID NO: 1496), CAGguuuuacc (SEQ ID NO: 1497), CAGguuuuagc (SEQ ID NO: 1498), CAGguuuuagu (SEQ ID NO: 1499), CAGguuuucuu (SEQ ID NO: 1500), CAGguuuugaa (SEQ ID NO: 1501), CAGguuuugag (SEQ ID NO: 1502), CAGguuuugau (SEQ ID NO: 1503), CAGguuuugcc (SEQ ID NO: 1504), CAGguuuugcu (SEQ ID NO: 1505), CAGguuuuggg (SEQ ID NO: 1506), CAGguuuuggu (SEQ ID NO: 1507), CAGguuuugua (SEQ ID NO: 1508), CAGguuuugug (SEQ ID NO: 1509), CAGguuuuguu (SEQ ID NO: 1510), CAGguuuuucu (SEQ ID NO: 1511), CAGguuuuugg (SEQ ID NO: 1512), CAGguuuuuc (SEQ ID NO: 1513), CAGguuuuuu (SEQ ID NO: 1514), CAUgcagguu (SEQ ID NO: 1515), CAUguaaaac (SEQ ID NO: 1516), CAUguaacua (SEQ ID NO: 1517), CAUguaagaa (SEQ ID NO: 1518), CAUguaagag (SEQ ID NO: 1519), CAUguaagau (SEQ ID NO: 1520), CAUguaagcc (SEQ ID NO: 1521), CAUguaagua (SEQ ID NO: 1522), CAUguaagug (SEQ ID NO: 1523), CAUguaaguu (SEQ ID NO: 1524), CAUguaauua (SEQ ID NO: 1525), CAUguacaua (SEQ ID NO: 1526), CAUguaccac (SEQ ID NO: 1527), CAUguacguu (SEQ ID NO: 1528), CAUguaggua (SEQ ID NO: 1529), CAUguaggug (SEQ ID NO: 1530), CAUguagguu (SEQ ID NO: 1531), CAUguaugaa (SEQ ID NO: 1532), CAUguaugua (SEQ ID NO: 1533), CAUguaugug (SEQ ID NO: 1534), CAUguauguu (SEQ ID NO: 1535), CAUgugagaa (SEQ ID NO: 1536), CAUgugagca (SEQ ID NO: 1537), CAUgugagcu (SEQ ID NO: 1538),

CAUgugagua (SEQ ID NO: 1539), CAUgugaguc (SEQ ID NO: 1540), CAUgugagug (SEQ ID NO: 1541), CAUgugaguu (SEQ ID NO: 1542), CAUgugcgua (SEQ ID NO: 1543), CAUgugggaa (SEQ ID NO: 1544), CAUguggguu (SEQ ID NO: 1545), CAUgugug (SEQ ID NO: 1546), CAUguguguu (SEQ ID NO: 1547), CAUguuaaia (SEQ ID NO: 1548), CAUguuagcc (SEQ ID NO: 1549), CCAguaagau (SEQ ID NO: 1550), CCAguaagca (SEQ ID NO: 1551), CCAguaagcc (SEQ ID NO: 1552), CCAguaagcu (SEQ ID NO: 1553), CCAguaagga (SEQ ID NO: 1554), CCAguaagua (SEQ ID NO: 1555), CCAguaaguc (SEQ ID NO: 1556), CCAguaagug (SEQ ID NO: 1557), CCAguaaguu (SEQ ID NO: 1558), CCAguuauug (SEQ ID NO: 1559), CCAguacggg (SEQ ID NO: 1560), CCAguagguc (SEQ ID NO: 1561), CCAguauugu (SEQ ID NO: 1562), CCAgugaggc (SEQ ID NO: 1563), CCAgugagua (SEQ ID NO: 1564), CCAgugagug (SEQ ID NO: 1565), CCAguggguc (SEQ ID NO: 1566), CCAguuaguu (SEQ ID NO: 1567), CCAguugagu (SEQ ID NO: 1568), CCCguaagau (SEQ ID NO: 1569), CCCguauguc (SEQ ID NO: 1570), CCCguauguu (SEQ ID NO: 1571), CCCguccugc (SEQ ID NO: 1572), CCCgugagug (SEQ ID NO: 1573), CCGguuaaga (SEQ ID NO: 1574), CCGguaagau (SEQ ID NO: 1575), CCGguaagcc (SEQ ID NO: 1576), CCGguaagga (SEQ ID NO: 1577), CCGguaaggc (SEQ ID NO: 1578), CCGguuaugg (SEQ ID NO: 1579), CCGguacagu (SEQ ID NO: 1580), CCGguacuga (SEQ ID NO: 1581), CCGguauucc (SEQ ID NO: 1582), CCGgucagug (SEQ ID NO: 1583), CCGgugaaaa (SEQ ID NO: 1584), CCGgugagaa (SEQ ID NO: 1585), CCGgugaggg (SEQ ID NO: 1586), CCGgugagug (SEQ ID NO: 1587), CCGgugaguu (SEQ ID NO: 1588), CCGgugcgg (SEQ ID NO: 1589), CCGgugggcg (SEQ ID NO: 1590), CCGguugguc (SEQ ID NO: 1591), CCUguaaaug (SEQ ID NO: 1592), CCUguaaaau (SEQ ID NO: 1593), CCUguaagaa (SEQ ID NO: 1594), CCUguaagac (SEQ ID NO: 1595), CCUguaagag (SEQ ID NO: 1596), CCUguaagca (SEQ ID NO: 1597), CCUguaagcg (SEQ ID NO: 1598), CCUguaagga (SEQ ID NO: 1599), CCUguaaguu (SEQ ID NO: 1600), CCUguaggua (SEQ ID NO: 1601), CCUguaggug (SEQ ID NO: 1602), CCUguaucuu (SEQ ID NO: 1603), CCUguauggu (SEQ ID NO: 1604), CCUguaugug (SEQ ID NO: 1605), CCUgugagaa (SEQ ID NO: 1606), CCUgugagca (SEQ ID NO: 1607), CCUgugaggg (SEQ ID NO: 1608), CCUgugaguc (SEQ ID NO: 1609), CCUgugagug (SEQ ID NO: 1610), CCUgugaguu (SEQ ID NO: 1611), CCUguggcuc (SEQ ID NO: 1612), CCUgugggua (SEQ ID NO: 1613), CCUgugugua (SEQ ID NO: 1614), CCUguuagaa (SEQ ID NO: 1615), CGAguaggg (SEQ ID NO: 1616), CGAguagggu (SEQ ID NO: 1617), CGAguagcug (SEQ ID NO: 1618),

CGAguaggug (SEQ ID NO: 1619), CGAguagguu (SEQ ID NO: 1620), CGAgugagca (SEQ ID NO: 1621), CGCguaagag (SEQ ID NO: 1622), CGGgcaggca (SEQ ID NO: 1623), CGGguaagcc (SEQ ID NO: 1624), CGGguaagcu (SEQ ID NO: 1625), CGGguaaguu (SEQ ID NO: 1626), CGGguaauuc (SEQ ID NO: 1627), CGGguaauuu (SEQ ID NO: 1628), CGGguacagu (SEQ ID NO: 1629), CGGguacggg (SEQ ID NO: 1630), CGGguaggag (SEQ ID NO: 1631), CGGguaggcc (SEQ ID NO: 1632), CGGguaggug (SEQ ID NO: 1633), CGGguauuuu (SEQ ID NO: 1634), CGGgucugag (SEQ ID NO: 1635), CGGgugaccg (SEQ ID NO: 1636), CGGgugacuc (SEQ ID NO: 1637), CGGgugagaa (SEQ ID NO: 1638), CGGgugaggg (SEQ ID NO: 1639), CGGgugaggu (SEQ ID NO: 1640), CGGgugagua (SEQ ID NO: 1641), CGGgugagug (SEQ ID NO: 1642), CGGgugaguu (SEQ ID NO: 1643), CGGgugauuu (SEQ ID NO: 1644), CGGgugccuu (SEQ ID NO: 1645), CGGgugggag (SEQ ID NO: 1646), CGGgugggug (SEQ ID NO: 1647), CGGguggguu (SEQ ID NO: 1648), CGGguguc (SEQ ID NO: 1649), CGGgugugug (SEQ ID NO: 1650), CGGguguguu (SEQ ID NO: 1651), CGGguucaag (SEQ ID NO: 1652), CGGguucaug (SEQ ID NO: 1653), CGGguuugcu (SEQ ID NO: 1654), CGUguagggu (SEQ ID NO: 1655), CGUguaugca (SEQ ID NO: 1656), CGUguaugua (SEQ ID NO: 1657), CGUgucugua (SEQ ID NO: 1658), CGUgugagug (SEQ ID NO: 1659), CGUguuuucu (SEQ ID NO: 1660), CUAguaaaug (SEQ ID NO: 1661), CUAguaagcg (SEQ ID NO: 1662), CUAguaagcu (SEQ ID NO: 1663), CUAguaagua (SEQ ID NO: 1664), CUAguaaguc (SEQ ID NO: 1665), CUAguaagug (SEQ ID NO: 1666), CUAguaaguu (SEQ ID NO: 1667), CUAguauuuu (SEQ ID NO: 1668), CUAguaggua (SEQ ID NO: 1669), CUAguagguu (SEQ ID NO: 1670), CUAguaugua (SEQ ID NO: 1671), CUAguauguu (SEQ ID NO: 1672), CUAguagagua (SEQ ID NO: 1673), CUCguaagca (SEQ ID NO: 1674), CUCguaagug (SEQ ID NO: 1675), CUCguaaguu (SEQ ID NO: 1676), CUCguaucug (SEQ ID NO: 1677), CUCgucugug (SEQ ID NO: 1678), CUCgugaaua (SEQ ID NO: 1679), CUCgugagua (SEQ ID NO: 1680), CUCgugauua (SEQ ID NO: 1681), CUGguaaaaa (SEQ ID NO: 1682), CUGguaaaaau (SEQ ID NO: 1683), CUGguaaacc (SEQ ID NO: 1684), CUGguaaacg (SEQ ID NO: 1685), CUGguaaagc (SEQ ID NO: 1686), CUGguaaaaua (SEQ ID NO: 1687), CUGguaaauc (SEQ ID NO: 1688), CUGguaaaug (SEQ ID NO: 1689), CUGguaaaau (SEQ ID NO: 1690), CUGguaacac (SEQ ID NO: 1691), CUGguaacag (SEQ ID NO: 1692), CUGguaaccc (SEQ ID NO: 1693), CUGguaaccg (SEQ ID NO: 1694), CUGguaacug (SEQ ID NO: 1695), CUGguaacuu (SEQ ID NO: 1696), CUGguaagaa (SEQ ID NO: 1697), CUGguaagag (SEQ ID NO: 1698),

CUGguaagau (SEQ ID NO: 1699), CUGguaagca (SEQ ID NO: 1700), CUGguaagcc (SEQ ID NO: 1701), CUGguaagcu (SEQ ID NO: 1702), CUGguaagga (SEQ ID NO: 1703), CUGguaaggc (SEQ ID NO: 1704), CUGguaaggg (SEQ ID NO: 1705), CUGguaaggu (SEQ ID NO: 1706), CUGguaagua (SEQ ID NO: 1707), CUGguaagug (SEQ ID NO: 1708), CUGguaaguu (SEQ ID NO: 1709), CUGguaauga (SEQ ID NO: 1710), CUGguaaugc (SEQ ID NO: 1711), CUGguaauuc (SEQ ID NO: 1712), CUGguaauuu (SEQ ID NO: 1713), CUGguacaac (SEQ ID NO: 1714), CUGguacaau (SEQ ID NO: 1715), CUGguacaga (SEQ ID NO: 1716), CUGguacaua (SEQ ID NO: 1717), CUGguacauu (SEQ ID NO: 1718), CUGguaccuu (SEQ ID NO: 1719), CUGguacguu (SEQ ID NO: 1720), CUGguacuaa (SEQ ID NO: 1721), CUGguacuug (SEQ ID NO: 1722), CUGguacuuu (SEQ ID NO: 1723), CUGguagaga (SEQ ID NO: 1724), CUGguagaua (SEQ ID NO: 1725), CUGguagcgu (SEQ ID NO: 1726), CUGguaggau (SEQ ID NO: 1727), CUGguaggca (SEQ ID NO: 1728), CUGguaggua (SEQ ID NO: 1729), CUGguagguc (SEQ ID NO: 1730), CUGguaggug (SEQ ID NO: 1731), CUGguaucaa (SEQ ID NO: 1732), CUGguaugau (SEQ ID NO: 1733), CUGguauggc (SEQ ID NO: 1734), CUGguauggu (SEQ ID NO: 1735), CUGguaugua (SEQ ID NO: 1736), CUGguaug (SEQ ID NO: 1737), CUGguauguu (SEQ ID NO: 1738), CUGguauuga (SEQ ID NO: 1739), CUGguauuuc (SEQ ID NO: 1740), CUGguauuuu (SEQ ID NO: 1741), CUGgucaaca (SEQ ID NO: 1742), CUGgucagag (SEQ ID NO: 1743), CUGguccegc (SEQ ID NO: 1744), CUGgucggua (SEQ ID NO: 1745), CUGgucuggg (SEQ ID NO: 1746), CUGgugaagu (SEQ ID NO: 1747), CUGgugaaua (SEQ ID NO: 1748), CUGgugaauu (SEQ ID NO: 1749), CUGgugacua (SEQ ID NO: 1750), CUGgugagaa (SEQ ID NO: 1751), CUGgugagac (SEQ ID NO: 1752), CUGgugagca (SEQ ID NO: 1753), CUGgugagcu (SEQ ID NO: 1754), CUGgugagga (SEQ ID NO: 1755), CUGgugaggc (SEQ ID NO: 1756), CUGgugaggg (SEQ ID NO: 1757), CUGgugaggu (SEQ ID NO: 1758), CUGgugagua (SEQ ID NO: 1759), CUGgugaguc (SEQ ID NO: 1760), CUGgugagug (SEQ ID NO: 1761), CUGgugaguu (SEQ ID NO: 1762), CUGgugauua (SEQ ID NO: 1763), CUGgugauuu (SEQ ID NO: 1764), CUGgugcaga (SEQ ID NO: 1765), CUGgugcgcu (SEQ ID NO: 1766), CUGgugcgug (SEQ ID NO: 1767), CUGgugcuga (SEQ ID NO: 1768), CUGgugggag (SEQ ID NO: 1769), CUGgugggga (SEQ ID NO: 1770), CUGgugggua (SEQ ID NO: 1771), CUGguggguc (SEQ ID NO: 1772), CUGgugggug (SEQ ID NO: 1773), CUGguggguu (SEQ ID NO: 1774), CUGgugugaa (SEQ ID NO: 1775), CUGgugca (SEQ ID NO: 1776), CUGgugcu (SEQ ID NO: 1777), CUGguggu (SEQ ID NO: 1778), CUGgugug

(SEQ ID NO: 1779), CUGguguu (SEQ ID NO: 1780), CUGguuagcu (SEQ ID NO: 1781), CUGguuagug (SEQ ID NO: 1782), CUGguucgug (SEQ ID NO: 1783), CUGguuggcu (SEQ ID NO: 1784), CUGguuguu (SEQ ID NO: 1785), CUGguuugua (SEQ ID NO: 1786), CUGguuuguc (SEQ ID NO: 1787), CUGguuugug (SEQ ID NO: 1788), CUUguaaaug (SEQ ID NO: 1789), CUUguaagcu (SEQ ID NO: 1790), CUUguaagga (SEQ ID NO: 1791), CUUguaaggc (SEQ ID NO: 1792), CUUguaagua (SEQ ID NO: 1793), CUUguaagug (SEQ ID NO: 1794), CUUguaaguu (SEQ ID NO: 1795), CUUguacguc (SEQ ID NO: 1796), CUUguacgug (SEQ ID NO: 1797), CUUguaggua (SEQ ID NO: 1798), CUUguagugc (SEQ ID NO: 1799), CUUguauagg (SEQ ID NO: 1800), CUUgucagua (SEQ ID NO: 1801), CUUgugagua (SEQ ID NO: 1802), CUUgugaguc (SEQ ID NO: 1803), CUUgugaguu (SEQ ID NO: 1804), CUUguggguu (SEQ ID NO: 1805), CUUgugugua (SEQ ID NO: 1806), CUUguuagug (SEQ ID NO: 1807), CUUguuugag (SEQ ID NO: 1808), GAAGuaaaac (SEQ ID NO: 1809), GAAGuaaagc (SEQ ID NO: 1810), GAAGuaaagu (SEQ ID NO: 1811), GAAGuaaaaua (SEQ ID NO: 1812), GAAGuaaaauu (SEQ ID NO: 1813), GAAGuaagaa (SEQ ID NO: 1814), GAAGuaagcc (SEQ ID NO: 1815), GAAGuaagcu (SEQ ID NO: 1816), GAAGuaagga (SEQ ID NO: 1817), GAAGuaagua (SEQ ID NO: 1818), GAAGuaagug (SEQ ID NO: 1819), GAAGuaaguu (SEQ ID NO: 1820), GAAGuaauau (SEQ ID NO: 1821), GAAGuaaugc (SEQ ID NO: 1822), GAAGuaauua (SEQ ID NO: 1823), GAAGuaauuu (SEQ ID NO: 1824), GAAGuaccu (SEQ ID NO: 1825), GAAGuacgua (SEQ ID NO: 1826), GAAGuacguc (SEQ ID NO: 1827), GAAGuaggca (SEQ ID NO: 1828), GAAGuagguc (SEQ ID NO: 1829), GAAGuaauaaa (SEQ ID NO: 1830), GAAGuaugcu (SEQ ID NO: 1831), GAAGuaugug (SEQ ID NO: 1832), GAAGuauguu (SEQ ID NO: 1833), GAAGuaauaa (SEQ ID NO: 1834), GAAGuacagug (SEQ ID NO: 1835), GAAGugagag (SEQ ID NO: 1836), GAAGugagcg (SEQ ID NO: 1837), GAAGugaggu (SEQ ID NO: 1838), GAAGugaguc (SEQ ID NO: 1839), GAAGugagug (SEQ ID NO: 1840), GAAGugaguu (SEQ ID NO: 1841), GAAGugauaa (SEQ ID NO: 1842), GAAGugauuc (SEQ ID NO: 1843), GAAGugcgug (SEQ ID NO: 1844), GAAGuguggg (SEQ ID NO: 1845), GAAGuguguc (SEQ ID NO: 1846), GAAGuuggug (SEQ ID NO: 1847), GACguaaagu (SEQ ID NO: 1848), GACguaagcu (SEQ ID NO: 1849), GACguaagua (SEQ ID NO: 1850), GACguaaugg (SEQ ID NO: 1851), GACguaugcc (SEQ ID NO: 1852), GACguauguu (SEQ ID NO: 1853), GACgugagcc (SEQ ID NO: 1854), GACgugagug (SEQ ID NO: 1855), GAGgcaaaug (SEQ ID NO: 1856), GAGgcaagag (SEQ ID NO: 1857), GAGgcaagua (SEQ ID NO: 1858), GAGgcaagug (SEQ

ID NO: 1859), GAGgcaaguu (SEQ ID NO: 1860), GAGgcacgag (SEQ ID NO: 1861),
 GAGgcaggga (SEQ ID NO: 1862), GAGgcaugug (SEQ ID NO: 1863), GAGgcgaagg (SEQ
 ID NO: 1864), GAGguaaaaa (SEQ ID NO: 1865), GAGguaaaac (SEQ ID NO: 1866),
 GAGguaaaaag (SEQ ID NO: 1867), GAGguaaaaau (SEQ ID NO: 1868), GAGguaaaacc (SEQ ID
 NO: 1869), GAGguaaaga (SEQ ID NO: 1870), GAGguaaagc (SEQ ID NO: 1871),
 GAGguaaagu (SEQ ID NO: 1872), GAGguaaaaua (SEQ ID NO: 1873), GAGguaaauc (SEQ
 ID NO: 1874), GAGguaaaug (SEQ ID NO: 1875), GAGguaaaauu (SEQ ID NO: 1876),
 GAGguaacaa (SEQ ID NO: 1877), GAGguaacag (SEQ ID NO: 1878), GAGguaacca (SEQ ID
 NO: 1879), GAGguaaccu (SEQ ID NO: 1880), GAGguaacuu (SEQ ID NO: 1881),
 GAGguaagaa (SEQ ID NO: 1882), GAGguaagag (SEQ ID NO: 1883), GAGguaagau (SEQ
 ID NO: 1884), GAGguaagca (SEQ ID NO: 1885), GAGguaagcc (SEQ ID NO: 1886),
 GAGguaagcg (SEQ ID NO: 1887), GAGguaagcu (SEQ ID NO: 1888), GAGguaagga (SEQ
 ID NO: 1889), GAGguaaggc (SEQ ID NO: 1890), GAGguaaggg (SEQ ID NO: 1891),
 GAGguaaggu (SEQ ID NO: 1892), GAGguaagua (SEQ ID NO: 1893), GAGguaaguc (SEQ
 ID NO: 1894), GAGguaauaa (SEQ ID NO: 1895), GAGguaauac (SEQ ID NO: 1896),
 GAGguaauau (SEQ ID NO: 1897), GAGguaauca (SEQ ID NO: 1898), GAGguaau cu (SEQ
 ID NO: 1899), GAGguaau gg (SEQ ID NO: 1900), GAGguaau gu (SEQ ID NO: 1901),
 GAGguaau ug (SEQ ID NO: 1902), GAGguaauuu (SEQ ID NO: 1903), GAGguacaaa (SEQ
 ID NO: 1904), GAGguacaaac (SEQ ID NO: 1905), GAGguacaga (SEQ ID NO: 1906),
 GAGguacagc (SEQ ID NO: 1907), GAGguacagu (SEQ ID NO: 1908), GAGguacaua (SEQ
 ID NO: 1909), GAGguacauu (SEQ ID NO: 1910), GAGguaccag (SEQ ID NO: 1911),
 GAGguaccga (SEQ ID NO: 1912), GAGguaccug (SEQ ID NO: 1913), GAGguaccuu (SEQ
 ID NO: 1914), GAGguacuag (SEQ ID NO: 1915), GAGguacuau (SEQ ID NO: 1916),
 GAGguacucc (SEQ ID NO: 1917), GAGguacugc (SEQ ID NO: 1918), GAGguacugg (SEQ
 ID NO: 1919), GAGguacugu (SEQ ID NO: 1920), GAGguacuug (SEQ ID NO: 1921),
 GAGguacuuu (SEQ ID NO: 1922), GAGguagaag (SEQ ID NO: 1923), GAGguagaga (SEQ
 ID NO: 1924), GAGguagagg (SEQ ID NO: 1925), GAGguagagu (SEQ ID NO: 1926),
 GAGguagauc (SEQ ID NO: 1927), GAGguagcua (SEQ ID NO: 1928), GAGguagcug (SEQ
 ID NO: 1929), GAGguaggaa (SEQ ID NO: 1930), GAGguaggag (SEQ ID NO: 1931),
 GAGguaggca (SEQ ID NO: 1932), GAGguaggcu (SEQ ID NO: 1933), GAGguaggga (SEQ
 ID NO: 1934), GAGguagggc (SEQ ID NO: 1935), GAGguagggg (SEQ ID NO: 1936),
 GAGguaggua (SEQ ID NO: 1937), GAGguaggug (SEQ ID NO: 1938), GAGguagguu (SEQ

ID NO: 1939), GAGguaguuaa (SEQ ID NO: 1940), GAGguaguag (SEQ ID NO: 1941),
 GAGguaguau (SEQ ID NO: 1942), GAGguagucu (SEQ ID NO: 1943), GAGguagugc (SEQ
 ID NO: 1944), GAGguagugg (SEQ ID NO: 1945), GAGguaguua (SEQ ID NO: 1946),
 GAGguaguug (SEQ ID NO: 1947), GAGguauaag (SEQ ID NO: 1948), GAGguauacu (SEQ
 ID NO: 1949), GAGguauagc (SEQ ID NO: 1950), GAGguauaug (SEQ ID NO: 1951),
 GAGguauauu (SEQ ID NO: 1952), GAGguaucau (SEQ ID NO: 1953), GAGguaucug (SEQ
 ID NO: 1954), GAGguaucuu (SEQ ID NO: 1955), GAGguaugaa (SEQ ID NO: 1956),
 GAGguaugac (SEQ ID NO: 1957), GAGguaugag (SEQ ID NO: 1958), GAGguaugcc (SEQ
 ID NO: 1959), GAGguaugcg (SEQ ID NO: 1960), GAGguaugcu (SEQ ID NO: 1961),
 GAGguaugga (SEQ ID NO: 1962), GAGguauggg (SEQ ID NO: 1963), GAGguauggu (SEQ
 ID NO: 1964), GAGguaugua (SEQ ID NO: 1965), GAGguauguc (SEQ ID NO: 1966),
 GAGguaugug (SEQ ID NO: 1967), GAGguauguu (SEQ ID NO: 1968), GAGguauucc (SEQ
 ID NO: 1969), GAGguauuga (SEQ ID NO: 1970), GAGguauugu (SEQ ID NO: 1971),
 GAGguauuuu (SEQ ID NO: 1972), GAGguauuuc (SEQ ID NO: 1973), GAGguauuug (SEQ
 ID NO: 1974), GAGguauuuu (SEQ ID NO: 1975), GAGgucaaca (SEQ ID NO: 1976),
 GAGgucaagg (SEQ ID NO: 1977), GAGgucaaug (SEQ ID NO: 1978), GAGgucacug (SEQ
 ID NO: 1979), GAGgucagaa (SEQ ID NO: 1980), GAGgucagag (SEQ ID NO: 1981),
 GAGgucagcu (SEQ ID NO: 1982), GAGgucagga (SEQ ID NO: 1983), GAGgucaggc (SEQ
 ID NO: 1984), GAGgucaggg (SEQ ID NO: 1985), GAGgucaggu (SEQ ID NO: 1986),
 GAGgucagua (SEQ ID NO: 1987), GAGgucauau (SEQ ID NO: 1988), GAGgucaugu (SEQ
 ID NO: 1989), GAGgucauuu (SEQ ID NO: 1990), GAGguccaua (SEQ ID NO: 1991),
 GAGguccauc (SEQ ID NO: 1992), GAGguccggg (SEQ ID NO: 1993), GAGguccggu (SEQ
 ID NO: 1994), GAGguccuug (SEQ ID NO: 1995), GAGguccgggg (SEQ ID NO: 1996),
 GAGgucucgu (SEQ ID NO: 1997), GAGgucugag (SEQ ID NO: 1998), GAGgucuggu (SEQ
 ID NO: 1999), GAGgucuguc (SEQ ID NO: 2000), GAGgucuguu (SEQ ID NO: 2001),
 GAGgucuuuu (SEQ ID NO: 2002), GAGgugaaaa (SEQ ID NO: 2003), GAGgugaaa (SEQ
 ID NO: 2004), GAGgugaaca (SEQ ID NO: 2005), GAGgugaagg (SEQ ID NO: 2006),
 GAGgugaaua (SEQ ID NO: 2007), GAGgugaauu (SEQ ID NO: 2008), GAGgugacau (SEQ
 ID NO: 2009), GAGgugacca (SEQ ID NO: 2010), GAGgugaccu (SEQ ID NO: 2011),
 GAGgugacua (SEQ ID NO: 2012), GAGgugacuu (SEQ ID NO: 2013), GAGgugagaa (SEQ
 ID NO: 2014), GAGgugagac (SEQ ID NO: 2015), GAGgugagag (SEQ ID NO: 2016),
 GAGgugagau (SEQ ID NO: 2017), GAGgugagca (SEQ ID NO: 2018), GAGgugagcc (SEQ

ID NO: 2019), GAGgugagcg (SEQ ID NO: 2020), GAGgugagcu (SEQ ID NO: 2021),
 GAGgugagga (SEQ ID NO: 2022), GAGgugaggc (SEQ ID NO: 2023), GAGgugaggg (SEQ
 ID NO: 2024), GAGgugagua (SEQ ID NO: 2025), GAGgugagug (SEQ ID NO: 2026),
 GAGgugaguu (SEQ ID NO: 2027), GAGgugauau (SEQ ID NO: 2028), GAGgugaucc (SEQ
 ID NO: 2029), GAGgugaucu (SEQ ID NO: 2030), GAGgugauga (SEQ ID NO: 2031),
 GAGgugaugg (SEQ ID NO: 2032), GAGgugaugu (SEQ ID NO: 2033), GAGgugauuc (SEQ
 ID NO: 2034), GAGgugcaca (SEQ ID NO: 2035), GAGgugcaga (SEQ ID NO: 2036),
 GAGgugcagc (SEQ ID NO: 2037), GAGgugcagg (SEQ ID NO: 2038), GAGgugccag (SEQ
 ID NO: 2039), GAGgugccca (SEQ ID NO: 2040), GAGgugccuu (SEQ ID NO: 2041),
 GAGgugcggg (SEQ ID NO: 2042), GAGgugcgug (SEQ ID NO: 2043), GAGgugcucc (SEQ
 ID NO: 2044), GAGgugcugg (SEQ ID NO: 2045), GAGgugcuua (SEQ ID NO: 2046),
 GAGgugcuug (SEQ ID NO: 2047), GAGguggaaa (SEQ ID NO: 2048), GAGguggaau (SEQ
 ID NO: 2049), GAGguggacc (SEQ ID NO: 2050), GAGguggacg (SEQ ID NO: 2051),
 GAGguggagg (SEQ ID NO: 2052), GAGguggcug (SEQ ID NO: 2053), GAGgugggaa (SEQ
 ID NO: 2054), GAGgugggag (SEQ ID NO: 2055), GAGgugggau (SEQ ID NO: 2056),
 GAGguggggca (SEQ ID NO: 2057), GAGguggggcg (SEQ ID NO: 2058), GAGguggggcu (SEQ
 ID NO: 2059), GAGguggggga (SEQ ID NO: 2060), GAGgugggggc (SEQ ID NO: 2061),
 GAGgugggggg (SEQ ID NO: 2062), GAGguggggua (SEQ ID NO: 2063), GAGgugggguc (SEQ
 ID NO: 2064), GAGguggggug (SEQ ID NO: 2065), GAGgugggguu (SEQ ID NO: 2066),
 GAGguggguau (SEQ ID NO: 2067), GAGguggguuc (SEQ ID NO: 2068), GAGgugucau (SEQ
 ID NO: 2069), GAGgugugag (SEQ ID NO: 2070), GAGgugugau (SEQ ID NO: 2071),
 GAGgugugca (SEQ ID NO: 2072), GAGgugugcu (SEQ ID NO: 2073), GAGgugga (SEQ ID
 NO: 2074), GAGguguggg (SEQ ID NO: 2075), GAGguguggu (SEQ ID NO: 2076),
 GAGgugugua (SEQ ID NO: 2077), GAGgugugug (SEQ ID NO: 2078), GAGguuaau (SEQ
 ID NO: 2079), GAGguuaaga (SEQ ID NO: 2080), GAGguuaaua (SEQ ID NO: 2081),
 GAGguuaccg (SEQ ID NO: 2082), GAGguuagaa (SEQ ID NO: 2083), GAGguuagac (SEQ
 ID NO: 2084), GAGguuagag (SEQ ID NO: 2085), GAGguuaggu (SEQ ID NO: 2086),
 GAGguuagua (SEQ ID NO: 2087), GAGguuaguc (SEQ ID NO: 2088), GAGguuagug (SEQ
 ID NO: 2089), GAGguuaguu (SEQ ID NO: 2090), GAGguuaugu (SEQ ID NO: 2091),
 GAGguuauuc (SEQ ID NO: 2092), GAGguucaaa (SEQ ID NO: 2093), GAGguucaua (SEQ
 ID NO: 2094), GAGguucuga (SEQ ID NO: 2095), GAGguugaag (SEQ ID NO: 2096),
 GAGguugcag (SEQ ID NO: 2097), GAGguugcug (SEQ ID NO: 2098), GAGguuggaa (SEQ

ID NO: 2099), GAGguuggag (SEQ ID NO: 2100), GAGguuggau (SEQ ID NO: 2101),
 GAGguuggua (SEQ ID NO: 2102), GAGguugguc (SEQ ID NO: 2103), GAGguugguu (SEQ
 ID NO: 2104), GAGguuguag (SEQ ID NO: 2105), GAGguuucug (SEQ ID NO: 2106),
 GAGguuugag (SEQ ID NO: 2107), GAGguuugga (SEQ ID NO: 2108), GAGguuuggg (SEQ
 ID NO: 2109), GAGguuugua (SEQ ID NO: 2110), GAGguuuguu (SEQ ID NO: 2111),
 GAGguuuuca (SEQ ID NO: 2112), GAGguuuuga (SEQ ID NO: 2113), GAGguuuugg (SEQ
 ID NO: 2114), GAGguuuua (SEQ ID NO: 2115), GAGguuuuc (SEQ ID NO: 2116),
 GAUguaaaau (SEQ ID NO: 2117), GAUguaagca (SEQ ID NO: 2118), GAUguaagcc (SEQ ID
 NO: 2119), GAUguaaggu (SEQ ID NO: 2120), GAUguaagua (SEQ ID NO: 2121),
 GAUguaagug (SEQ ID NO: 2122), GAUguaaguu (SEQ ID NO: 2123), GAUguacauc (SEQ
 ID NO: 2124), GAUguaggua (SEQ ID NO: 2125), GAUguauggc (SEQ ID NO: 2126),
 GAUguaugua (SEQ ID NO: 2127), GAUguauguu (SEQ ID NO: 2128), GAUgucagug (SEQ
 ID NO: 2129), GAUgugagag (SEQ ID NO: 2130), GAUgugagcc (SEQ ID NO: 2131),
 GAUgugagcu (SEQ ID NO: 2132), GAUgugagga (SEQ ID NO: 2133), GAUgugaguc (SEQ
 ID NO: 2134), GAUgugagug (SEQ ID NO: 2135), GAUgugaguu (SEQ ID NO: 2136),
 GAUgugggua (SEQ ID NO: 2137), GAUgugggug (SEQ ID NO: 2138), GAUguguguu (SEQ
 ID NO: 2139), GAUguuagcu (SEQ ID NO: 2140), GAUguucagu (SEQ ID NO: 2141),
 GAUguucgug (SEQ ID NO: 2142), GAUguuuguu (SEQ ID NO: 2143), GCAguaaagg (SEQ
 ID NO: 2144), GCAguaagaa (SEQ ID NO: 2145), GCAguaagga (SEQ ID NO: 2146),
 GCAguaagua (SEQ ID NO: 2147), GCAguaaguc (SEQ ID NO: 2148), GCAguaaguu (SEQ
 ID NO: 2149), GCAguagaug (SEQ ID NO: 2150), GCAguaggua (SEQ ID NO: 2151),
 GCAguaug (SEQ ID NO: 2152), GCAguauguu (SEQ ID NO: 2153), GCAgucagua (SEQ ID
 NO: 2154), GCAgucagug (SEQ ID NO: 2155), GCAguccggu (SEQ ID NO: 2156),
 GCAgugacuu (SEQ ID NO: 2157), GCAgugagcc (SEQ ID NO: 2158), GCAgugagcg (SEQ
 ID NO: 2159), GCAgugagcu (SEQ ID NO: 2160), GCAgugagua (SEQ ID NO: 2161),
 GCAgugagug (SEQ ID NO: 2162), GCAgugaguu (SEQ ID NO: 2163), GCAgugggua (SEQ
 ID NO: 2164), GCAguuaagu (SEQ ID NO: 2165), GCAguuaggu (SEQ ID NO: 2166),
 GCCguaaguc (SEQ ID NO: 2167), GCCgugagua (SEQ ID NO: 2168), GCGguaaagc (SEQ ID
 NO: 2169), GCGguaaaau (SEQ ID NO: 2170), GCGguaagcu (SEQ ID NO: 2171),
 GCGguaaggg (SEQ ID NO: 2172), GCGguaagug (SEQ ID NO: 2173), GCGguauuca (SEQ
 ID NO: 2174), GCGguacgua (SEQ ID NO: 2175), GCGguacuug (SEQ ID NO: 2176),
 GCGguagggu (SEQ ID NO: 2177), GCGguagugu (SEQ ID NO: 2178), GCGgugagca (SEQ

ID NO: 2179), GCGgugagcu (SEQ ID NO: 2180), GCGgugaguu (SEQ ID NO: 2181),
 GCGguggcuc (SEQ ID NO: 2182), GCGgugugca (SEQ ID NO: 2183), GCGguguguu (SEQ
 ID NO: 2184), GCGguaaagu (SEQ ID NO: 2185), GCGguuugca (SEQ ID NO: 2186),
 GCUgcuguaa (SEQ ID NO: 2187), GCUguaaaua (SEQ ID NO: 2188), GCUguaagac (SEQ ID
 NO: 2189), GCUguaagag (SEQ ID NO: 2190), GCUguaagca (SEQ ID NO: 2191),
 GCUguaagga (SEQ ID NO: 2192), GCUguaagua (SEQ ID NO: 2193), GCUguaaguc (SEQ ID
 NO: 2194), GCUguaagug (SEQ ID NO: 2195), GCUguaaguu (SEQ ID NO: 2196),
 GCUguaggug (SEQ ID NO: 2197), GCUguauggu (SEQ ID NO: 2198), GCUgucagug (SEQ
 ID NO: 2199), GCUguccuug (SEQ ID NO: 2200), GCUgugagaa (SEQ ID NO: 2201),
 GCUgugagcc (SEQ ID NO: 2202), GCUgugagga (SEQ ID NO: 2203), GCUgugagua (SEQ
 ID NO: 2204), GCUgugaguc (SEQ ID NO: 2205), GCUgugagug (SEQ ID NO: 2206),
 GCUgugaguu (SEQ ID NO: 2207), GCUguggguu (SEQ ID NO: 2208), GGAguaagag (SEQ
 ID NO: 2209), GGAguaagca (SEQ ID NO: 2210), GGAguaagcc (SEQ ID NO: 2211),
 GGAguaagcu (SEQ ID NO: 2212), GGAguaagga (SEQ ID NO: 2213), GGAguaagug (SEQ
 ID NO: 2214), GGAguaaguu (SEQ ID NO: 2215), GGAguaauuu (SEQ ID NO: 2216),
 GGAguaugu (SEQ ID NO: 2217), GGAguaggaa (SEQ ID NO: 2218), GGAguaggua (SEQ
 ID NO: 2219), GGAguagguu (SEQ ID NO: 2220), GGAguaguau (SEQ ID NO: 2221),
 GGAguaugac (SEQ ID NO: 2222), GGAguauggu (SEQ ID NO: 2223), GGAgucaagu (SEQ
 ID NO: 2224), GGAgugaggg (SEQ ID NO: 2225), GGAgugagua (SEQ ID NO: 2226),
 GGAgugaguc (SEQ ID NO: 2227), GGAgugagug (SEQ ID NO: 2228), GGAgugaguu (SEQ
 ID NO: 2229), GGAgugcuuu (SEQ ID NO: 2230), GGAgugggca (SEQ ID NO: 2231),
 GGAgugggug (SEQ ID NO: 2232), GGAguaaagg (SEQ ID NO: 2233), GGAguugaga (SEQ
 ID NO: 2234), GGCguaagcc (SEQ ID NO: 2235), GGCguaaggua (SEQ ID NO: 2236),
 GGCguaaggug (SEQ ID NO: 2237), GGCgugagcc (SEQ ID NO: 2238), GGCgugaguc (SEQ
 ID NO: 2239), GGGguaaaca (SEQ ID NO: 2240), GGGguaaacc (SEQ ID NO: 2241),
 GGGguaaacu (SEQ ID NO: 2242), GGGguaagaa (SEQ ID NO: 2243), GGGguaagag (SEQ
 ID NO: 2244), GGGguaagau (SEQ ID NO: 2245), GGGguaagca (SEQ ID NO: 2246),
 GGGguaagcc (SEQ ID NO: 2247), GGGguaagcu (SEQ ID NO: 2248), GGGguaagga (SEQ
 ID NO: 2249), GGGguaaggg (SEQ ID NO: 2250), GGGguaagua (SEQ ID NO: 2251),
 GGGguaagug (SEQ ID NO: 2252), GGGguaaguu (SEQ ID NO: 2253), GGGguagaca (SEQ
 ID NO: 2254), GGGguaggag (SEQ ID NO: 2255), GGGguaggcc (SEQ ID NO: 2256),
 GGGguaggga (SEQ ID NO: 2257), GGGguaggua (SEQ ID NO: 2258), GGGguaggug (SEQ

ID NO: 2259), GGGguagguu (SEQ ID NO: 2260), GGGguagugc (SEQ ID NO: 2261),
 GGGguaucug (SEQ ID NO: 2262), GGGguaugac (SEQ ID NO: 2263), GGGguaugga (SEQ
 ID NO: 2264), GGGguaugua (SEQ ID NO: 2265), GGGguauguc (SEQ ID NO: 2266),
 GGGguaug (SEQ ID NO: 2267), GGGguauguu (SEQ ID NO: 2268), GGGgucagua (SEQ ID
 NO: 2269), GGGguccgug (SEQ ID NO: 2270), GGGgucggag (SEQ ID NO: 2271),
 GGGgucugug (SEQ ID NO: 2272), GGGgugaaca (SEQ ID NO: 2273), GGGgugaaga (SEQ
 ID NO: 2274), GGGgugagaa (SEQ ID NO: 2275), GGGgugagau (SEQ ID NO: 2276),
 GGGgugagcc (SEQ ID NO: 2277), GGGgugagcg (SEQ ID NO: 2278), GGGgugagcu (SEQ
 ID NO: 2279), GGGgugagga (SEQ ID NO: 2280), GGGgugaggc (SEQ ID NO: 2281),
 GGGgugaggg (SEQ ID NO: 2282), GGGgugaguc (SEQ ID NO: 2283), GGGgugagug (SEQ
 ID NO: 2284), GGGgugaguu (SEQ ID NO: 2285), GGGgugcgua (SEQ ID NO: 2286),
 GGGgugggggu (SEQ ID NO: 2287), GGGgugggua (SEQ ID NO: 2288), GGGgugggug (SEQ
 ID NO: 2289), GGGguggguu (SEQ ID NO: 2290), GGGgugcg (SEQ ID NO: 2291),
 GGGgugua (SEQ ID NO: 2292), GGGguguc (SEQ ID NO: 2293), GGGgugugug (SEQ ID
 NO: 2294), GGGguuacag (SEQ ID NO: 2295), GGGguuggac (SEQ ID NO: 2296),
 GGGguuggga (SEQ ID NO: 2297), GGGguuugcc (SEQ ID NO: 2298), GGGguuugua (SEQ
 ID NO: 2299), GGUguaagaa (SEQ ID NO: 2300), GGUguaagau (SEQ ID NO: 2301),
 GGUguaagca (SEQ ID NO: 2302), GGUguaagcc (SEQ ID NO: 2303), GGUguaagcg (SEQ
 ID NO: 2304), GGUguaaguc (SEQ ID NO: 2305), GGUguaagug (SEQ ID NO: 2306),
 GGUguagguc (SEQ ID NO: 2307), GGUguaggug (SEQ ID NO: 2308), GGUguagguu (SEQ
 ID NO: 2309), GGUguccgua (SEQ ID NO: 2310), GGUgugagag (SEQ ID NO: 2311),
 GGUgugagcc (SEQ ID NO: 2312), GGUgugagcu (SEQ ID NO: 2313), GGUgugagua (SEQ
 ID NO: 2314), GGUgugaguc (SEQ ID NO: 2315), GGUgugcuuc (SEQ ID NO: 2316),
 GGUguggcug (SEQ ID NO: 2317), GGUgugguga (SEQ ID NO: 2318), GGUgugucug (SEQ
 ID NO: 2319), GGUguugaaa (SEQ ID NO: 2320), GGUguugcug (SEQ ID NO: 2321),
 GUAguaagau (SEQ ID NO: 2322), GUAguaagua (SEQ ID NO: 2323), GUAguaagug (SEQ
 ID NO: 2324), GUAguagcuu (SEQ ID NO: 2325), GUAguaggua (SEQ ID NO: 2326),
 GUAgucagua (SEQ ID NO: 2327), GUAgugagua (SEQ ID NO: 2328), GUAguggugg (SEQ
 ID NO: 2329), GUAguaagu (SEQ ID NO: 2330), GUAguucug (SEQ ID NO: 2331),
 GUCguaagug (SEQ ID NO: 2332), GUCgugagug (SEQ ID NO: 2333), GUCgugaguu (SEQ
 ID NO: 2334), GUGgcaagua (SEQ ID NO: 2335), GUGgcuugua (SEQ ID NO: 2336),
 GUGguaaaa (SEQ ID NO: 2337), GUGguaaaga (SEQ ID NO: 2338), GUGguaaaau (SEQ

ID NO: 2339), GUGguaacau (SEQ ID NO: 2340), GUGguaacua (SEQ ID NO: 2341),
 GUGguaagaa (SEQ ID NO: 2342), GUGguaagac (SEQ ID NO: 2343), GUGguaagag (SEQ
 ID NO: 2344), GUGguaagau (SEQ ID NO: 2345), GUGguaagca (SEQ ID NO: 2346),
 GUGguaagcg (SEQ ID NO: 2347), GUGguaagcu (SEQ ID NO: 2348), GUGguaagga (SEQ
 ID NO: 2349), GUGguaaggc (SEQ ID NO: 2350), GUGguaagua (SEQ ID NO: 2351),
 GUGguaaguc (SEQ ID NO: 2352), GUGguaagug (SEQ ID NO: 2353), GUGguaaguu (SEQ
 ID NO: 2354), GUGguaauga (SEQ ID NO: 2355), GUGguaauuc (SEQ ID NO: 2356),
 GUGguaauuu (SEQ ID NO: 2357), GUGguacaug (SEQ ID NO: 2358), GUGguacgau (SEQ
 ID NO: 2359), GUGguacuau (SEQ ID NO: 2360), GUGguacuug (SEQ ID NO: 2361),
 GUGguagaua (SEQ ID NO: 2362), GUGguagcgc (SEQ ID NO: 2363), GUGguaggga (SEQ
 ID NO: 2364), GUGguagguc (SEQ ID NO: 2365), GUGguaggug (SEQ ID NO: 2366),
 GUGguagguu (SEQ ID NO: 2367), GUGguauaaa (SEQ ID NO: 2368), GUGguaucuc (SEQ
 ID NO: 2369), GUGguaugaa (SEQ ID NO: 2370), GUGguaugau (SEQ ID NO: 2371),
 GUGguaugca (SEQ ID NO: 2372), GUGguaugua (SEQ ID NO: 2373), GUGguauguu (SEQ
 ID NO: 2374), GUGguccgug (SEQ ID NO: 2375), GUGgucuggc (SEQ ID NO: 2376),
 GUGgugaaac (SEQ ID NO: 2377), GUGgugagaa (SEQ ID NO: 2378), GUGgugagau (SEQ
 ID NO: 2379), GUGgugagca (SEQ ID NO: 2380), GUGgugagcu (SEQ ID NO: 2381),
 GUGgugagga (SEQ ID NO: 2382), GUGgugaggc (SEQ ID NO: 2383), GUGgugagug (SEQ
 ID NO: 2384), GUGgugaguu (SEQ ID NO: 2385), GUGgugauua (SEQ ID NO: 2386),
 GUGgugauuc (SEQ ID NO: 2387), GUGgugcgau (SEQ ID NO: 2388), GUGgugcuua (SEQ
 ID NO: 2389), GUGgugggaa (SEQ ID NO: 2390), GUGgugggua (SEQ ID NO: 2391),
 GUGguggguc (SEQ ID NO: 2392), GUGguguccg (SEQ ID NO: 2393), GUGguuagca (SEQ
 ID NO: 2394), GUGguuaggu (SEQ ID NO: 2395), GUGguuagug (SEQ ID NO: 2396),
 GUGguuuugca (SEQ ID NO: 2397), GUGguuuugua (SEQ ID NO: 2398), GUUguaaggu (SEQ
 ID NO: 2399), GUUguaagua (SEQ ID NO: 2400), GUUguaaguc (SEQ ID NO: 2401),
 GUUguaaguu (SEQ ID NO: 2402), GUUguaccac (SEQ ID NO: 2403), GUUguagegu (SEQ
 ID NO: 2404), GUUguaugug (SEQ ID NO: 2405), GUUguauguu (SEQ ID NO: 2406),
 GUUgucug (SEQ ID NO: 2407), GUUgugagcu (SEQ ID NO: 2408), GUUgugagug (SEQ ID
 NO: 2409), GUUgugaguu (SEQ ID NO: 2410), GUUgugggua (SEQ ID NO: 2411),
 GUUguggguu (SEQ ID NO: 2412), UAAguaaaug (SEQ ID NO: 2413), UAAguaacua (SEQ
 ID NO: 2414), UAAguaagaa (SEQ ID NO: 2415), UAAguaagag (SEQ ID NO: 2416),
 UAAguaagau (SEQ ID NO: 2417), UAAguaagca (SEQ ID NO: 2418), UAAguaagcu (SEQ

ID NO: 2419), UAAguaagga (SEQ ID NO: 2420), UAAguaaggu (SEQ ID NO: 2421),
 UAAguaagua (SEQ ID NO: 2422), UAAguaaguc (SEQ ID NO: 2423), UAAguaagug (SEQ
 ID NO: 2424), UAAguaaguu (SEQ ID NO: 2425), UAAguaauaa (SEQ ID NO: 2426),
 UAAguacuag (SEQ ID NO: 2427), UAAguaguuu (SEQ ID NO: 2428), UAAguauaaa (SEQ
 ID NO: 2429), UAAguauaca (SEQ ID NO: 2430), UAAguaugua (SEQ ID NO: 2431),
 UAAguauuuu (SEQ ID NO: 2432), UAAguauuuu (SEQ ID NO: 2433), UAAgucuuuu (SEQ
 ID NO: 2434), UAAgugagac (SEQ ID NO: 2435), UAAgugagga (SEQ ID NO: 2436),
 UAAgugaggg (SEQ ID NO: 2437), UAAgugagua (SEQ ID NO: 2438), UAAgugaguc (SEQ
 ID NO: 2439), UAAgugagug (SEQ ID NO: 2440), UAAgugaguu (SEQ ID NO: 2441),
 UAAgugauc (SEQ ID NO: 2442), UAAgugauuc (SEQ ID NO: 2443), UAAgugcgug (SEQ
 ID NO: 2444), UAAguuaagu (SEQ ID NO: 2445), UAAguuccag (SEQ ID NO: 2446),
 UAAguucuuu (SEQ ID NO: 2447), UAAguuguaa (SEQ ID NO: 2448), UAAguuguau (SEQ
 ID NO: 2449), UAAguuuguu (SEQ ID NO: 2450), UACguaacug (SEQ ID NO: 2451),
 UACguaagaa (SEQ ID NO: 2452), UACguaagau (SEQ ID NO: 2453), UACguaagua (SEQ ID
 NO: 2454), UACguaagug (SEQ ID NO: 2455), UACguauccu (SEQ ID NO: 2456),
 UACgucuggc (SEQ ID NO: 2457), UACgugacca (SEQ ID NO: 2458), UAGgcaagac (SEQ ID
 NO: 2459), UAGgcaaguc (SEQ ID NO: 2460), UAGgcagguc (SEQ ID NO: 2461),
 UAGgcgug (SEQ ID NO: 2462), UAGguaaaaa (SEQ ID NO: 2463), UAGguaaaac (SEQ ID
 NO: 2464), UAGguaaaaag (SEQ ID NO: 2465), UAGguaaaaau (SEQ ID NO: 2466),
 UAGguaaaca (SEQ ID NO: 2467), UAGguaaaga (SEQ ID NO: 2468), UAGguaaaua (SEQ ID
 NO: 2469), UAGguaaauc (SEQ ID NO: 2470), UAGguaaaug (SEQ ID NO: 2471),
 UAGguaaaau (SEQ ID NO: 2472), UAGguaacac (SEQ ID NO: 2473), UAGguaacag (SEQ ID
 NO: 2474), UAGguaacau (SEQ ID NO: 2475), UAGguaacca (SEQ ID NO: 2476),
 UAGguaacgg (SEQ ID NO: 2477), UAGguaacua (SEQ ID NO: 2478), UAGguaacuc (SEQ
 ID NO: 2479), UAGguaacug (SEQ ID NO: 2480), UAGguaacuu (SEQ ID NO: 2481),
 UAGguaagac (SEQ ID NO: 2482), UAGguaagag (SEQ ID NO: 2483), UAGguaagau (SEQ
 ID NO: 2484), UAGguaagca (SEQ ID NO: 2485), UAGguaagcc (SEQ ID NO: 2486),
 UAGguaagcu (SEQ ID NO: 2487), UAGguaagga (SEQ ID NO: 2488), UAGguaaggc (SEQ
 ID NO: 2489), UAGguaaggg (SEQ ID NO: 2490), UAGguaagua (SEQ ID NO: 2491),
 UAGguaaguc (SEQ ID NO: 2492), UAGguaagug (SEQ ID NO: 2493), UAGguaaguu (SEQ
 ID NO: 2494), UAGguaauag (SEQ ID NO: 2495), UAGguaauau (SEQ ID NO: 2496),
 UAGguaaucu (SEQ ID NO: 2497), UAGguaauga (SEQ ID NO: 2498), UAGguaaugg (SEQ

ID NO: 2499), UAGguaaugu (SEQ ID NO: 2500), UAGguaauua (SEQ ID NO: 2501),
 UAGguaauuc (SEQ ID NO: 2502), UAGguaauuu (SEQ ID NO: 2503), UAGguacagc (SEQ
 ID NO: 2504), UAGguacagu (SEQ ID NO: 2505), UAGguacauu (SEQ ID NO: 2506),
 UAGguaccag (SEQ ID NO: 2507), UAGguaccua (SEQ ID NO: 2508), UAGguaccuu (SEQ
 ID NO: 2509), UAGguacgag (SEQ ID NO: 2510), UAGguacgua (SEQ ID NO: 2511),
 UAGguacguu (SEQ ID NO: 2512), UAGguacuau (SEQ ID NO: 2513), UAGguacuga (SEQ
 ID NO: 2514), UAGguacugg (SEQ ID NO: 2515), UAGguacuuc (SEQ ID NO: 2516),
 UAGguacuuu (SEQ ID NO: 2517), UAGguagcgg (SEQ ID NO: 2518), UAGguaggaa (SEQ
 ID NO: 2519), UAGguaggac (SEQ ID NO: 2520), UAGguaggau (SEQ ID NO: 2521),
 UAGguaggga (SEQ ID NO: 2522), UAGguagggg (SEQ ID NO: 2523), UAGguaggua (SEQ
 ID NO: 2524), UAGguagguc (SEQ ID NO: 2525), UAGguaggug (SEQ ID NO: 2526),
 UAGguagguu (SEQ ID NO: 2527), UAGguaguaa (SEQ ID NO: 2528), UAGguagucu (SEQ
 ID NO: 2529), UAGguagugg (SEQ ID NO: 2530), UAGguagugu (SEQ ID NO: 2531),
 UAGguaguuu (SEQ ID NO: 2532), UAGguauaaa (SEQ ID NO: 2533), UAGguauaac (SEQ
 ID NO: 2534), UAGguauaag (SEQ ID NO: 2535), UAGguauaau (SEQ ID NO: 2536),
 UAGguauaca (SEQ ID NO: 2537), UAGguauacu (SEQ ID NO: 2538), UAGguauaua (SEQ
 ID NO: 2539), UAGguauauc (SEQ ID NO: 2540), UAGguauauu (SEQ ID NO: 2541),
 UAGguaucag (SEQ ID NO: 2542), UAGguaucua (SEQ ID NO: 2543), UAGguauc (SEQ ID
 NO: 2544), UAGguaugaa (SEQ ID NO: 2545), UAGguaugag (SEQ ID NO: 2546),
 UAGguaugca (SEQ ID NO: 2547), UAGguaugga (SEQ ID NO: 2548), UAGguauggc (SEQ
 ID NO: 2549), UAGguauggu (SEQ ID NO: 2550), UAGguaugua (SEQ ID NO: 2551),
 UAGguauguc (SEQ ID NO: 2552), UAGguaugug (SEQ ID NO: 2553), UAGguauguu (SEQ
 ID NO: 2554), UAGguauuaa (SEQ ID NO: 2555), UAGguauuac (SEQ ID NO: 2556),
 UAGguauuuu (SEQ ID NO: 2557), UAGguauuca (SEQ ID NO: 2558), UAGguauucc (SEQ
 ID NO: 2559), UAGguauucu (SEQ ID NO: 2560), UAGguauuga (SEQ ID NO: 2561),
 UAGguauuuu (SEQ ID NO: 2562), UAGguauuuc (SEQ ID NO: 2563), UAGguauuuu (SEQ
 ID NO: 2564), UAGgucacuc (SEQ ID NO: 2565), UAGgucagcu (SEQ ID NO: 2566),
 UAGgucaggu (SEQ ID NO: 2567), UAGgucagua (SEQ ID NO: 2568), UAGgucagug (SEQ
 ID NO: 2569), UAGgucaguu (SEQ ID NO: 2570), UAGgucaucu (SEQ ID NO: 2571),
 UAGgucauug (SEQ ID NO: 2572), UAGguccaau (SEQ ID NO: 2573), UAGguccugu (SEQ
 ID NO: 2574), UAGgucucua (SEQ ID NO: 2575), UAGgucucgc (SEQ ID NO: 2576),
 UAGgucuggc (SEQ ID NO: 2577), UAGgucuguc (SEQ ID NO: 2578), UAGgucugug (SEQ

ID NO: 2579), UAGgugaagu (SEQ ID NO: 2580), UAGgugaaua (SEQ ID NO: 2581),
 UAGgugaaug (SEQ ID NO: 2582), UAGgugaauu (SEQ ID NO: 2583), UAGgugacau (SEQ
 ID NO: 2584), UAGgugacca (SEQ ID NO: 2585), UAGgugacua (SEQ ID NO: 2586),
 UAGgugagaa (SEQ ID NO: 2587), UAGgugagac (SEQ ID NO: 2588), UAGgugagag (SEQ
 ID NO: 2589), UAGgugagau (SEQ ID NO: 2590), UAGgugagcc (SEQ ID NO: 2591),
 UAGgugagcu (SEQ ID NO: 2592), UAGgugagga (SEQ ID NO: 2593), UAGgugaggc (SEQ
 ID NO: 2594), UAGgugaggu (SEQ ID NO: 2595), UAGgugagua (SEQ ID NO: 2596),
 UAGgugaguc (SEQ ID NO: 2597), UAGgugagug (SEQ ID NO: 2598), UAGgugauca (SEQ
 ID NO: 2599), UAGgugauuc (SEQ ID NO: 2600), UAGgugauuu (SEQ ID NO: 2601),
 UAGgugcaua (SEQ ID NO: 2602), UAGgugcauc (SEQ ID NO: 2603), UAGgugccgu (SEQ
 ID NO: 2604), UAGgugccug (SEQ ID NO: 2605), UAGgugcgca (SEQ ID NO: 2606),
 UAGgugcgua (SEQ ID NO: 2607), UAGgugcgug (SEQ ID NO: 2608), UAGgugcuga (SEQ
 ID NO: 2609), UAGguggaua (SEQ ID NO: 2610), UAGgugggaa (SEQ ID NO: 2611),
 UAGgugggac (SEQ ID NO: 2612), UAGguggggag (SEQ ID NO: 2613), UAGguggggau (SEQ
 ID NO: 2614), UAGguggggcc (SEQ ID NO: 2615), UAGguggggcu (SEQ ID NO: 2616),
 UAGgugggguu (SEQ ID NO: 2617), UAGguggugu (SEQ ID NO: 2618), UAGguguaaa (SEQ
 ID NO: 2619), UAGgugugaa (SEQ ID NO: 2620), UAGgugugag (SEQ ID NO: 2621),
 UAGgugugca (SEQ ID NO: 2622), UAGgugugcc (SEQ ID NO: 2623), UAGgugugcg (SEQ
 ID NO: 2624), UAGguguggu (SEQ ID NO: 2625), UAGgugugua (SEQ ID NO: 2626),
 UAGgugug (SEQ ID NO: 2627), UAGguguugg (SEQ ID NO: 2628), UAGguuaagc (SEQ ID
 NO: 2629), UAGguuagac (SEQ ID NO: 2630), UAGguuagcc (SEQ ID NO: 2631),
 UAGguuaggc (SEQ ID NO: 2632), UAGguuagua (SEQ ID NO: 2633), UAGguuaguc (SEQ
 ID NO: 2634), UAGguuagug (SEQ ID NO: 2635), UAGguucccc (SEQ ID NO: 2636),
 UAGguucuc (SEQ ID NO: 2637), UAGguuggua (SEQ ID NO: 2638), UAGguugguu (SEQ
 ID NO: 2639), UAGguugucc (SEQ ID NO: 2640), UAGguuuauu (SEQ ID NO: 2641),
 UAGguuugcc (SEQ ID NO: 2642), UAGguuugua (SEQ ID NO: 2643), UAGguuuguc (SEQ
 ID NO: 2644), UAGguuugug (SEQ ID NO: 2645), UAGguuuguu (SEQ ID NO: 2646),
 UAGguuuuc (SEQ ID NO: 2647), UAGguuuug (SEQ ID NO: 2648), UAUguaagaa (SEQ ID
 NO: 2649), UAUguaagau (SEQ ID NO: 2650), UAUguaagca (SEQ ID NO: 2651),
 UAUguaagcc (SEQ ID NO: 2652), UAUguaagua (SEQ ID NO: 2653), UAUguaaguc (SEQ
 ID NO: 2654), UAUguaagug (SEQ ID NO: 2655), UAUguaaguu (SEQ ID NO: 2656),
 UAUguacgug (SEQ ID NO: 2657), UAUguacguu (SEQ ID NO: 2658), UAUguagguc (SEQ

ID NO: 2659), UAUguagguu (SEQ ID NO: 2660), UAUguaucuu (SEQ ID NO: 2661),
 UAUguauc (SEQ ID NO: 2662), UAUguaugua (SEQ ID NO: 2663), UAUguauguc (SEQ ID
 NO: 2664), UAUguaugug (SEQ ID NO: 2665), UAUguauuuu (SEQ ID NO: 2666),
 UAUgucagaa (SEQ ID NO: 2667), UAUgucugua (SEQ ID NO: 2668), UAUgugaaua (SEQ
 ID NO: 2669), UAUgugacag (SEQ ID NO: 2670), UAUgugagua (SEQ ID NO: 2671),
 UAUgugagug (SEQ ID NO: 2672), UAUgugaguu (SEQ ID NO: 2673), UAUgugggca (SEQ
 ID NO: 2674), UAUgugugua (SEQ ID NO: 2675), UAUguguuuu (SEQ ID NO: 2676),
 UAUguuuugu (SEQ ID NO: 2677), UCAgcgacau (SEQ ID NO: 2678), UCAguaaaau (SEQ
 ID NO: 2679), UCAguaaaaua (SEQ ID NO: 2680), UCAguaacug (SEQ ID NO: 2681),
 UCAguaagaa (SEQ ID NO: 2682), UCAguaagag (SEQ ID NO: 2683), UCAguaagau (SEQ ID
 NO: 2684), UCAguaagca (SEQ ID NO: 2685), UCAguaagcc (SEQ ID NO: 2686),
 UCAguaagcu (SEQ ID NO: 2687), UCAguaaggg (SEQ ID NO: 2688), UCAguaagua (SEQ
 ID NO: 2689), UCAguaaguc (SEQ ID NO: 2690), UCAguaagug (SEQ ID NO: 2691),
 UCAguaaguu (SEQ ID NO: 2692), UCAguaucuu (SEQ ID NO: 2693), UCAguaugga (SEQ
 ID NO: 2694), UCAguauggu (SEQ ID NO: 2695), UCAgucucca (SEQ ID NO: 2696),
 UCAgugagca (SEQ ID NO: 2697), UCAgugagcu (SEQ ID NO: 2698), UCAgugagua (SEQ
 ID NO: 2699), UCAgugagug (SEQ ID NO: 2700), UCAgugaguu (SEQ ID NO: 2701),
 UCAgugauug (SEQ ID NO: 2702), UCAgugggug (SEQ ID NO: 2703), UCAguugagc (SEQ
 ID NO: 2704), UCAguugauu (SEQ ID NO: 2705), UCAguuuagu (SEQ ID NO: 2706),
 UCCguaagca (SEQ ID NO: 2707), UCCguaagcu (SEQ ID NO: 2708), UCCguaaguc (SEQ ID
 NO: 2709), UCCguaagug (SEQ ID NO: 2710), UCCguaauag (SEQ ID NO: 2711),
 UCCguacuua (SEQ ID NO: 2712), UCCguaugua (SEQ ID NO: 2713), UCCguauguu (SEQ ID
 NO: 2714), UCCgugagau (SEQ ID NO: 2715), UCCgugaguc (SEQ ID NO: 2716),
 UCGguaauuu (SEQ ID NO: 2717), UCGguaagag (SEQ ID NO: 2718), UCGguaagcu (SEQ ID
 NO: 2719), UCGguacauc (SEQ ID NO: 2720), UCGguacucc (SEQ ID NO: 2721),
 UCGguagacc (SEQ ID NO: 2722), UCGguagguu (SEQ ID NO: 2723), UCGguaguaa (SEQ
 ID NO: 2724), UCGguaugug (SEQ ID NO: 2725), UCGguauguu (SEQ ID NO: 2726),
 UCGguauuga (SEQ ID NO: 2727), UCGgucagua (SEQ ID NO: 2728), UCGgucuuag (SEQ
 ID NO: 2729), UCGgugaagu (SEQ ID NO: 2730), UCGgugagaa (SEQ ID NO: 2731),
 UCGgugagca (SEQ ID NO: 2732), UCGgugaggc (SEQ ID NO: 2733), UCGgugagua (SEQ
 ID NO: 2734), UCGgugcgcu (SEQ ID NO: 2735), UCGgugcuuu (SEQ ID NO: 2736),
 UCGgugguuu (SEQ ID NO: 2737), UCGguuagcu (SEQ ID NO: 2738), UCUguaaaag (SEQ

ID NO: 2739), UCUGuaagaa (SEQ ID NO: 2740), UCUGuaagau (SEQ ID NO: 2741),
 UCUGuaagca (SEQ ID NO: 2742), UCUGuaagcu (SEQ ID NO: 2743), UCUGuaagua (SEQ ID
 NO: 2744), UCUGuaaguc (SEQ ID NO: 2745), UCUGuaagug (SEQ ID NO: 2746),
 UCUGuaaguu (SEQ ID NO: 2747), UCUGuaauaa (SEQ ID NO: 2748), UCUGuaauga (SEQ ID
 NO: 2749), UCUGuaaugu (SEQ ID NO: 2750), UCUGuaggua (SEQ ID NO: 2751),
 UCUGuagguu (SEQ ID NO: 2752), UCUGuaauaa (SEQ ID NO: 2753), UCUGuaugac (SEQ
 ID NO: 2754), UCUGuaugua (SEQ ID NO: 2755), UCUGuccucg (SEQ ID NO: 2756),
 UCUGugagag (SEQ ID NO: 2757), UCUGugagcu (SEQ ID NO: 2758), UCUGugagga (SEQ
 ID NO: 2759), UCUGugagua (SEQ ID NO: 2760), UCUGugaguc (SEQ ID NO: 2761),
 UCUGugagug (SEQ ID NO: 2762), UCUGugaguu (SEQ ID NO: 2763), UCUGugcgua (SEQ
 ID NO: 2764), UCUGugugag (SEQ ID NO: 2765), UGAguaacuu (SEQ ID NO: 2766),
 UGAguaagau (SEQ ID NO: 2767), UGAguaagca (SEQ ID NO: 2768), UGAguaagcu (SEQ
 ID NO: 2769), UGAguaaggc (SEQ ID NO: 2770), UGAguaaggu (SEQ ID NO: 2771),
 UGAguaagua (SEQ ID NO: 2772), UGAguaaguc (SEQ ID NO: 2773), UGAguaagug (SEQ
 ID NO: 2774), UGAguaaguu (SEQ ID NO: 2775), UGAguaaucc (SEQ ID NO: 2776),
 UGAguaauua (SEQ ID NO: 2777), UGAguaacagu (SEQ ID NO: 2778), UGAguaacgua (SEQ
 ID NO: 2779), UGAguaacguu (SEQ ID NO: 2780), UGAguaacugu (SEQ ID NO: 2781),
 UGAguaagcug (SEQ ID NO: 2782), UGAguaaggua (SEQ ID NO: 2783), UGAguaauaaa (SEQ
 ID NO: 2784), UGAguaugcu (SEQ ID NO: 2785), UGAguaugga (SEQ ID NO: 2786),
 UGAguaugua (SEQ ID NO: 2787), UGAguauguc (SEQ ID NO: 2788), UGAguauguu (SEQ
 ID NO: 2789), UGAgucagag (SEQ ID NO: 2790), UGAgucucag (SEQ ID NO: 2791),
 UGAgugaaua (SEQ ID NO: 2792), UGAgugaauu (SEQ ID NO: 2793), UGAgugagaa (SEQ
 ID NO: 2794), UGAgugagau (SEQ ID NO: 2795), UGAgugagca (SEQ ID NO: 2796),
 UGAgugagcc (SEQ ID NO: 2797), UGAgugagga (SEQ ID NO: 2798), UGAgugagua (SEQ
 ID NO: 2799), UGAgugagug (SEQ ID NO: 2800), UGAgugaguu (SEQ ID NO: 2801),
 UGAgugggaa (SEQ ID NO: 2802), UGAguuuaga (SEQ ID NO: 2803), UGAguuuauug (SEQ
 ID NO: 2804), UGAguuuacg (SEQ ID NO: 2805), UGAguuuaggu (SEQ ID NO: 2806),
 UGAguuuauu (SEQ ID NO: 2807), UGAguuugguu (SEQ ID NO: 2808), UGAguuuguag (SEQ
 ID NO: 2809), UGAguuuauu (SEQ ID NO: 2810), UGCguaaguc (SEQ ID NO: 2811),
 UGCguaagug (SEQ ID NO: 2812), UGCguaagcg (SEQ ID NO: 2813), UGCguaaggg (SEQ
 ID NO: 2814), UGCguaugua (SEQ ID NO: 2815), UGGgcaaguc (SEQ ID NO: 2816),
 UGGgcaagug (SEQ ID NO: 2817), UGGgcaauc (SEQ ID NO: 2818), UGGccacgu (SEQ ID

NO: 2819), UGGgccccgg (SEQ ID NO: 2820), UGGguaaaaau (SEQ ID NO: 2821),
 UGGguaaagc (SEQ ID NO: 2822), UGGguaaagg (SEQ ID NO: 2823), UGGguaaagu (SEQ
 ID NO: 2824), UGGguaaaaua (SEQ ID NO: 2825), UGGguaaaug (SEQ ID NO: 2826),
 UGGguaaaauu (SEQ ID NO: 2827), UGGguaacag (SEQ ID NO: 2828), UGGguaacau (SEQ
 ID NO: 2829), UGGguaacua (SEQ ID NO: 2830), UGGguaacuu (SEQ ID NO: 2831),
 UGGguaagaa (SEQ ID NO: 2832), UGGguaagac (SEQ ID NO: 2833), UGGguaagag (SEQ
 ID NO: 2834), UGGguaagau (SEQ ID NO: 2835), UGGguaagca (SEQ ID NO: 2836),
 UGGguaagcc (SEQ ID NO: 2837), UGGguaagcu (SEQ ID NO: 2838), UGGguaaggg (SEQ
 ID NO: 2839), UGGguaaggu (SEQ ID NO: 2840), UGGguaagua (SEQ ID NO: 2841),
 UGGguaaguc (SEQ ID NO: 2842), UGGguaagug (SEQ ID NO: 2843), UGGguaaguu (SEQ
 ID NO: 2844), UGGguaaugu (SEQ ID NO: 2845), UGGguaauua (SEQ ID NO: 2846),
 UGGguaauuu (SEQ ID NO: 2847), UGGguacaaa (SEQ ID NO: 2848), UGGguacagu (SEQ
 ID NO: 2849), UGGguacuac (SEQ ID NO: 2850), UGGguaggga (SEQ ID NO: 2851),
 UGGguagguc (SEQ ID NO: 2852), UGGguaggug (SEQ ID NO: 2853), UGGguagguu (SEQ
 ID NO: 2854), UGGguaguua (SEQ ID NO: 2855), UGGguauagu (SEQ ID NO: 2856),
 UGGguaugaa (SEQ ID NO: 2857), UGGguaugac (SEQ ID NO: 2858), UGGguaugag (SEQ
 ID NO: 2859), UGGguaugua (SEQ ID NO: 2860), UGGguauguc (SEQ ID NO: 2861),
 UGGguaugug (SEQ ID NO: 2862), UGGguauguu (SEQ ID NO: 2863), UGGguauuug (SEQ
 ID NO: 2864), UGGgucuuug (SEQ ID NO: 2865), UGGgugaccu (SEQ ID NO: 2866),
 UGGgugacua (SEQ ID NO: 2867), UGGgugagac (SEQ ID NO: 2868), UGGgugagag (SEQ
 ID NO: 2869), UGGgugagca (SEQ ID NO: 2870), UGGgugagcc (SEQ ID NO: 2871),
 UGGgugagga (SEQ ID NO: 2872), UGGgugaggc (SEQ ID NO: 2873), UGGgugaggg (SEQ
 ID NO: 2874), UGGgugagua (SEQ ID NO: 2875), UGGgugaguc (SEQ ID NO: 2876),
 UGGgugagug (SEQ ID NO: 2877), UGGgugaguu (SEQ ID NO: 2878), UGGgugcgug (SEQ
 ID NO: 2879), UGGguggagg (SEQ ID NO: 2880), UGGguggcuu (SEQ ID NO: 2881),
 UGGguggggg (SEQ ID NO: 2882), UGGgugggua (SEQ ID NO: 2883), UGGguggguc (SEQ
 ID NO: 2884), UGGgugggug (SEQ ID NO: 2885), UGGguggguu (SEQ ID NO: 2886),
 UGGgugga (SEQ ID NO: 2887), UGGguguc (SEQ ID NO: 2888), UGGgugugug (SEQ ID
 NO: 2889), UGGguguguu (SEQ ID NO: 2890), UGGguguuuu (SEQ ID NO: 2891),
 UGGguuaaag (SEQ ID NO: 2892), UGGguuaguc (SEQ ID NO: 2893), UGGguuagug (SEQ
 ID NO: 2894), UGGguuaguu (SEQ ID NO: 2895), UGGguucaag (SEQ ID NO: 2896),
 UGGguucgua (SEQ ID NO: 2897), UGGguuggug (SEQ ID NO: 2898), UGGguuuuag (SEQ

ID NO: 2899), UGGguuugua (SEQ ID NO: 2900), UGUgcaagua (SEQ ID NO: 2901),
 UGUguaaaua (SEQ ID NO: 2902), UGUguaagaa (SEQ ID NO: 2903), UGUguaagac (SEQ ID
 NO: 2904), UGUguaagag (SEQ ID NO: 2905), UGUguaaggu (SEQ ID NO: 2906),
 UGUguaagua (SEQ ID NO: 2907), UGUguaaguc (SEQ ID NO: 2908), UGUguaaguu (SEQ
 ID NO: 2909), UGUguacuuc (SEQ ID NO: 2910), UGUguaggcg (SEQ ID NO: 2911),
 UGUguaggua (SEQ ID NO: 2912), UGUguaguua (SEQ ID NO: 2913), UGUguaugug (SEQ
 ID NO: 2914), UGUgucagua (SEQ ID NO: 2915), UGUgucugua (SEQ ID NO: 2916),
 UGUgucuguc (SEQ ID NO: 2917), UGUgugaccc (SEQ ID NO: 2918), UGUgugagau (SEQ
 ID NO: 2919), UGUgugagca (SEQ ID NO: 2920), UGUgugagcc (SEQ ID NO: 2921),
 UGUgugagua (SEQ ID NO: 2922), UGUgugaguc (SEQ ID NO: 2923), UGUgugagug (SEQ
 ID NO: 2924), UGUgugcgug (SEQ ID NO: 2925), UGUgugggug (SEQ ID NO: 2926),
 UGUguggguu (SEQ ID NO: 2927), UGUgugugag (SEQ ID NO: 2928), UGUguguucu (SEQ
 ID NO: 2929), UGUguuuaga (SEQ ID NO: 2930), UUAguaaaaua (SEQ ID NO: 2931),
 UUAguaaagaa (SEQ ID NO: 2932), UUAguaaagua (SEQ ID NO: 2933), UUAguaaagug (SEQ
 ID NO: 2934), UUAguaaaguu (SEQ ID NO: 2935), UUAguaggug (SEQ ID NO: 2936),
 UUAguagagca (SEQ ID NO: 2937), UUAguagaguu (SEQ ID NO: 2938), UUAguuaagu (SEQ
 ID NO: 2939), UUCguaaguc (SEQ ID NO: 2940), UUCguaaguu (SEQ ID NO: 2941),
 UUCguaauua (SEQ ID NO: 2942), UUCgugagua (SEQ ID NO: 2943), UUCgugaguu (SEQ
 ID NO: 2944), UUGgcaagug (SEQ ID NO: 2945), UUGgccgagu (SEQ ID NO: 2946),
 UUGguaaaaa (SEQ ID NO: 2947), UUGguaaaaau (SEQ ID NO: 2948), UUGguaaaga (SEQ ID
 NO: 2949), UUGguaaagg (SEQ ID NO: 2950), UUGguaaagu (SEQ ID NO: 2951),
 UUGguaaauc (SEQ ID NO: 2952), UUGguaaaug (SEQ ID NO: 2953), UUGguaaaau (SEQ
 ID NO: 2954), UUGguaacug (SEQ ID NO: 2955), UUGguaacuu (SEQ ID NO: 2956),
 UUGguaagaa (SEQ ID NO: 2957), UUGguaagag (SEQ ID NO: 2958), UUGguaagcu (SEQ
 ID NO: 2959), UUGguaagga (SEQ ID NO: 2960), UUGguaaggg (SEQ ID NO: 2961),
 UUGguaagua (SEQ ID NO: 2962), UUGguaagug (SEQ ID NO: 2963), UUGguaaguu (SEQ
 ID NO: 2964), UUGguaauac (SEQ ID NO: 2965), UUGguaauca (SEQ ID NO: 2966),
 UUGguaaugc (SEQ ID NO: 2967), UUGguaaangu (SEQ ID NO: 2968), UUGguaauug (SEQ
 ID NO: 2969), UUGguaauuu (SEQ ID NO: 2970), UUGguacaua (SEQ ID NO: 2971),
 UUGguacgug (SEQ ID NO: 2972), UUGguagg (SEQ ID NO: 2973), UUGguaggac (SEQ ID
 NO: 2974), UUGguaggcg (SEQ ID NO: 2975), UUGguaggcu (SEQ ID NO: 2976),
 UUGguaggga (SEQ ID NO: 2977), UUGguaggua (SEQ ID NO: 2978), UUGguagguc (SEQ

ID NO: 2979), UUGguaggug (SEQ ID NO: 2980), UUGguauaaa (SEQ ID NO: 2981), UUGguauaca (SEQ ID NO: 2982), UUGguauauu (SEQ ID NO: 2983), UUGguaucua (SEQ ID NO: 2984), UUGguauc (SEQ ID NO: 2985), UUGguaugca (SEQ ID NO: 2986), UUGguaugua (SEQ ID NO: 2987), UUGguaug (SEQ ID NO: 2988), UUGguauguu (SEQ ID NO: 2989), UUGguauugu (SEQ ID NO: 2990), UUGguauuuu (SEQ ID NO: 2991), UUGguauuuu (SEQ ID NO: 2992), UUGgucagaa (SEQ ID NO: 2993), UUGgucagua (SEQ ID NO: 2994), UUGgucucug (SEQ ID NO: 2995), UUGgucugca (SEQ ID NO: 2996), UUGgugaaaa (SEQ ID NO: 2997), UUGgugacug (SEQ ID NO: 2998), UUGgugagac (SEQ ID NO: 2999), UUGgugagau (SEQ ID NO: 3000), UUGgugagca (SEQ ID NO: 3001), UUGgugagga (SEQ ID NO: 3002), UUGgugaggg (SEQ ID NO: 3003), UUGgugagua (SEQ ID NO: 3004), UUGgugaguc (SEQ ID NO: 3005), UUGgugagug (SEQ ID NO: 3006), UUGgugaguu (SEQ ID NO: 3007), UUGgugaugg (SEQ ID NO: 3008), UUGgugauua (SEQ ID NO: 3009), UUGgugauug (SEQ ID NO: 3010), UUGgugcaca (SEQ ID NO: 3011), UUGgugggaa (SEQ ID NO: 3012), UUGguggggc (SEQ ID NO: 3013), UUGgugggua (SEQ ID NO: 3014), UUGguggguc (SEQ ID NO: 3015), UUGgugggug (SEQ ID NO: 3016), UUGguggguu (SEQ ID NO: 3017), UUGguggu (SEQ ID NO: 3018), UUGguguc (SEQ ID NO: 3019), UUGgugug (SEQ ID NO: 3020), UUGguguu (SEQ ID NO: 3021), UUGguuaagu (SEQ ID NO: 3022), UUGguuagca (SEQ ID NO: 3023), UUGguuagug (SEQ ID NO: 3024), UUGguuaguu (SEQ ID NO: 3025), UUGguuggga (SEQ ID NO: 3026), UUGguugguu (SEQ ID NO: 3027), UUGguuugua (SEQ ID NO: 3028), UUGguuuguc (SEQ ID NO: 3029), UUUgcaagug (SEQ ID NO: 3030), UUUguaaaaua (SEQ ID NO: 3031), UUUguaaaug (SEQ ID NO: 3032), UUUguaagaa (SEQ ID NO: 3033), UUUguaagac (SEQ ID NO: 3034), UUUguaagag (SEQ ID NO: 3035), UUUguaagca (SEQ ID NO: 3036), UUUguaaggu (SEQ ID NO: 3037), UUUguaagua (SEQ ID NO: 3038), UUUguaaguc (SEQ ID NO: 3039), UUUguaagug (SEQ ID NO: 3040), UUUguaaguu (SEQ ID NO: 3041), UUUguauuuu (SEQ ID NO: 3042), UUUguacagg (SEQ ID NO: 3043), UUUguacug (SEQ ID NO: 3044), UUUguacuag (SEQ ID NO: 3045), UUUguacugu (SEQ ID NO: 3046), UUUguagguu (SEQ ID NO: 3047), UUUguauccu (SEQ ID NO: 3048), UUUguauguu (SEQ ID NO: 3049), UUUgugagca (SEQ ID NO: 3050), UUUgugagug (SEQ ID NO: 3051), UUUgugcguc (SEQ ID NO: 3052), UUUguguguc (SEQ ID NO: 3053) y uGGguaccug (SEQ ID NO: 3054).

Otras secuencias genéticas ejemplares y secuencias de sitios de empalme (por ejemplo Las secuencias del sitio de empalme 5') incluyen AAGgcaagau (SEQ ID NO: 96), AUGguaug

(SEQ ID NO: 937), GGGgugaggc (SEQ ID NO: 2281), CAGguaggug (SEQ ID NO: 1222), AAGgucagua (SEQ ID NO: 293), AAGguuagag (SEQ ID NO: 3055), AUGgcacuaa (SEQ ID NO: 3056), UAAguaaguc (SEQ ID NO: 2423), UGGgugagcu (SEQ ID NO: 3057), CGAgcugggc (SEQ ID NO: 3058), AAAGcaccgc (SEQ ID NO: 3059), UAGguggggg (SEQ ID NO: 3060), AGAguaacgu (SEQ ID NO: 3061), UCGgugaugu (SEQ ID NO: 3062), AAUgucaguu (SEQ ID NO: 516), AGGgucugag (SEQ ID NO: 3063), GAGgugacug (SEQ ID NO: 3064), AUGguagguu (SEQ ID NO: 3065), GAGgucuguc (SEQ ID NO: 2000), CAGguaug (SEQ ID NO: 1260), CAAguacugc (SEQ ID NO: 3066), CACgugcgua (SEQ ID NO: 3067), CCGgugagcu (SEQ ID NO: 3068), CAGguacuuc (SEQ ID NO: 3069), CAGgcgagag (SEQ ID NO: 1115), GAAgcaagua (SEQ ID NO: 3070), AGGgugagca (SEQ ID NO: 789), CAGgcaaguc (SEQ ID NO: 3071), AAGguggc (SEQ ID NO: 344), CAGguaagua (SEQ ID NO: 1147), CCAguugggu (SEQ ID NO: 3072), AAGguguggg (SEQ ID NO: 3073), CAGguuggag (SEQ ID NO: 1484), CCGguaugaa (SEQ ID NO: 3074), UGGguaaugu (SEQ ID NO: 2845), CAGgugaggu (SEQ ID NO: 1344), AGAguaauag (SEQ ID NO: 3075), CAGguaugag (SEQ ID NO: 1249), AUGguaaguu (SEQ ID NO: 901), UUGguggguc (SEQ ID NO: 3015), UUUguaagca (SEQ ID NO: 3036), CUCguaugcc (SEQ ID NO: 3076), UAGguaagag (SEQ ID NO: 2483), UAGgcaaguu (SEQ ID NO: 3077), GGAguaaagu (SEQ ID NO: 3078), GAGguaugcc (SEQ ID NO: 1959), AAGguggu (SEQ ID NO: 402), CAGgugggug (SEQ ID NO: 1415), UUAguagua (SEQ ID NO: 2933), AAGguuggcu (SEQ ID NO: 3079), UAGuaug (SEQ ID NO: 3080), CCAgccuucc (SEQ ID NO: 3081), CCUguacgug (SEQ ID NO: 3082), CCUguaggua (SEQ ID NO: 1601), CAGguacgcu (SEQ ID NO: 3083), GAGguucuuc (SEQ ID NO: 3084), AAGguugccu (SEQ ID NO: 3085), CGUguucacu (SEQ ID NO: 3086), CGGgugggga (SEQ ID NO: 3087), UAGgugggau (SEQ ID NO: 2614), CGGguaagga (SEQ ID NO: 3088), AAGguacuau (SEQ ID NO: 195), GGGguaagcu (SEQ ID NO: 2248), ACGguagagc (SEQ ID NO: 3089), CAGgugaaga (SEQ ID NO: 1318), GCGguaagag (SEQ ID NO: 3090), CAGguguugu (SEQ ID NO: 3091), GAAguuugug (SEQ ID NO: 3092), AUGgugagca (SEQ ID NO: 955), CGGguucgug (SEQ ID NO: 3093), AUUguccggc (SEQ ID NO: 3094), GAUgugug (SEQ ID NO: 3095), AUGgucuguu (SEQ ID NO: 3096), AAGguaggau (SEQ ID NO: 219), CCGguaagau (SEQ ID NO: 1575), AAGguaaaga (SEQ ID NO: 126), GGGgugaguu (SEQ ID NO: 2285), AGGguuggug (SEQ ID NO: 808), GGAgugagug (SEQ ID NO: 2228), AGUguaagga (SEQ ID NO: 3097), UAGguaacug (SEQ ID NO: 2480), AAGgugaaga (SEQ

ID NO: 3098), UGGguaagug (SEQ ID NO: 2843), CAGguaagag (SEQ ID NO: 1140),
 UAGgugagcg (SEQ ID NO: 3099), GAGguaaaaa (SEQ ID NO: 1865), GCCguaaguu (SEQ
 ID NO: 3100), AAGguuuugu (SEQ ID NO: 473), CAGgugagga (SEQ ID NO: 1341),
 ACAGcccaug (SEQ ID NO: 3101), GCGgugagcc (SEQ ID NO: 3102), CAGguaugca (SEQ ID
 NO: 1251), AUGguaccua (SEQ ID NO: 3103), CAAguaugua (SEQ ID NO: 1050),
 AUGguggugc (SEQ ID NO: 3104), UAGgugcgag (SEQ ID NO: 3105), UAGguaugu (SEQ
 ID NO: 3106), CUGguaauua (SEQ ID NO: 3107), AGGguaaacg (SEQ ID NO: 3108),
 AUAguaagug (SEQ ID NO: 850), UUGguacuga (SEQ ID NO: 3109), GGUguaagcc (SEQ ID
 NO: 2303), GAGguggaua (SEQ ID NO: 3110), GAUguaagaa (SEQ ID NO: 3111),
 ACGgucaguu (SEQ ID NO: 3112), UAGuaaaca (SEQ ID NO: 3113), AAGguaucug (SEQ
 ID NO: 251), AGGguaauug (SEQ ID NO: 3114), AAGgugaug (SEQ ID NO: 328),
 CUGgugaauu (SEQ ID NO: 1749), CAGguuuuu (SEQ ID NO: 1514), CAUguaug (SEQ ID
 NO: 1534), UUGguagagg (SEQ ID NO: 2973), AAGguaugcc (SEQ ID NO: 258),
 CAGgugccac (SEQ ID NO: 3115), UCGguaauuga (SEQ ID NO: 2727), AAGguuugug (SEQ
 ID NO: 468), AAUguacagg (SEQ ID NO: 3116), CAUguggguu (SEQ ID NO: 1545),
 CAUgugaguu (SEQ ID NO: 1542), UUGguaaugu (SEQ ID NO: 2968), AGUguaggug (SEQ
 ID NO: 3117), GAGguaacuc (SEQ ID NO: 3118), GAGguggcgc (SEQ ID NO: 3119),
 CUGguaauug (SEQ ID NO: 3120), GAGguuugcu (SEQ ID NO: 3121), UGUguacgug (SEQ
 ID NO: 3122), UAGguaaaga (SEQ ID NO: 2468), CUAguaaggca (SEQ ID NO: 3123),
 UCUGgagug (SEQ ID NO: 2761), UCUGuaaggc (SEQ ID NO: 3124), CAGguuugug (SEQ
 ID NO: 1509), GAGguaaggc (SEQ ID NO: 1935), AAGguaacca (SEQ ID NO: 3125),
 ACUGgaguu (SEQ ID NO: 646), UAGguaauag (SEQ ID NO: 2495), AAAGuaagcu (SEQ ID
 NO: 17), AUGgugagug (SEQ ID NO: 963), UAGguuugug (SEQ ID NO: 2645), AACguaaggac
 (SEQ ID NO: 3126), GUAgcaggua (SEQ ID NO: 3127), GAGgucagac (SEQ ID NO: 3128),
 AGGguaugaa (SEQ ID NO: 3129), GAGguuagug (SEQ ID NO: 2089), CAGgcacgug (SEQ
 ID NO: 3130), GGGgcaagac (SEQ ID NO: 3131), CAGguguguc (SEQ ID NO: 1441),
 CAGguaauuga (SEQ ID NO: 1265), CAGguauguc (SEQ ID NO: 1259), AAGgcaaggu (SEQ
 ID NO: 3132), UUGgugagaa (SEQ ID NO: 3133), AAGguaaaau (SEQ ID NO: 122),
 GGGguaagua (SEQ ID NO: 2251), AAGguaucuu (SEQ ID NO: 252), GACgugaguc (SEQ ID
 NO: 3134), UAUguaugcu (SEQ ID NO: 3135), AAGguacugu (SEQ ID NO: 199),
 CAGgugaacu (SEQ ID NO: 3136), CACguaaauug (SEQ ID NO: 3137), AAGgugau (SEQ ID
 NO: 3138), GAAGuaauug (SEQ ID NO: 3139), AAGgucugug (SEQ ID NO: 3140),

AAGguggagg (SEQ ID NO: 3141), AAGguauaug (SEQ ID NO: 244), CAGguucuaa (SEQ ID NO: 1477), AGGguaacca (SEQ ID NO: 730), CAGgugucac (SEQ ID NO: 1423),
 AAAGuucugu (SEQ ID NO: 3142), UUGgugaguu (SEQ ID NO: 3007), CAAGugaguc (SEQ ID NO: 1067), UAGguagguc (SEQ ID NO: 2525), GCGgugagcu (SEQ ID NO: 2180),
 AUUgugagga (SEQ ID NO: 3143), CAGgugcaca (SEQ ID NO: 1361), CAGguuggaa (SEQ ID NO: 3144), CUGgucacu (SEQ ID NO: 3145), GGAguaagug (SEQ ID NO: 2214),
 GAGgugggcu (SEQ ID NO: 2059), AAGguacuug (SEQ ID NO: 201), AGGguaggau (SEQ ID NO: 3146), AAUguguu (SEQ ID NO: 3147), ACAGuaaagu (SEQ ID NO: 568),
 GAGgugugug (SEQ ID NO: 2078), AAGgcgggcu (SEQ ID NO: 3148), AUAgcaagua (SEQ ID NO: 3149), AAGguuguua (SEQ ID NO: 454), CAAgcaaggc (SEQ ID NO: 3150),
 GUGguaauua (SEQ ID NO: 3151), UCUGuucagu (SEQ ID NO: 3152), AGGguaggcc (SEQ ID NO: 754), AAGguaucuu (SEQ ID NO: 3153), UAGguaccuu (SEQ ID NO: 2509),
 AAGguaugac (SEQ ID NO: 254), GGAguaaggua (SEQ ID NO: 2219), UAAGuuggca (SEQ ID NO: 3154), AGUgugaggc (SEQ ID NO: 3155), GAGguuugug (SEQ ID NO: 3156),
 UGGgucugcu (SEQ ID NO: 3157), CAGgugauc (SEQ ID NO: 1350), CAGgucagug (SEQ ID NO: 1283), AAGguaaggg (SEQ ID NO: 151), CAGgugcagu (SEQ ID NO: 3158),
 GAGguggguc (SEQ ID NO: 2064), GCUgugagug (SEQ ID NO: 2206), AAGguggagu (SEQ ID NO: 3159), GGGgucaguu (SEQ ID NO: 3160), AGCguaagug (SEQ ID NO: 719),
 AGAguaugaa (SEQ ID NO: 691), GGGguagggg (SEQ ID NO: 3161), AAGgccagca (SEQ ID NO: 3162), CGAguaugcc (SEQ ID NO: 3163), GUGgugagcg (SEQ ID NO: 3164),
 AAUguaauuu (SEQ ID NO: 481), CAGgugcgca (SEQ ID NO: 1375), GGUguaugaa (SEQ ID NO: 3165), CUUgugaguu (SEQ ID NO: 1804), AAGguaucuc (SEQ ID NO: 250),
 AGAguaagga (SEQ ID NO: 665), UAGguaagac (SEQ ID NO: 2482), GAGgugagug (SEQ ID NO: 2026), CAGguguu (SEQ ID NO: 1443), UUGgugagua (SEQ ID NO: 3004),
 AGGgcgaguu (SEQ ID NO: 3166), CAGguuuugc (SEQ ID NO: 3167), UUUgugaguu (SEQ ID NO: 3168), AGGguaagca (SEQ ID NO: 736), GAGguccucu (SEQ ID NO: 3169),
 CCAGcaggua (SEQ ID NO: 3170), GAGguucgcg (SEQ ID NO: 3171), CAGgugaucu (SEQ ID NO: 1351), ACUGuaagua (SEQ ID NO: 625), AAGguaaauc (SEQ ID NO: 131),
 CAGgcaaua (SEQ ID NO: 3172), GUGguaagca (SEQ ID NO: 2346), CAGguuaauu (SEQ ID NO: 3173), UUGguaauaa (SEQ ID NO: 3174), UAUguaggua (SEQ ID NO: 3175),
 CAGguaguau (SEQ ID NO: 1225), AAGgugugcc (SEQ ID NO: 3176), UGGguaagag (SEQ ID NO: 2834), CAGgcaagca (SEQ ID NO: 3177), UUGguaaggg (SEQ ID NO: 2961),

AAGgcaggug (SEQ ID NO: 109), ACGguaaaug (SEQ ID NO: 3178), GCUgugagca (SEQ ID NO: 3179), AUGguacaca (SEQ ID NO: 3180), GUAguguu (SEQ ID NO: 3181), ACUguaagag (SEQ ID NO: 3182), CCCgcagguc (SEQ ID NO: 3183), GAGgugagcc (SEQ ID NO: 2019), GAGgugcugu (SEQ ID NO: 3184), UAAguaugcu (SEQ ID NO: 3185), GAGgccaucu (SEQ ID NO: 3186), UCAgugagug (SEQ ID NO: 2700), CAGgugcuac (SEQ ID NO: 3187), AAUgugggug (SEQ ID NO: 533), GAGgugugaa (SEQ ID NO: 3188), CUGguagguc (SEQ ID NO: 1730), GUGgcgcg (SEQ ID NO: 3189), CAGgugcaaa (SEQ ID NO: 1359), UAAguggagg (SEQ ID NO: 3190), CAUgugggua (SEQ ID NO: 3191), GAGguagggu (SEQ ID NO: 3192), AAAGugaguu (SEQ ID NO: 61), AGGguucuaug (SEQ ID NO: 3193), UGUgugagcu (SEQ ID NO: 3194), AGGgugaauuc (SEQ ID NO: 3195), CAGgucaggg (SEQ ID NO: 3196), AAGgucccug (SEQ ID NO: 3197), CUGguagagu (SEQ ID NO: 3198), UAGgucaguu (SEQ ID NO: 2570), AAAGuaaggg (SEQ ID NO: 19), CAAGuaug (SEQ ID NO: 1052), CAGgugcuuu (SEQ ID NO: 3199), AAGguaauuc (SEQ ID NO: 169), GGGgugcacg (SEQ ID NO: 3200), ACUgugcuac (SEQ ID NO: 3201), CAGguaccua (SEQ ID NO: 3202), CAGguagcuu (SEQ ID NO: 1211), UGGgugaggc (SEQ ID NO: 2873), CUGguacauu (SEQ ID NO: 1718), AGGguaauuc (SEQ ID NO: 3203), CAGguacaag (SEQ ID NO: 1161), CAGguaauuc (SEQ ID NO: 1157), AGGgcacuug (SEQ ID NO: 3204), UAGgugagaa (SEQ ID NO: 2587), GAGguaaugc (SEQ ID NO: 3205), CCAgugaguu (SEQ ID NO: 3206), AAAGuaug (SEQ ID NO: 44), CUGgugaauuc (SEQ ID NO: 3207), UAUguaugua (SEQ ID NO: 2663), CCUgcaggug (SEQ ID NO: 3208), CAGguaucug (SEQ ID NO: 1245), GAGgugaggu (SEQ ID NO: 3209), CUGguaaaac (SEQ ID NO: 3210), UGUgugugcu (SEQ ID NO: 3211), CAGguuaagu (SEQ ID NO: 3212), CAGguaaucc (SEQ ID NO: 1152), UAGguaauug (SEQ ID NO: 3213), UGGguagguc (SEQ ID NO: 2852), CAGguaacag (SEQ ID NO: 1129), AGCgugcgug (SEQ ID NO: 3214), AAGgucagga (SEQ ID NO: 289), GGUgugagcc (SEQ ID NO: 2312), CUGguaagua (SEQ ID NO: 1707), GGGgugggca (SEQ ID NO: 3215), AAGgugggaa (SEQ ID NO: 376), CAGgugagug (SEQ ID NO: 1347), CUGguuguua (SEQ ID NO: 3216), CAGguaauag (SEQ ID NO: 3217), UAGgugaguu (SEQ ID NO: 3218), AGAGuaaguu (SEQ ID NO: 671), UAGguaaucc (SEQ ID NO: 3219), CCGgugacug (SEQ ID NO: 3220), GUCgugauua (SEQ ID NO: 3221), CUUguaagug (SEQ ID NO: 1794), UAGguaguca (SEQ ID NO: 3222), CUGguaaguc (SEQ ID NO: 3223), AGGgugagcg (SEQ ID NO: 3224), CAGguaugga (SEQ ID NO: 1255), AUUgugacca (SEQ ID NO: 3225), GUUgugggua (SEQ ID NO: 2411),

AAGguacaag (SEQ ID NO: 173), CUAgcaagug (SEQ ID NO: 3226), CUGgugagau (SEQ ID NO: 3227), CAGgugggca (SEQ ID NO: 1406), AUGgcucgag (SEQ ID NO: 3228), CUGguacguu (SEQ ID NO: 1720), UUGgugua (SEQ ID NO: 3229), GAGgugucug (SEQ ID NO: 3230), GAGgugggac (SEQ ID NO: 3231), GGGguggggag (SEQ ID NO: 3232), GCAGcgugag (SEQ ID NO: 3233), GAGguaaaga (SEQ ID NO: 1870), GAGguaugua (SEQ ID NO: 1965), AAGgugagac (SEQ ID NO: 336), AAGguacaau (SEQ ID NO: 174), CUGguaugag (SEQ ID NO: 3234), AACguaaaau (SEQ ID NO: 3235), GUGguaaggga (SEQ ID NO: 2364), CUGguaugug (SEQ ID NO: 1737), CUUguaagca (SEQ ID NO: 3236), AAGguaaggga (SEQ ID NO: 223), AUUguaagcc (SEQ ID NO: 3237), AUGguaagcu (SEQ ID NO: 895), CAGgugaauu (SEQ ID NO: 1322), UAGgugaaua (SEQ ID NO: 2581), CAAGuaugga (SEQ ID NO: 3238), AUGuauggc (SEQ ID NO: 936), GAGgucaugc (SEQ ID NO: 3239), CAGguacccu (SEQ ID NO: 1174), ACAGugagac (SEQ ID NO: 3240), CAGgucugau (SEQ ID NO: 3241), GAAGuugggu (SEQ ID NO: 3242), CUGgugcgug (SEQ ID NO: 1767), CAGguacgag (SEQ ID NO: 1180), ACAGugagcc (SEQ ID NO: 556), AAGguaagua (SEQ ID NO: 153), GGAGuaaggc (SEQ ID NO: 3243), GAGgugugua (SEQ ID NO: 2077), AAGgucauuu (SEQ ID NO: 3244), CAGguagucu (SEQ ID NO: 3245), AUGguaucug (SEQ ID NO: 3246), AAGguaaacu (SEQ ID NO: 125), GAGguaaggug (SEQ ID NO: 1938), CUGguaagca (SEQ ID NO: 1700), AGGguaagag (SEQ ID NO: 734), AAAGuaaagc (SEQ ID NO: 3247), CAGguuugag (SEQ ID NO: 1502), GAGgcgggua (SEQ ID NO: 3248), CGAguacgau (SEQ ID NO: 3249), CAGguuguug (SEQ ID NO: 1495), AAAGuauggg (SEQ ID NO: 3250), UAGgcugguc (SEQ ID NO: 3251), AAGguaaggga (SEQ ID NO: 149), AAGguuuccu (SEQ ID NO: 458), UUGguaaaac (SEQ ID NO: 3252), GAGguaagua (SEQ ID NO: 1893), CAGguucaag (SEQ ID NO: 1465), UGGguuaugu (SEQ ID NO: 3253), GAGgugaguu (SEQ ID NO: 2027), ACGgugaaac (SEQ ID NO: 598), GAUguaacca (SEQ ID NO: 3254), AAGgugcggg (SEQ ID NO: 3255), CCGguacgug (SEQ ID NO: 3256), GAUgugagaa (SEQ ID NO: 3257), GUGgcggguga (SEQ ID NO: 3258), CAGguauuag (SEQ ID NO: 3259), GAGguuggga (SEQ ID NO: 3260), AAGgcuagua (SEQ ID NO: 3261), AAGgugggcg (SEQ ID NO: 381), CAGgcaggga (SEQ ID NO: 3262), AAUguuaguu (SEQ ID NO: 3263), GAGguaaagg (SEQ ID NO: 3264), CAGgugugcu (SEQ ID NO: 1437), CUGguaugau (SEQ ID NO: 1733), AUGguuaguc (SEQ ID NO: 978), CUGgugagaa (SEQ ID NO: 1751), CAGgccggcg (SEQ ID NO: 3265), CAGgugacug (SEQ ID NO: 1332), AAAGuaaggu (SEQ ID NO: 20), UAAguacuug (SEQ ID NO: 3266),

AAGguaaagc (SEQ ID NO: 127), UCGguagggg (SEQ ID NO: 3267), CAGguaggaa (SEQ ID NO: 1212), AGUguaagca (SEQ ID NO: 817), CCCgugagau (SEQ ID NO: 3268), GUGguuguuu (SEQ ID NO: 3269), CAGguuugcc (SEQ ID NO: 1504), AGGguauggg (SEQ ID NO: 766), UAGuaagug (SEQ ID NO: 2424), GAGguaagac (SEQ ID NO: 3270), GAUguagguc (SEQ ID NO: 3271), CAAGuaggug (SEQ ID NO: 1043), AUAGuaaaua (SEQ ID NO: 845), GAGguugggg (SEQ ID NO: 3272), GAGgcgagua (SEQ ID NO: 3273), CAGguagugu (SEQ ID NO: 1229), GUGguaggug (SEQ ID NO: 2366), CAAgugagug (SEQ ID NO: 1068), AAGgugacaa (SEQ ID NO: 330), CCAgcguaau (SEQ ID NO: 3274), ACGgugaggu (SEQ ID NO: 3275), GGGguaauuu (SEQ ID NO: 3276), CAGgugagua (SEQ ID NO: 1345), AAGgugcgug (SEQ ID NO: 364), UAUguaauuu (SEQ ID NO: 3277), CAGgucagua (SEQ ID NO: 1281), ACGguacuua (SEQ ID NO: 3278), GAGgucagca (SEQ ID NO: 3279), UAGuaugua (SEQ ID NO: 2431), GGGgucagac (SEQ ID NO: 3280), AAUgugugag (SEQ ID NO: 3281), UCCgucagua (SEQ ID NO: 3282), CAGgugcuuc (SEQ ID NO: 1391), CCAguuagug (SEQ ID NO: 3283), CCGgugggcg (SEQ ID NO: 1590), AGGgugcaug (SEQ ID NO: 3284), GGGguaggau (SEQ ID NO: 3285), UAGgugggcc (SEQ ID NO: 2615), GAGguguucg (SEQ ID NO: 3286), UUGgcaagaa (SEQ ID NO: 3287), UCCguaagua (SEQ ID NO: 3288), CAGguguaag (SEQ ID NO: 3289), CUCgugagua (SEQ ID NO: 1680), GAGguguuuu (SEQ ID NO: 3290), GAGgugagca (SEQ ID NO: 2018), GAGguaaagu (SEQ ID NO: 1872), AAGguacguu (SEQ ID NO: 193), CAGguccagu (SEQ ID NO: 1291), AUGgugaaac (SEQ ID NO: 947), GUAgugagcu (SEQ ID NO: 3291), CAGgugaaaa (SEQ ID NO: 3292), AGGguacagg (SEQ ID NO: 3293), AAGguaacgc (SEQ ID NO: 3294), AAGguauacc (SEQ ID NO: 3295), CCUgugagau (SEQ ID NO: 3296), GGGguacgug (SEQ ID NO: 3297), GAGguauggu (SEQ ID NO: 1964), UAGguauuuu (SEQ ID NO: 2557), GAAGuaggag (SEQ ID NO: 3298), UCGguaaggg (SEQ ID NO: 3299), CCGguaagcg (SEQ ID NO: 3300), GAAGuaauua (SEQ ID NO: 1823), CAGgugaguc (SEQ ID NO: 1346), AAGgucaaga (SEQ ID NO: 279), AUGguaaguc (SEQ ID NO: 899), CAGgugagcu (SEQ ID NO: 1340), CCAguuuuug (SEQ ID NO: 3301), CAGgugggag (SEQ ID NO: 1404), AAGguauuuu (SEQ ID NO: 270), AAGguaaaua (SEQ ID NO: 130), AAGgugcugu (SEQ ID NO: 3302), AAAGuacacc (SEQ ID NO: 3303), CUGguucgug (SEQ ID NO: 1783), UCAguaaguc (SEQ ID NO: 2690), GAAGuacgug (SEQ ID NO: 3304), CAGgugacaa (SEQ ID NO: 1323), UGGguaagaa (SEQ ID NO: 2832), UGUguagggg (SEQ ID NO: 3305), GAGguaggca (SEQ ID NO: 1932), UUGgugaggc (SEQ ID NO: 3306),

AUGgugugua (SEQ ID NO: 974), CAGguccucc (SEQ ID NO: 3307), UUGguaaaug (SEQ ID NO: 2953), GCUgugaguu (SEQ ID NO: 2207), AUGgucugua (SEQ ID NO: 3308), CAUgcaggug (SEQ ID NO: 3309), CUGguacacc (SEQ ID NO: 3310), CAGguccuua (SEQ ID NO: 3311), CAAguaaucu (SEQ ID NO: 1031), AUGgcagccu (SEQ ID NO: 3312), AAGgucagaa (SEQ ID NO: 282), AACgugaggc (SEQ ID NO: 3313), CAGgcacgca (SEQ ID NO: 1106), ACGguccagg (SEQ ID NO: 3314), UCUguacaua (SEQ ID NO: 3315), GAGgugauua (SEQ ID NO: 3316), ACGguaaaua (SEQ ID NO: 3317), AUGguaacug (SEQ ID NO: 3318), CAGgcgguu (SEQ ID NO: 3319), CAGguauaga (SEQ ID NO: 1235), AAGguuuguu (SEQ ID NO: 3320), CAGguaugaa (SEQ ID NO: 1247), UAGguuggua (SEQ ID NO: 2638), CUGgugagac (SEQ ID NO: 1752), CAGguuagga (SEQ ID NO: 3321), AUGgugacug (SEQ ID NO: 3322), UUGguaucuu (SEQ ID NO: 3323), CUUguaggac (SEQ ID NO: 3324), AAAGuguguu (SEQ ID NO: 69), CAGguuucuu (SEQ ID NO: 1500), GGGguauggc (SEQ ID NO: 3325), GGGguaggac (SEQ ID NO: 3326), ACUguaaguc (SEQ ID NO: 626), AUCguaagcu (SEQ ID NO: 3327), UAGguucuuu (SEQ ID NO: 2636), GGUgugagca (SEQ ID NO: 3328), CUGguuggua (SEQ ID NO: 3329), GGGguuaggg (SEQ ID NO: 3330), UGAguagaa (SEQ ID NO: 3331), GAGguauucc (SEQ ID NO: 1969), UGGguuaguc (SEQ ID NO: 2893), CAGgcucgug (SEQ ID NO: 3332), UAGguagagu (SEQ ID NO: 3333), UAGgugccu (SEQ ID NO: 3334), AAAGugagua (SEQ ID NO: 58), GAGguucaua (SEQ ID NO: 2094), UUGguaagag (SEQ ID NO: 2958), ACCgugugua (SEQ ID NO: 3335), UAUguaguau (SEQ ID NO: 3336), UGGguaauag (SEQ ID NO: 3337), CAGgucugaa (SEQ ID NO: 3338), AAAGuaauaaa (SEQ ID NO: 3339), GUGgugaguc (SEQ ID NO: 3340), AGUgugauua (SEQ ID NO: 3341), UUGgugug (SEQ ID NO: 3020), CAGgugaugg (SEQ ID NO: 1353), GCUgugagua (SEQ ID NO: 2204), CAGguacaug (SEQ ID NO: 1169), AAGguacagu (SEQ ID NO: 178), GAAguuguag (SEQ ID NO: 3342), CAGgugauua (SEQ ID NO: 1355), UAGgugaauu (SEQ ID NO: 2583), GGUguuaaua (SEQ ID NO: 3343), CAGguauuuu (SEQ ID NO: 1268), CAAguacucg (SEQ ID NO: 3344), CAAguaagaa (SEQ ID NO: 1022), AAGguaccuu (SEQ ID NO: 188), ACGgugaggg (SEQ ID NO: 3345), UGAgcaggca (SEQ ID NO: 3346), GGGgugaccg (SEQ ID NO: 3347), GAGguaaaug (SEQ ID NO: 1875), CGGguuugug (SEQ ID NO: 3348), AAGgugagcg (SEQ ID NO: 341), GUGguaugga (SEQ ID NO: 3349), CUGguaagga (SEQ ID NO: 1703), GAGguaccag (SEQ ID NO: 1911), CCGgugagug (SEQ ID NO: 1587), AAGguuagaa (SEQ ID NO: 416), GAGguacuug (SEQ ID NO: 1921), AGAguaaaac (SEQ ID NO: 651),

UCUGugagua (SEQ ID NO: 2760), AAGgcgggaa (SEQ ID NO: 3350), CAGguaugcg (SEQ ID NO: 1253), AGGguaaaac (SEQ ID NO: 3351), AAGgugacug (SEQ ID NO: 333), AGGguauguu (SEQ ID NO: 3352), AAGguaugua (SEQ ID NO: 263), CAGgucuc (SEQ ID NO: 1302), CAGgcaugua (SEQ ID NO: 3353), CUGguaggua (SEQ ID NO: 1729), AAGgucaugc (SEQ ID NO: 3354), CAGguacaca (SEQ ID NO: 1163), GAUguacguu (SEQ ID NO: 3355), ACAguacgug (SEQ ID NO: 3356), ACGguacca (SEQ ID NO: 3357), CAGguagugc (SEQ ID NO: 3358), ACAguaagag (SEQ ID NO: 3359), GGUgcacacc (SEQ ID NO: 3360), GAGguguaac (SEQ ID NO: 3361), AAGgugua (SEQ ID NO: 403), UAGguacuua (SEQ ID NO: 3362), GCGguacugc (SEQ ID NO: 3363), UGGguaaguc (SEQ ID NO: 2842), CAUguaggua (SEQ ID NO: 1529), CAGguaggau (SEQ ID NO: 3364), CAGgucuggc (SEQ ID NO: 3365), GUGguuuuaa (SEQ ID NO: 3366), CAGgugggaa (SEQ ID NO: 1402), UGGgugagua (SEQ ID NO: 2875), CGAgugagcc (SEQ ID NO: 3367), AAGguauggc (SEQ ID NO: 261), AGUguuguca (SEQ ID NO: 3368), CAGgugauuu (SEQ ID NO: 1358), UAGguaucuc (SEQ ID NO: 2544), UAAGuauguu (SEQ ID NO: 3369), AAGguugagc (SEQ ID NO: 3370), AGAguaaaga (SEQ ID NO: 653), GGUguaagua (SEQ ID NO: 3371), GGGgugagcu (SEQ ID NO: 2279), CAGguaauuu (SEQ ID NO: 3372), GAGguacaaa (SEQ ID NO: 1904), AUGguaccaa (SEQ ID NO: 3373), UAGguagggg (SEQ ID NO: 2523), UGAgucagaa (SEQ ID NO: 3374), AAGgcauuu (SEQ ID NO: 3375), UUGguaagau (SEQ ID NO: 3376), CAGguacaga (SEQ ID NO: 1165), AGAguuagag (SEQ ID NO: 3377), CAGgugcguc (SEQ ID NO: 1381), GAGguaauuac (SEQ ID NO: 3378), ACGguacaga (SEQ ID NO: 3379), CAGgucuucc (SEQ ID NO: 1313), AAGguaaggu (SEQ ID NO: 152), GAGguaauuu (SEQ ID NO: 1903), AGUguaggcu (SEQ ID NO: 3380), AAAGuaagcg (SEQ ID NO: 3381), CCUguaagcc (SEQ ID NO: 3382), AGGgugauuu (SEQ ID NO: 3383), UGUguaugaa (SEQ ID NO: 3384), CUGguacaca (SEQ ID NO: 3385), AGGguagaga (SEQ ID NO: 3386), AUAguaagca (SEQ ID NO: 848), AGAguaugua (SEQ ID NO: 3387), UUGgucagca (SEQ ID NO: 3388), CAGgcaaguu (SEQ ID NO: 1105), AAGguaauua (SEQ ID NO: 242), AAGgucugga (SEQ ID NO: 314), CAGguacgca (SEQ ID NO: 1181), AGGgugcggg (SEQ ID NO: 3389), AUGguaagug (SEQ ID NO: 900), AAAGugauga (SEQ ID NO: 3390), UGCgugagua (SEQ ID NO: 3391), AGAguaggga (SEQ ID NO: 684), UGUguaggua (SEQ ID NO: 2912), UAGguaggau (SEQ ID NO: 2521), UAAGugagug (SEQ ID NO: 2440), GCUguaagua (SEQ ID NO: 2193), GAAGuaagaa (SEQ ID NO: 1814), UCGgugaggc (SEQ ID NO: 2733), UAGguauuuu (SEQ ID NO: 2564), AAGguacaca (SEQ

ID NO: 3392), AAGguaggua (SEQ ID NO: 227), UGGguagguu (SEQ ID NO: 2854),
 ACAGcaagua (SEQ ID NO: 541), GAGguaggag (SEQ ID NO: 1931), UGGgugaguu (SEQ ID
 NO: 2878), GCGgugagau (SEQ ID NO: 3393), CCUguagguu (SEQ ID NO: 3394),
 CAGgugugua (SEQ ID NO: 1440), CUGguaagcc (SEQ ID NO: 1701), AAGgugauuc (SEQ
 ID NO: 3395), CAGguagcua (SEQ ID NO: 1208), GUUguaagug (SEQ ID NO: 3396),
 AUGguaagca (SEQ ID NO: 893), AUAGuaggga (SEQ ID NO: 3397), GGGguucgcu (SEQ ID
 NO: 3398), CCGgucagag (SEQ ID NO: 3399), GUAGuaugag (SEQ ID NO: 3400),
 CGUguaagau (SEQ ID NO: 3401), UGAGuaggca (SEQ ID NO: 3402), UCAguaugua (SEQ
 ID NO: 3403), GAGguaucug (SEQ ID NO: 1954), AGAguauiuu (SEQ ID NO: 3404),
 AAGguuguag (SEQ ID NO: 3405), AGUguaaguu (SEQ ID NO: 821), CGGguaaguu (SEQ ID
 NO: 1626), UCGgugcgga (SEQ ID NO: 3406), UAGgua (SEQ ID NO: 2491), GAAGuuagau
 (SEQ ID NO: 3407), GCUgugagac (SEQ ID NO: 3408), CAGgcaggua (SEQ ID NO: 3409),
 CAGguagggg (SEQ ID NO: 1218), UAAGuaaaga (SEQ ID NO: 3410), AUGguggguu (SEQ
 ID NO: 970), UAGguaaguu (SEQ ID NO: 2494), CUGguaauuu (SEQ ID NO: 1690),
 CCGguaagga (SEQ ID NO: 1577), GAGgcaggca (SEQ ID NO: 3411), CAUguaagug (SEQ ID
 NO: 1523), AAGgugccua (SEQ ID NO: 3412), UUGguaggga (SEQ ID NO: 2977),
 AAGguaaaca (SEQ ID NO: 123), CGGgugag (SEQ ID NO: 3413), GGGgugag (SEQ ID NO:
 3414), UCCguggguc (SEQ ID NO: 3415), ACGguaauuc (SEQ ID NO: 3416), UCAguaggua
 (SEQ ID NO: 3417), CAGgucagcc (SEQ ID NO: 1278), CAGgcggugg (SEQ ID NO: 3418),
 CGAGuaagcu (SEQ ID NO: 3419), CCCgugagca (SEQ ID NO: 3420), AAAGuaauga (SEQ ID
 NO: 3421), CUGguaagcu (SEQ ID NO: 1702), CGGguaacca (SEQ ID NO: 3422),
 CAGgucgcac (SEQ ID NO: 3423), GAGguaggcc (SEQ ID NO: 3424), UAGgugagcc (SEQ
 ID NO: 2591), UAGguaggca (SEQ ID NO: 3425), GCGgugcgug (SEQ ID NO: 3426),
 AUGgugagua (SEQ ID NO: 961), GGGgugaggg (SEQ ID NO: 2282), GAGgucacac (SEQ ID
 NO: 3427), CAGguaggcc (SEQ ID NO: 3428), CAAgugcuga (SEQ ID NO: 3429),
 GUCgucuuca (SEQ ID NO: 3430), CAUguaagaa (SEQ ID NO: 1518), GUAGuaagga (SEQ ID
 NO: 3431), UAGguuugua (SEQ ID NO: 2643), CAAGuuagag (SEQ ID NO: 3432),
 AAGguagagu (SEQ ID NO: 208), AAGgugagau (SEQ ID NO: 338), AAAGuaggua (SEQ ID
 NO: 37), ACAGugaauc (SEQ ID NO: 3433), CAGgugugcg (SEQ ID NO: 1436),
 CAGgucggcc (SEQ ID NO: 1299), AAGguaguau (SEQ ID NO: 3434), ACUgucaguc (SEQ
 ID NO: 3435), UCUgcagccu (SEQ ID NO: 3436), CGAGuaagug (SEQ ID NO: 3437),
 AGAGuauiua (SEQ ID NO: 3438), AGUgugagug (SEQ ID NO: 837), CCGgugagcg (SEQ ID

NO: 3439), AAGguaaccu (SEQ ID NO: 3440), AAGguugugg (SEQ ID NO: 3441),
 AAGgcauggg (SEQ ID NO: 3442), AAGgucagag (SEQ ID NO: 284), ACGguaaggu (SEQ ID
 NO: 3443), GGGgugagca (SEQ ID NO: 3444), GAGguugcuu (SEQ ID NO: 3445),
 AAGguaucgc (SEQ ID NO: 3446), CCGguaaagg (SEQ ID NO: 3447), AAAGuaaauug (SEQ
 ID NO: 3448), UAGguacgag (SEQ ID NO: 2510), ACCguaauua (SEQ ID NO: 3449),
 GGGguaagga (SEQ ID NO: 2249), CCGguaacgc (SEQ ID NO: 3450), CAGgucagaa (SEQ ID
 NO: 1275), AAGguacuga (SEQ ID NO: 197), GAGgugacca (SEQ ID NO: 2010),
 GGGgugagcc (SEQ ID NO: 2277), AAGguacagg (SEQ ID NO: 177), AUGguaauua (SEQ ID
 NO: 3451), CAGgugagag (SEQ ID NO: 1335), AAGgugacuc (SEQ ID NO: 3452),
 AUAguaagua (SEQ ID NO: 849), GAGguaaacc (SEQ ID NO: 1869), CAGgugggau (SEQ ID
 NO: 1405), CAGgugagaa (SEQ ID NO: 1333), AGGguaaaaa (SEQ ID NO: 3453),
 GAGgugugac (SEQ ID NO: 3454), CACguaagcu (SEQ ID NO: 3455), CAGguccccc (SEQ ID
 NO: 3456), CAGgucaggu (SEQ ID NO: 3457), CGGguaaguc (SEQ ID NO: 3458),
 ACGguauggg (SEQ ID NO: 3459), GAUguaaguu (SEQ ID NO: 2123), CAAGuaauau (SEQ
 ID NO: 3460), CAGguugggg (SEQ ID NO: 3461), CCUgugcugg (SEQ ID NO: 3462),
 AAGguaugau (SEQ ID NO: 256), AGGguagagg (SEQ ID NO: 3463), AAGguggguu (SEQ ID
 NO: 386), CAGgugugaa (SEQ ID NO: 1430), UUGguaug (SEQ ID NO: 2988), UUGguaucuc
 (SEQ ID NO: 2985), GGGgugagug (SEQ ID NO: 2284), CUGgugugug (SEQ ID NO: 1779),
 AGGguagggc (SEQ ID NO: 3464), GUGgugagua (SEQ ID NO: 3465), CAGguaugua (SEQ
 ID NO: 1258), AAGguacauu (SEQ ID NO: 181), UUAguagug (SEQ ID NO: 2934),
 AAUguaauuc (SEQ ID NO: 3466), CUUguaagua (SEQ ID NO: 1793), GAGguuagua (SEQ
 ID NO: 2087), CAGguaaggu (SEQ ID NO: 1146), CAGguaaugu (SEQ ID NO: 1155),
 AGGgugaggc (SEQ ID NO: 3467), CAGguaauuc (SEQ ID NO: 1269), CAGgucugga (SEQ
 ID NO: 1307), GGGgugugcu (SEQ ID NO: 3468), UAGgugagug (SEQ ID NO: 2598),
 AAUguaaccu (SEQ ID NO: 3469), UAAGugaguc (SEQ ID NO: 2439), CAGgugcacu (SEQ
 ID NO: 3470), ACGguaagua (SEQ ID NO: 579), GAGguauccu (SEQ ID NO: 3471),
 UCUguaaguc (SEQ ID NO: 2745), CAGguaauca (SEQ ID NO: 1263), UGUguaagug (SEQ
 ID NO: 3472), CCAgcaaggc (SEQ ID NO: 3473), GAGgugaagg (SEQ ID NO: 2006),
 AAUguggggg (SEQ ID NO: 3474), UCGgugcgug (SEQ ID NO: 3475), UUGguaaggc (SEQ
 ID NO: 3476), GAGguaagug (SEQ ID NO: 3477), AAAGuaagau (SEQ ID NO: 14),
 UAGgucuuuu (SEQ ID NO: 3478), GAGgucugau (SEQ ID NO: 3479), CCAguuagag (SEQ
 ID NO: 3480), UGGgugaaaa (SEQ ID NO: 3481), AGAguaagau (SEQ ID NO: 662),

CAGguaauug (SEQ ID NO: 1158), CAGgccgguc (SEQ ID NO: 3482), CCGguaagag (SEQ ID NO: 3483), GAGgugagcu (SEQ ID NO: 2021), CUGGguaagac (SEQ ID NO: 3484), CAGgugagau (SEQ ID NO: 1336), CUGguuuguu (SEQ ID NO: 3485), UGGguaaggua (SEQ ID NO: 3486), CAGguuagug (SEQ ID NO: 1457), CAGguguucg (SEQ ID NO: 3487), CGGguaagguc (SEQ ID NO: 3488), GUGguaacua (SEQ ID NO: 3489), AAGguacuaa (SEQ ID NO: 194), GAUgugagua (SEQ ID NO: 3490), UGUguaagac (SEQ ID NO: 2904), GAGguaagccg (SEQ ID NO: 3491), UAGgugaucu (SEQ ID NO: 3492), CAGguacgug (SEQ ID NO: 1185), CUUgucaguc (SEQ ID NO: 3493), GAGguaucac (SEQ ID NO: 3494), GAGguaauga (SEQ ID NO: 3495), AAGguaacac (SEQ ID NO: 3496), CAGguaaagc (SEQ ID NO: 1123), AAGgcaagua (SEQ ID NO: 3497), CGCgugagcc (SEQ ID NO: 3498), AGUgugcguu (SEQ ID NO: 3499), GAUguaagca (SEQ ID NO: 2118), AAGguaauag (SEQ ID NO: 159), GGAgcaguug (SEQ ID NO: 3500), AGCguaagau (SEQ ID NO: 3501), AAGgucaggc (SEQ ID NO: 290), GAGguaauuca (SEQ ID NO: 3502), AAUguaaagu (SEQ ID NO: 3503), CAGguaacaa (SEQ ID NO: 3504), UCGguaaggug (SEQ ID NO: 3505), AAAGuaaguc (SEQ ID NO: 22), CGGgugcagu (SEQ ID NO: 3506), GGUgugca (SEQ ID NO: 3507), UGAgugagaa (SEQ ID NO: 2794), CACguguaag (SEQ ID NO: 3508), GUGguuggua (SEQ ID NO: 3509), GCAgccuuga (SEQ ID NO: 3510), CGAgugugau (SEQ ID NO: 3511), CAGguaauua (SEQ ID NO: 3512), UAUguaug (SEQ ID NO: 2665), CCCgugguca (SEQ ID NO: 3513), AUGguaagac (SEQ ID NO: 890), GAGgugugga (SEQ ID NO: 2074), AGUguauccu (SEQ ID NO: 3514), UGAguguc (SEQ ID NO: 3515), UGGguaauucu (SEQ ID NO: 3516), AUGgcagguu (SEQ ID NO: 3517), GAGguaagau (SEQ ID NO: 1884), UCAgcagcgu (SEQ ID NO: 3518), AAGgugggau (SEQ ID NO: 378), CGGgugcgcu (SEQ ID NO: 3519), CAGgugucug (SEQ ID NO: 1429), AGCgugguaa (SEQ ID NO: 3520), AAUgugaag (SEQ ID NO: 3521), UCGgugagac (SEQ ID NO: 3522), UAGguaaagc (SEQ ID NO: 3523), CUGguaaaag (SEQ ID NO: 3524), CCGgugcgga (SEQ ID NO: 3525), CAGguacuca (SEQ ID NO: 3526), CAGguagcaa (SEQ ID NO: 1203), GAAguugagu (SEQ ID NO: 3527), GAGguggagg (SEQ ID NO: 2052), AGGguaugag (SEQ ID NO: 762), UAGguaugcu (SEQ ID NO: 3528), UAGgugagac (SEQ ID NO: 2588), CAGguaauua (SEQ ID NO: 1156), CGUguaagcc (SEQ ID NO: 3529), CUUguaaguu (SEQ ID NO: 1795), AAGguaacuu (SEQ ID NO: 140), UCGgcaaggc (SEQ ID NO: 3530), GAGguucucg (SEQ ID NO: 3531), GAGguggggcg (SEQ ID NO: 2058), AAGgcaugug (SEQ ID NO: 3532), CUGguauguu (SEQ ID NO: 1738), UAAgucauuu (SEQ ID NO: 3533),

CAUguaauua (SEQ ID NO: 1525), AAUguaaaga (SEQ ID NO: 3534), UAGgugcuca (SEQ ID NO: 3535), AAGguaaugg (SEQ ID NO: 166), GAGguacuga (SEQ ID NO: 3536), UGGguaagua (SEQ ID NO: 2841), UGGguaaaaa (SEQ ID NO: 3537), AAGgugagcu (SEQ ID NO: 342), UACgugaguu (SEQ ID NO: 3538), AGGgugagcc (SEQ ID NO: 790), CGGgugagga (SEQ ID NO: 3539), UGGgugagag (SEQ ID NO: 2869), GGUguaagcu (SEQ ID NO: 3540), CGGguggguu (SEQ ID NO: 1648), CCAgcuaguu (SEQ ID NO: 3541), AAGguuuguc (SEQ ID NO: 467), GAGguuagac (SEQ ID NO: 2084), GAGguaccuc (SEQ ID NO: 3542), UUUguaaguu (SEQ ID NO: 3041), GAGguuagga (SEQ ID NO: 3543), CAGguaggga (SEQ ID NO: 1216), AGGguaauac (SEQ ID NO: 744), UGCgugugua (SEQ ID NO: 3544), CCAguaacca (SEQ ID NO: 3545), AGGgucuguc (SEQ ID NO: 3546), UGGguaugua (SEQ ID NO: 2860), GUGguaagcu (SEQ ID NO: 2348), CAGguaaccu (SEQ ID NO: 3547), AAGgugaguu (SEQ ID NO: 350), UAGguucgug (SEQ ID NO: 3548), AAAGuuagua (SEQ ID NO: 3549), UGGgcaaguc (SEQ ID NO: 2816), AAGgcacagu (SEQ ID NO: 3550), GUUguaaguc (SEQ ID NO: 2401), AAGguuugcc (SEQ ID NO: 462), CUUgcauggg (SEQ ID NO: 3551), GCGgugagua (SEQ ID NO: 3552), GGGguaagcg (SEQ ID NO: 3553), GCCguaagaa (SEQ ID NO: 3554), GAGgucggga (SEQ ID NO: 3555), UUGguaauugu (SEQ ID NO: 2990), AGUgugagac (SEQ ID NO: 3556), CUGgugggga (SEQ ID NO: 1770), AGAuaaggu (SEQ ID NO: 668), CCGguggguc (SEQ ID NO: 3557), CAGguaauucu (SEQ ID NO: 1264), UGGguaacgu (SEQ ID NO: 3558), UUGgugagag (SEQ ID NO: 3559), UAGguaccu (SEQ ID NO: 3560), GGGgugcguc (SEQ ID NO: 3561), AAGgcaggag (SEQ ID NO: 3562), ACGguacauu (SEQ ID NO: 3563), GAGguaguua (SEQ ID NO: 1946), CAGguauggg (SEQ ID NO: 1256), UUUguguguc (SEQ ID NO: 3053), CAGguacuua (SEQ ID NO: 1194), AUGguaauacu (SEQ ID NO: 3564), AGUgugagcc (SEQ ID NO: 833), ACAguaacga (SEQ ID NO: 3565), CUGguacca (SEQ ID NO: 3566), CAGguaaccc (SEQ ID NO: 3567), GGAuaagua (SEQ ID NO: 3568), GAGgugggug (SEQ ID NO: 2065), ACUguauguc (SEQ ID NO: 3569), ACGgugagua (SEQ ID NO: 606), CUGguaaugu (SEQ ID NO: 3570), AAGguaucag (SEQ ID NO: 247), CAGgugcccc (SEQ ID NO: 1370), AGUgucagug (SEQ ID NO: 3571), AAGguaggag (SEQ ID NO: 218), GGAuaugug (SEQ ID NO: 3572), UUGguaauuuu (SEQ ID NO: 2992), CCUguuguga (SEQ ID NO: 3573), UUUguaagaa (SEQ ID NO: 3033), UAGguaacau (SEQ ID NO: 2475), CAGguaagca (SEQ ID NO: 3574), CAGgucacag (SEQ ID NO: 3575), CAGgugugag (SEQ ID NO: 1432), UAGguuugcg (SEQ ID NO: 3576), CUGguaagaa (SEQ ID NO: 1697),

ACGguuguau (SEQ ID NO: 3577), AAGguugggg (SEQ ID NO: 446), AAGgugaaau (SEQ ID NO: 329), GGGguuaguu (SEQ ID NO: 3578), ACGguaaggc (SEQ ID NO: 3579), CAGguuuuag (SEQ ID NO: 1496), CUGguaaguu (SEQ ID NO: 1709), GGGgugagag (SEQ ID NO: 3580), UGGguggguu (SEQ ID NO: 2886), GAGguuuguu (SEQ ID NO: 2111), UGGguaaaug (SEQ ID NO: 2826), CAGgcaggcc (SEQ ID NO: 3581), CACgugcagg (SEQ ID NO: 3582), AAGgugagcc (SEQ ID NO: 340), CAAGuaagug (SEQ ID NO: 1028), CAGgucaguc (SEQ ID NO: 1282), GCGguaau (SEQ ID NO: 3583), UAGguaaagu (SEQ ID NO: 3584), UAGguggauu (SEQ ID NO: 3585), GAGgucugga (SEQ ID NO: 3586), UCGgucaguu (SEQ ID NO: 3587), UGGguaacug (SEQ ID NO: 3588), AAGguuugau (SEQ ID NO: 3589), UGUgcuggug (SEQ ID NO: 3590), UGUguaccuc (SEQ ID NO: 3591), UGGguacagu (SEQ ID NO: 2849), AUCgucagcg (SEQ ID NO: 3592), CAGgucuugg (SEQ ID NO: 3593), GAAGuuggua (SEQ ID NO: 3594), GAAGuaaaga (SEQ ID NO: 3595), UUGguaagcu (SEQ ID NO: 2959), UAGguaccag (SEQ ID NO: 2507), AGGguaucuu (SEQ ID NO: 3596), CAGguaaaaa (SEQ ID NO: 1118), ACGguaauuu (SEQ ID NO: 583), AUUguaaguu (SEQ ID NO: 997), GAGguacagu (SEQ ID NO: 1908), CAGgugaaag (SEQ ID NO: 1315), UGGguuguuu (SEQ ID NO: 3597), GGGguaggug (SEQ ID NO: 2259), CAGgugccca (SEQ ID NO: 1369), AGCgugagau (SEQ ID NO: 3598), CCAgugagug (SEQ ID NO: 1565), AGGguagaug (SEQ ID NO: 3599), UGGguguguc (SEQ ID NO: 2888), AUCgcgugag (SEQ ID NO: 3600), AGGguaagcc (SEQ ID NO: 3601), AGGguagcag (SEQ ID NO: 3602), UUCguuuccg (SEQ ID NO: 3603), AAGguaagcg (SEQ ID NO: 147), UGGguaagcc (SEQ ID NO: 2837), CAGguauggc (SEQ ID NO: 3604), UGUguaagua (SEQ ID NO: 2907), AAGguagaga (SEQ ID NO: 3605), ACGguaauaa (SEQ ID NO: 3606), CUGguacggu (SEQ ID NO: 3607), GAGgucacag (SEQ ID NO: 3608), UAUguaaguu (SEQ ID NO: 2656), CUGguacgcc (SEQ ID NO: 3609), CAAGuaagau (SEQ ID NO: 1024), CUAgugagua (SEQ ID NO: 1673), CCGguaaccg (SEQ ID NO: 3610), CUUguaaguc (SEQ ID NO: 3611), GUGgugagaa (SEQ ID NO: 2378), ACCguaugua (SEQ ID NO: 3612), GUAGuaagug (SEQ ID NO: 2324), UUGgugggua (SEQ ID NO: 3014), CGGguacuuu (SEQ ID NO: 3613), UGGguaaaua (SEQ ID NO: 2825), AGAgugagua (SEQ ID NO: 704), AAGguagguu (SEQ ID NO: 230), AAGguaugcg (SEQ ID NO: 3614), CCUguaggcu (SEQ ID NO: 3615), ACAguagaaa (SEQ ID NO: 3616), CCGguuagua (SEQ ID NO: 3617), CGGguaggcg (SEQ ID NO: 3618), GCAgugagug (SEQ ID NO: 2162), GAGgugaguc (SEQ ID NO: 3619), CUGguagccu (SEQ ID NO: 3620), CAUguaugua (SEQ ID NO: 1533),

GAAGuaacuu (SEQ ID NO: 3621), GAAGuaagau (SEQ ID NO: 3622), AAGguuagau (SEQ ID NO: 417), AAGguaauca (SEQ ID NO: 161), AAUguaugua (SEQ ID NO: 507), UGAguaagau (SEQ ID NO: 2767), AGAgugagca (SEQ ID NO: 703), GUAguucua (SEQ ID NO: 3623), GAGguaauca (SEQ ID NO: 1898), UAGguaugga (SEQ ID NO: 2548), UAGgugggac (SEQ ID NO: 2612), GAGguacaug (SEQ ID NO: 3624), UGGguaaggc (SEQ ID NO: 3625), CAGguacgcc (SEQ ID NO: 1182), CCAguuacgc (SEQ ID NO: 3626), ACUgugguga (SEQ ID NO: 3627), GAGguaaguc (SEQ ID NO: 1894), AUUguaggug (SEQ ID NO: 3628), ACCgucagug (SEQ ID NO: 3629), AAUgugaggg (SEQ ID NO: 3630), ACUgugagug (SEQ ID NO: 645), UGGguggu (SEQ ID NO: 3631), AAGguuggga (SEQ ID NO: 445), AAGguuugga (SEQ ID NO: 464), UCCgugagug (SEQ ID NO: 3632), CGGgugagug (SEQ ID NO: 1642), AGAguaagcu (SEQ ID NO: 664), CAGgcaagcu (SEQ ID NO: 3633), UAGguaauuu (SEQ ID NO: 2541), AAAGuagcag (SEQ ID NO: 3634), GAGguaaccu (SEQ ID NO: 1880), AAGgugggca (SEQ ID NO: 379), AGGgugagua (SEQ ID NO: 795), UGGguaaggu (SEQ ID NO: 2840), CUUgucagug (SEQ ID NO: 3635), UAGgugcgcu (SEQ ID NO: 3636), GAGgcaauu (SEQ ID NO: 3637), AGGguaccuc (SEQ ID NO: 3638), CAAgugcgua (SEQ ID NO: 3639), AGAguaagac (SEQ ID NO: 660), GUGguaaua (SEQ ID NO: 3640), GAUguaagcg (SEQ ID NO: 3641), GAGguaaagc (SEQ ID NO: 1871), UAGgugagua (SEQ ID NO: 2596), CAGguaacau (SEQ ID NO: 1130), CCUguacggc (SEQ ID NO: 3642), UAGguauguc (SEQ ID NO: 2552), UAGguccaua (SEQ ID NO: 3643), GAGgugaaaa (SEQ ID NO: 2003), AAAGuacuga (SEQ ID NO: 3644), UUGguaagcg (SEQ ID NO: 3645), CAGgcaagcg (SEQ ID NO: 3646), UUUgcagguu (SEQ ID NO: 3647), CAGguuuaua (SEQ ID NO: 3648), CUGguaaagc (SEQ ID NO: 1686), AUGgugagcu (SEQ ID NO: 958), CAGgugguug (SEQ ID NO: 1419), GUAguaaguu (SEQ ID NO: 3649), CAGguaauac (SEQ ID NO: 3650), CAGgcaaggc (SEQ ID NO: 3651), AAGguaauuu (SEQ ID NO: 171), UUUguccgug (SEQ ID NO: 3652), GAGguagggu (SEQ ID NO: 1939), ACCgugagug (SEQ ID NO: 3653), CAAguaagcu (SEQ ID NO: 3654), ACAGugagua (SEQ ID NO: 560), UUGgugagau (SEQ ID NO: 3000), AAGguagucu (SEQ ID NO: 233), CAGguaaagg (SEQ ID NO: 3655), GGGguaugga (SEQ ID NO: 2264), UUUguaagug (SEQ ID NO: 3040), GUGguaagag (SEQ ID NO: 2344), AGUgugaguu (SEQ ID NO: 838), AAGgcaagcg (SEQ ID NO: 3656), UAAgugagua (SEQ ID NO: 2438), AGGgugagug (SEQ ID NO: 797), AGUguacgug (SEQ ID NO: 3657), AGGgugcgua (SEQ ID NO: 3658), GGCgugagcc (SEQ ID NO: 2238), CGAguauga (SEQ ID NO: 3659),

CAGguaaaga (SEQ ID NO: 1122), UUGgugaaga (SEQ ID NO: 3660), AGGguaaugg (SEQ ID NO: 3661), AAGguccaga (SEQ ID NO: 300), AGUgugaguc (SEQ ID NO: 836), CAGguaauuu (SEQ ID NO: 1159), CAGguaacgc (SEQ ID NO: 3662), CUGguacacu (SEQ ID NO: 3663), CUGguuagug (SEQ ID NO: 1782), CAGguacuug (SEQ ID NO: 3664), CACguaagua (SEQ ID NO: 3665), GUGgugcggc (SEQ ID NO: 3666), GAGgucaguu (SEQ ID NO: 3667), AUGguaugcc (SEQ ID NO: 932), AAGgugug (SEQ ID NO: 405), CUGguggguc (SEQ ID NO: 1772), CAGgugaggc (SEQ ID NO: 1342), AAGguuaguc (SEQ ID NO: 423), AAGguagcug (SEQ ID NO: 215), GAGgucagga (SEQ ID NO: 1983), GUUguaggua (SEQ ID NO: 3668), UGGguacaag (SEQ ID NO: 3669), AUGguaggug (SEQ ID NO: 924), GAGguaagcc (SEQ ID NO: 1886), AUGgcaagua (SEQ ID NO: 3670), AAGguauauu (SEQ ID NO: 245), GCGgugagag (SEQ ID NO: 3671), AAGgugcuuc (SEQ ID NO: 3672), UAGguacauc (SEQ ID NO: 3673), ACUgugguaa (SEQ ID NO: 3674), GAGguaggcu (SEQ ID NO: 1933), GAGguaugca (SEQ ID NO: 3675), AGGguaguuc (SEQ ID NO: 3676), CAGguauccu (SEQ ID NO: 1241), AGGguaaguc (SEQ ID NO: 741), AGGgucaguu (SEQ ID NO: 779), CAGguuggga (SEQ ID NO: 3677), CAGguggaua (SEQ ID NO: 3678), GGAguagguu (SEQ ID NO: 2220), GAGguaggau (SEQ ID NO: 3679), GGGguuugug (SEQ ID NO: 3680), UAGguaauug (SEQ ID NO: 3681), AAGguaaccc (SEQ ID NO: 136), ACGguaagaa (SEQ ID NO: 3682), GAGguagggg (SEQ ID NO: 1936), CGAguaggug (SEQ ID NO: 1619), UCCguaagug (SEQ ID NO: 2710), UCGguacagg (SEQ ID NO: 3683), CAAguaagcg (SEQ ID NO: 3684), AAGguccgg (SEQ ID NO: 3685), AAUgugagua (SEQ ID NO: 523), CAGgugaaug (SEQ ID NO: 3686), GUGguaaggc (SEQ ID NO: 2350), AGAgugagug (SEQ ID NO: 706), UCUguauguc (SEQ ID NO: 3687), UGGgugaguc (SEQ ID NO: 2876), UCGguuagua (SEQ ID NO: 3688), GAUguaugca (SEQ ID NO: 3689), GAGguuggug (SEQ ID NO: 3690), GAGguggggc (SEQ ID NO: 2061), UGGgucaguc (SEQ ID NO: 3691), GCAgugagua (SEQ ID NO: 2161), CAGguugcuu (SEQ ID NO: 3692), AGGguagagu (SEQ ID NO: 3693), UAGgucaggu (SEQ ID NO: 2567), CGCguaugua (SEQ ID NO: 3694), GAGguaauaa (SEQ ID NO: 3695), CAGguaaacu (SEQ ID NO: 3696), AAAGuaaguu (SEQ ID NO: 24), GGGgucuggc (SEQ ID NO: 3697), GCUgugggggu (SEQ ID NO: 3698), UUGguaaguc (SEQ ID NO: 3699), AAGguagaag (SEQ ID NO: 3700), AAUgugaguc (SEQ ID NO: 524), AAGgucagcu (SEQ ID NO: 288), AAGguaagag (SEQ ID NO: 143), AUGgugagga (SEQ ID NO: 3701), AAGguacuuc (SEQ ID NO: 200), AAGguaagaa (SEQ ID NO: 141), CCGguacagc (SEQ ID NO: 3702), GCGgugcgga

(SEQ ID NO: 3703), CAGguacaua (SEQ ID NO: 1168), CUGgugagga (SEQ ID NO: 1755), CUGguaggug (SEQ ID NO: 1731), AACguagguu (SEQ ID NO: 3704), AUGgugug (SEQ ID NO: 975), UUGguacuau (SEQ ID NO: 3705), CAGgucggug (SEQ ID NO: 1300), CAGgcauggg (SEQ ID NO: 3706), AUGguaucuu (SEQ ID NO: 929), AAGguaacua (SEQ ID NO: 137), CAGgugggcg (SEQ ID NO: 3707), CACgugagga (SEQ ID NO: 3708), AAGgugguuc (SEQ ID NO: 392), UGGgcauucu (SEQ ID NO: 3709), AUGguaagcc (SEQ ID NO: 894), AGGgucagug (SEQ ID NO: 778), AGAguacgua (SEQ ID NO: 3710), AAGguaggca (SEQ ID NO: 220), AAGguauuca (SEQ ID NO: 3711), CAGguagauu (SEQ ID NO: 1202), GAGguauuuu (SEQ ID NO: 1972), GAGgucuaca (SEQ ID NO: 3712), GUUguagguc (SEQ ID NO: 3713), CAGguacucg (SEQ ID NO: 3714), GUCguauguu (SEQ ID NO: 3715), AAGguacuuu (SEQ ID NO: 202), AGAgugagau (SEQ ID NO: 702), AGUguuggua (SEQ ID NO: 3716), AAUgugagug (SEQ ID NO: 525), AAGguagauu (SEQ ID NO: 3717), AUGguuugua (SEQ ID NO: 988), GAGgccccag (SEQ ID NO: 3718), AUGgucaguu (SEQ ID NO: 3719), UCUGuaagga (SEQ ID NO: 3720), CAGgucgggc (SEQ ID NO: 3721), CAGgguaagcc (SEQ ID NO: 1142), UAGgucagug (SEQ ID NO: 2569), AGAguaggaa (SEQ ID NO: 683), CUGguacuuc (SEQ ID NO: 3722), CUCguaagca (SEQ ID NO: 1674), CAGguaacua (SEQ ID NO: 1134), CAGguggcug (SEQ ID NO: 1401), UGGguccgua (SEQ ID NO: 3723), GAGguugugc (SEQ ID NO: 3724), CAGgugcg (SEQ ID NO: 1377), AAAGuauggc (SEQ ID NO: 3725), UGAguacgua (SEQ ID NO: 2779), CUGguacgga (SEQ ID NO: 3726), CAAgugaccu (SEQ ID NO: 3727), AAGgugaugu (SEQ ID NO: 356), AAGgucugca (SEQ ID NO: 3728), AAAGuuugua (SEQ ID NO: 75), AAGgugagca (SEQ ID NO: 339), GAUGuaagcc (SEQ ID NO: 2119), CAAGuaauuu (SEQ ID NO: 1035), CAGgugug (SEQ ID NO: 1442), UGGgugaggg (SEQ ID NO: 2874), AAGgugaccu (SEQ ID NO: 3729), UAGgugag (SEQ ID NO: 2621), CAGgcagguc (SEQ ID NO: 3730), UCAguaaguu (SEQ ID NO: 2692), UCAGcaguga (SEQ ID NO: 3731), AAGguaccac (SEQ ID NO: 3732), UAGuaaggug (SEQ ID NO: 3733), AAGgucagcc (SEQ ID NO: 286), CAGguaacuc (SEQ ID NO: 1135), AAAGuaagag (SEQ ID NO: 13), AAGguagaua (SEQ ID NO: 209), AAGgcaaggg (SEQ ID NO: 99), CAGgugucgg (SEQ ID NO: 3734), CAGguggcua (SEQ ID NO: 3735), GAGguugcca (SEQ ID NO: 3736), CAGgccgugg (SEQ ID NO: 3737), UUGguauaug (SEQ ID NO: 3738), GAGguugagu (SEQ ID NO: 3739), GAGguagguc (SEQ ID NO: 3740), GUGguaagac (SEQ ID NO: 2343), UAGguccuuc (SEQ ID NO: 3741), GAGgcaaguc (SEQ ID NO: 3742), GAGguaacau (SEQ

ID NO: 3743), CAGGuaauauc (SEQ ID NO: 1236), UCGguugguu (SEQ ID NO: 3744),
 CAGgugaacc (SEQ ID NO: 3745), CAGgucuuuu (SEQ ID NO: 3746), CAGgcauggc (SEQ
 ID NO: 3747), AAAGuacuug (SEQ ID NO: 32), CAGgugauuc (SEQ ID NO: 1356),
 UUGguagguu (SEQ ID NO: 3748), UAUgugagca (SEQ ID NO: 3749), CAGgugagcg (SEQ
 ID NO: 1339), AAUGuaauaa (SEQ ID NO: 3750), AAAGuaaggc (SEQ ID NO: 3751),
 UAGguuuguc (SEQ ID NO: 2644), UAGgugggag (SEQ ID NO: 2613), GAGguaaguu (SEQ
 ID NO: 3752), AAGguagccg (SEQ ID NO: 3753), CAGguggugc (SEQ ID NO: 3754),
 UGAgucaguu (SEQ ID NO: 3755), CUGguaggcc (SEQ ID NO: 3756), CAAguaagga (SEQ
 ID NO: 3757), CGGguaaggc (SEQ ID NO: 3758), AAGgcgagga (SEQ ID NO: 3759),
 CAGguaguuc (SEQ ID NO: 1230), CAGguaagga (SEQ ID NO: 1143), CCUgugagug (SEQ
 ID NO: 1610), AAGguaaag (SEQ ID NO: 132), CCGguaauua (SEQ ID NO: 3760),
 CAGguaaguu (SEQ ID NO: 1149), AAGgugguca (SEQ ID NO: 3761), CAGguaccuc (SEQ
 ID NO: 1177), AUCguaagua (SEQ ID NO: 3762), CCGguacaua (SEQ ID NO: 3763),
 GCGgugagug (SEQ ID NO: 3764), GAGgugguau (SEQ ID NO: 2067), CUGgugga (SEQ ID
 NO: 3765), GAGguaauuc (SEQ ID NO: 3766), CAAguacgua (SEQ ID NO: 3767),
 UCUguaagug (SEQ ID NO: 2746), AAUGuaagug (SEQ ID NO: 491), AGGgucuguu (SEQ ID
 NO: 783), GAGguacugc (SEQ ID NO: 1918), AGGguaaggc (SEQ ID NO: 738),
 AAGgcaagag (SEQ ID NO: 95), CAGguggguu (SEQ ID NO: 1416), UAGguuagga (SEQ ID
 NO: 3768), UGAguaagcu (SEQ ID NO: 2769), AGAguaagag (SEQ ID NO: 661),
 AUGgcaggug (SEQ ID NO: 3769), UAGgcaagua (SEQ ID NO: 3770), AUGguaggua (SEQ
 ID NO: 923), GCAGcccgc (SEQ ID NO: 3771), ACGguaaacu (SEQ ID NO: 3772),
 AGGgugaguu (SEQ ID NO: 798), GUAguagucu (SEQ ID NO: 3773), GUGgcugaaa (SEQ ID
 NO: 3774), CAGguuaguc (SEQ ID NO: 1456), CUGgugagca (SEQ ID NO: 1753),
 UCAguaagug (SEQ ID NO: 2691), AAAGugauug (SEQ ID NO: 3775), UAGgucugga (SEQ
 ID NO: 3776), GAGguguuuc (SEQ ID NO: 3777), AAGguaauu (SEQ ID NO: 133),
 CAUguacauc (SEQ ID NO: 3778), AAGguuugaa (SEQ ID NO: 3779), CCAgcaagug (SEQ ID
 NO: 3780), UAGguaauaa (SEQ ID NO: 3781), GAGgcaagug (SEQ ID NO: 1859),
 CAAgugauuc (SEQ ID NO: 1071), CAGgucgugg (SEQ ID NO: 3782), GAAguaugcc (SEQ
 ID NO: 3783), UCGgugcccu (SEQ ID NO: 3784), GAGgucaguc (SEQ ID NO: 3785),
 CAGgugagac (SEQ ID NO: 1334), UUUgucugua (SEQ ID NO: 3786), CAGguagaua (SEQ
 ID NO: 3787), UGGguaucag (SEQ ID NO: 3788), UAGgugggcu (SEQ ID NO: 2616),
 AUGgugagau (SEQ ID NO: 3789), CAGguaac (SEQ ID NO: 3790), CCGguauccu (SEQ ID

NO: 3791), UAGguaagcu (SEQ ID NO: 2487), UCAguacauc (SEQ ID NO: 3792),
 UAGguuugcc (SEQ ID NO: 2642), AUGguaagaa (SEQ ID NO: 889), UUGguaagac (SEQ ID
 NO: 3793), CCGguuaguc (SEQ ID NO: 3794), GAGguaagaa (SEQ ID NO: 1882),
 UGGguaaguu (SEQ ID NO: 2844), CCGgugagaa (SEQ ID NO: 1585), CCUgugaggg (SEQ
 ID NO: 1608), ACGguaggag (SEQ ID NO: 590), ACAguauguc (SEQ ID NO: 3795),
 CAGguaauaa (SEQ ID NO: 3796), CAGguggauc (SEQ ID NO: 3797), AGAgugcgua (SEQ
 ID NO: 3798), AAGgugaccg (SEQ ID NO: 3799), AGAguaggug (SEQ ID NO: 687),
 ACUguaugua (SEQ ID NO: 3800), UAGgucaauu (SEQ ID NO: 3801), AGUguguaag (SEQ
 ID NO: 3802), CGGguaccuu (SEQ ID NO: 3803), CUAgugaguu (SEQ ID NO: 3804),
 CUAguaagug (SEQ ID NO: 1666), CAGguacaac (SEQ ID NO: 3805), UAGgugugug (SEQ
 ID NO: 2627), CAUguacggc (SEQ ID NO: 3806), AUGgugag (SEQ ID NO: 3807),
 AGGguggaag (SEQ ID NO: 3808), CAGgugcgag (SEQ ID NO: 3809), UAGgugcucc (SEQ
 ID NO: 3810), AAGguggugg (SEQ ID NO: 390), AAGgucuguu (SEQ ID NO: 317),
 CAGgugggcc (SEQ ID NO: 1407), AAGgucaguc (SEQ ID NO: 294), CAGguuuua (SEQ ID
 NO: 3811), AACgugaggu (SEQ ID NO: 3812), CGGguaagag (SEQ ID NO: 3813),
 UUUgucggua (SEQ ID NO: 3814), UAGguuaagu (SEQ ID NO: 3815), GUGguaagaa (SEQ
 ID NO: 2342), CAGguauugg (SEQ ID NO: 1266), GCUguaaguu (SEQ ID NO: 2196),
 CUAguaagua (SEQ ID NO: 1664), UCGguaaaua (SEQ ID NO: 3816), CAGguaacu (SEQ ID
 NO: 1137), CCUgugagua (SEQ ID NO: 3817), CAGguuauau (SEQ ID NO: 3818),
 CUGgugaaca (SEQ ID NO: 3819), AAGguauaaa (SEQ ID NO: 238), GAGguaagca (SEQ ID
 NO: 1885), AAGgugaagc (SEQ ID NO: 324), CAGgugaguu (SEQ ID NO: 1348),
 UUUgugagua (SEQ ID NO: 3820), CUUguacgcc (SEQ ID NO: 3821), AGAguaagug (SEQ
 ID NO: 670), UGGguaggug (SEQ ID NO: 2853), UGAgccugc (SEQ ID NO: 3822),
 UGUguaugua (SEQ ID NO: 3823), AAGguagg (SEQ ID NO: 3824), GAGguggggg (SEQ ID
 NO: 2062), UAGguaauuc (SEQ ID NO: 2502), AAGgcauggu (SEQ ID NO: 3825),
 AGAguaagca (SEQ ID NO: 663), AAGguaggaa (SEQ ID NO: 217), CAAguaagua (SEQ ID
 NO: 1026), ACUguaauug (SEQ ID NO: 3826), CAGgucugug (SEQ ID NO: 1311),
 UCGguaccga (SEQ ID NO: 3827), CUGgugagag (SEQ ID NO: 3828), AAGguuugcu (SEQ
 ID NO: 463), AUGguaccac (SEQ ID NO: 3829), UAAguuaguu (SEQ ID NO: 3830),
 CAGguaggac (SEQ ID NO: 1213), AGAgugaggc (SEQ ID NO: 3831), CGAgucagua (SEQ
 ID NO: 3832), CAGgucugag (SEQ ID NO: 1304), GAGguggugg (SEQ ID NO: 3833),
 ACGguauugg (SEQ ID NO: 3834), GCUgcgagua (SEQ ID NO: 3835), CUGguaagug (SEQ

ID NO: 1708), GUGgugagau (SEQ ID NO: 2379), GGGguuugau (SEQ ID NO: 3836),
 UCUGugagug (SEQ ID NO: 2762), CUUgucagua (SEQ ID NO: 1801), GAGguaaaac (SEQ
 ID NO: 1866), UCUGuaagau (SEQ ID NO: 2741), CCAguaaguu (SEQ ID NO: 1558),
 CAGguaaagu (SEQ ID NO: 1124), GCGgugagca (SEQ ID NO: 2179), UAAguaagag (SEQ
 ID NO: 2416), CUGgcaggug (SEQ ID NO: 3837), GAGguaaggg (SEQ ID NO: 1891),
 UGAuaaguu (SEQ ID NO: 2775), GAGgugagac (SEQ ID NO: 2015), GCUgucuguu (SEQ
 ID NO: 3838), AAGguaacaa (SEQ ID NO: 134), GAGguaacgg (SEQ ID NO: 3839),
 CUGguaauucu (SEQ ID NO: 3840), CAAguaacug (SEQ ID NO: 1021), AAGgugggggu (SEQ
 ID NO: 383), UAGguauggc (SEQ ID NO: 2549), CAGguaauuuu (SEQ ID NO: 1271),
 GUGguaaacu (SEQ ID NO: 3841), GAGgucugag (SEQ ID NO: 1998), CUGguaaggu (SEQ
 ID NO: 1706), CAAguaaguu (SEQ ID NO: 1029), AAGguagacc (SEQ ID NO: 206),
 GAGgcgagcg (SEQ ID NO: 3842), CUGguaaaua (SEQ ID NO: 1687), UGUuaagcg (SEQ
 ID NO: 3843), CAGguuaggg (SEQ ID NO: 1453), GGGgugagga (SEQ ID NO: 2280),
 ACAguaug (SEQ ID NO: 3844), CCGgugggga (SEQ ID NO: 3845), GAGgucagug (SEQ ID
 NO: 3846), AGGguaaggu (SEQ ID NO: 3847), ACAguaagua (SEQ ID NO: 546),
 GGUuaaggu (SEQ ID NO: 3848), GAGguaauaa (SEQ ID NO: 1895), CAGguaauucc (SEQ
 ID NO: 3849), CUGguaauaaa (SEQ ID NO: 3850), CCGgucug (SEQ ID NO: 3851),
 CAGguaacug (SEQ ID NO: 1136), GCAguaagua (SEQ ID NO: 2147), AAGguagggg (SEQ
 ID NO: 225), CAAguccacc (SEQ ID NO: 3852), CAAguuggug (SEQ ID NO: 3853),
 CAGgugcggu (SEQ ID NO: 1379), CAGguaaaa (SEQ ID NO: 3854), ACGguaagga (SEQ
 ID NO: 3855), UGGguaauaa (SEQ ID NO: 3856), UAGguaagug (SEQ ID NO: 2493),
 CCGguagguu (SEQ ID NO: 3857), AGAuaugga (SEQ ID NO: 3858), CUCgugaguc (SEQ
 ID NO: 3859), AAAgccggug (SEQ ID NO: 3860), UUGguaauuu (SEQ ID NO: 2970),
 GAGguaaaaag (SEQ ID NO: 1867), CCUGugag (SEQ ID NO: 3861), AAAGuaagga (SEQ ID
 NO: 18), UGAgugagug (SEQ ID NO: 2800), AAGguacaug (SEQ ID NO: 180), CCGguaaaug
 (SEQ ID NO: 3862), CAGgugaagc (SEQ ID NO: 3863), CAGguaccgc (SEQ ID NO: 1173),
 GAGguaaggc (SEQ ID NO: 1890), UUUguauguu (SEQ ID NO: 3049), CAGgugcucc (SEQ
 ID NO: 1386), UCGguagguc (SEQ ID NO: 3864), CGGgugaggc (SEQ ID NO: 3865),
 AAGguaauua (SEQ ID NO: 168), ACUGugaguc (SEQ ID NO: 644), AAGgucagca (SEQ ID
 NO: 285), GUGgugagug (SEQ ID NO: 2384), CAUguccacc (SEQ ID NO: 3866),
 AAGgugacc (SEQ ID NO: 3867), CGGguuagua (SEQ ID NO: 3868), GCGguaguaa (SEQ
 ID NO: 3869), GCUguaggua (SEQ ID NO: 3870), CCUGuugagu (SEQ ID NO: 3871),

UAGgucuggc (SEQ ID NO: 2577), GAUgugagcc (SEQ ID NO: 2131), CUUgugagua (SEQ ID NO: 1802), CUGguguguu (SEQ ID NO: 1780), GAGgcaugug (SEQ ID NO: 1863), CAGgcaagag (SEQ ID NO: 1101), UUGguaagaa (SEQ ID NO: 2957), GAGguguggg (SEQ ID NO: 2075), GAGguauiuu (SEQ ID NO: 1975), CAGguaguaa (SEQ ID NO: 1224), AGGguaagac (SEQ ID NO: 3872), UUUguaaggca (SEQ ID NO: 3873), AGGgugagau (SEQ ID NO: 3874), GAGguuugua (SEQ ID NO: 2110), AAGgugagug (SEQ ID NO: 349), GAGgugggag (SEQ ID NO: 2055), AAGgugagaa (SEQ ID NO: 335), CUGguaagag (SEQ ID NO: 1698), AUAguaaaga (SEQ ID NO: 3875), GAUgugaguc (SEQ ID NO: 2134), AAGgugcagg (SEQ ID NO: 3876), CAGgucuguc (SEQ ID NO: 1310), GAGgugauuu (SEQ ID NO: 3877), CAGguuggcu (SEQ ID NO: 3878), CGGguauggg (SEQ ID NO: 3879), AUGguccauc (SEQ ID NO: 3880), CCGguuggug (SEQ ID NO: 3881), GGAguaaguc (SEQ ID NO: 3882), AAUguaagga (SEQ ID NO: 488), CAGguuuguu (SEQ ID NO: 1510), UAGgugua (SEQ ID NO: 2626), UAUgucuuug (SEQ ID NO: 3883), ACGguacuuc (SEQ ID NO: 3884), AAGgcacgcg (SEQ ID NO: 3885), CUGguaaacc (SEQ ID NO: 1684), CUUgugggua (SEQ ID NO: 3886), UGAguaaguc (SEQ ID NO: 2773), CUGgugggug (SEQ ID NO: 1773), GAGguggaga (SEQ ID NO: 3887), GUGguggcug (SEQ ID NO: 3888), GUGguaagug (SEQ ID NO: 2353), AACgugagua (SEQ ID NO: 3889), GAAgcuguaa (SEQ ID NO: 3890), CGGguaucuu (SEQ ID NO: 3891), CAGgugucag (SEQ ID NO: 1424), AAUguacgca (SEQ ID NO: 3892), CCGgugggua (SEQ ID NO: 3893), UGGgugaggu (SEQ ID NO: 3894), AAGguauguu (SEQ ID NO: 266), CAGguauguu (SEQ ID NO: 1261), CAGguuugcu (SEQ ID NO: 1505), UUGguaaguu (SEQ ID NO: 2964), CAGguaguug (SEQ ID NO: 1231), CCUgugaaua (SEQ ID NO: 3895), GCUgugug (SEQ ID NO: 3896), CAAguaauuc (SEQ ID NO: 1033), AGGguaaugu (SEQ ID NO: 3897), GCUgugaguc (SEQ ID NO: 2205), ACCguaaguu (SEQ ID NO: 3898), CGUguaagua (SEQ ID NO: 3899), GGGguaaguc (SEQ ID NO: 3900), AAUguaugau (SEQ ID NO: 3901), AAUgugauua (SEQ ID NO: 3902), UCAguaagaa (SEQ ID NO: 2682), CAGguccguc (SEQ ID NO: 3903), GAAguauuga (SEQ ID NO: 3904), UUGguaagga (SEQ ID NO: 2960), CAGgucgu (SEQ ID NO: 3905), UAGguuagug (SEQ ID NO: 2635), ACGguaaaac (SEQ ID NO: 577), AAGguagguc (SEQ ID NO: 228), UACgugagua (SEQ ID NO: 3906), UUGguaagca (SEQ ID NO: 3907), GCGgugaguc (SEQ ID NO: 3908), GAAguaaggg (SEQ ID NO: 3909), CGCgugaguu (SEQ ID NO: 3910), CAGguacccc (SEQ ID NO: 3911), UCUguaagac (SEQ ID NO: 3912), GAGgugggca (SEQ ID NO: 2057), AAUguaagac (SEQ ID NO: 3913),

CAGGcaaggg (SEQ ID NO: 3914), CAAguaacua (SEQ ID NO: 1020), AAAGuuuguc (SEQ ID NO: 3915), CAGguacugu (SEQ ID NO: 1193), AAGgucccuc (SEQ ID NO: 303), UCGguaaguc (SEQ ID NO: 3916), UGGgugagug (SEQ ID NO: 2877), CUUgugagau (SEQ ID NO: 3917), AGAgugagcu (SEQ ID NO: 3918), UAAgugggga (SEQ ID NO: 3919), UAGguaggga (SEQ ID NO: 2522), CAGguuagcc (SEQ ID NO: 1452), AGGguaauca (SEQ ID NO: 3920), AAGguucagc (SEQ ID NO: 3921), UGGgugggug (SEQ ID NO: 2885), CAGguuguga (SEQ ID NO: 1494), AAGguaagug (SEQ ID NO: 155), CAUgugcgua (SEQ ID NO: 1543), CCGguaauuu (SEQ ID NO: 3922), ACCguaug (SEQ ID NO: 3923), CAGguauagu (SEQ ID NO: 3924), CAGguauuac (SEQ ID NO: 3925), CAGgugcagg (SEQ ID NO: 1364), GUGgugagcu (SEQ ID NO: 2381), AAGguaacau (SEQ ID NO: 135), CUGgugaugg (SEQ ID NO: 3926), AUGguaaaug (SEQ ID NO: 882), CCGgugagca (SEQ ID NO: 3927), AAGguaaacc (SEQ ID NO: 124), AAGguacugg (SEQ ID NO: 3928), GCGgucagga (SEQ ID NO: 3929), CUGgucaggg (SEQ ID NO: 3930), AAAGuacguu (SEQ ID NO: 3931), AGAguagguu (SEQ ID NO: 688), AGGguaagcu (SEQ ID NO: 3932), AUUgugagua (SEQ ID NO: 1009), CCGgccacca (SEQ ID NO: 3933), GAGguaacuu (SEQ ID NO: 1881), GAGguaugaa (SEQ ID NO: 1956), CAGgucagac (SEQ ID NO: 1276), UAGgcgug (SEQ ID NO: 2462), AGGguaaguu (SEQ ID NO: 743), CAGgcaugag (SEQ ID NO: 1111), CAGguaacgu (SEQ ID NO: 1133), CAGgcgagca (SEQ ID NO: 3934), UAGguauggu (SEQ ID NO: 2550), AGAguaggau (SEQ ID NO: 3935), CUGguuucaa (SEQ ID NO: 3936), GAGguaaacu (SEQ ID NO: 3937), CAGgcaugca (SEQ ID NO: 1112), UUGguaauucu (SEQ ID NO: 3938), AGGgcagaau (SEQ ID NO: 3939), AUGguaaaac (SEQ ID NO: 877), GCUgcaggug (SEQ ID NO: 3940), GAAgcacgug (SEQ ID NO: 3941), CAUguaaaca (SEQ ID NO: 3942), UGGguaagau (SEQ ID NO: 2835), AGGguagcua (SEQ ID NO: 3943), AGGgugggggu (SEQ ID NO: 800), CCUguaaguu (SEQ ID NO: 1600), UGAgugaguu (SEQ ID NO: 2801), GGAguaugua (SEQ ID NO: 3944), CAGgugaccu (SEQ ID NO: 1328), AAAGuacgga (SEQ ID NO: 3945), GAGguacaga (SEQ ID NO: 1906), GAUguaggua (SEQ ID NO: 2125), GGGguaauug (SEQ ID NO: 3946), UAGguggguu (SEQ ID NO: 2617), GUGguacgua (SEQ ID NO: 3947), AAGguacagc (SEQ ID NO: 3948), GAGgugaaga (SEQ ID NO: 3949), GGGguaagca (SEQ ID NO: 2246), UGAguagguc (SEQ ID NO: 3950), GGGguaaguu (SEQ ID NO: 2253), AUUgugaguu (SEQ ID NO: 1011), UCAGuaagac (SEQ ID NO: 3951), AGUgugagcu (SEQ ID NO: 834), AAGgcaaac (SEQ ID NO: 3952), CUGgugaguc (SEQ ID NO: 1760), AAGgucucug (SEQ ID NO: 310),

GAGgcugugc (SEQ ID NO: 3953), AGAgugagac (SEQ ID NO: 700), GAGgugaugu (SEQ ID NO: 2033), AGAguauggu (SEQ ID NO: 3954), UGGguggguc (SEQ ID NO: 2884), GCUgcugagc (SEQ ID NO: 3955), CAGguagcug (SEQ ID NO: 1210), UAGgucagaa (SEQ ID NO: 3956), CCGguaggug (SEQ ID NO: 3957), GCAguaugau (SEQ ID NO: 3958), CAGguuucag (SEQ ID NO: 3959), GAGguuugcc (SEQ ID NO: 3960), GGGguggggg (SEQ ID NO: 3961), AAGguacaua (SEQ ID NO: 179), UGGguguu (SEQ ID NO: 2890), AGAguaggc (SEQ ID NO: 666), GCGguuagug (SEQ ID NO: 3962), AAGgugacuu (SEQ ID NO: 334), AUGguaagau (SEQ ID NO: 892), AUGguaguug (SEQ ID NO: 3963), CAUguaagac (SEQ ID NO: 3964), CUGguaugua (SEQ ID NO: 1736), UUCguaagga (SEQ ID NO: 3965), GAAguaugac (SEQ ID NO: 3966), CGGguaauuc (SEQ ID NO: 1627), UGGguaacuu (SEQ ID NO: 2831), CAGgugccua (SEQ ID NO: 1372), CAUguagggc (SEQ ID NO: 3967), ACCgucagga (SEQ ID NO: 3968), CGUguucgau (SEQ ID NO: 3969), GAGgcaggac (SEQ ID NO: 3970), UAGguaauau (SEQ ID NO: 2496), UCGguaauacu (SEQ ID NO: 3971), UAGguugugc (SEQ ID NO: 3972), CCGgugaguc (SEQ ID NO: 3973), CAGgugccaa (SEQ ID NO: 1368), CAGgugaugc (SEQ ID NO: 1352), AAGgugagga (SEQ ID NO: 343), GUGgugaggg (SEQ ID NO: 3974), UGGgucagua (SEQ ID NO: 3975), GAGgucaggg (SEQ ID NO: 1985), UAGguacgua (SEQ ID NO: 2511), GAGgcaagag (SEQ ID NO: 1857), CCUguuggua (SEQ ID NO: 3976), GAGguaacca (SEQ ID NO: 3977), UAAGuaagcu (SEQ ID NO: 2419), AAGgucaguu (SEQ ID NO: 296), AAAGuaaag (SEQ ID NO: 3978), GAGgugcuau (SEQ ID NO: 3979), ACGguaaguu (SEQ ID NO: 581), CUGgugaggg (SEQ ID NO: 1757), GAGguuaugu (SEQ ID NO: 2091), CUUgugugca (SEQ ID NO: 3980), UGAgcugggg (SEQ ID NO: 3981), AAGguauagu (SEQ ID NO: 3982), UAGguaaaac (SEQ ID NO: 2464), GGGgugaggu (SEQ ID NO: 3983), GAGgcaagca (SEQ ID NO: 3984), GGAguaacgu (SEQ ID NO: 3985), AGAguagua (SEQ ID NO: 3986), AAAGuaagua (SEQ ID NO: 21), GAGgcaacca (SEQ ID NO: 3987), UGUguaaguu (SEQ ID NO: 2909), UAGgugaggc (SEQ ID NO: 2594), ACAguagaa (SEQ ID NO: 544), UAGuaagug (SEQ ID NO: 2774), CAAgucagua (SEQ ID NO: 1057), AGGguaaaug (SEQ ID NO: 3988), AAGguaugca (SEQ ID NO: 257), GCUgugcgug (SEQ ID NO: 3989), GAGguucgcc (SEQ ID NO: 3990), AAGgcuugca (SEQ ID NO: 3991), CAGgcaagug (SEQ ID NO: 1104), AUAGuaaguc (SEQ ID NO: 3992), UUGguaggua (SEQ ID NO: 2978), GCAgcaggua (SEQ ID NO: 3993), AAGguaauauc (SEQ ID NO: 243), AGCguaagcc (SEQ ID NO: 3994), CUGguucgaa (SEQ ID NO: 3995), ACGgugggug (SEQ ID NO: 612),

CUGgucauug (SEQ ID NO: 3996), CAGgucagga (SEQ ID NO: 1280), CAAgugagac (SEQ ID NO: 1062), GAGguacugg (SEQ ID NO: 1919), GAGguguagu (SEQ ID NO: 3997), GAGguguccu (SEQ ID NO: 3998), CAGgugcgua (SEQ ID NO: 1380), AGUgcccuga (SEQ ID NO: 3999), AUGgugaguc (SEQ ID NO: 962), UGUgugugua (SEQ ID NO: 4000), CAGguaugcu (SEQ ID NO: 1254), CUGguacagu (SEQ ID NO: 4001), UUGguacgua (SEQ ID NO: 4002), UCUguacgua (SEQ ID NO: 4003), UAAguaaauuc (SEQ ID NO: 4004), CACguaug (SEQ ID NO: 4005), CAGgcaagua (SEQ ID NO: 1103), UCGgugagug (SEQ ID NO: 4006), GGUgugaguc (SEQ ID NO: 2315), UCUguaagcu (SEQ ID NO: 2743), AAGguucaga (SEQ ID NO: 4007), AGGguacuuc (SEQ ID NO: 4008), GCGgcagguu (SEQ ID NO: 4009), GAGgccccgug (SEQ ID NO: 4010), CAGguauaaa (SEQ ID NO: 4011), AUGgucaagu (SEQ ID NO: 4012), AAGgugagua (SEQ ID NO: 347), GUGguuuuguu (SEQ ID NO: 4013), AGAgugagga (SEQ ID NO: 4014), GAGguaugac (SEQ ID NO: 1957), UAGgcgugag (SEQ ID NO: 4015), AAGguacucc (SEQ ID NO: 4016), UGAgugagga (SEQ ID NO: 2798), GAGguaugau (SEQ ID NO: 4017), GGGgucggua (SEQ ID NO: 4018), ACGguaugca (SEQ ID NO: 4019), CAGguaccac (SEQ ID NO: 1171), UAAguaccug (SEQ ID NO: 4020), AGGgugggcu (SEQ ID NO: 4021), CUGgucuguu (SEQ ID NO: 4022), UAGgucagag (SEQ ID NO: 4023), AAGguguu (SEQ ID NO: 406), CUGgucagug (SEQ ID NO: 4024), AAGgugggac (SEQ ID NO: 4025), GUGguaguag (SEQ ID NO: 4026), CUAguuuagg (SEQ ID NO: 4027), CCCgccccau (SEQ ID NO: 4028), GCUguacugc (SEQ ID NO: 4029), GAGguaauau (SEQ ID NO: 1897), UAGguuggug (SEQ ID NO: 4030), AAGguccaac (SEQ ID NO: 4031), UAGgugagga (SEQ ID NO: 2593), GUGguaaguu (SEQ ID NO: 2354), AGUgugag (SEQ ID NO: 831), AAUguacaug (SEQ ID NO: 497), UUGgcaggug (SEQ ID NO: 4032), UAGguuauug (SEQ ID NO: 4033), CAGguacuga (SEQ ID NO: 1191), GCGguggguc (SEQ ID NO: 4034), UGUguaagau (SEQ ID NO: 4035), GAGgugagua (SEQ ID NO: 2025), GCAgccccgg (SEQ ID NO: 4036), CAGgugcuua (SEQ ID NO: 4037), AGUguaagag (SEQ ID NO: 815), CAGguacauc (SEQ ID NO: 4038), CAGgugggac (SEQ ID NO: 1403), AGGguaauua (SEQ ID NO: 727), UAAguauua (SEQ ID NO: 4039), CAGguaaccg (SEQ ID NO: 1132), AAGguuugca (SEQ ID NO: 461), UAGgugguuu (SEQ ID NO: 4040), CAGgugaccg (SEQ ID NO: 1327), UGUguaagcu (SEQ ID NO: 4041), GGAguagaguc (SEQ ID NO: 2227), AGGguaggag (SEQ ID NO: 752), AGGgugggug (SEQ ID NO: 802), AAGgucugag (SEQ ID NO: 313), GAUguaauau (SEQ ID NO: 4042), GGGguaauua (SEQ ID NO: 4043), UAGguaggua (SEQ ID NO: 2524),

GAGGcaagua (SEQ ID NO: 1858), GAGGuaagga (SEQ ID NO: 1889), UAGguacuac (SEQ ID NO: 4044), UCGgugggug (SEQ ID NO: 4045), AAGgugga (SEQ ID NO: 401), CAGgucugcc (SEQ ID NO: 1305), UAAgugagcc (SEQ ID NO: 4046), GAAguaaguu (SEQ ID NO: 1820), GAAguaagcc (SEQ ID NO: 1815), UAGgugcgac (SEQ ID NO: 4047), GAGguauggc (SEQ ID NO: 4048), GCAGuaagaa (SEQ ID NO: 2145), CAGgugugga (SEQ ID NO: 1438), UUGguaacgu (SEQ ID NO: 4049), GCUguaaaaa (SEQ ID NO: 4050), UUGguuagua (SEQ ID NO: 4051), AUAGuaaggg (SEQ ID NO: 4052), UUGguacuag (SEQ ID NO: 4053), CGGgcagccg (SEQ ID NO: 4054), CAGgugcugg (SEQ ID NO: 1389), UAUgugaguu (SEQ ID NO: 2673), CAGgucuggg (SEQ ID NO: 4055), UAAguaagaa (SEQ ID NO: 2415), AAGguuauua (SEQ ID NO: 4056), AGAGuaaagc (SEQ ID NO: 4057), AGAgugag (SEQ ID NO: 4058), UAGgugcgag (SEQ ID NO: 4059), CAAGuaaacg (SEQ ID NO: 4060), AAGguacgua (SEQ ID NO: 4061), CUGgugagua (SEQ ID NO: 1759), CCAGuaugua (SEQ ID NO: 4062), UUGgugagug (SEQ ID NO: 3006), UGAGuaagua (SEQ ID NO: 2772), GAGguuagca (SEQ ID NO: 4063), GUGguaagcc (SEQ ID NO: 4064), CUGguauggc (SEQ ID NO: 1734), AAAGuaacac (SEQ ID NO: 8), CAGguacuaa (SEQ ID NO: 1186), UCUguaaguu (SEQ ID NO: 2747), GAGgugaggg (SEQ ID NO: 2024), ACUgugggua (SEQ ID NO: 647), GAUguuugug (SEQ ID NO: 4065), CAGgugucua (SEQ ID NO: 4066), CAGgucacca (SEQ ID NO: 4067), CCGgugagua (SEQ ID NO: 4068), UUGguaaaua (SEQ ID NO: 4069), CAGguggggg (SEQ ID NO: 1411), ACUgcaggug (SEQ ID NO: 4070), UAGguauguu (SEQ ID NO: 2554), GGAGcaagug (SEQ ID NO: 4071), UCGgugccuc (SEQ ID NO: 4072), CAAGuaacuu (SEQ ID NO: 4073), GAGguaacca (SEQ ID NO: 1879), CAGguaauau (SEQ ID NO: 1151), GGAGuaagaa (SEQ ID NO: 4074), GAGguaccuu (SEQ ID NO: 1914), AGGuaagga (SEQ ID NO: 737), CCUgugaguc (SEQ ID NO: 1609), GAGguaaugg (SEQ ID NO: 1900), AUGguguguc (SEQ ID NO: 4075), GGGgugagua (SEQ ID NO: 4076), AGGgucaggu (SEQ ID NO: 4077), UGGguaaggg (SEQ ID NO: 2839), AGGguagguu (SEQ ID NO: 759), AUAgugaguu (SEQ ID NO: 4078), CCCguaggcu (SEQ ID NO: 4079), ACAguaugua (SEQ ID NO: 553), GACgugugua (SEQ ID NO: 4080), GCGgugagga (SEQ ID NO: 4081), CAGgugaccc (SEQ ID NO: 1326), UAAguuuagu (SEQ ID NO: 4082), ACAguugagu (SEQ ID NO: 570), CGGgugaggg (SEQ ID NO: 1639), CAGguggauu (SEQ ID NO: 1398), CGGguagg (SEQ ID NO: 4083), UAGgugcgug (SEQ ID NO: 2608), GGGguaagaa (SEQ ID NO: 2243), GAGgugggggu (SEQ ID NO: 4084), CACguggguu (SEQ ID NO: 4085), ACGguaauug (SEQ ID NO: 4086),

AGAgugaguc (SEQ ID NO: 705), UUGgcuccaa (SEQ ID NO: 4087), AAGgugaugc (SEQ ID NO: 355), AAGguugguc (SEQ ID NO: 448), AGCguaaguu (SEQ ID NO: 4088), AUUguaugua (SEQ ID NO: 1006), UCAGuaaagu (SEQ ID NO: 4089), CAAGuacgug (SEQ ID NO: 4090), CAGgugcgug (SEQ ID NO: 1382), CAGguaggua (SEQ ID NO: 1220), AUGgugggggu (SEQ ID NO: 4091), AUGgugaguu (SEQ ID NO: 964), CAGguaauca (SEQ ID NO: 4092), AAGguagggu (SEQ ID NO: 226), CAGgccaagg (SEQ ID NO: 4093), GUGgugagag (SEQ ID NO: 4094), AAGguuggug (SEQ ID NO: 449), CAGguacucu (SEQ ID NO: 1190), UAGgcaugug (SEQ ID NO: 4095), UUGguaccuu (SEQ ID NO: 4096), CUGgugugcc (SEQ ID NO: 4097), ACAGuugcca (SEQ ID NO: 4098), UUGguaauau (SEQ ID NO: 4099), GAGgugcaug (SEQ ID NO: 4100), UUGguuugua (SEQ ID NO: 3028), UUGguaagug (SEQ ID NO: 2963), UGUgugug (SEQ ID NO: 4101), GUGguuugua (SEQ ID NO: 2398), GCGguacaca (SEQ ID NO: 4102), AGAguaugcu (SEQ ID NO: 4103), UUUguaagua (SEQ ID NO: 3038), UCUGugcgagg (SEQ ID NO: 4104), AAGgucagug (SEQ ID NO: 295), GAGguaggaa (SEQ ID NO: 1930), GCGguuagca (SEQ ID NO: 4105), AGGgugaggg (SEQ ID NO: 793), GAAGugagua (SEQ ID NO: 4106), CAGgugacag (SEQ ID NO: 4107), AAGgugauua (SEQ ID NO: 357), GAGgccagcc (SEQ ID NO: 4108), GAGgucuccu (SEQ ID NO: 4109), UAGguaauac (SEQ ID NO: 2556), CAUguaagag (SEQ ID NO: 1519), CUGguagggc (SEQ ID NO: 4110), GAAGuaagua (SEQ ID NO: 1818), CGGguaagug (SEQ ID NO: 4111), CAGguaauca (SEQ ID NO: 4112), GUGguaggua (SEQ ID NO: 4113), CAGgugggua (SEQ ID NO: 1413), AAGgccagug (SEQ ID NO: 4114), AAAgugaauca (SEQ ID NO: 4115), ACGguuacgu (SEQ ID NO: 4116), AUGguaggaa (SEQ ID NO: 917), CGGgugagac (SEQ ID NO: 4117), GAGguuggaa (SEQ ID NO: 2099), UGGgugagcc (SEQ ID NO: 2871), CCAGugagua (SEQ ID NO: 1564), CUAGuacgag (SEQ ID NO: 4118), CAGguaugac (SEQ ID NO: 1248), GCUgugaggu (SEQ ID NO: 4119), CUGguaugaa (SEQ ID NO: 4120), GGUguacgac (SEQ ID NO: 4121), CUUgugagug (SEQ ID NO: 4122), GUGgugagca (SEQ ID NO: 2380), CUGguaacuu (SEQ ID NO: 1696), CAGguacuau (SEQ ID NO: 1188), AGGguaaggg (SEQ ID NO: 739), UUGguuaguu (SEQ ID NO: 3025), GGUguaagca (SEQ ID NO: 2302), UCGgugagga (SEQ ID NO: 4123), UGGguaaaca (SEQ ID NO: 4124), UCGguacgug (SEQ ID NO: 4125), UAGguagcag (SEQ ID NO: 4126), CUGguaaggc (SEQ ID NO: 1704), GUGguaagga (SEQ ID NO: 2349), UAGuaagca (SEQ ID NO: 2418), GAGguuccaa (SEQ ID NO: 4127), CUGguaugga (SEQ ID NO: 4128), GGGgugggua (SEQ ID NO: 2288), CAGguuuccc (SEQ ID NO: 4129),

CAGgucucug (SEQ ID NO: 4130), GAGgugagga (SEQ ID NO: 2022), CUUguggguu (SEQ ID NO: 1805), AUGgugagac (SEQ ID NO: 953), CAGgugaagg (SEQ ID NO: 1319), GCGguagggg (SEQ ID NO: 4131), GUUguuuccc (SEQ ID NO: 4132), AAAGcaucca (SEQ ID NO: 4133), GUGguagguu (SEQ ID NO: 2367), AAGgugugaa (SEQ ID NO: 398), CAGguacagu (SEQ ID NO: 1167), AAGguacca (SEQ ID NO: 182), UUGguaauug (SEQ ID NO: 2969), AAGgugcuca (SEQ ID NO: 4134), AAGguucaac (SEQ ID NO: 4135), CAGguuuaca (SEQ ID NO: 4136), GCUguaagug (SEQ ID NO: 2195), AGGguauguc (SEQ ID NO: 769), GAGgucgggg (SEQ ID NO: 1996), AAGgugccug (SEQ ID NO: 363), AAGguaaaaa (SEQ ID NO: 119), GUGgugaguu (SEQ ID NO: 2385), UAGguaagaa (SEQ ID NO: 4137), AGGguauccu (SEQ ID NO: 4138), GUGguaauau (SEQ ID NO: 4139), UCUgua (SEQ ID NO: 2744), UGGguaugga (SEQ ID NO: 4140), AUGguaugga (SEQ ID NO: 935), GACgugagcc (SEQ ID NO: 1854), CUGguuuggc (SEQ ID NO: 4141), AUGguaauauc (SEQ ID NO: 4142), AAAGuaaacu (SEQ ID NO: 4143), AGCgugagug (SEQ ID NO: 721), CUGguauaga (SEQ ID NO: 4144), CAGgugggga (SEQ ID NO: 1409), AGAguauguu (SEQ ID NO: 696), UAGguacuug (SEQ ID NO: 4145), GCAguaggug (SEQ ID NO: 4146), AGUguauguc (SEQ ID NO: 4147), AAGguuaagc (SEQ ID NO: 413), CUGguggccu (SEQ ID NO: 4148), GAAgugaguc (SEQ ID NO: 1839), UUGguguaag (SEQ ID NO: 4149), CAGguaagaa (SEQ ID NO: 1138), CGGgucucgg (SEQ ID NO: 4150), GAGgugcaca (SEQ ID NO: 2035), CUCguuaguu (SEQ ID NO: 4151), AAGgugauca (SEQ ID NO: 352), UAUguaagaa (SEQ ID NO: 2649), GAGgugcuug (SEQ ID NO: 2047), CAGgugguca (SEQ ID NO: 4152), ACGguaaguc (SEQ ID NO: 4153), ACAguaaugu (SEQ ID NO: 4154), CCUguaaggu (SEQ ID NO: 4155), GAGguuaagu (SEQ ID NO: 4156), UCGguaug (SEQ ID NO: 2725), UGGguauguu (SEQ ID NO: 2863), AAGguauuac (SEQ ID NO: 268), CAGgugaggg (SEQ ID NO: 1343), UUGguaaaca (SEQ ID NO: 4157), AAGguagugu (SEQ ID NO: 4158), GAGguguggc (SEQ ID NO: 4159), CAGguacgga (SEQ ID NO: 4160), AAGguca (SEQ ID NO: 4161), CAAguaggca (SEQ ID NO: 4162), CAGgugaaac (SEQ ID NO: 4163), CAGguacugc (SEQ ID NO: 1192), AAUgcaagug (SEQ ID NO: 4164), CAUguaauuc (SEQ ID NO: 4165), AAGguaugcu (SEQ ID NO: 259), CUGgugaguu (SEQ ID NO: 1762), CAGgugguuu (SEQ ID NO: 4166), UGUgugagua (SEQ ID NO: 2922), AAGgucggug (SEQ ID NO: 4167), AUGguaaaau (SEQ ID NO: 883), AGGguaauuac (SEQ ID NO: 771), AGUguaugga (SEQ ID NO: 4168), AACguaagau (SEQ ID NO: 4169), GUGguaaggu (SEQ ID NO: 4170), ACUguuagua (SEQ ID NO: 4171), CAGguaucag (SEQ

ID NO: 1239), AAGguuaguu (SEQ ID NO: 425), CUGgugagcu (SEQ ID NO: 1754),
 UUGgugagcu (SEQ ID NO: 4172), UGUguacgua (SEQ ID NO: 4173), GAGgucagcc (SEQ
 ID NO: 4174), GAGguagaau (SEQ ID NO: 4175), AAGguaugag (SEQ ID NO: 255),
 UAGguauuuc (SEQ ID NO: 2563), UGUguaacac (SEQ ID NO: 4176), AGUguaaggc (SEQ
 ID NO: 4177), GAGgucugcu (SEQ ID NO: 4178), AAGguuagca (SEQ ID NO: 418),
 CAGguaaaug (SEQ ID NO: 1127), AACguaagcu (SEQ ID NO: 4179), CAGgucugca (SEQ ID
 NO: 4180), CAGguauugu (SEQ ID NO: 1267), GUGguaauuc (SEQ ID NO: 2356),
 GAGguauaug (SEQ ID NO: 1951), GCCgugagcc (SEQ ID NO: 4181), GAGguaagag (SEQ
 ID NO: 1883), UGAguaugua (SEQ ID NO: 2787), CAGguaaggg (SEQ ID NO: 1145),
 GAGguaaaau (SEQ ID NO: 1876), CAGgcaacuu (SEQ ID NO: 4182), UGUguaaguc (SEQ
 ID NO: 2908), CAGgugcgcu (SEQ ID NO: 4183), CGGguaaacc (SEQ ID NO: 4184),
 CCGgucaguc (SEQ ID NO: 4185), UAGguggggcg (SEQ ID NO: 4186), GCGgucaguu (SEQ
 ID NO: 4187), GGGgugggguc (SEQ ID NO: 4188), AGCguaauag (SEQ ID NO: 4189),
 ACGgugaguc (SEQ ID NO: 4190), CUGguacuug (SEQ ID NO: 1722), CAGguuggua (SEQ
 ID NO: 4191), AGAguaug (SEQ ID NO: 695), CUGgugggua (SEQ ID NO: 1771),
 GAGguggcuu (SEQ ID NO: 4192), AUAguaauaga (SEQ ID NO: 4193), UGAguccgucc (SEQ
 ID NO: 4194), CAGgugcucu (SEQ ID NO: 4195), UACguaauau (SEQ ID NO: 4196),
 GCUguccuga (SEQ ID NO: 4197), CAGgcugcac (SEQ ID NO: 4198), CUGgugcgcu (SEQ ID
 NO: 1766), GCGguaagaa (SEQ ID NO: 4199), UAAguuacuu (SEQ ID NO: 4200),
 GAAgugagug (SEQ ID NO: 1840), UAGgcaaguc (SEQ ID NO: 2460), UAAguaaaaa (SEQ
 ID NO: 4201), ACGgugagug (SEQ ID NO: 607), CAGguagguu (SEQ ID NO: 1223),
 GGGguauaac (SEQ ID NO: 4202), GUUgugaguu (SEQ ID NO: 2410), CAUgugagua (SEQ
 ID NO: 1539), GAGgugcauu (SEQ ID NO: 4203), AAGguuugua (SEQ ID NO: 466),
 UCGguaaangu (SEQ ID NO: 4204), CGAguaaaggg (SEQ ID NO: 1616), GAGgcacgga (SEQ
 ID NO: 4205), AGGgugugga (SEQ ID NO: 4206), CAGguauggu (SEQ ID NO: 1257),
 AAGguagaaa (SEQ ID NO: 203), CAGgugccug (SEQ ID NO: 1373), UGGguauaug (SEQ ID
 NO: 4207), UGAguagagac (SEQ ID NO: 4208), UGGguaauuu (SEQ ID NO: 2847),
 AUGguaaaaa (SEQ ID NO: 881), AAGgcaaagg (SEQ ID NO: 4209), AGUguuuguu (SEQ ID
 NO: 4210), AUGguauugg (SEQ ID NO: 4211), CUGgugaggc (SEQ ID NO: 1756),
 UUGguaaaau (SEQ ID NO: 2948), ACAguaguu (SEQ ID NO: 563), CAGgugcugu (SEQ ID
 NO: 4212), GAGguuaaga (SEQ ID NO: 2080), AGAguagaa (SEQ ID NO: 659),
 GAGguccgg (SEQ ID NO: 4213), GUGgugagga (SEQ ID NO: 2382), CAGgugagcc (SEQ ID

NO: 1338), CAGgugacau (SEQ ID NO: 1324), AUGgcaagcu (SEQ ID NO: 4214),
 UCGguaauau (SEQ ID NO: 4215), CAGgcaacaa (SEQ ID NO: 4216), GGGguaggga (SEQ ID
 NO: 2257), CUGgucucgc (SEQ ID NO: 4217), UAGguaacga (SEQ ID NO: 4218),
 CGGguaaggu (SEQ ID NO: 4219), UAGguaaugc (SEQ ID NO: 4220), CAGgcaagaa (SEQ ID
 NO: 1099), ACAGuaggua (SEQ ID NO: 4221), CAAGuaugag (SEQ ID NO: 1049),
 GCUguucgaa (SEQ ID NO: 4222), AAGguuauagc (SEQ ID NO: 4223), GAUgugaguu (SEQ
 ID NO: 2136), CAGguggaga (SEQ ID NO: 1396), AGAguuaguu (SEQ ID NO: 4224),
 UGAgugugcg (SEQ ID NO: 4225), GAGguacagc (SEQ ID NO: 1907), CAGguaagac (SEQ
 ID NO: 1139), CAUgugcuuu (SEQ ID NO: 4226), AGGguguguu (SEQ ID NO: 4227),
 ACAGuaaagg (SEQ ID NO: 4228), ACAGugaggg (SEQ ID NO: 4229), GAUguauacc (SEQ
 ID NO: 4230), UUAguagcu (SEQ ID NO: 4231), CAGguaagau (SEQ ID NO: 1141),
 AGAgcugcgu (SEQ ID NO: 4232), GAGgcaaguu (SEQ ID NO: 1860), GAAGuaagug (SEQ
 ID NO: 1819), AAGgugaaaa (SEQ ID NO: 4233), AAGguaccua (SEQ ID NO: 4234),
 GAGguaucag (SEQ ID NO: 4235), AUGguaugua (SEQ ID NO: 4236), AAGguaugaa (SEQ
 ID NO: 253), UUGgugagcc (SEQ ID NO: 4237), AAGguuagga (SEQ ID NO: 420),
 AGGguaugua (SEQ ID NO: 768), CAGguaccga (SEQ ID NO: 4238), AGAguaaacu (SEQ ID
 NO: 4239), AAGgugcaua (SEQ ID NO: 4240), AAGguaaugu (SEQ ID NO: 167), CCGgugug
 (SEQ ID NO: 4241), AGGguaauuu (SEQ ID NO: 729), GGGguuuggc (SEQ ID NO: 4242),
 CAGguacacg (SEQ ID NO: 1164), UUGguaacca (SEQ ID NO: 4243), GAGgucaggu (SEQ ID
 NO: 1986), UCUguuggua (SEQ ID NO: 4244), CAGguuaguu (SEQ ID NO: 1458),
 UUGguauguc (SEQ ID NO: 4245), AAGgugcguc (SEQ ID NO: 4246), AGGguaagaa (SEQ
 ID NO: 733), UUUguaagcc (SEQ ID NO: 4247), AAGgucaggu (SEQ ID NO: 292),
 CUGguaaacu (SEQ ID NO: 4248), UCGguaauuu (SEQ ID NO: 4249), CUGguaggcu (SEQ
 ID NO: 4250), GAGgucugua (SEQ ID NO: 4251), GAGguacuuu (SEQ ID NO: 1922),
 CUGguaaagg (SEQ ID NO: 4252), CGGgugug (SEQ ID NO: 1650), CAGguggu (SEQ ID
 NO: 4253), UCGguacguc (SEQ ID NO: 4254), CAGgugccag (SEQ ID NO: 4255),
 GGGgugagaa (SEQ ID NO: 2275), ACAGcuagua (SEQ ID NO: 4256), AAGguauagc (SEQ
 ID NO: 4257), CUGguaggag (SEQ ID NO: 4258), GCUguacgua (SEQ ID NO: 4259),
 AAGguaaagg (SEQ ID NO: 128), CAAGcacgag (SEQ ID NO: 4260), CUAGuaagac (SEQ ID
 NO: 4261), CCCguaagcg (SEQ ID NO: 4262), CAAGugugag (SEQ ID NO: 1078),
 AUGguaaggg (SEQ ID NO: 897), AAGgugaggg (SEQ ID NO: 345), CAAGuaggua (SEQ ID
 NO: 1041), GGUguugcug (SEQ ID NO: 2321), GAGguacugu (SEQ ID NO: 1920),

UAGguaagau (SEQ ID NO: 2484), CAGgugcgaa (SEQ ID NO: 1374), GAGguccagg (SEQ ID NO: 4263), UUGguaauaca (SEQ ID NO: 2982), GGAgugagua (SEQ ID NO: 2226), GAGgugagau (SEQ ID NO: 2017), AAGgugggggc (SEQ ID NO: 4264), CAGguaaacg (SEQ ID NO: 4265), UCGguaacuu (SEQ ID NO: 4266), CAGguaaaau (SEQ ID NO: 1128), GAGgugcgca (SEQ ID NO: 4267), ACUgugagua (SEQ ID NO: 643), ACGgugugac (SEQ ID NO: 4268), GUGguaaguc (SEQ ID NO: 2352), CAGguaggca (SEQ ID NO: 1215), CAGgucagca (SEQ ID NO: 1277), GUGguaug (SEQ ID NO: 4269), AAAGuaucug (SEQ ID NO: 4270), CGGguaugua (SEQ ID NO: 4271), AAGguaauaa (SEQ ID NO: 157), GAGguggggga (SEQ ID NO: 2060), GCUguaggug (SEQ ID NO: 2197), GAAgugaguu (SEQ ID NO: 1841), AAAGuaauua (SEQ ID NO: 4272), UAUguaagua (SEQ ID NO: 2653), ACGguaugag (SEQ ID NO: 4273), CUGgugagug (SEQ ID NO: 1761), AGAguaaaau (SEQ ID NO: 4274), GCUguauggc (SEQ ID NO: 4275), AUGguaaacc (SEQ ID NO: 879), GCAGuaauaa (SEQ ID NO: 4276), UAGuaauua (SEQ ID NO: 4277), AAUgucagug (SEQ ID NO: 515), AUUgcaggag (SEQ ID NO: 4278), CCGguaagaa (SEQ ID NO: 4279), AAGgcaaguu (SEQ ID NO: 101), GAGguuuguc (SEQ ID NO: 4280), AAGguaacug (SEQ ID NO: 139), AAAGuaugag (SEQ ID NO: 4281), GAUguuagua (SEQ ID NO: 4282), CAGgugggguc (SEQ ID NO: 1414), AAGguaccga (SEQ ID NO: 4283), CCAguauua (SEQ ID NO: 4284), GUGguaugcg (SEQ ID NO: 4285), AUGgugcgcu (SEQ ID NO: 4286), CAGgucuaug (SEQ ID NO: 4287), AAGguaauua (SEQ ID NO: 274), CUAGuaagau (SEQ ID NO: 4288), AGAguauuu (SEQ ID NO: 675), GAGguaacgu (SEQ ID NO: 4289), AAGguagcca (SEQ ID NO: 212), CUGgucccg (SEQ ID NO: 4290), GAGguccuuc (SEQ ID NO: 4291), ACGgucaccc (SEQ ID NO: 4292), AAGguaauac (SEQ ID NO: 158), CAGgugcaug (SEQ ID NO: 1367), AUGguaauag (SEQ ID NO: 4293), UUUguaacac (SEQ ID NO: 4294), UGGguaugau (SEQ ID NO: 4295), CAGgcccc (SEQ ID NO: 4296), AGAguaguaa (SEQ ID NO: 4297), AGUguaagaa (SEQ ID NO: 814), GAAguauguu (SEQ ID NO: 1833), CAGgugugca (SEQ ID NO: 1434), UUGgugaggg (SEQ ID NO: 3003), UGGguugguu (SEQ ID NO: 4298), CAGguacgua (SEQ ID NO: 1184), GAGgugcggc (SEQ ID NO: 4299), UCUguacggg (SEQ ID NO: 4300), CGGgugcgug (SEQ ID NO: 4301), UACguaagug (SEQ ID NO: 2455), CAUguaagga (SEQ ID NO: 4302), CAGgugacgg (SEQ ID NO: 1329), GAUguaugcu (SEQ ID NO: 4303), UCUGcaauuc (SEQ ID NO: 4304), UGAGuaaggc (SEQ ID NO: 2770), GAGguaau (SEQ ID NO: 1952), AGAgugaguu (SEQ ID NO: 707), AAGguaagcu (SEQ ID NO: 148), UAGgugaagu (SEQ ID NO: 2580),

CAGguuagua (SEQ ID NO: 1455), UAUguaagug (SEQ ID NO: 2655), UUGguggggg (SEQ ID NO: 4305), UGAgcucaaa (SEQ ID NO: 4306), UCGguaugua (SEQ ID NO: 4307), UAAguaugcc (SEQ ID NO: 4308), AAUguaagua (SEQ ID NO: 489), CAGguuugca (SEQ ID NO: 4309), ACGgugagag (SEQ ID NO: 4310), CAGguguuuu (SEQ ID NO: 4311), GUGgugagcc (SEQ ID NO: 4312), AGGguacaua (SEQ ID NO: 4313), UAGguaaccc (SEQ ID NO: 4314), GUGgucagua (SEQ ID NO: 4315), CUGgugagcc (SEQ ID NO: 4316), CAGgugcuua (SEQ ID NO: 1390), AUAgucguga (SEQ ID NO: 4317), AUAgugagug (SEQ ID NO: 862), GAGgucaaaa (SEQ ID NO: 4318), CGUguagcuu (SEQ ID NO: 4319), CAGguguuuug (SEQ ID NO: 4320), CAGguuggac (SEQ ID NO: 4321), CAGguaagcu (SEQ ID NO: 4322), AGGgucagaa (SEQ ID NO: 4323), CACguauguc (SEQ ID NO: 4324), CACgugagug (SEQ ID NO: 1098), GGGguacgga (SEQ ID NO: 4325), AAGgcaggac (SEQ ID NO: 4326), GAGgugaagc (SEQ ID NO: 4327), GAGguuugaa (SEQ ID NO: 4328), CAGguaagug (SEQ ID NO: 1148), CAGguaacca (SEQ ID NO: 1131), CAGguacucc (SEQ ID NO: 1189), AAGgugcuuu (SEQ ID NO: 371), GAGguaaaaua (SEQ ID NO: 1873), GAGgcaggug (SEQ ID NO: 4329), GAGguucgga (SEQ ID NO: 4330), CAGguauuuug (SEQ ID NO: 1270), CAGguaaaaua (SEQ ID NO: 1125), CAGgugaugu (SEQ ID NO: 1354), CAGgugauac (SEQ ID NO: 4331), GAGgugaggc (SEQ ID NO: 2023), AGGguggggg (SEQ ID NO: 4332), UAAguaaguu (SEQ ID NO: 2425), UGGgugaaca (SEQ ID NO: 4333), UAGguacugc (SEQ ID NO: 4334), CAGgcuccug (SEQ ID NO: 4335), AGGguaggca (SEQ ID NO: 753), CAGgugcccg (SEQ ID NO: 1371), GAGguacauc (SEQ ID NO: 4336), AGGgugug (SEQ ID NO: 804), AAGguaguaa (SEQ ID NO: 231), UGGguaugag (SEQ ID NO: 2859), GGGgugug (SEQ ID NO: 2294), CUAguaggug (SEQ ID NO: 4337), GAGgcaagga (SEQ ID NO: 4338), AAGgcaagac (SEQ ID NO: 4339), AAAgugcggu (SEQ ID NO: 4340), AAGguugguu (SEQ ID NO: 450), GAGguuaaug (SEQ ID NO: 4341), UUGgugaguc (SEQ ID NO: 3005), UCGguuagcu (SEQ ID NO: 2738), GCAguaagca (SEQ ID NO: 4342), AAGgcaagca (SEQ ID NO: 4343), ACAguaagcu (SEQ ID NO: 4344), GAGguaacag (SEQ ID NO: 1878), AAAGuacgua (SEQ ID NO: 4345), GAGguaauac (SEQ ID NO: 1896), UUGguaggug (SEQ ID NO: 2980), CUGguuaguc (SEQ ID NO: 4346), GAGgugacgc (SEQ ID NO: 4347), ACAguaagga (SEQ ID NO: 4348), AAUguacuua (SEQ ID NO: 4349), GGGguacagu (SEQ ID NO: 4350), CGUguaug (SEQ ID NO: 4351), UCCguagguu (SEQ ID NO: 4352), GAGguggucg (SEQ ID NO: 4353), UCAgugaguc (SEQ ID NO: 4354), AAAGuaagca (SEQ ID NO: 15), GAGgucuggu (SEQ ID NO: 1999),

GAGguaauua (SEQ ID NO: 4355), GUAguaagua (SEQ ID NO: 2323), AAGgugggga (SEQ ID NO: 382), UCUGugagca (SEQ ID NO: 4356), GAAguucgug (SEQ ID NO: 4357), ACGgugaggc (SEQ ID NO: 4358), UCAgugagua (SEQ ID NO: 2699), UAGguaguug (SEQ ID NO: 4359), GGUgucuggg (SEQ ID NO: 4360), GGGguaagug (SEQ ID NO: 2252), GAGguggguu (SEQ ID NO: 2066), UGUgugaguu (SEQ ID NO: 4361), CAUguaagua (SEQ ID NO: 1522), AAGguaggug (SEQ ID NO: 229), AAUguaggag (SEQ ID NO: 4362), GAGgcacguc (SEQ ID NO: 4363), CAAguacauu (SEQ ID NO: 4364), UUGguacaga (SEQ ID NO: 4365), GAGguaguag (SEQ ID NO: 1941), AAAgugaggg (SEQ ID NO: 57), UUGgucagug (SEQ ID NO: 4366), AGGgugaguc (SEQ ID NO: 796), CAGgugaaca (SEQ ID NO: 1317), GGUgugggcc (SEQ ID NO: 4367), CGGgugagcu (SEQ ID NO: 4368), GGGgugaguc (SEQ ID NO: 2283), ACAgugagag (SEQ ID NO: 4369), AGGgugaggu (SEQ ID NO: 794), GCUguaaguc (SEQ ID NO: 2194), AUAguaagguu (SEQ ID NO: 4370), CAGgcaug (SEQ ID NO: 1114), AAGguaaguu (SEQ ID NO: 156), CAGguccgug (SEQ ID NO: 4371), GAGgcaggua (SEQ ID NO: 4372), AUGguggaag (SEQ ID NO: 4373), AUGgugggcg (SEQ ID NO: 4374), GAGgugagaa (SEQ ID NO: 2014), AGUGugagca (SEQ ID NO: 832), UUGguaagua (SEQ ID NO: 2962), CAAguaagca (SEQ ID NO: 4375), GGUgugagcu (SEQ ID NO: 2313), CCCgugggua (SEQ ID NO: 4376), CAGguagaau (SEQ ID NO: 4377), CAGgcugagc (SEQ ID NO: 4378), CUGguggccc (SEQ ID NO: 4379), UGAguaagag (SEQ ID NO: 4380), CACguuagcu (SEQ ID NO: 4381), AAGgugaguc (SEQ ID NO: 348), AAGguagcuc (SEQ ID NO: 4382), UCGgugaguu (SEQ ID NO: 4383), GAGgccccuuc (SEQ ID NO: 4384), CAGguuaugc (SEQ ID NO: 4385), CCUguaagcu (SEQ ID NO: 4386), CAGgucuccu (SEQ ID NO: 4387), UAGguagguu (SEQ ID NO: 4388), GGGguagggg (SEQ ID NO: 4389), AAGguaguga (SEQ ID NO: 4390), GAGguuguug (SEQ ID NO: 4391), CAGguugguu (SEQ ID NO: 1489), AAAGuaagcc (SEQ ID NO: 16), ACAgugagug (SEQ ID NO: 562), UGGgugau (SEQ ID NO: 4392), CCCguaacua (SEQ ID NO: 4393), AAGguguugc (SEQ ID NO: 408), AAAGcuggug (SEQ ID NO: 4394), GAGguauagu (SEQ ID NO: 4395), ACGguaagag (SEQ ID NO: 4396), AUGguacggu (SEQ ID NO: 913), GAGgccaguu (SEQ ID NO: 4397), GAGguaugcg (SEQ ID NO: 1960), UCGgugggag (SEQ ID NO: 4398), AAGguggaua (SEQ ID NO: 372), CCAguguggc (SEQ ID NO: 4399), AGGguaagug (SEQ ID NO: 742), UCUguagguc (SEQ ID NO: 4400), CAGgcaagga (SEQ ID NO: 1102), CGGguaauuu (SEQ ID NO: 1628), AUUgugaguc (SEQ ID NO: 1010), CAGguaaacc (SEQ ID NO: 1121), AAGgucauuu (SEQ ID NO: 4401),

AAGgugaaua (SEQ ID NO: 327), GUCguaagaa (SEQ ID NO: 4402), GCGguaaguc (SEQ ID NO: 4403), CUGguagagc (SEQ ID NO: 4404), GAGgucgguc (SEQ ID NO: 4405), CAGguaaaca (SEQ ID NO: 1120), AAGgcaagga (SEQ ID NO: 98), CAGgucgucu (SEQ ID NO: 4406), GGGguagggc (SEQ ID NO: 4407), CUGguacuaa (SEQ ID NO: 1721), GAGguagcug (SEQ ID NO: 1929), CUUgucagcu (SEQ ID NO: 4408), UAGguaaggc (SEQ ID NO: 2489), CUGguaauuac (SEQ ID NO: 4409), UAAguacguc (SEQ ID NO: 4410), AAGguaagcc (SEQ ID NO: 146), ACGgugaaag (SEQ ID NO: 4411), CCAgccaaua (SEQ ID NO: 4412), CAGguuuguc (SEQ ID NO: 4413), AAGguaauau (SEQ ID NO: 239), AAGgucuuag (SEQ ID NO: 4414), AGGgugagcu (SEQ ID NO: 791), AAGguuaggg (SEQ ID NO: 4415), CGGguaaaau (SEQ ID NO: 4416), CAGguaacgg (SEQ ID NO: 4417), AGAgugugua (SEQ ID NO: 4418), ACAguaaguu (SEQ ID NO: 549), GAUguaauuu (SEQ ID NO: 4419), GAGguagggga (SEQ ID NO: 1934), UUGgcaagug (SEQ ID NO: 2945), AAAgugagga (SEQ ID NO: 4420), AAGguagugc (SEQ ID NO: 234), AGAuaauuc (SEQ ID NO: 674), GGAguaaaua (SEQ ID NO: 4421), GUGguaccca (SEQ ID NO: 4422), CAGguauugc (SEQ ID NO: 4423), GAUgugaggg (SEQ ID NO: 4424), CAAguaaauc (SEQ ID NO: 1017), CAGgugucuc (SEQ ID NO: 1428), AAGguaacag (SEQ ID NO: 4425), UUGguaaaag (SEQ ID NO: 4426), CAGguaucuu (SEQ ID NO: 1240), ACGgugagac (SEQ ID NO: 4427), CUGguaugac (SEQ ID NO: 4428), CAGguucacu (SEQ ID NO: 4429), GAGgugaauca (SEQ ID NO: 4430), AGUguaaguc (SEQ ID NO: 4431), AACguaagua (SEQ ID NO: 4432), AAAgugagug (SEQ ID NO: 60), GAGguacagg (SEQ ID NO: 4433), CAAguaaaga (SEQ ID NO: 4434), GAUguaagga (SEQ ID NO: 4435), UCAguucucc (SEQ ID NO: 4436), GCGguaagga (SEQ ID NO: 4437), UAGguacuaa (SEQ ID NO: 4438), AAGgugaaag (SEQ ID NO: 321), ACUguaagug (SEQ ID NO: 4439), UGGguaug (SEQ ID NO: 2862), AUGguaacag (SEQ ID NO: 884), CAGguagggg (SEQ ID NO: 1219), ACAguaagug (SEQ ID NO: 548), AAGgugcucc (SEQ ID NO: 366), AAGgugcu (SEQ ID NO: 4440), AAGgugguga (SEQ ID NO: 4441), ACGgugcgcc (SEQ ID NO: 4442), AAGguauugc (SEQ ID NO: 4443), GGGguaugug (SEQ ID NO: 2267), CAGgugggcu (SEQ ID NO: 1408), GAGguauguu (SEQ ID NO: 1968), AACgugaaua (SEQ ID NO: 4444), CAGguaaugg (SEQ ID NO: 1154), UAGguaugau (SEQ ID NO: 4445), CAGgcaggug (SEQ ID NO: 1108), GGGguugguc (SEQ ID NO: 4446), AAGguauggg (SEQ ID NO: 262), UAAgugaggg (SEQ ID NO: 4447), CAAgugaucg (SEQ ID NO: 4448), AAAGuacggg (SEQ ID NO: 4449), AGAgcuacag (SEQ ID NO: 4450), GAGgugggaa (SEQ ID NO: 2054),

CAGGuacuuu (SEQ ID NO: 1195), GAGgugagag (SEQ ID NO: 2016), CAGguagguc (SEQ ID NO: 1221), UGGguacagc (SEQ ID NO: 4451), AAGgugucag (SEQ ID NO: 396), AAGgcaagaa (SEQ ID NO: 4452), GAGguaaaca (SEQ ID NO: 4453), AAGguaaagu (SEQ ID NO: 129), AAGguaguca (SEQ ID NO: 4454), CUGguauguc (SEQ ID NO: 4455), GAGguauggg (SEQ ID NO: 1963), AAGguaauugu (SEQ ID NO: 273), CUGguacuga (SEQ ID NO: 4456), GAGguaagcu (SEQ ID NO: 1888), UGGgugggua (SEQ ID NO: 2883), CAGguucgug (SEQ ID NO: 4457), AAGguauggu (SEQ ID NO: 4458), CAGgugagca (SEQ ID NO: 1337), UGGguaauu (SEQ ID NO: 2827), UGUguaggug (SEQ ID NO: 4459), UGUgugagcc (SEQ ID NO: 2921), CUGguaauau (SEQ ID NO: 4460), AAaguauguu (SEQ ID NO: 45), UGUguaagaa (SEQ ID NO: 2903), CUAgugagaa (SEQ ID NO: 4461), AGGguagguc (SEQ ID NO: 757), AAGgugggug (SEQ ID NO: 385), UCGguaagug (SEQ ID NO: 4462), AGUguaaua (SEQ ID NO: 812), GAUguaagug (SEQ ID NO: 2122), AAGguuagug (SEQ ID NO: 424), UAGguaagca (SEQ ID NO: 2485), CAAgugagaa (SEQ ID NO: 1061), AGUguaagua (SEQ ID NO: 819), CAGgugaau (SEQ ID NO: 1321), UGGgugagac (SEQ ID NO: 2868), AAGguagggc (SEQ ID NO: 224), CUGguuugug (SEQ ID NO: 1788), GCGguagggc (SEQ ID NO: 4463), GAGguaaucc (SEQ ID NO: 4464), AUUguaauaa (SEQ ID NO: 4465), CUGgugaaua (SEQ ID NO: 1748), AAGguuuuu (SEQ ID NO: 4466), CCUguacugu (SEQ ID NO: 4467), GCGgugagcg (SEQ ID NO: 4468), AAGguaaucc (SEQ ID NO: 162), UAUgugagua (SEQ ID NO: 2671), CCCgugagug (SEQ ID NO: 1573), CAGgugcaga (SEQ ID NO: 1363), CAGgucaguu (SEQ ID NO: 1284), CAGguaggcu (SEQ ID NO: 4469), AAaguaagug (SEQ ID NO: 23), UAGguugguc (SEQ ID NO: 4470), CAGguugccu (SEQ ID NO: 4471), AAGguaugga (SEQ ID NO: 260), GGUguggacg (SEQ ID NO: 4472), AAagugagaa (SEQ ID NO: 51), AGGgugagag (SEQ ID NO: 788), GAUguggcau (SEQ ID NO: 4473), UCGguaaggu (SEQ ID NO: 4474), GAGgugcguc (SEQ ID NO: 4475), CGGgugaguc (SEQ ID NO: 4476), AAGguacggg (SEQ ID NO: 190), GAGguucuug (SEQ ID NO: 4477), AAGgugcuug (SEQ ID NO: 4478), UAGguaugua (SEQ ID NO: 2551), AUGgucagca (SEQ ID NO: 4479), CGGguacuca (SEQ ID NO: 4480), AGGgugagga (SEQ ID NO: 792), AUCgugagua (SEQ ID NO: 869), UCaguaagua (SEQ ID NO: 2689), UAGguaaua (SEQ ID NO: 2469), AAGguaauug (SEQ ID NO: 170), GAagucagug (SEQ ID NO: 1835), CAGguacaaa (SEQ ID NO: 1160), AAaguaau (SEQ ID NO: 4481), AGCgugagcg (SEQ ID NO: 4482), CCGgcuggug (SEQ ID NO: 4483), AGUguaauuu (SEQ ID NO: 4484), UGAgccacuc (SEQ ID NO: 4485),

GGGgucugua (SEQ ID NO: 4486), AUGgcauguc (SEQ ID NO: 4487), CGGguaaaga (SEQ ID NO: 4488), AGGguagcau (SEQ ID NO: 4489), CGGguaggag (SEQ ID NO: 1631), GAGguucgug (SEQ ID NO: 4490), UAGguauuuc (SEQ ID NO: 4491), UAUguaagau (SEQ ID NO: 2650), AAGguaguuu (SEQ ID NO: 237), CAGgugguau (SEQ ID NO: 4492), GUGguaauga (SEQ ID NO: 2355), AAGgugauuu (SEQ ID NO: 359), CAGgugaagu (SEQ ID NO: 4493), GUAguaauua (SEQ ID NO: 4494), AUGguuggug (SEQ ID NO: 4495), CCAguaagug (SEQ ID NO: 1557), UAGgugagag (SEQ ID NO: 2589), AUGguggc (SEQ ID NO: 959), AAAGuuagug (SEQ ID NO: 72), AAGgugccuu (SEQ ID NO: 4496), UAGguaugag (SEQ ID NO: 2546), CAGgugugac (SEQ ID NO: 1431), CUGguggguu (SEQ ID NO: 1774), AUGguaagga (SEQ ID NO: 896), UCUGuaagaa (SEQ ID NO: 2740), UCCgugaguu (SEQ ID NO: 4497), AAAGcaggua (SEQ ID NO: 4498), UAUgugagug (SEQ ID NO: 2672), CAGguggagg (SEQ ID NO: 4499), CAGguuagac (SEQ ID NO: 4500), AUAguaagac (SEQ ID NO: 846), AAGguguugu (SEQ ID NO: 4501), GAGgucug (SEQ ID NO: 4502), AAGguaagau (SEQ ID NO: 144), CAUGuaaguu (SEQ ID NO: 1524), CUGguaauua (SEQ ID NO: 4503), CAGguaggcg (SEQ ID NO: 4504), AGAguaaguc (SEQ ID NO: 669), UGGgugagga (SEQ ID NO: 2872), AAUguaggua (SEQ ID NO: 4505), UAGguuagca (SEQ ID NO: 4506), GGGguaggua (SEQ ID NO: 2258), GAGguauugc (SEQ ID NO: 4507), AUUguacaca (SEQ ID NO: 4508), GAAGuaggua (SEQ ID NO: 4509), GGAguaagcu (SEQ ID NO: 2212), UAGguaug (SEQ ID NO: 2553), GAGgugaaua (SEQ ID NO: 2007), GAGgugggau (SEQ ID NO: 2056), AAGguaaucu (SEQ ID NO: 163), GGUgugaguu (SEQ ID NO: 4510), AACgugaguu (SEQ ID NO: 4511), GAGguaaccg (SEQ ID NO: 4512), UAGguaagga (SEQ ID NO: 2488), AUUguaagaa (SEQ ID NO: 4513), UGGgugagca (SEQ ID NO: 2870), AAGguaaggc (SEQ ID NO: 150), CCAguaucgu (SEQ ID NO: 4514), CCGgugggug (SEQ ID NO: 4515), GAGguagugu (SEQ ID NO: 4516), ACGgugggaa (SEQ ID NO: 4517), GAGgugaccu (SEQ ID NO: 2011), CACguaugua (SEQ ID NO: 4518), AGGgugggga (SEQ ID NO: 799), AAUguaaguc (SEQ ID NO: 490), AAAGuuuagu (SEQ ID NO: 70), CAUgugagug (SEQ ID NO: 1541), AGAguauguc (SEQ ID NO: 694), GCGguaugac (SEQ ID NO: 4519), CGGgugaguu (SEQ ID NO: 1643), CCGguauuuu (SEQ ID NO: 4520), GAGguagaac (SEQ ID NO: 4521), UAGguaugaa (SEQ ID NO: 2545), CAGgcgug (SEQ ID NO: 4522), CAAGuaaguc (SEQ ID NO: 1027), AGUGuaagau (SEQ ID NO: 816), AAGguucuc (SEQ ID NO: 4523), CCAguaagua (SEQ ID NO: 1555), GAGguagcag (SEQ ID NO: 4524), CAGgucuguu (SEQ ID NO: 1312), CAGguacaau (SEQ ID NO: 1162),

CCGguaaaga (SEQ ID NO: 1574), UAGugcugu (SEQ ID NO: 4525), AGGgugagaa (SEQ ID NO: 786), CUCguaaggu (SEQ ID NO: 4526), CAGgucagcu (SEQ ID NO: 4527), CAGguaaggc (SEQ ID NO: 1144), AGGgugcagg (SEQ ID NO: 4528), GAGgugaaac (SEQ ID NO: 4529), AGGguaagua (SEQ ID NO: 740), AAUguaugcc (SEQ ID NO: 4530), AAGguaagca (SEQ ID NO: 145), ACGguacggu (SEQ ID NO: 587), AAGguaauga (SEQ ID NO: 164), UCUgcucaau (SEQ ID NO: 4531), ACGguaaugu (SEQ ID NO: 4532), AAGguaguug (SEQ ID NO: 4533), ACGguaagug (SEQ ID NO: 580), CAGgugauga (SEQ ID NO: 4534), GAGguaac (SEQ ID NO: 4535), GAGguaggua (SEQ ID NO: 1937), CAGguaccuu (SEQ ID NO: 1179), CAGguaauaa (SEQ ID NO: 1150), UUGgugggug (SEQ ID NO: 3016), CUGguaauga (SEQ ID NO: 1710), UAGguaaguc (SEQ ID NO: 2492), AGGgugugac (SEQ ID NO: 4536), GAGgcauaa (SEQ ID NO: 4537), GUGguaaagc (SEQ ID NO: 4538), CUGgugggcg (SEQ ID NO: 4539), GAUguauguu (SEQ ID NO: 2128), AGGgugagac (SEQ ID NO: 787), UCGgucagca (SEQ ID NO: 4540), AUGgugauua (SEQ ID NO: 4541), CGAgugugua (SEQ ID NO: 4542), CAGguuggug (SEQ ID NO: 1488), AGCgcaagua (SEQ ID NO: 4543), UGGguacguu (SEQ ID NO: 4544), GAGguaauug (SEQ ID NO: 1974), AGUguacaua (SEQ ID NO: 4545), AUGguaagua (SEQ ID NO: 898), ACAguagguu (SEQ ID NO: 4546), AAGgugagag (SEQ ID NO: 337), UUGgugaagu (SEQ ID NO: 4547), AAAGuaugua (SEQ ID NO: 43), UGGguaagga (SEQ ID NO: 4548), UAGgugccuu (SEQ ID NO: 4549) y CCUgugggug (SEQ ID NO: 4550).

Otras secuencias genéticas ejemplares y secuencias de sitios de empalme (por ejemplo Las secuencias del sitio de empalme 5') incluyen UCCguaaguu (SEQ ID NO: 4551), GUGguaaacg (SEQ ID NO: 4552), CGGgugcggu (SEQ ID NO: 4553), CAUguacuuc (SEQ ID NO: 4554), AGAguaaagg (SEQ ID NO: 4555), CGCgugagua (SEQ ID NO: 4556), AGAgugggca (SEQ ID NO: 4557), AGAguaagcc (SEQ ID NO: 4558), AGAguaaaca (SEQ ID NO: 4559), GUGguuauga (SEQ ID NO: 4560), AGGguaauaa (SEQ ID NO: 4561), UGAguaagac (SEQ ID NO: 4562), AGAguuuguu (SEQ ID NO: 4563), CGGgucugca (SEQ ID NO: 4564), CAGguaaguc (SEQ ID NO: 4565), AAGguagaau (SEQ ID NO: 4566), CAGguccuc (SEQ ID NO: 4567), AGAguaaugg (SEQ ID NO: 4568), GAGgucuaag (SEQ ID NO: 4569), AGAguagagu (SEQ ID NO: 4570), AUGgucagua (SEQ ID NO: 4571), GAGgccuggg (SEQ ID NO: 4572), AAGguguggc (SEQ ID NO: 4573), AGAgugaucu (SEQ ID NO: 4574), AAGguaacca (SEQ ID NO: 4575), UUCguaagua (SEQ ID NO: 4576), UAGgugggug (SEQ ID NO: 4577), GCCgugaacg (SEQ ID NO: 4578), GAGguugg (SEQ ID NO: 4579).

NO: 4579), UAUguaugca (SEQ ID NO: 4580), UGUguaacaa (SEQ ID NO: 4581),
 AGGguauuag (SEQ ID NO: 4582), UGAguauauc (SEQ ID NO: 4583), AGAguuug (SEQ ID
 NO: 4584), GAGgucgcug (SEQ ID NO: 4585), GAGgucaucg (SEQ ID NO: 4586),
 ACGguaaagc (SEQ ID NO: 4587), UGAguacuug (SEQ ID NO: 4588), CGAgucgccg (SEQ
 ID NO: 4589), CUGguacguc (SEQ ID NO: 4590), AGGguauugc (SEQ ID NO: 4591),
 GAAgugaauug (SEQ ID NO: 4592), CAGaugaguc (SEQ ID NO: 4593), UGGguauugg (SEQ
 ID NO: 4594), UGAguaaaga (SEQ ID NO: 4595), GUGguuccug (SEQ ID NO: 4596),
 UGAgaagua (SEQ ID NO: 4597), UAUguaagag (SEQ ID NO: 4598), AAGgucuugc (SEQ
 ID NO: 4599), AAAGcaugug (SEQ ID NO: 4600), AGAguacagu (SEQ ID NO: 4601),
 GUGguaaucc (SEQ ID NO: 4602), CAGguagg (SEQ ID NO: 4603), AAGguacaac (SEQ ID
 NO: 4604), UGGgcagcau (SEQ ID NO: 4605), CCGguca (SEQ ID NO: 4606), CCGguuugua
 (SEQ ID NO: 4607), UGAguaaagg (SEQ ID NO: 4608), GAAguaugua (SEQ ID NO: 4609),
 GGGguagcuc (SEQ ID NO: 4610), GCUguacaua (SEQ ID NO: 4611), CUGgucucuu (SEQ
 ID NO: 4612), GUGguaaaug (SEQ ID NO: 4613), AUCguaagug (SEQ ID NO: 4614),
 GAGgcaugua (SEQ ID NO: 4615), AAGgucuccc (SEQ ID NO: 4616), UGGgugcguu (SEQ
 ID NO: 4617), UGUguagguu (SEQ ID NO: 4618), GAAgugagca (SEQ ID NO: 4619),
 GGUguaaaau (SEQ ID NO: 4620), CUGgugaaau (SEQ ID NO: 4621), AUCguaaguc (SEQ
 ID NO: 4622), AGAguaucc (SEQ ID NO: 4623), GGAguagguc (SEQ ID NO: 4624),
 GAGguacca (SEQ ID NO: 4625), CUUguaggug (SEQ ID NO: 4626), AAGguauaag (SEQ
 ID NO: 4627), AGAguuggua (SEQ ID NO: 4628), AUGguuug (SEQ ID NO: 4629),
 UGGgucagau (SEQ ID NO: 4630), AGAguaggac (SEQ ID NO: 4631), AGAguagugu (SEQ
 ID NO: 4632), AGAguaggag (SEQ ID NO: 4633), CAGgucucua (SEQ ID NO: 4634),
 AAGguggaug (SEQ ID NO: 4635), UGGguaucaa (SEQ ID NO: 4636), GAUguaugga (SEQ
 ID NO: 4637), AAGguguuuc (SEQ ID NO: 4638), GCAguguaaa (SEQ ID NO: 4639),
 UUAguaugua (SEQ ID NO: 4640), UCUguaugca (SEQ ID NO: 4641), AAUguaaaau (SEQ
 ID NO: 4642), AGAguaaaau (SEQ ID NO: 4643), GGGguacuuu (SEQ ID NO: 4644),
 GAAguuugau (SEQ ID NO: 4645), AAAGuagauu (SEQ ID NO: 4646), UGUguagagu (SEQ
 ID NO: 4647), UGGguaagcg (SEQ ID NO: 4648), CGGguucagg (SEQ ID NO: 4649),
 AGGguacgac (SEQ ID NO: 4650), UCGguaagaa (SEQ ID NO: 4651), AGGguuggca (SEQ
 ID NO: 4652), AAAGuacagu (SEQ ID NO: 4653), UAAguuaagg (SEQ ID NO: 4654),
 AUGguaaugu (SEQ ID NO: 4655), GUGguuuuac (SEQ ID NO: 4656), AGAguacaa (SEQ
 ID NO: 4657), AAGguagccc (SEQ ID NO: 4658), GCGgugaggc (SEQ ID NO: 4659),

AUGguucagc (SEQ ID NO: 4660), AAGguacuua (SEQ ID NO: 4661), AAGguccgug (SEQ ID NO: 4662), UAGguaagcg (SEQ ID NO: 4663), AUGguaccuu (SEQ ID NO: 4664), GCCguggugg (SEQ ID NO: 4665), CUGgugcguc (SEQ ID NO: 4666), CAGguggaaa (SEQ ID NO: 4667), AAAGucugua (SEQ ID NO: 4668), GAGguaaccc (SEQ ID NO: 4669), AGAguauggg (SEQ ID NO: 4670), UAUgccccug (SEQ ID NO: 4671), AAGgugccag (SEQ ID NO: 4672), ACGgugcggc (SEQ ID NO: 4673), AGGguacuga (SEQ ID NO: 4674), AGAguaagcg (SEQ ID NO: 4675), CUGgcaagg (SEQ ID NO: 4676), CCAgugug (SEQ ID NO: 4677), GAGguagacg (SEQ ID NO: 4678), CGGgugcggg (SEQ ID NO: 4679), GAUguaagcu (SEQ ID NO: 4680), AUUguaauua (SEQ ID NO: 4681), UGCgugagug (SEQ ID NO: 4682), CUGgucuaua (SEQ ID NO: 4683), GAGgugcuag (SEQ ID NO: 4684), GAGgugccau (SEQ ID NO: 4685), CAGguacguc (SEQ ID NO: 4686), GAGguucagc (SEQ ID NO: 4687), AACguaagaa (SEQ ID NO: 4688), AGAguauguac (SEQ ID NO: 4689), AAGguaacgg (SEQ ID NO: 4690), UAGgugac (SEQ ID NO: 4691), CCGguaauag (SEQ ID NO: 4692), CAGguaccag (SEQ ID NO: 4693), UUUguaauug (SEQ ID NO: 4694), AAUguacgaa (SEQ ID NO: 4695), CAGguaauga (SEQ ID NO: 4696), AUCgucaagg (SEQ ID NO: 4697), CUGguagaug (SEQ ID NO: 4698), GGGgugcagu (SEQ ID NO: 4699), AGUgugagaa (SEQ ID NO: 4700), GGGguuuuau (SEQ ID NO: 4701), CCUgucuccu (SEQ ID NO: 4702), AUUgugaagu (SEQ ID NO: 4703), AAGguaaacg (SEQ ID NO: 4704), UACgucgugg (SEQ ID NO: 4705), AAGgugccau (SEQ ID NO: 4706), GGGgucccag (SEQ ID NO: 4707), UAUguauggu (SEQ ID NO: 4708), CGGguaauua (SEQ ID NO: 4709), CGGguacucc (SEQ ID NO: 4710), CAGgugacuu (SEQ ID NO: 4711), AGUguggguu (SEQ ID NO: 4712), AGAguauggc (SEQ ID NO: 4713), AAGgccaaca (SEQ ID NO: 4714), AAAGcaagua (SEQ ID NO: 4715), UCAguagguc (SEQ ID NO: 4716), GUGgugcg (SEQ ID NO: 4717), CAUguauccu (SEQ ID NO: 4718), UCGgugagcc (SEQ ID NO: 4719), AUAgugggu (SEQ ID NO: 4720), AAUguuagcu (SEQ ID NO: 4721), AUGgugaau (SEQ ID NO: 4722), CGGguaaugu (SEQ ID NO: 4723), UCUguaggug (SEQ ID NO: 4724), CCGgugaggc (SEQ ID NO: 4725), UGAguccacu (SEQ ID NO: 4726), CUAguaagag (SEQ ID NO: 4727), CGGguggggc (SEQ ID NO: 4728), CGAguaagca (SEQ ID NO: 4729), UGUgccaauu (SEQ ID NO: 4730), UCGguaagcc (SEQ ID NO: 4731), UAUguaggug (SEQ ID NO: 4732), UUGgugggcc (SEQ ID NO: 4733), GAGgcugggc (SEQ ID NO: 4734), AGAguaacuu (SEQ ID NO: 4735), ACGguagguc (SEQ ID NO: 4736), CAGgcccaga (SEQ ID NO: 4737), CCGguggguu (SEQ ID NO: 4738), AAGgugacgg (SEQ ID NO: 4739),

GGGguacagc (SEQ ID NO: 4740), CAUguaaguc (SEQ ID NO: 4741), AUUgugagaa (SEQ ID NO: 4742), UGUguaagga (SEQ ID NO: 4743), UUUguaagau (SEQ ID NO: 4744), AGGgucauuu (SEQ ID NO: 4745), UGGguuuguu (SEQ ID NO: 4746), CGAguaaccc (SEQ ID NO: 4747), GUGgugua (SEQ ID NO: 4748), AUGguauaac (SEQ ID NO: 4749), UGGguacgua (SEQ ID NO: 4750), AAAGuagagu (SEQ ID NO: 4751), UCGguaacug (SEQ ID NO: 4752), AGAguaauga (SEQ ID NO: 4753), AUGguggguc (SEQ ID NO: 4754), AGAguauau (SEQ ID NO: 4755), CAGguacugg (SEQ ID NO: 4756), UAGucaguu (SEQ ID NO: 4757), GCGguagaga (SEQ ID NO: 4758), AAGgugaugg (SEQ ID NO: 4759), ACAguauguu (SEQ ID NO: 4760), GAUguacguc (SEQ ID NO: 4761), UAGguuucuc (SEQ ID NO: 4762), GAGgcauggg (SEQ ID NO: 4763), AUAgcuaagu (SEQ ID NO: 4764), GUAgucugua (SEQ ID NO: 4765), AAGgugaacg (SEQ ID NO: 4766), GUGguggucg (SEQ ID NO: 4767), GAGguugauc (SEQ ID NO: 4768), UGAguggguu (SEQ ID NO: 4769), ACUguacgug (SEQ ID NO: 4770), CUGgugacug (SEQ ID NO: 4771), CAAguuaagc (SEQ ID NO: 4772), GAGguacca (SEQ ID NO: 4773), AACguaacuu (SEQ ID NO: 4774), CAGguuacua (SEQ ID NO: 4775), AGAguuaguc (SEQ ID NO: 4776), UGGgcacguc (SEQ ID NO: 4777), AGUguauggu (SEQ ID NO: 4778), AAGguugcaa (SEQ ID NO: 4779), CAGguuguua (SEQ ID NO: 4780), AAGgcaucce (SEQ ID NO: 4781), GAUguaaggc (SEQ ID NO: 4782), AGGguacggg (SEQ ID NO: 4783), GAGgucaaag (SEQ ID NO: 4784), CAAgugagcg (SEQ ID NO: 4785), AGAguaaucu (SEQ ID NO: 4786), UCGguagcug (SEQ ID NO: 4787), AAAGuaguag (SEQ ID NO: 4788), CAGguucguc (SEQ ID NO: 4789), CGUguaugaa (SEQ ID NO: 4790), AGUguaaaaa (SEQ ID NO: 4791), AAGgucuc (SEQ ID NO: 4792), UAGguggagc (SEQ ID NO: 4793), UGAguaggug (SEQ ID NO: 4794), AGAguaaccc (SEQ ID NO: 4795), GAGguugcau (SEQ ID NO: 4796), CAAguaagag (SEQ ID NO: 4797), UCUgugugcc (SEQ ID NO: 4798), GAGgugaugc (SEQ ID NO: 4799), GGGgugauaa (SEQ ID NO: 4800), CCCgugagcc (SEQ ID NO: 4801), AGAguaacug (SEQ ID NO: 4802), GCGguaagua (SEQ ID NO: 4803), AGAguacauc (SEQ ID NO: 4804), UCGgucuggg (SEQ ID NO: 4805), UAAguaucuc (SEQ ID NO: 4806), GGCguagguu (SEQ ID NO: 4807), AGAguacgcc (SEQ ID NO: 4808), GAUgucuucu (SEQ ID NO: 4809), AGGgcaaggu (SEQ ID NO: 4810), CGAguaugau (SEQ ID NO: 4811), AUGguagagu (SEQ ID NO: 4812), CAAguacgag (SEQ ID NO: 4813), UCGguaugau (SEQ ID NO: 4814), CCGguguu (SEQ ID NO: 4815), AGGgucug (SEQ ID NO: 4816), GGAguaggcu (SEQ ID NO: 4817), AAGgucuaug (SEQ ID NO: 4818), GCAgugcgug (SEQ ID NO: 4819),

UGGgugagaa (SEQ ID NO: 4820), AGGguaaagu (SEQ ID NO: 4821), GAGguaggac (SEQ ID NO: 4822), CUAguaagca (SEQ ID NO: 4823), UUAguaggcu (SEQ ID NO: 4824), CUGgugggau (SEQ ID NO: 4825), CUGguuagua (SEQ ID NO: 4826), AAGguacgug (SEQ ID NO: 4827), CGGgugagau (SEQ ID NO: 4828), AAGgugcaug (SEQ ID NO: 4829), AAUgugggcu (SEQ ID NO: 4830), CAGguugacu (SEQ ID NO: 4831), CAGguuacag (SEQ ID NO: 4832), GCGguaacau (SEQ ID NO: 4833), AUUgucaguc (SEQ ID NO: 4834), CAAguaauaca (SEQ ID NO: 4835), GAUguccgcc (SEQ ID NO: 4836), AAGgugcgga (SEQ ID NO: 4837), AACguaagag (SEQ ID NO: 4838), UGGguuggua (SEQ ID NO: 4839), CAAguguaag (SEQ ID NO: 4840), GUGguaacgu (SEQ ID NO: 4841), CUGgugauca (SEQ ID NO: 4842), AGGguggggc (SEQ ID NO: 4843), UCGguaaaga (SEQ ID NO: 4844), CAGguacc (SEQ ID NO: 4845), CGGguaaggg (SEQ ID NO: 4846), CAAGuuugcu (SEQ ID NO: 4847), ACAgugcgug (SEQ ID NO: 4848), UUGguauggg (SEQ ID NO: 4849), GAGgcucauc (SEQ ID NO: 4850), CUGguaauag (SEQ ID NO: 4851), AUGguggaua (SEQ ID NO: 4852), UCAgugaauu (SEQ ID NO: 4853), AAUguaauua (SEQ ID NO: 4854), GCAGucuaaa (SEQ ID NO: 4855), AAGguaauucu (SEQ ID NO: 4856), GAGgucauca (SEQ ID NO: 4857), UGGguccaug (SEQ ID NO: 4858), AGAguuugua (SEQ ID NO: 4859), AGGguagacu (SEQ ID NO: 4860), AAGguaggac (SEQ ID NO: 4861), UGUguguuga (SEQ ID NO: 4862), UCAguacgug (SEQ ID NO: 4863), AUGgucuc (SEQ ID NO: 4864), UGAguuagua (SEQ ID NO: 4865), UGAguaaagu (SEQ ID NO: 4866), GAGgugaccg (SEQ ID NO: 4867), GAGguaauauc (SEQ ID NO: 4868), CAGgugccau (SEQ ID NO: 4869), AGAgugguga (SEQ ID NO: 4870), GUUguaagaa (SEQ ID NO: 4871), AGAguaaaaua (SEQ ID NO: 4872), AGGgugaagg (SEQ ID NO: 4873), CUGguagauu (SEQ ID NO: 4874), GAGguucagg (SEQ ID NO: 4875), AGGgucuuca (SEQ ID NO: 4876), CUGguaaccu (SEQ ID NO: 4877), ACAguacuga (SEQ ID NO: 4878), AGAguggguc (SEQ ID NO: 4879), AUGguaugag (SEQ ID NO: 4880), AAGguuau (SEQ ID NO: 4881), AGAguaugu (SEQ ID NO: 4882), AAAguaugaa (SEQ ID NO: 4883), UAGguggcua (SEQ ID NO: 4884), ACCguauggg (SEQ ID NO: 4885), AAAguaauaau (SEQ ID NO: 4886), UUUguauggc (SEQ ID NO: 4887), GGGgucgcgu (SEQ ID NO: 4888), GUGgugguuu (SEQ ID NO: 4889), CAGguuugac (SEQ ID NO: 4890), GGAguaggcg (SEQ ID NO: 4891), GAGguacccu (SEQ ID NO: 4892), AUGgugugca (SEQ ID NO: 4893), GUGguuggug (SEQ ID NO: 4894), AAAguaugcu (SEQ ID NO: 4895), UAAguuacau (SEQ ID NO: 4896), ACAguaugag (SEQ ID NO: 4897), GGAguauguu (SEQ ID NO: 4898), UUUgugagaa (SEQ ID NO: 4899),

AAUgugcguu (SEQ ID NO: 4900), CAGguagagu (SEQ ID NO: 4901), AUGguguuaa (SEQ ID NO: 4902), CAUgugcguc (SEQ ID NO: 4903), AUAGuuggau (SEQ ID NO: 4904), GAGguacgua (SEQ ID NO: 4905), GUUgugagaa (SEQ ID NO: 4906), CAAguacauc (SEQ ID NO: 4907), GAGguaguuu (SEQ ID NO: 4908), ACUguacaga (SEQ ID NO: 4909), CCGguuguga (SEQ ID NO: 4910), UGGgucagug (SEQ ID NO: 4911), GUAguaagaa (SEQ ID NO: 4912), GACguacuuu (SEQ ID NO: 4913), AGAgucaguc (SEQ ID NO: 4914), UAGguuaguu (SEQ ID NO: 4915), AGGgcagcag (SEQ ID NO: 4916), AAGguccuac (SEQ ID NO: 4917), AAUguaauug (SEQ ID NO: 4918), CAGgugcggg (SEQ ID NO: 4919), CUGguaaugg (SEQ ID NO: 4920), CAAguagccc (SEQ ID NO: 4921), GAAgucaguu (SEQ ID NO: 4922), ACAguaauug (SEQ ID NO: 4923), UUAguuagua (SEQ ID NO: 4924), CCUguaauuu (SEQ ID NO: 4925), AUCguaagaa (SEQ ID NO: 4926), CCAgugagca (SEQ ID NO: 4927), GAAguaaggc (SEQ ID NO: 4928), UGAgugggua (SEQ ID NO: 4929), UCAGugguag (SEQ ID NO: 4930), UCUGuacagg (SEQ ID NO: 4931), CGAgugagug (SEQ ID NO: 4932), UCCguaug (SEQ ID NO: 4933), CAUgccguuu (SEQ ID NO: 4934), AAAgugacuu (SEQ ID NO: 4935), AGAguaggca (SEQ ID NO: 4936), GAAguaagag (SEQ ID NO: 4937), CAGgcagguu (SEQ ID NO: 4938), UUGguagagc (SEQ ID NO: 4939), AAGguggaaa (SEQ ID NO: 4940), GAGgcagguc (SEQ ID NO: 4941), AUGguacgac (SEQ ID NO: 4942), AGGguaggaa (SEQ ID NO: 4943), AGGguaggua (SEQ ID NO: 4944), UUGguaaggu (SEQ ID NO: 4945), AUGguacaga (SEQ ID NO: 4946), CAGguagagc (SEQ ID NO: 4947), UAGguaaggu (SEQ ID NO: 4948), GGGguuagag (SEQ ID NO: 4949), AAGguaucaa (SEQ ID NO: 4950), GAGguagccc (SEQ ID NO: 4951), CAGgugccuc (SEQ ID NO: 4952), GCAguaagag (SEQ ID NO: 4953), ACGguagagu (SEQ ID NO: 4954), UGGguaaugg (SEQ ID NO: 4955), CUGgucaguu (SEQ ID NO: 4956), GUGguacauu (SEQ ID NO: 4957), AAAGuagguu (SEQ ID NO: 4958), AAGgccaaga (SEQ ID NO: 4959), CGGgugggca (SEQ ID NO: 4960), ACGguccggg (SEQ ID NO: 4961), CGAguaugag (SEQ ID NO: 4962), CUGguaugcc (SEQ ID NO: 4963), GAGguggaug (SEQ ID NO: 4964), CAGgccuuuc (SEQ ID NO: 4965), AAAGuacauc (SEQ ID NO: 4966), AAAGuaauca (SEQ ID NO: 4967), GAGguaacug (SEQ ID NO: 4968), CUGguaaaga (SEQ ID NO: 4969), CGUguaagca (SEQ ID NO: 4970), UGGgcaagua (SEQ ID NO: 4971), GCGguggcga (SEQ ID NO: 4972), GAGguggccg (SEQ ID NO: 4973), AUUgcaugca (SEQ ID NO: 4974), ACGgugacug (SEQ ID NO: 4975), CAGgucagau (SEQ ID NO: 4976), AGAguaacuc (SEQ ID NO: 4977), UGAguaacag (SEQ ID NO: 4978), AAGguaccgc (SEQ ID NO: 4979),

AGGguaggcu (SEQ ID NO: 4980), GGGcaggac (SEQ ID NO: 4981), CCUguaagug (SEQ ID NO: 4982), AUUguaagug (SEQ ID NO: 4983), ACUguacgag (SEQ ID NO: 4984), GUAguagugu (SEQ ID NO: 4985), AGAguagag (SEQ ID NO: 4986), UCAguguggg (SEQ ID NO: 4987), UGGguauaua (SEQ ID NO: 4988), UAGguagcua (SEQ ID NO: 4989), GGGguaaaga (SEQ ID NO: 4990), AGGguuacuu (SEQ ID NO: 4991), CAUguaaaug (SEQ ID NO: 4992), GGAguaagua (SEQ ID NO: 4993), CAGgucaauc (SEQ ID NO: 4994), CGGguuagug (SEQ ID NO: 4995), UAGguacaug (SEQ ID NO: 4996), UAGguuaaga (SEQ ID NO: 4997), UGGguaccuu (SEQ ID NO: 4998), CGGguggaca (SEQ ID NO: 4999), CAGgucuuac (SEQ ID NO: 5000), AAGguggagc (SEQ ID NO: 5001), AUGguaacca (SEQ ID NO: 5002), UCGguaaguu (SEQ ID NO: 5003), UAUguacaaa (SEQ ID NO: 5004), AAUguagauu (SEQ ID NO: 5005), GUAgcuagua (SEQ ID NO: 5006), AAGguauugg (SEQ ID NO: 5007), GAGgucuuug (SEQ ID NO: 5008), GAAguucagg (SEQ ID NO: 5009), UGGguaucac (SEQ ID NO: 5010), AGAguacugg (SEQ ID NO: 5011), CAGguuaaug (SEQ ID NO: 5012), AGGguacgug (SEQ ID NO: 5013), AGGgcacagg (SEQ ID NO: 5014), CUGguuaguu (SEQ ID NO: 5015), UUGguacgag (SEQ ID NO: 5016), ACGgugauc (SEQ ID NO: 5017), CCUgugagag (SEQ ID NO: 5018), GAGgugaagu (SEQ ID NO: 5019), AAGguacauc (SEQ ID NO: 5020), UCUguaug (SEQ ID NO: 5021), UUGguggaag (SEQ ID NO: 5022), UGGgcagguu (SEQ ID NO: 5023), GAAguggagc (SEQ ID NO: 5024), ACAguaagac (SEQ ID NO: 5025), CGGguaccaa (SEQ ID NO: 5026), CAAguacguc (SEQ ID NO: 5027), AGAgugaggg (SEQ ID NO: 5028), CGGguaagaa (SEQ ID NO: 5029), AAUguaggug (SEQ ID NO: 5030), AUCgugugcu (SEQ ID NO: 5031), UAGgucaugg (SEQ ID NO: 5032), CAGguuuuga (SEQ ID NO: 5033), AAGgcaugca (SEQ ID NO: 5034), GAGgugcugc (SEQ ID NO: 5035), AAGguuaaua (SEQ ID NO: 5036), CAGguucauc (SEQ ID NO: 5037), GCGguaggug (SEQ ID NO: 5038), GACgugagua (SEQ ID NO: 5039), CAGgucuacu (SEQ ID NO: 5040), UUGguaugag (SEQ ID NO: 5041), AGCgugggca (SEQ ID NO: 5042), AUGguaaggu (SEQ ID NO: 5043), AUGguaccuc (SEQ ID NO: 5044), UUGguauggu (SEQ ID NO: 5045), UAUguaugaa (SEQ ID NO: 5046), UGGguauggg (SEQ ID NO: 5047), GAUguaaua (SEQ ID NO: 5048), CCGguaaguu (SEQ ID NO: 5049), GAGgucugaa (SEQ ID NO: 5050), GAGgugcgag (SEQ ID NO: 5051), CUGgucagcc (SEQ ID NO: 5052), CAGguuuugu (SEQ ID NO: 5053), CGGguggugu (SEQ ID NO: 5054), UAAguuagua (SEQ ID NO: 5055), UUUgugugug (SEQ ID NO: 5056), CAGguuaacc (SEQ ID NO: 5057), UUGguacuuu (SEQ ID NO: 5058), GCUguaaggc (SEQ ID NO: 5059),

AGGguggcug (SEQ ID NO: 5060), GAUguaaaaa (SEQ ID NO: 5061), AAGgucaaaa (SEQ ID NO: 5062), CAGguagcgc (SEQ ID NO: 5063), CAGguuuggc (SEQ ID NO: 5064), GAGgugguuu (SEQ ID NO: 5065), CGGguaaaua (SEQ ID NO: 5066), CUGguucggu (SEQ ID NO: 5067), GGAguagacc (SEQ ID NO: 5068), AAGgugcgcg (SEQ ID NO: 5069), GAAGuacauc (SEQ ID NO: 5070), AGUgucugua (SEQ ID NO: 5071), CCCgugagcu (SEQ ID NO: 5072), GAGguucaca (SEQ ID NO: 5073), CUAgugggua (SEQ ID NO: 5074), GAGguaacua (SEQ ID NO: 5075), UCGguauguc (SEQ ID NO: 5076), UAGuaauuug (SEQ ID NO: 5077), CAGguaagcg (SEQ ID NO: 5078), GAGgugguaa (SEQ ID NO: 5079), CGAguaaag (SEQ ID NO: 5080), CCGguaagcu (SEQ ID NO: 5081), GAGgucuugu (SEQ ID NO: 5082), AAGguggguc (SEQ ID NO: 5083), CACguaagug (SEQ ID NO: 5084), AGUguaauga (SEQ ID NO: 5085), AAAGugugua (SEQ ID NO: 5086), GGAguccaa (SEQ ID NO: 5087), CACgugaguu (SEQ ID NO: 5088), AAGguuggau (SEQ ID NO: 5089), UAUguaaaua (SEQ ID NO: 5090), CUGguaggaa (SEQ ID NO: 5091), UAUguaaacu (SEQ ID NO: 5092), AAUguaauuu (SEQ ID NO: 5093), CUGgcaagug (SEQ ID NO: 5094), UGUgugguau (SEQ ID NO: 5095), UAUguauguu (SEQ ID NO: 5096), UUGgugacuc (SEQ ID NO: 5097), GGAguagggu (SEQ ID NO: 5098), AAGguagaug (SEQ ID NO: 5099), UGGguagggu (SEQ ID NO: 5100), AAUguaauuc (SEQ ID NO: 5101), GUGguauggc (SEQ ID NO: 5102), GGAguugguu (SEQ ID NO: 5103), AGGguaccac (SEQ ID NO: 5104), UAGgugacag (SEQ ID NO: 5105), ACAguaggca (SEQ ID NO: 5106), AUGguuugaa (SEQ ID NO: 5107), GCAguaacua (SEQ ID NO: 5108), CCGguaaggua (SEQ ID NO: 5109), AGAguaggcc (SEQ ID NO: 5110), AAGguugaca (SEQ ID NO: 5111), CUGgugua (SEQ ID NO: 5112), GAAGucuguc (SEQ ID NO: 5113), UGGgcucgga (SEQ ID NO: 5114), CAGguagccu (SEQ ID NO: 5115), AGAguaggua (SEQ ID NO: 5116), UAGuauguc (SEQ ID NO: 5117), CUGguauauc (SEQ ID NO: 5118), GAGguguu (SEQ ID NO: 5119), AUGgugcaug (SEQ ID NO: 5120), AAGguacgcc (SEQ ID NO: 5121), UAGuaacua (SEQ ID NO: 5122), GAGgugacag (SEQ ID NO: 5123), GUUguccugu (SEQ ID NO: 5124), UUGgugucuu (SEQ ID NO: 5125), AAUgugaagg (SEQ ID NO: 5126), UUGguggaua (SEQ ID NO: 5127), UAGguguguu (SEQ ID NO: 5128), CUGgcaaguu (SEQ ID NO: 5129), GCAguagau (SEQ ID NO: 5130), GCGguggaaa (SEQ ID NO: 5131), UGCguccagc (SEQ ID NO: 5132), AAAGuggagu (SEQ ID NO: 5133), CGUgugagcc (SEQ ID NO: 5134), AGAguacugu (SEQ ID NO: 5135), CAGguauagc (SEQ ID NO: 5136), UACguaagga (SEQ ID NO: 5137), AAGgucuuua (SEQ ID NO: 5138), AAGguggucu (SEQ ID NO: 5139),

GGGguaaaau (SEQ ID NO: 5140), UCAgugagga (SEQ ID NO: 5141), AGAguacguu (SEQ ID NO: 5142), GAGgucguca (SEQ ID NO: 5143), UAGguuugau (SEQ ID NO: 5144), CAUguaaaacc (SEQ ID NO: 5145), AAGguggcac (SEQ ID NO: 5146), CAGguagaug (SEQ ID NO: 5147), AACguaaaag (SEQ ID NO: 5148), UAGgucucug (SEQ ID NO: 5149), AUAguaaggug (SEQ ID NO: 5150), UAGgcaagag (SEQ ID NO: 5151), UAGgcacggc (SEQ ID NO: 5152), AAGgucuca (SEQ ID NO: 5153), CCAguaugcu (SEQ ID NO: 5154), CAAgugaguu (SEQ ID NO: 5155), CAGgucucua (SEQ ID NO: 5156), CAGguuacau (SEQ ID NO: 5157), GGAguagagca (SEQ ID NO: 5158), AGAguacgca (SEQ ID NO: 5159), CUGguguugg (SEQ ID NO: 5160), AAGguacuca (SEQ ID NO: 5161), CUAguaaggg (SEQ ID NO: 5162), AGAguaaaaag (SEQ ID NO: 5163), AAGguaacga (SEQ ID NO: 5164), CUGguccecg (SEQ ID NO: 5165), UAAguauggg (SEQ ID NO: 5166), GAGgucgagc (SEQ ID NO: 5167), UUGguaua (SEQ ID NO: 5168), AAAGucaagg (SEQ ID NO: 5169), AAGgucuagg (SEQ ID NO: 5170), CGAguagguc (SEQ ID NO: 5171), AGGguucguu (SEQ ID NO: 5172), GAGgcaggcc (SEQ ID NO: 5173), CUAguaauac (SEQ ID NO: 5174), ACGguaug (SEQ ID NO: 5175), UAGgugguuc (SEQ ID NO: 5176), AGAguaac (SEQ ID NO: 5177), UUGgucguc (SEQ ID NO: 5178), ACCguuauuc (SEQ ID NO: 5179), CCAgugauga (SEQ ID NO: 5180), GAAguaugca (SEQ ID NO: 5181), GAAguauggc (SEQ ID NO: 5182), CCGguaaggac (SEQ ID NO: 5183), AAUguaagca (SEQ ID NO: 5184), AGAguaauug (SEQ ID NO: 5185), AGGguuggu (SEQ ID NO: 5186), GUGguaaggag (SEQ ID NO: 5187), AAGgcaguuu (SEQ ID NO: 5188), CAAguaagcc (SEQ ID NO: 5189), CUGgcaagua (SEQ ID NO: 5190), CAGgcaugau (SEQ ID NO: 5191), AGGguaauug (SEQ ID NO: 5192), GGGguaaccu (SEQ ID NO: 5193), AAAGuaacua (SEQ ID NO: 5194), UAGgucugcc (SEQ ID NO: 5195), ACGguaugaa (SEQ ID NO: 5196), AGUguauggg (SEQ ID NO: 5197), UGGguuggca (SEQ ID NO: 5198), UAGguaaacu (SEQ ID NO: 5199), AGAgugggua (SEQ ID NO: 5200), AGAguaauug (SEQ ID NO: 5201), AGUguaaggaa (SEQ ID NO: 5202), CUUguacgua (SEQ ID NO: 5203), GAUgugagau (SEQ ID NO: 5204), CAGgcagcca (SEQ ID NO: 5205), AAGgucacug (SEQ ID NO: 5206), AAGgucugac (SEQ ID NO: 5207), UAGguuccuu (SEQ ID NO: 5208), CUGgugcuuu (SEQ ID NO: 5209), UGAguuggug (SEQ ID NO: 5210), UUGgugggau (SEQ ID NO: 5211), UGAguagggu (SEQ ID NO: 5212), UCGgugaggu (SEQ ID NO: 5213), AAAGuaaaga (SEQ ID NO: 5214), AAGgcaaguc (SEQ ID NO: 5215), CGGguaaagc (SEQ ID NO: 5216), AAAGuuaguu (SEQ ID NO: 5217), UUAguagca (SEQ ID NO: 5218), GAGgucacau (SEQ ID NO: 5219),

UAAgugguau (SEQ ID NO: 5220), UAGgugcuuu (SEQ ID NO: 5221), GGAguaaggca (SEQ ID NO: 5222), UGAguaggga (SEQ ID NO: 5223), CAGguggagc (SEQ ID NO: 5224), GAUguagaag (SEQ ID NO: 5225), AAUgccugcc (SEQ ID NO: 5226), AUGguaaggc (SEQ ID NO: 5227), UGGguaauau (SEQ ID NO: 5228), CUGguaccuc (SEQ ID NO: 5229), CACgugagcc (SEQ ID NO: 5230), UGAguuugug (SEQ ID NO: 5231), CCGguagugu (SEQ ID NO: 5232), AAAGugacaa (SEQ ID NO: 5233), GAAguggguu (SEQ ID NO: 5234), CAGgugcagc (SEQ ID NO: 5235), GAGgugggcc (SEQ ID NO: 5236), UAUgugcguc (SEQ ID NO: 5237), GGGguacugg (SEQ ID NO: 5238), CUGguagguu (SEQ ID NO: 5239), UUGgcauguu (SEQ ID NO: 5240), AAUguaauac (SEQ ID NO: 5241), UAGgccggug (SEQ ID NO: 5242), AGAgucagua (SEQ ID NO: 5243), UAAguaaauc (SEQ ID NO: 5244), CAGguuccuc (SEQ ID NO: 5245), UAGguacgau (SEQ ID NO: 5246), AGAguuagug (SEQ ID NO: 5247), GCAGuaagug (SEQ ID NO: 5248), AGGgugguag (SEQ ID NO: 5249), GGAguaaugu (SEQ ID NO: 5250), GAUguaaguc (SEQ ID NO: 5251), CCAguuucgu (SEQ ID NO: 5252), AAGguucggg (SEQ ID NO: 5253), AUGguggagu (SEQ ID NO: 5254), AAGguaccgg (SEQ ID NO: 5255), GAAgugcgaa (SEQ ID NO: 5256), UGGgucagu (SEQ ID NO: 5257), AAGguguaga (SEQ ID NO: 5258), UGGguaggcc (SEQ ID NO: 5259), CCAgugaguc (SEQ ID NO: 5260), AAGgucacu (SEQ ID NO: 5261), AGCgugaggc (SEQ ID NO: 5262), UCCgugguaa (SEQ ID NO: 5263), AGAguaauua (SEQ ID NO: 5264), GGGgucagau (SEQ ID NO: 5265), AAGguggacc (SEQ ID NO: 5266), AGAgugagcg (SEQ ID NO: 5267), AGAgucagau (SEQ ID NO: 5268), UAAguauuac (SEQ ID NO: 5269), AGAguaauuc (SEQ ID NO: 5270), AGAguucagc (SEQ ID NO: 5271), AUGgugaagu (SEQ ID NO: 5272), UAGgugauc (SEQ ID NO: 5273), GGAguaagau (SEQ ID NO: 5274), UAGguacca (SEQ ID NO: 5275), AGAguugguc (SEQ ID NO: 5276), GAAgugagac (SEQ ID NO: 5277), AUCguagguu (SEQ ID NO: 5278), GAGguacgcu (SEQ ID NO: 5279), ACGguaaggg (SEQ ID NO: 5280), CAGgcauguc (SEQ ID NO: 5281), UUAguagau (SEQ ID NO: 5282), UGAguagguu (SEQ ID NO: 5283), AGGguacgaa (SEQ ID NO: 5284), ACGguauguu (SEQ ID NO: 5285), AGGguacugu (SEQ ID NO: 5286), UUGguaugga (SEQ ID NO: 5287), UAAguaacug (SEQ ID NO: 5288), GCGgucagcc (SEQ ID NO: 5289), UUUgugaguc (SEQ ID NO: 5290), GUGgucagug (SEQ ID NO: 5291), CUGgucugua (SEQ ID NO: 5292), GAGguucuua (SEQ ID NO: 5293), AUGguacuga (SEQ ID NO: 5294), AAUgugcuuu (SEQ ID NO: 5295), AGGguggcgu (SEQ ID NO: 5296), CCGgcaggaa (SEQ ID NO: 5297), CAUguggguc (SEQ ID NO: 5298), UUGguuuguu (SEQ ID NO: 5299),

CAGguucugu (SEQ ID NO: 5300), ACGguaagcg (SEQ ID NO: 5301), CUGgucagua (SEQ ID NO: 5302), UCAguaggcu (SEQ ID NO: 5303), UGAguaggac (SEQ ID NO: 5304), CAGguuuuaa (SEQ ID NO: 5305), GAGgugucucc (SEQ ID NO: 5306), AGGguggguu (SEQ ID NO: 5307), GUGgugagac (SEQ ID NO: 5308), CACguaggga (SEQ ID NO: 5309), GUGguauuuu (SEQ ID NO: 5310), GAGgauuccu (SEQ ID NO: 5311), AAGgugaaca (SEQ ID NO: 5312), UAAguagggc (SEQ ID NO: 5313), CUGgugcggg (SEQ ID NO: 5314), CUGgucaaua (SEQ ID NO: 5315), AGAguaaaaa (SEQ ID NO: 5316), AAGgugcagu (SEQ ID NO: 5317), CGGguaagca (SEQ ID NO: 5318), AAAgugagcc (SEQ ID NO: 5319), AUGguauuca (SEQ ID NO: 5320), GCAguacgug (SEQ ID NO: 5321), AUGguacaug (SEQ ID NO: 5322), AAGguuaaga (SEQ ID NO: 5323), CGGguaaaug (SEQ ID NO: 5324), GAGguucgca (SEQ ID NO: 5325), GAGgcucugg (SEQ ID NO: 5326), AUGgugggac (SEQ ID NO: 5327), AACgugguag (SEQ ID NO: 5328), AAGgugauag (SEQ ID NO: 5329), GGGguuugca (SEQ ID NO: 5330), CAUguaaggg (SEQ ID NO: 5331), UCAguugagu (SEQ ID NO: 5332), AAAgugcggc (SEQ ID NO: 5333), AGAgugagcc (SEQ ID NO: 5334), AUGgcaagaa (SEQ ID NO: 5335), ACAguaaggu (SEQ ID NO: 5336), AAGgucucua (SEQ ID NO: 5337), GUGguaaaaa (SEQ ID NO: 5338), AAAGuaggug (SEQ ID NO: 5339), UAGgugcacu (SEQ ID NO: 5340), GUCgugguau (SEQ ID NO: 5341), CAGguauagg (SEQ ID NO: 5342), UGAguagagag (SEQ ID NO: 5343), ACUgugagcc (SEQ ID NO: 5344), AUCguuaguu (SEQ ID NO: 5345), UUUguacca (SEQ ID NO: 5346), UGGgugagau (SEQ ID NO: 5347), AGAgugagaa (SEQ ID NO: 5348), AGAguagggg (SEQ ID NO: 5349), AGGgcaagua (SEQ ID NO: 5350), CGGgucagua (SEQ ID NO: 5351), UUGguaugcc (SEQ ID NO: 5352), CGGguuagau (SEQ ID NO: 5353), GGGgugaagu (SEQ ID NO: 5354), CCCgugugaa (SEQ ID NO: 5355), GCAguuugga (SEQ ID NO: 5356), UGCguaagac (SEQ ID NO: 5357), AGAgucugua (SEQ ID NO: 5358), CACgugagca (SEQ ID NO: 5359), AGGguaaaag (SEQ ID NO: 5360), CAGgcugggu (SEQ ID NO: 5361), GAAgucuuca (SEQ ID NO: 5362), AAGgcaaaaa (SEQ ID NO: 5363), GUAguaaaau (SEQ ID NO: 5364), CUAgugag (SEQ ID NO: 5365), GAAguuucug (SEQ ID NO: 5366), CCUguacgua (SEQ ID NO: 5367), GAGgugcgg (SEQ ID NO: 5368), AAGguguuaa (SEQ ID NO: 5369), CCAguauguu (SEQ ID NO: 5370), CCGgucagcu (SEQ ID NO: 5371), AUGguuccug (SEQ ID NO: 5372), CAAGuuuuuu (SEQ ID NO: 5373), AGAguaggcu (SEQ ID NO: 5374), AUGgugggca (SEQ ID NO: 5375), GGAguagac (SEQ ID NO: 5376), AGGgucacga (SEQ ID NO: 5377), UAGgugauau (SEQ ID NO: 5378), GAAguaaguc (SEQ ID NO: 5379),

CGGguaagau (SEQ ID NO: 5380), CAAguagcua (SEQ ID NO: 5381), UGAguaaaau (SEQ ID NO: 5382), GUCguacgug (SEQ ID NO: 5383), AUGguacgua (SEQ ID NO: 5384), CAGgucucgg (SEQ ID NO: 5385), GAGgcauguc (SEQ ID NO: 5386), AGAgugggau (SEQ ID NO: 5387), GUGguuagag (SEQ ID NO: 5388), UGGgugguga (SEQ ID NO: 5389), AAGguuaaac (SEQ ID NO: 5390), CUUguuagcu (SEQ ID NO: 5391), AAAguaggaa (SEQ ID NO: 5392), UAGguuguau (SEQ ID NO: 5393), AGGgugcgcc (SEQ ID NO: 5394), AAGgugggcu (SEQ ID NO: 5395), UAAguaucug (SEQ ID NO: 5396), AAGguaacgu (SEQ ID NO: 5397), AUGguggggc (SEQ ID NO: 5398), CAAguacacg (SEQ ID NO: 5399), GGCguaagug (SEQ ID NO: 5400), AUAguaaggac (SEQ ID NO: 5401), AGAgugaggu (SEQ ID NO: 5402), UUUguaaaaa (SEQ ID NO: 5403), GAAguuugua (SEQ ID NO: 5404), CUAguaaucu (SEQ ID NO: 5405), AAGguuuuuu (SEQ ID NO: 5406), GAGgugcguu (SEQ ID NO: 5407), UAGgcgagua (SEQ ID NO: 5408), ACCgugagua (SEQ ID NO: 5409), CAGgucccga (SEQ ID NO: 5410), AUGguacugg (SEQ ID NO: 5411), UGAguucagu (SEQ ID NO: 5412), AAUguguggu (SEQ ID NO: 5413), UCCguugguu (SEQ ID NO: 5414), CAGgucagag (SEQ ID NO: 5415), CAGgucccua (SEQ ID NO: 5416), UAGguagacu (SEQ ID NO: 5417), CAAguuaagg (SEQ ID NO: 5418), GAGgugugcg (SEQ ID NO: 5419), GAAGcugccc (SEQ ID NO: 5420), CGAguaacgug (SEQ ID NO: 5421), CGGguaaggua (SEQ ID NO: 5422), UUGguauuga (SEQ ID NO: 5423), AUUguaugau (SEQ ID NO: 5424), UUGguaugaa (SEQ ID NO: 5425), GAGguggguca (SEQ ID NO: 5426), GCUguaugaa (SEQ ID NO: 5427), CAGguguugc (SEQ ID NO: 5428), CAGguuaaac (SEQ ID NO: 5429), AUAguaaggu (SEQ ID NO: 5430), CUGguuagag (SEQ ID NO: 5431), AGCgugugag (SEQ ID NO: 5432), AAGguuaucu (SEQ ID NO: 5433), CACgugagua (SEQ ID NO: 5434), AGGgucagua (SEQ ID NO: 5435), GAGguuaauu (SEQ ID NO: 5436), CAGguuuuuu (SEQ ID NO: 5437), AGGguggacu (SEQ ID NO: 5438), AUUguaauuc (SEQ ID NO: 5439), UUUguggguu (SEQ ID NO: 5440), AUGguacgug (SEQ ID NO: 5441), AAGguguucc (SEQ ID NO: 5442), CAGgugacgc (SEQ ID NO: 5443), GAGguacuua (SEQ ID NO: 5444), ACAguucagu (SEQ ID NO: 5445), GAGgucacgg (SEQ ID NO: 5446), CAAguaaggc (SEQ ID NO: 5447), AAGguuuggg (SEQ ID NO: 5448), AAAgugggcu (SEQ ID NO: 5449), GCGguucuug (SEQ ID NO: 5450), GAGguggagc (SEQ ID NO: 5451), UGAguacagug (SEQ ID NO: 5452), CAGgucaagg (SEQ ID NO: 5453), AGUguaagcu (SEQ ID NO: 5454), GAGgcagaaa (SEQ ID NO: 5455), AAGgucacac (SEQ ID NO: 5456), GAAguagguu (SEQ ID NO: 5457), GUCguaaguu (SEQ ID NO: 5458), AGAguaugca (SEQ ID NO: 5459),

CCUgugcaaa (SEQ ID NO: 5460), ACGgugaaaa (SEQ ID NO: 5461), CAGguacgaa (SEQ ID NO: 5462), CAUgugagga (SEQ ID NO: 5463), AGCgugagua (SEQ ID NO: 5464), GGUguguagg (SEQ ID NO: 5465), AACgugagcu (SEQ ID NO: 5466), GAGgugaacu (SEQ ID NO: 5467), AGAguucagu (SEQ ID NO: 5468), AACgugugua (SEQ ID NO: 5469), CAGguugg (SEQ ID NO: 5470), AAGguacuag (SEQ ID NO: 5471), UCAgugaaaa (SEQ ID NO: 5472), AAUgucuggu (SEQ ID NO: 5473), ACGguaaaau (SEQ ID NO: 5474), CUGguguaag (SEQ ID NO: 5475), GAGgugcgaa (SEQ ID NO: 5476), AGGguuuucuc (SEQ ID NO: 5477), CAGguagccc (SEQ ID NO: 5478), AUUguauugg (SEQ ID NO: 5479), AUGguacuua (SEQ ID NO: 5480), GAGgcccgcac (SEQ ID NO: 5481), UCGguaagac (SEQ ID NO: 5482), CGGgcuguag (SEQ ID NO: 5483), UAUgugug (SEQ ID NO: 5484), UAGguagaaa (SEQ ID NO: 5485), GUGgucauua (SEQ ID NO: 5486), UAGgugaaag (SEQ ID NO: 5487), ACUguaauuc (SEQ ID NO: 5488), GCAguacagg (SEQ ID NO: 5489), UCGgugaguc (SEQ ID NO: 5490), UAUguaggga (SEQ ID NO: 5491), AUGguauguc (SEQ ID NO: 5492), GUGgugug (SEQ ID NO: 5493), CUGgugaccu (SEQ ID NO: 5494), AAUgugaaua (SEQ ID NO: 5495), UAGgucucac (SEQ ID NO: 5496), GAGguuauug (SEQ ID NO: 5497), UGAguaggcu (SEQ ID NO: 5498), CGGgcacgua (SEQ ID NO: 5499), GCAguaaaaa (SEQ ID NO: 5500), CCGgugagag (SEQ ID NO: 5501), UAAguugguc (SEQ ID NO: 5502), CCGgugagcc (SEQ ID NO: 5503), AAGguuguca (SEQ ID NO: 5504), CUGguauuau (SEQ ID NO: 5505), GGGguauuggg (SEQ ID NO: 5506), AAAgucagua (SEQ ID NO: 5507), UUUguaugua (SEQ ID NO: 5508), UAAguacugc (SEQ ID NO: 5509), CAGguacca (SEQ ID NO: 5510), GAAguucaga (SEQ ID NO: 5511), AUGgugcggu (SEQ ID NO: 5512), GUGgugaggu (SEQ ID NO: 5513), UGAguagcc (SEQ ID NO: 5514), UAUguaagg (SEQ ID NO: 5515), GUGguggaaa (SEQ ID NO: 5516), GAGgugauug (SEQ ID NO: 5517), GGAguuugua (SEQ ID NO: 5518), AAGgucacga (SEQ ID NO: 5519), GUGguagg (SEQ ID NO: 5520), UAAguauauc (SEQ ID NO: 5521), AAGgugucca (SEQ ID NO: 5522), UAUgugguau (SEQ ID NO: 5523), GAGguacaau (SEQ ID NO: 5524), AAGguggggg (SEQ ID NO: 5525), GGAguaggug (SEQ ID NO: 5526) y UAGgugacuu (SEQ ID NO: 5527).

En algunas realizaciones, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, la secuencia del sitio de empalme 5') comprende AGA. En algunas realizaciones, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, la secuencia del sitio de empalme 5') comprende AAA. En algunas realizaciones, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, la secuencia del sitio de

[illegible]

[illegible]

(por ejemplo, la secuencia del sitio de empalme 5') comprende CCG. En algunas realizaciones, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, la secuencia del sitio de empalme 5') comprende ACU. En algunas realizaciones, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, la secuencia del sitio de empalme 5') comprende ACC. En algunas realizaciones, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, la secuencia del sitio de empalme 5') comprende ACG. En algunas realizaciones, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, la secuencia del sitio de empalme 5') comprende AGC. En algunas realizaciones, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, la secuencia del sitio de empalme 5') comprende AGU. En algunas realizaciones, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, la secuencia del sitio de empalme 5') comprende AGG. En algunas realizaciones, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, la secuencia del sitio de empalme 5') comprende CGU. En algunas realizaciones, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, la secuencia del sitio de empalme 5') comprende UAC. En algunas realizaciones, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, la secuencia del sitio de empalme 5') comprende UAA. En algunas realizaciones, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, la secuencia del sitio de empalme 5') comprende UAG. En algunas realizaciones, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, la secuencia del sitio de empalme 5') comprende CGC. En algunas realizaciones, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, la secuencia del sitio de empalme 5') comprende CGA. En algunas realizaciones, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, la secuencia del sitio de empalme 5') comprende CGG. En algunas realizaciones, la secuencia del sitio de empalme comprende AGAaguaaggg (SEQ ID NO: 667). En algunas realizaciones, la secuencia del sitio de empalme comprende UGAaguaagca (SEQ ID NO: 2768).

En una realización, una secuencia genética o secuencia de sitio de empalme proporcionada en el presente documento está relacionada con una enfermedad, trastorno o afección proliferativa (por ejemplo, cáncer, neoplasia benigna o enfermedad inflamatoria). En una realización, una secuencia genética o secuencia de sitio de empalme proporcionada en el presente documento está relacionada con una enfermedad, trastorno o afección no proliferativa. En una realización, una secuencia genética o secuencia de sitio de empalme proporcionada en el presente documento está relacionada con una enfermedad o trastorno neurológico; una enfermedad o trastorno autoinmune; una enfermedad o trastorno de inmunodeficiencia; una enfermedad o trastorno de almacenamiento lisosómico; una afección,

enfermedad o trastorno cardiovascular; una enfermedad o trastorno metabólico; una afección, enfermedad o trastorno respiratorio; una enfermedad o trastorno renal; o una enfermedad infecciosa en un sujeto. En una realización, una secuencia genética o secuencia de sitio de empalme proporcionada en el presente documento está relacionada con una enfermedad o trastorno neurológico (por ejemplo, la enfermedad de Huntington). En una realización, una secuencia genética o secuencia de sitio de empalme proporcionada en el presente documento está relacionada con una enfermedad o trastorno de inmunodeficiencia. En una realización, una secuencia genética o secuencia de sitio de empalme proporcionada en el presente documento está relacionada con una enfermedad o trastorno de almacenamiento lisosómico. En una realización, una secuencia genética o secuencia de sitio de empalme proporcionada en el presente documento está relacionada con una afección, enfermedad o trastorno cardiovascular. En una realización, una secuencia genética o secuencia de sitio de empalme proporcionada en el presente documento está relacionada con una enfermedad o trastorno metabólico. En una realización, una secuencia genética o secuencia de sitio de empalme proporcionada en el presente documento está relacionada con una afección, enfermedad o trastorno respiratorio. En una realización, una secuencia genética o secuencia de sitio de empalme proporcionada en el presente documento está relacionada con una enfermedad o trastorno renal. En una realización, una secuencia genética o secuencia de sitio de empalme proporcionada en el presente documento está relacionada con una enfermedad infecciosa.

En una realización, una secuencia genética o secuencia de sitio de empalme proporcionada en el presente documento está relacionada con un trastorno de retraso mental. En una realización, una secuencia genética o secuencia de sitio de empalme proporcionada en el presente documento está relacionada con una mutación en el gen SETD5. En una realización, una secuencia genética o una secuencia de sitio de empalme proporcionada en el presente documento está relacionada con un trastorno de inmunodeficiencia. En una realización, una secuencia genética y una secuencia de sitio de empalme proporcionadas en el presente documento están relacionadas con una mutación en el gen GATA2. En una realización, una secuencia genética o secuencia de sitio de empalme proporcionada en el presente documento está relacionada con una enfermedad de almacenamiento lisosómico.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) o (II) descrito en este documento interactúa con (por ejemplo, se une a) un componente del complejo de empalme (por ejemplo, un ácido nucleico (por ejemplo, un ARN) o una proteína). En algunas

realizaciones, el componente del complejo de empalme se selecciona de 9G8, hnRNP A1, hnRNP A2, ASD-1, ASD-2b, ASF, BRR2, hnRNP B1, hnRNP C1, hnRNP C2, CBP20, CBP80, CELF, hnRNP F, FBP11, Fox-1, Fox-2, hnRNP G, hnRNP H, hnRNP 1, hnRNP 3, hnRNP C, hnRNP G, hnRNP K, hnRNP M, hnRNP U, Hu, HUR, hnRNP I, hnRNP K, proteína reguladora del empalme de tipo KH (KSRP), hnRNP L, LUC7L, hnRNP M, mBBP, muscle-blind like (MBNL), NF45, NFAR, Nova-1, Nova-2, nPTB, P54/SFRS11, proteína de unión al tracto de la polipirimidina (PTB), una proteína PRP (por ejemplo, PRP8, PRP6, PRP31, PRP4, PRP3, PRP28, PRP5, PRP2, PRP19), proteínas del complejo PRP19, RBM42, hnRNP R, RNPC1, SAD1, SAM68, SC35, SF, SF1/BBP SF2, complejo SF3A, complejo SF3B, SFRS10, una proteína Sm (como B, D1, D2, D3, F, E, G), SNU17, SNU66, SNU114, una proteína SR, SRm300 SRp20, SRp30c, SRP35C, SRP36, SRP38, SRp40, SRp55, SRp75, SRSF, STAR, GSG, SUP-12, TASR-1, TASR-2, TIA, TIAR, TRA2, TRA2a/b, hnRNP U, snRNP U1, snRNP U11, snRNP U12, U1-70K, U1-A, U1-C, snRNP U2, U2AF1-RS2, U2AF35, U2AF65, snRNP U4, snRNP U5, snRNP U6, Urp y YB1.

En algunas realizaciones, el componente del complejo de empalme comprende ARN (por ejemplo, ARNsn). En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se une a un componente del complejo de empalme que comprende ARNsn. El ARNsn puede seleccionarse, por ejemplo, entre el ARNsn U1, el ARNsn U2, el ARNsn U4, el ARNsn U5, el ARNsn U6, el ARNsn U11, el ARNsn U12, el ARNsn U4atac y cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el componente del complejo de empalme comprende una proteína, por ejemplo, una proteína asociada a un ARNsn. En algunas realizaciones, la proteína comprende SC35, SRp55, SRp40, SRm300, SFRS10, TASR-1, TASR-2, SF2/ASF, 9G8, SRp75, SRp30c, SRp20 y P54/SFRS11. En algunas realizaciones, el componente del complejo de empalme comprende un factor auxiliar snRNA U2 (por ejemplo, U2AF65, U2AF35), Urp/U2AF1-RS2, SF1/BBP, CBP80, CBP 20, SF1 o PTB/hnRNP1. En algunas realizaciones, la proteína hnRNP comprende A1, A2/B1, L, M, K, U, F, H, G, R, I o C1/C2. Los genes humanos que codifican hnRNPs incluyen *HNRNPA0*, *HNRNPA1*, *HNRNPA1L1*, *HNRNPA1L2*, *HNRNPA3*, *HNRNPA2B1*, *HNRNPAB*, *HNRNPB1*, *HNRNPC*, *HNRNPCL1*, *HNRNPD*, *HNRNPD*, *HNRNPF*, *HNRNPH1*, *HNRNPH2*, *HNRNPH3*, *HNRNPK*, *HNRNPL*, *HNRPLL*, *HNRNPM*, *HNRNPR*, *HNRNPU*, *HNRNPUL1*, *HNRNPUL2*, *HNRNPUL3* y *FMRI*.

En un aspecto, los compuestos de Fórmula (I) o (II) y las sales, solvatos, hidratos,

tautómeros, estereoisómeros y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden modular (por ejemplo, aumentar o disminuir) un evento de empalme de una secuencia de ácido nucleico diana (por ejemplo, ADN, ARN o un pre-ARNm), por ejemplo, un ácido nucleico que codifica un gen descrito en el presente documento, o un ácido nucleico que codifica una proteína descrita en el presente documento, o un ácido nucleico que comprende un sitio de empalme descrito en el presente documento. En una realización, el evento de empalme es un evento de empalme alternativo.

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero farmacéuticamente aceptable, y las composiciones de los mismos aumentan el empalme en el sitio de empalme en un ácido nucleico diana (por ejemplo, un ARN, por ejemplo, un pre-ARNm), en aproximadamente un 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, o más, por ejemplo, según lo determinado por un método conocido en la técnica, por ejemplo, qPCR. En una realización, el compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, y las composiciones del mismo disminuyen el empalme en el sitio de empalme en un ácido nucleico diana (por ejemplo, un ARN, por ejemplo, un pre-ARNm), en aproximadamente un 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, o más, por ejemplo, según lo determinado por un método conocido en la técnica, por ejemplo, qPCR.

En otro aspecto, la presente divulgación presenta un método para formar un complejo que comprende un componente de un espliceosoma (por ejemplo, un componente mayor del espliceosoma o un componente menor del espliceosoma), un ácido nucleico (por ejemplo, un ADN, un ARN, por ejemplo, un pre-ARNm), y un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende el contacto del ácido nucleico (por ejemplo, un ADN, ARN, por ejemplo, un pre-ARNm) con dicho compuesto de Fórmula (I) o (II). En una realización, el componente de un espliceosoma se selecciona de las U1, U2, U4, U5, U6, U11, U12, U4atac, U6atac pequeñas ribonucleoproteínas nucleares (snRNPs), o un factor accesorio relacionado. En una realización, el componente de un espliceosoma es reclutado al ácido nucleico en presencia del compuesto de Fórmula (I) o (II) o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero o composición farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente divulgación presenta un método para alterar la conformación de un ácido nucleico (por ejemplo, un ADN, ARN, por ejemplo, un pre-ARNm) que comprende el contacto del ácido nucleico con un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero o composición farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la alteración comprende la formación de una protuberancia o pliegue en el ácido nucleico. En una realización, la alteración comprende la estabilización de una protuberancia o un pliegue en el ácido nucleico. En una realización, la alteración comprende la reducción de una protuberancia o un pliegue en el ácido nucleico. En una realización, el ácido nucleico comprende un sitio de empalme. En una realización, el compuesto de Fórmula (I) o (II) interactúa con una nucleobase, ribosa o fracción de fosfato de un ácido nucleico (por ejemplo, un ADN, ARN, por ejemplo, pre-ARNm).

La presente divulgación también proporciona métodos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad, trastorno o afección. En una realización, la enfermedad, el trastorno o la afección está relacionada con (por ejemplo, causada por) un evento de empalme, como un evento de empalme no deseado, aberrante o alternativo. En una realización, la enfermedad, el trastorno o la afección comprende una enfermedad proliferativa (por ejemplo, cáncer, neoplasia benigna o enfermedad inflamatoria) o enfermedad no proliferativa. En una realización, la enfermedad, el trastorno o la afección comprende una enfermedad neurológica, un trastorno autoinmune, un trastorno de inmunodeficiencia, una afección cardiovascular, un trastorno metabólico, una enfermedad de almacenamiento lisosómico, una afección respiratoria, una enfermedad renal o una enfermedad infecciosa en un sujeto. En otra realización, la enfermedad, el trastorno o la afección comprende una enfermedad de haploinsuficiencia, una enfermedad autosómica recesiva (por ejemplo, con función residual) o un trastorno de activación de parálogos. En otra realización, la enfermedad, el trastorno o la afección comprende un trastorno autosómico dominante (por ejemplo, con función residual). Dichos métodos comprenden el paso de administrar al sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un hidrato, un tautómero, un estereoisómero del mismo, o una composición farmacéutica del mismo. En ciertas realizaciones, los métodos descritos en este documento incluyen la administración a un sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o (II), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o de una composición farmacéutica del mismo.

En ciertas realizaciones, el sujeto a tratar es un mamífero. En ciertas realizaciones, el sujeto es un humano. En ciertas realizaciones, el sujeto es un animal domesticado, como un perro, un gato, una vaca, un cerdo, un caballo, una oveja o una cabra. En ciertas realizaciones, el sujeto es un animal de compañía, como un perro o un gato. En ciertas realizaciones, el sujeto es un animal de ganado, como una vaca, un cerdo, un caballo, una oveja o una cabra. En ciertas realizaciones, el sujeto es un animal de zoológico. En otra realización, el sujeto es un animal de investigación, como un roedor, un perro o un primate no humano. En ciertas realizaciones, el sujeto es un animal transgénico no humano como un ratón o un cerdo transgénicos.

Una enfermedad proliferativa también puede estar asociada a la inhibición de la apoptosis de una célula en una muestra biológica o en un sujeto. Todos los tipos de muestras biológicas descritos en el presente documento o conocidos en la técnica se contemplan dentro del ámbito de la divulgación. Los compuestos de Fórmula (I) o (II) y las sales, solvatos, hidratos, tautómeros, estereoisómeros y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden inducir la apoptosis y, por tanto, ser útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades proliferativas.

En ciertas realizaciones, la enfermedad proliferativa que debe tratarse o prevenirse con los compuestos de Fórmula (I) o (II) es el cáncer. Tal y como se utiliza en el presente documento, el término "cáncer" se refiere a una neoplasia maligna (Stedman's Medical Dictionary, 25ª ed.; Hensyl ed.; Williams & Wilkins: Philadelphia, 1990). Todos los tipos de cánceres divulgados en el presente documento o conocidos en la técnica se contemplan dentro del ámbito de la divulgación. Los cánceres ejemplares incluyen, entre otros, el neuroma acústico; el adenocarcinoma; el cáncer de glándula suprarrenal; el cáncer anal; el angiosarcoma (por ejemplo, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, hemangiosarcoma); el cáncer de apéndice; la gammapatía monoclonal benigna; el cáncer biliar (por ejemplo, colangiocarcinoma); el cáncer de vejiga; el cáncer de mama (por ejemplo, adenocarcinoma de mama, carcinoma papilar de mama, cáncer mamario, carcinoma medular de mama); cáncer cerebral (por ejemplo, meningioma, glioblastomas, glioma astrocitoma, oligodendroglioma), meduloblastoma); cáncer de bronquios; tumor carcinoide; cáncer de cuello uterino (por ejemplo, adenocarcinoma de cuello uterino); coriocarcinoma; cordoma; craneofaringioma; cáncer colorrectal (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de recto, adenocarcinoma colorrectal); cáncer del tejido conectivo; carcinoma epitelial; ependimoma;

endoteliosarcoma (por ejemplo, sarcoma de Kaposi, sarcoma hemorrágico idiopático múltiple); cáncer de endometrio (por ejemplo, cáncer uterino, sarcoma uterino); cáncer de esófago (por ejemplo, adenocarcinoma de esófago, adenocarcinoma de Barrett); sarcoma de Ewing; cáncer de ojo (por ejemplo, melanoma intraocular, retinoblastoma); hipereosinofilia familiar; cáncer de vesícula biliar; cáncer gástrico (por ejemplo, adenocarcinoma de estómago); tumor del estroma gastrointestinal (GIST); cáncer de células germinales; cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer oral (por ejemplo, carcinoma oral de células escamosas), cáncer de garganta (por ejemplo, cáncer de laringe, cáncer de faringe, cáncer de nasofaringe, cáncer de orofaringe), por ejemplo carcinoma adenoide quístico (ACC)); cánceres hematopoyéticos (por ejemplo, leucemia como la leucemia linfocítica aguda (ALL) (por ejemplo, ALL de células B, ALL de células T), leucemia mielocítica aguda (AML) (por ejemplo, AML de células B, AML de células T), leucemia mielocítica crónica (CML) (por ejemplo, CML de células B, CML de células T) y leucemia linfocítica crónica (CLL) (por ejemplo, CLL de células B, CLL de células T)); linfomas como el linfoma de Hodgkin (HL) (por ejemplo, HL de células B, HL de células T) y el linfoma no Hodgkin (NHL) (por ejemplo, NHL de células B como el linfoma difuso de células grandes (DLCL) (por ejemplo, linfoma difuso de células grandes B), linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño (CLL/SLL), linfoma de células del manto (MCL), linfomas de células B de la zona marginal (por ejemplo, linfomas del tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT), linfoma de células B de la zona marginal ganglionar, linfoma de células B de la zona marginal esplénica), linfoma primario de células B del mediastino, linfoma de Burkitt, linfoma linfoplasmocítico (es decir, macroglobulinemia de Waldenström), la leucemia de células pilosas (HCL), el linfoma inmunoblástico de células grandes, el linfoma linfoblástico precursor y el linfoma primario del sistema nervioso central (CNS); y los LNH de células T, como el linfoma/leucemia linfoblástica precursora, el linfoma periférico de células T (PTCL) (por ejemplo, linfoma cutáneo de células T (CTCL) (por ejemplo, micosis fungoide, síndrome de Sezary), linfoma angioinmunoblástico de células T, linfoma extraganglionar de células T asesinas naturales, linfoma de células T tipo enteropatía, linfoma subcutáneo de células T tipo paniculitis y linfoma anaplásico de células grandes); una mezcla de una o más leucemias/linfomas como las descritas anteriormente; y mieloma múltiple (MM)), enfermedad de cadenas pesadas (por ejemplo, enfermedad de cadena alfa, enfermedad de cadena gamma, enfermedad de cadena mu); hemangioblastoma; cáncer de

hipofaringe; tumores miofibroblásticos inflamatorios; amiloidosis inmunocítica; cáncer de riñón (por ejemplo, nefroblastoma también conocido como tumor de Wilms, carcinoma de células renales); cáncer de hígado (por ejemplo, cáncer hepatocelular (HCC), hepatoma maligno); cáncer de pulmón (por ejemplo, carcinoma broncogénico, cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), adenocarcinoma de pulmón); leiomiosarcoma (LMS); mastocitosis (por ejemplo, mastocitosis sistémica); cáncer muscular; síndrome mielodisplásico (MDS); mesotelioma; trastorno mieloproliferativo (MPD) (por ejemplo, policitemia vera (PV), trombocitosis esencial (ET), metaplasia mieloide agnógena (AMM) también conocida como mielofibrosis (MF), mielofibrosis crónica idiopática, leucemia mielocítica crónica (LMC), leucemia neutrofílica crónica (CML), síndrome hipereosinofílico (HES)); neuroblastoma; neurofibroma (por ejemplo, neurofibromatosis (NF) tipo 1 o tipo 2, schwannomatosis); cáncer neuroendocrino (por ejemplo, tumor neuroendocrino gastroenteropancreático (GEP-NET), tumor carcinoide); osteosarcoma (por ejemplo, cáncer de hueso); cáncer de ovario (por ejemplo, cistadenocarcinoma, carcinoma embrionario de ovario, adenocarcinoma de ovario); adenocarcinoma papilar; cáncer de páncreas (por ejemplo, adenocarcinoma de páncreas, neoplasia mucinosa papilar intraductal (IPMN), tumores de células de los islotes); cáncer de pene (por ejemplo, enfermedad de Paget del pene y del escroto); pinealoma; tumor neuroectodérmico primitivo (PNT); neoplasia de células plasmáticas; síndromes paraneoplásicos; neoplasias intraepiteliales; cáncer de próstata (por ejemplo, adenocarcinoma de próstata); cáncer rectal; rhabdomyosarcoma; cáncer de glándulas salivales; cáncer de piel (por ejemplo, carcinoma de células escamosas (SCC), queratoacantoma (KA), melanoma, carcinoma de células basales (BCC)); cáncer de intestino delgado (por ejemplo, cáncer de apéndice); sarcoma de tejidos blandos (por ejemplo, histiocitoma fibroso maligno (MFH), liposarcoma, tumor maligno de la vaina del nervio periférico (MNPST), condrosarcoma, fibrosarcoma, mixosarcoma); carcinoma de las glándulas sebáceas; cáncer del intestino delgado; carcinoma de las glándulas sudoríparas; sinovioma; cáncer testicular (por ejemplo, seminoma, carcinoma embrionario testicular); cáncer de tiroides (por ejemplo, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma papilar de tiroides (PTC), cáncer medular de tiroides); cáncer de uretra; cáncer de vagina; y cáncer de vulva (por ejemplo, enfermedad de Paget de la vulva).

En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona de el carcinoma adenoide quístico

(ACC), la leucemia mielocítica aguda (AML) (por ejemplo, AML de células B, AML de células T), la leucemia mielocítica crónica (CML) (por ejemplo, CML de células B, CML de células T), el linfoma no Hodgkin (NHL), el linfoma de Burkitt, el cáncer colorrectal (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de recto, adenocarcinoma colorrectal), cáncer de próstata (por ejemplo, adenocarcinoma de próstata), cáncer de ovario (por ejemplo, cistadenocarcinoma, carcinoma embrionario de ovario, adenocarcinoma de ovario) y síndrome mielodisplásico (MDS).

En algunas realizaciones, la enfermedad proliferativa está asociada a una neoplasia benigna. Por ejemplo, una neoplasia benigna puede incluir un adenoma, un fibroma, un hemangioma, esclerosis tuberosa, y un lipoma. Todos los tipos de neoplasias benignas divulgadas en el presente documento o conocidas en la técnica se contemplan dentro del ámbito de la divulgación.

En algunas realizaciones, la enfermedad proliferativa está asociada a la angiogénesis. Todos los tipos de angiogénesis divulgados en el presente documento o conocidos en la técnica se contemplan dentro del ámbito de la divulgación.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o las composiciones que comprenden dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se utilizan para prevenir o tratar una enfermedad no proliferativa. Las enfermedades no proliferativas ejemplares incluyen una enfermedad neurológica, un trastorno autoinmune, un trastorno de inmunodeficiencia, una enfermedad de almacenamiento lisosómico, una afección cardiovascular, un trastorno metabólico, una afección respiratoria, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad renal o una enfermedad infecciosa.

En ciertas realizaciones, la enfermedad no proliferativa es una enfermedad neurológica. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o las composiciones que comprenden dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se utilizan para prevenir o tratar una enfermedad, trastorno o afección neurológica. Una enfermedad, trastorno o afección neurológica puede incluir una enfermedad neurodegenerativa, una afección psiquiátrica o una enfermedad musculoesquelética. Una enfermedad neurológica puede incluir además una enfermedad de expansión repetida, por ejemplo, que puede caracterizarse por la expansión de una secuencia de ácido nucleico en el genoma. Por ejemplo, una enfermedad de expansión de

repeticiones incluye la distrofia miotónica, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington, una enfermedad de repetición de trinucleótidos o un trastorno poliglutamínico (por ejemplo, la ataxia, el síndrome X frágil). En algunas realizaciones, la enfermedad neurológica comprende una enfermedad de expansión de repeticiones, por ejemplo, la enfermedad de Huntington. Otras enfermedades, trastornos y afecciones neurológicas incluyen la enfermedad de Alzheimer, la corea de Huntington, una enfermedad priónica (por ejemplo, la enfermedad de Creutzfeld-Jacob, la encefalopatía espongiforme bovina, el kuru o la tembladera), un trastorno de retraso mental (por ejemplo, un trastorno causado por una mutación del gen SETD5, por ejemplo, síndrome de discapacidad intelectual-dismorfismo facial, trastorno del espectro autista), enfermedad de los cuerpos de Lewy, enfermedad difusa de los cuerpos de Lewy (DLBD), demencia, parálisis supranuclear progresiva (PSP), parálisis bulbar progresiva (PBP), parálisis psuedobulbar, atrofia muscular espinal y bulbar (SBMA) esclerosis lateral primaria, enfermedad de Pick, afasia primaria progresiva, demencia corticobasal, enfermedad de Parkinson, síndrome de Down, atrofia multisistémica, atrofia muscular espinal (SMA), atrofia muscular espinobulbar progresiva (por ejemplo, enfermedad de Kennedy), síndrome pospolio (PPS), ataxia espinocerebelosa, neurodegeneración asociada a la pantotenato quinasa (PANK), enfermedad degenerativa de la columna vertebral/enfermedades degenerativas de la motoneurona, trastorno de la motoneurona superior, trastorno de la motoneurona inferior, Síndrome de Hallervorden-Spatz, infarto cerebral, traumatismo cerebral, encefalopatía traumática crónica, ataque isquémico transitorio, Lytigo-bodig (demencia por esclerosis lateral amiotrófica-parkinsonismo), demencia por Guam-parkinsonismo, esclerosis del hipocampo, degeneración corticobasal, enfermedad de Alexander, enfermedad de Apler, enfermedad de Krabbe, neuroborreliosis, neurosífilis, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Schilder, enfermedad de Batten, síndrome de Cockayne, síndrome de Kearns-Sayre, el síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker y otras encefalopatías espongiformes transmisibles, la paraparesia espástica hereditaria, el síndrome de Leigh, las enfermedades desmielinizantes, las lipofuscinosis ceroides neuronales, la epilepsia, los temblores, la depresión, la manía, la ansiedad y los trastornos de ansiedad (por ejemplo, narcolepsia, insomnio familiar fatal), lesiones cerebrales agudas (por ejemplo, derrame cerebral, traumatismo craneal), autismo, enfermedad de Machado-Joseph o una combinación de las mismas. En algunas realizaciones, la enfermedad neurológica comprende la ataxia de Friedrich o el síndrome de Sturge Weber.

En algunas realizaciones, la enfermedad neurológica comprende la enfermedad de Huntington. En algunas realizaciones, la enfermedad neurológica comprende la atrofia muscular espinal. Todos los tipos de enfermedades neurológicas divulgadas en el presente documento o conocidas en la técnica se contemplan dentro del ámbito de la divulgación.

En ciertas realizaciones, la enfermedad no proliferativa es un trastorno autoinmune o un trastorno de inmunodeficiencia. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o las composiciones que comprenden dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se utilizan para prevenir o tratar una enfermedad, trastorno o afección autoinmune, o una enfermedad, trastorno o afección de inmunodeficiencia. Las enfermedades, trastornos y afecciones autoinmunes e inmunodeficientes ejemplares incluyen la artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, gota), la enfermedad de Chagas, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), la dermatomiositis, la diabetes mellitus tipo 1, la endometriosis, el síndrome de Goodpasture, la enfermedad de Graves, el síndrome de Guillain-Barré (GBS), la enfermedad de Hashimoto, la Hidradenitis suppurativa, la enfermedad de Kawasaki espondilitis anquilosante, nefropatía IgA, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis colágena, colitis linfocítica, colitis isquémica, colitis por derivación, síndrome de Behcet, colitis infecciosa, colitis indeterminada, cistitis intersticial, lupus (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, lupus discoide, lupus inducido por fármacos, lupus neonatal), enfermedad mixta del tejido conectivo, morfea, esclerosis múltiple, miastenia gravis, narcolepsia, neuromiotonía, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, psoriasis, artritis psoriásica, polimiositis, cirrosis biliar primaria, policondritis recidivante, esclerodermia, síndrome de Sjögren, síndrome de la persona rígida, vasculitis, vitíligo, un trastorno causado por una mutación de GATA2 (por ejemplo, deficiencia de GATA2; haploinsuficiencia de GATA2; síndrome de Emberger; monocitopenia y deficiencia de células dendríticas, monocitos, linfocitos B y NK; síndrome mielodisplásico familiar; leucemia mieloide aguda; leucemia mielomonocítica crónica), neutropenia, anemia aplásica y granulomatosis de Wegener. En algunas realizaciones, el trastorno autoinmune o de inmunodeficiencia comprende la candidiasis mucocutánea crónica. Todos los tipos de trastornos autoinmunes y de inmunodeficiencia divulgados en el presente documento o conocidos en la técnica se contemplan dentro del ámbito de la divulgación.

En ciertas realizaciones, la enfermedad no proliferativa es una afección

cardiovascular. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o las composiciones que comprenden dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se utilizan para prevenir o tratar una enfermedad, trastorno o afección cardiovascular. Una enfermedad, trastorno o afección cardiovascular puede incluir una afección relacionada con el corazón o el sistema vascular, como las arterias, las venas o la sangre. Las enfermedades, trastornos o afecciones cardiovasculares ejemplares incluyen la angina de pecho, las arritmias (auriculares o ventriculares, o ambas), la insuficiencia cardíaca, la arteriosclerosis, el ateroma, la aterosclerosis, la hipertrofia cardíaca, el aneurisma cardíaco o vascular, la disfunción de los miocitos cardíacos, la enfermedad obstructiva de la carótida, daño endotelial tras una PTCA (angioplastia coronaria transluminal percutánea), hipertensión, incluida la hipertensión esencial, la hipertensión pulmonar y la hipertensión secundaria (hipertensión renovascular, glomerulonefritis crónica), infarto de miocardio, isquemia miocárdica, arteriopatía obstructiva periférica de una extremidad, un órgano o un tejido; la enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD), la lesión por reperfusión tras una isquemia del cerebro, el corazón u otro órgano o tejido, la reestenosis, el accidente cerebrovascular, la trombosis, el accidente isquémico transitorio (TIA), la oclusión vascular, la vasculitis y la vasoconstricción. Todos los tipos de enfermedades, trastornos o condiciones cardiovasculares divulgados en el presente documento o conocidos en la técnica se contemplan dentro del ámbito de la divulgación.

En ciertas realizaciones, la enfermedad no proliferativa es un trastorno metabólico. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o las composiciones que comprenden dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se utilizan para prevenir o tratar una enfermedad, trastorno o afección metabólica. Una enfermedad, trastorno o afección metabólica puede incluir un trastorno o afección que se caracteriza por un metabolismo anormal, como los trastornos relacionados con el consumo de alimentos y agua, la digestión, el procesamiento de nutrientes y la eliminación de residuos. Una enfermedad, trastorno o afección metabólica puede incluir un desequilibrio ácido-base, una enfermedad mitocondrial, un síndrome de desgaste, un trastorno de malabsorción, un trastorno del metabolismo del hierro, un trastorno del metabolismo del calcio, un trastorno de la deficiencia de reparación del ADN, un trastorno del metabolismo de la glucosa, hiperlactatemia, un trastorno del microbiota intestinal. Entre los trastornos metabólicos ejemplares se encuentran la obesidad, la diabetes (tipo I o tipo II),

la resistencia a la insulina, la intolerancia a la glucosa, la intolerancia a la lactosa, el eczema, la hipertensión, el síndrome de Hunter, la enfermedad de Krabbe, la anemia de células falciformes, la enfermedad de orina de jarabe de arce, la enfermedad de Pompe y la leucodistrofia metacromática. Todos los tipos de enfermedades, trastornos o condiciones metabólicas divulgadas en el presente documento o conocidas en la técnica se contemplan dentro del ámbito de la divulgación.

En ciertas realizaciones, la enfermedad no proliferativa es una afección respiratoria. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o las composiciones que comprenden dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se utilizan para prevenir o tratar una enfermedad, trastorno o afección respiratoria. Una enfermedad, trastorno o afección respiratoria puede incluir un trastorno o afección relacionada con cualquier parte del sistema respiratorio, como los pulmones, los alvéolos, la tráquea, los bronquios, las fosas nasales o la nariz. Las enfermedades, trastornos o afecciones respiratorias ejemplares incluyen el asma, las alergias, la bronquitis, la rinitis alérgica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), el cáncer de pulmón, la toxicidad del oxígeno, el enfisema, la bronquitis crónica y el síndrome de dificultad respiratoria aguda. Todos los tipos de enfermedades, trastornos o afecciones respiratorias divulgados en el presente documento o conocidos en la técnica se contemplan dentro del ámbito de la divulgación.

En ciertas realizaciones, la enfermedad no proliferativa es una enfermedad renal. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o las composiciones que comprenden dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se utilizan para prevenir o tratar una enfermedad, trastorno o afección renal. Una enfermedad, trastorno o afección renal puede incluir una enfermedad, un trastorno o una afección relacionados con cualquier parte del sistema de producción, almacenamiento y eliminación de residuos, incluidos los riñones, el uréter, la vejiga, la uretra, la glándula suprarrenal y la pelvis. Las enfermedades renales ejemplares incluyen la insuficiencia renal aguda, la amiloidosis, el síndrome de Alport, la nefritis por adenovirus, la nefronía lobar aguda, la necrosis tubular, la glomerulonefritis, los cálculos renales, las infecciones del tracto urinario, la enfermedad renal crónica, la enfermedad renal poliquística y la glomeruloesclerosis focal segmentaria (GFS). En algunas realizaciones, la enfermedad, el trastorno o la afección renal comprende la nefropatía asociada al VIH o la

nefropatía hipertensiva. Todos los tipos de enfermedades, trastornos o afecciones renales divulgados en el presente documento o conocidos en la técnica se contemplan dentro del ámbito de la divulgación.

En ciertas realizaciones, la enfermedad no proliferativa es una enfermedad infecciosa. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o las composiciones que comprenden dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se utilizan para prevenir o tratar una enfermedad, trastorno o afección infecciosa. Una enfermedad infecciosa puede estar causada por un patógeno, como un virus o una bacteria. Las enfermedades infecciosas ejemplares incluyen el síndrome de inmunodeficiencia humana (VIH), el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la meningitis, la enfermedad del sueño africana, la actinomicosis, la neumonía, el botulismo, la clamidia, la enfermedad de Chagas, la fiebre de la garrapata de Colorado, el cólera, el tifus, la giardiasis, la intoxicación alimentaria, la fiebre hemorrágica del ébola, la difteria, la fiebre del dengue, la gonorrea, la infección estreptocócica (por ejemplo, grupo A o grupo B), hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, herpes simple, infección por anquilostoma, gripe, infección por Epstein-Barr, enfermedad de Kawasaki, kuru, lepra, leishmaniasis, sarampión, paperas, norovirus la enfermedad meningocócica, la malaria, la enfermedad de Lyme, la listeriosis, la rabia, el rinovirus, la rubeola, el tétanos, el herpes zóster, la escarlatina, la sarna, la fiebre de Zika, la fiebre amarilla, la tuberculosis, la toxoplasmosis o la tularemia. En algunas realizaciones, la enfermedad infecciosa comprende el citomegalovirus. Todos los tipos de enfermedades infecciosas, trastornos o condiciones divulgadas en el presente documento o conocidas en la técnica se contemplan dentro del ámbito de la divulgación.

En ciertas realizaciones, la enfermedad, el trastorno o la afección es una enfermedad de haploinsuficiencia. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o las composiciones que comprenden dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se utilizan para prevenir o tratar una enfermedad, trastorno o afección de haploinsuficiencia. Una enfermedad, trastorno o afección de haploinsuficiencia puede referirse a una enfermedad monogénica en la que un alelo de un gen tiene una lesión de pérdida de función, por ejemplo, una lesión de pérdida total de función. En una realización, la lesión de pérdida de función está presente en un patrón de herencia autosómica dominante o se deriva de un evento esporádico. En una realización, la reducción de la función del producto génico debida al alelo alterado impulsa el fenotipo de la

enfermedad a pesar del alelo funcional restante (es decir, dicha enfermedad es haploinsuficiente con respecto al gen en cuestión). En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) aumenta la expresión del locus del gen haploinsuficiente. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) aumenta uno o ambos alelos en el locus del gen haploinsuficiente. Las enfermedades, trastornos y afecciones de haploinsuficiencia ejemplares incluyen el síndrome de Robinow, la cardiomiopatía, la ataxia cerebelosa, el feocromocitoma, la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, la neuropatía, el síndrome de Takenouchi-Kosaki síndrome de Coffin-Siris 2, síndrome de delección del cromosoma 1p35, ataxia espinocerebelosa 47, sordera, convulsiones, distonía 9, síndrome de deficiencia de GLUT1 1, síndrome de deficiencia de GLUT1 2, criohidrocitosis por deficiencia de estomatina, carcinoma de células basales, síndrome de nevus de células basales, meduloblastoma, somático, malformaciones cerebrales, degeneración macular, distrofia de conos, enfermedad de Dejerine-Sottas, neuropatía hipomielinizante, síndrome de Roussy-Levy, glaucoma, síndrome linfoproliferativo autoinmune, deficiencia hormonal hipofisaria, encefalopatía epiléptica, infantil precoz, síndrome de pterigión poplíteo, síndrome de van der Woude, síndrome de Loeys-Dietz, síndrome de Skraban-Deardorff, eritrocitosis, síndrome de megalencefalia-polimicrogiria-polidactilia-hidrocefalia, retraso mental, síndrome CINCA, síndrome inflamatorio frío familiar 1, queratoendotelitis fugax hereditaria, síndrome de Muckle-Wells, síndrome de Feingold 1, leucemia mieloide aguda, síndrome de Heyn-Sproul-Jackson, síndrome de Tatton-Brown-Rahman, síndrome de Shashi-Pena, paraplejia espástica, autosómica dominante, macroftalmia, colobomatosa con microcórnea, holoprosencefalia, esquizefalia, cáncer de endometrio, familiar, cáncer colorrectal, no poliposis hereditaria, trastorno del desarrollo intelectual con facies dismórfica y anomalías del comportamiento, síndrome de hiperestimulación ovárica, esquizofrenia, síndrome de Dias-Logan, insuficiencia ovárica prematura, distonía, dopa-respuesta, por deficiencia de sepiapterina reductasa, síndrome de Beck-Fahrner, síndrome de delección del cromosoma 2p12-p11.2, neuronopatía, paraplejia espástica, mioclonía familiar del adulto, cáncer colorrectal, hipotiroidismo, síndrome de Culler-Jones, holoprosencefalia, mielocatexia, síndrome WHIM, síndrome de Mowat-Wilson, retraso mental, un trastorno del desarrollo intelectual, un trastorno del espectro autista, epilepsia, encefalopatía epiléptica, síndrome de Dravet, migrañas, un trastorno del retraso mental (por ejemplo un trastorno causado por una mutación del gen SETD5, por ejemplo, el síndrome de discapacidad intelectual-dismorfismo facial, el trastorno

del espectro autista), un trastorno causado por una mutación de GATA2 (por ejemplo, deficiencia de GATA2; haploinsuficiencia de GATA2; síndrome de Emberger; monocitopenia y deficiencia de células dendríticas, monocitos, linfocitos B y NK; síndrome mielodisplásico familiar; leucemia mieloide aguda; leucemia mielomonocítica crónica), y convulsiones febriles.

En ciertas realizaciones, la enfermedad, el trastorno o la afección es una enfermedad autosómica recesiva, por ejemplo, con función residual. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o las composiciones que comprenden dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se utilizan para prevenir o tratar una enfermedad, trastorno o afección autosómica recesiva. Una enfermedad autosómica recesiva con función residual puede referirse a una enfermedad monogénica con heredabilidad homocigota recesiva o heterocigota compuesta. Estas enfermedades también pueden caracterizarse por una actividad insuficiente del producto génico (por ejemplo, un nivel de producto génico superior al 0%). En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) puede aumentar la expresión de una diana (por ejemplo, un gen) relacionada con una enfermedad autosómica recesiva con función residual. Las enfermedades autosómicas recesivas con función residual ejemplares incluyen la ataxia de Friedreich, la enfermedad de Stargardt, el síndrome de Usher, el clorioderma, el síndrome X frágil, la acromatopsia 3, el síndrome de Hurler, la hemofilia B, la deficiencia de alfa-1-antitripsina, la enfermedad de Gaucher, la retinosquiasis ligada al cromosoma X, el síndrome de Wiskott-Aldrich, la mucopolisacaridosis (Sanfilippo B), la deficiencia de DDC, la epidermólisis bullosa distrofia, la enfermedad de Fabry, la leucodistrofia metacromática y la odontocondrodisplasia.

En ciertas realizaciones, la enfermedad, el trastorno o la afección es una enfermedad autosómica dominante. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o las composiciones que comprenden dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se utilizan para prevenir o tratar una enfermedad, trastorno o afección autosómica dominante. Una enfermedad autosómica dominante puede referirse a una enfermedad monogénica en la que el gen mutado es un gen dominante. Estas enfermedades también pueden caracterizarse por una actividad insuficiente del producto génico (por ejemplo, un nivel de producto génico superior al 0%). En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) puede aumentar la expresión de una diana

(por ejemplo, un gen) relacionada con una enfermedad autosómica dominante. Las enfermedades autosómicas dominantes ejemplares incluyen la enfermedad de Huntington, la acondroplasia, la deficiencia de antitrombina III, la enfermedad de Gilbert, el síndrome de Ehlers-Danlos, la telangiectasia hemorrágica hereditaria, la poliposis intestinal, la eliaptosis hereditaria, la esferocitosis hereditaria enfermedad de los huesos de mármol, síndrome de Marfan, deficiencia de proteína C, síndrome de Treacher Collins, enfermedad de Von Willebrand, esclerosis tuberosa, osteogénesis imperfecta, enfermedad renal poliquística, neurofibromatosis e hipoparatiroidismo idiopático.

En ciertas realizaciones, la enfermedad, el trastorno o la afección es un trastorno de activación paralógica. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o las composiciones que comprenden dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se utilizan para prevenir o tratar una enfermedad, trastorno o afección de activación de parálogos. Un trastorno de activación de parálogos puede comprender una mutación homocigota del locus genético que conduce a la pérdida de función del producto génico. En estos trastornos, puede existir un locus genético separado que codifica una proteína con función superpuesta (por ejemplo, un parálogo del desarrollo), que por otra parte no se expresa lo suficiente como para compensar el gen mutado. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) activa un gen relacionado con un trastorno de activación paralógica (por ejemplo, un gen paralógico).

La célula descrita en este documento puede ser una célula anormal. La célula puede ser *in vitro* o *in vivo*. En ciertas realizaciones, la célula es una célula proliferativa. En ciertas realizaciones, la célula es una célula cancerosa. En determinadas realizaciones, la célula es una célula no proliferativa. En ciertas realizaciones, la célula es una célula sanguínea. En ciertas realizaciones, la célula es un linfocito. En ciertas realizaciones, la célula es una célula neoplásica benigna. En ciertas realizaciones, la célula es una célula endotelial. En ciertas realizaciones, la célula es una célula inmunitaria. En ciertas realizaciones, la célula es una célula neuronal. En ciertas realizaciones, la célula es una célula glial. En ciertas realizaciones, la célula es una célula cerebral. En ciertas realizaciones, la célula es un fibroblasto. En ciertas realizaciones, la célula es una célula primaria, por ejemplo, una célula aislada de un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano).

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente

documento, ha mejorado la permeabilidad celular con respecto a un compuesto de referencia, por ejemplo, en un ensayo estándar para medir la permeabilidad celular. La permeabilidad celular puede investigarse, por ejemplo, mediante un ensayo estándar realizado en células de riñón canino de Madin-Darby (MDCK) que expresan la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) o en células subclónicas MDCKII que expresan la proteína de resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR1); ver, por ejemplo, *Drug Metabolism and Disposition* 36, 268-275 (2008) y *Journal of Pharmaceutical Sciences* 107 2225-2235 (2018). En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una medida de permeabilidad celular (Papp) de $< 2 \times 10^{-6} \text{ cm s}^{-1}$. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una medida de permeabilidad celular (Papp) de entre $2\text{-}6 \times 10^{-6} \text{ cm s}^{-1}$. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una medida de permeabilidad celular (Papp) de Papp superior a $6 \times 10^{-6} \text{ cm s}^{-1}$. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una permeabilidad celular superior al 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% o más, por ejemplo, en comparación con un compuesto de referencia.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, presenta una disminución del eflujo celular, por ejemplo, con respecto a un compuesto de referencia, por ejemplo, en un ensayo estándar para medir el eflujo celular. El eflujo celular puede investigarse, por ejemplo, mediante un ensayo estándar realizado en células de riñón canino de Madin-Darby (MDCK) que expresan la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) o en células subclónicas MDCKII que expresan la proteína de resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR1); ver, por ejemplo, *Drug Metabolism and Disposition* 36, 268-275 (2008) y *Journal of Pharmaceutical Sciences* 107 2225-2235 (2018). En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una relación de eflujo celular inferior a 1,5. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una relación de eflujo celular de entre 1,5 y 5. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una relación de eflujo celular superior a 5. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una relación de eflujo celular inferior al 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% o más, por ejemplo, en comparación con un compuesto de referencia.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, modula la expresión de una proteína diana (por ejemplo, HTT o MYB) en una célula o muestra de referencia. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, aumenta la expresión de una proteína diana (por ejemplo, HTT o MYB) en una célula o muestra de referencia. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, disminuye la expresión de una proteína diana (por ejemplo, HTT o MYB) en una célula o muestra de referencia. El efecto de un compuesto ejemplar de Fórmula (I) o (II) sobre la abundancia de proteínas puede medirse utilizando un ensayo estándar para medir la abundancia de proteínas, como el sistema de ensayo HiBit (Promega). En este ensayo, el porcentaje de respuesta para cada línea celular respectiva puede calcularse para cada concentración de compuesto de la siguiente manera $\% \text{ de respuesta} = 100 * (S - PC) / (NC - PC)$. Para la respuesta normalizada a cada concentración, puede ajustarse a los datos una regresión logística de cuatro parámetros y la respuesta puede interpolarse al valor del 50% para determinar una concentración para la abundancia de proteínas al 50% (CI₅₀) un control no tratado. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una respuesta de abundancia de proteínas inferior a 100 nM. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una respuesta de abundancia de proteínas entre 100-1000 nM. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una respuesta de abundancia de proteínas superior a 1000 nM. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una respuesta de abundancia de proteínas superior a 10 uM. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, modula la abundancia proteica de una proteína diana en aproximadamente un 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% o más, por ejemplo, en comparación con un compuesto de referencia.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, modula la viabilidad de una célula diana en un sujeto o muestra. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, aumenta la viabilidad de una célula diana en un sujeto o muestra. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, disminuye la viabilidad de una célula diana en un sujeto o muestra. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, no afecta a la viabilidad de una célula (por ejemplo, no es tóxico) en un sujeto o muestra. El efecto de un compuesto ejemplar de Fórmula (I) o (II) sobre la viabilidad celular puede medirse mediante un ensayo estándar para medir la toxicidad celular, como el ensayo Cell Titer Glo 2,0 en células K562 (leucemia mielógena crónica humana) o SH-SY5Y (neuroblastoma humano). La concentración a la que se mide la viabilidad celular puede basarse en el ensayo particular utilizado. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, es tolerado por una célula diana a una concentración inferior a 100 nM. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, es tolerado por una célula diana a una concentración de entre 100-1000 nM. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, es tolerado por una célula diana a una concentración superior a 1000 nM. En una realización, un compuesto

de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, es tolerado por una célula diana a una concentración superior a 10 uM.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, ha mejorado la permeabilidad cerebral con respecto a un compuesto de referencia, por ejemplo, en un ensayo estándar para medir la permeabilidad cerebral. La permeabilidad cerebral puede medirse, por ejemplo, determinando el coeficiente de partición no unido (K_{puu}), cerebral. En dicho ensayo, el coeficiente de partición cerebral no ligado ($K_{p,uu,brain}$) puede definirse como la relación entre la concentración de compuesto libre de cerebro no ligado y la concentración plasmática no ligada. Se calcula mediante la siguiente

ecuación:
$$K_{p,uu,brain} = \frac{f_{u,brain} \times C_{brain}}{f_{u,plasma} \times C_{plasma}}$$

C_{brain} y C_{plasma} representan las concentraciones totales en cerebro y plasma, respectivamente. En este ensayo, el $f_{u,brain}$ y el $f_{u,plasma}$ pueden ser la fracción no ligada del compuesto en el cerebro y el plasma, respectivamente. Tanto el $f_{u,brain}$ como el $f_{u,plasma}$ pueden determinarse in vitro mediante diálisis de equilibrio. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene un valor K_p superior a 5. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene un valor K_p entre 1 y 5. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene un valor K_p entre 0,2-1. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene un valor K_p inferior a 0,2. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene un valor K_{puu} superior a 2,5. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene un valor K_{puu} entre 0,5-2,5. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene un valor K_{puu} entre 0,1-0,5. En una realización, un compuesto

de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene un valor K_{puu} inferior a 0,1. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una permeabilidad cerebral superior al 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% o más, por ejemplo, en comparación con un compuesto de referencia.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, exhibe selectividad para una secuencia de ácido nucleico diana, por ejemplo, la secuencia de transcripción de pre-ARNm o la protuberancia, en comparación con otra secuencia de ácido nucleico diana, por ejemplo, la secuencia de transcripción de pre-ARNm o la protuberancia. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, presenta selectividad para HTT, por ejemplo, una secuencia de ácido nucleico relacionada con HTT. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, presenta selectividad para SMN2, por ejemplo, una secuencia de ácido nucleico relacionada con SMN2. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, presenta selectividad para la diana C, por ejemplo, una secuencia de ácido nucleico relacionada con la diana C. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, exhibe selectividad para MYB, por ejemplo, una secuencia de ácido nucleico relacionada con MYB. La selectividad para una secuencia de ácido nucleico diana sobre otra puede medirse utilizando cualquier número de métodos conocidos en la técnica. En una realización, la selectividad puede medirse determinando la relación de los valores de qPCR derivados (por ejemplo, como se describe en el presente documento) para una secuencia de ácido nucleico diana sobre otra. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una relación de selectividad superior a 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75 o 100 para una secuencia de ácido nucleico diana sobre otra. En

una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, tal como se describe en el presente documento, tiene una relación superior a 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75 o 100 de selectividad para HTT sobre otra secuencia de ácido nucleico diana. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, tal como se describe en el presente documento, tiene una relación superior a 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75 o 100 de selectividad para SMN2 sobre otra. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, tal como se describe en el presente documento, tiene una relación superior a 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75 o 100 de selectividad para MYB sobre otra secuencia de ácido nucleico diana. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, tal como se describe en el presente documento, tiene una relación superior a 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75 o 100 de selectividad para la secuencia diana C sobre otra. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una relación superior a 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75 o 100 de selectividad para HTT sobre MYB. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una relación superior a 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75 o 100 de selectividad para MYB sobre HTT. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, tal como se describe en el presente documento, tiene una relación superior a 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75 o 100 de selectividad para HTT sobre SMN2. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una relación superior a 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75 o 100 de selectividad para SMN2 sobre HTT. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, tal como se describe en el presente documento, tiene una relación superior a 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75 o 100 de selectividad para SMN2 sobre MYB. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, tal como se describe en el presente documento, tiene una relación superior a 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75 o 100 de selectividad para MYB sobre SMN2. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en este documento, tiene una selectividad 3 veces mayor para HTT sobre MYB. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una selectividad 3 veces mayor para MYB sobre HTT. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en este documento, tiene una selectividad 10 veces mayor para HTT sobre MYB. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una selectividad 10 veces mayor para MYB sobre HTT. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en este documento, tiene una selectividad 3 veces mayor para HTT sobre SMN2. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una selectividad 3 veces mayor para SMN2 sobre HTT. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una selectividad 10 veces mayor para HTT sobre SMN2. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una selectividad 10 veces mayor para SMN2 sobre HTT. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en este documento, tiene una selectividad 3 veces mayor para MYB sobre SMN2. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una selectividad 3 veces mayor para SMN2 sobre MYB. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una selectividad 10 veces mayor para MYB sobre SMN2. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el

presente documento, tiene una selectividad 10 veces mayor para SMN2 sobre MYB. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una selectividad para una secuencia de ácido nucleico diana que es superior al 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% o más, por ejemplo, en comparación con una segunda secuencia de ácido nucleico.

En ciertas realizaciones, los métodos descritos en este documento comprenden el paso adicional de administrar uno o más agentes farmacéuticos adicionales en combinación con el compuesto de Fórmula (I) o (II), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composiciones que comprenden dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Dichos agentes farmacéuticos adicionales incluyen, entre otros, agentes antiproliferativos, agentes anticancerígenos, agentes antidiabéticos, agentes antiinflamatorios, agentes inmunosupresores y un agente analgésico. El agente o agentes farmacéuticos adicionales pueden aumentar sinérgicamente la modulación del empalme inducida por los compuestos o composiciones inventivas de esta divulgación en la muestra biológica o el sujeto. Así, la combinación de los compuestos o composiciones inventivas y el/los agente(s) farmacéutico(s) adicional(es) puede ser útil para tratar, por ejemplo, un cáncer u otra enfermedad, trastorno o condición resistente a un tratamiento que utilice el/los agente(s) farmacéutico(s) adicional(es) sin los compuestos o composiciones inventivas.

EJEMPLOS

Para que la invención descrita en este documento pueda comprenderse mejor, se exponen los siguientes ejemplos. Los ejemplos descritos en esta solicitud se ofrecen para ilustrar los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los métodos aquí proporcionados y no deben interpretarse en modo alguno como una limitación de su alcance.

Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles utilizando modificaciones de los protocolos de síntesis específicos expuestos a continuación que serían bien conocidos por los expertos en la materia. Se apreciará que cuando las condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.) se indican, también pueden utilizarse otras condiciones de proceso, a menos que se indique lo contrario. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o disolventes particulares utilizados, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por los

expertos en la materia mediante procedimientos de optimización rutinarios.

Además, como será evidente para los expertos en la materia, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales sufran reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular, así como las condiciones adecuadas para la protección y desprotección, son muy conocidas en la técnica. Por ejemplo, numerosos grupos protectores, y su introducción y eliminación, se describen en Greene *et al.*, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991, y las referencias allí citadas.

Las reacciones pueden purificarse o analizarse según cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto puede controlarse por medios espectroscópicos, como la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) (por ejemplo, ^1H o ^{13}C), la espectroscopia de infrarrojos (IR), la espectrofotometría (por ejemplo, UV visible), la espectrometría de masas (EM) o por métodos cromatográficos como la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o la cromatografía en capa fina (TLC).

RMN de protones: Los espectros de RMN de ^1H se registraron en solución de CDCl_3 en tubos de 5 mm de diámetro exterior (Wildmad) a 24 °C y se recogieron en un BRUKER AVANCE NEO 400 a 400 MHz para ^1H . Los desplazamientos químicos (δ) se indican en relación con el tetrametilsilano ($\text{TMS} = 0,00$ ppm) y se expresan en ppm.

LC/MS: La cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC/MS) se realizó en Shimadzu-2020EV utilizando la columna Shim-pack XR-ODS (C18, Ø4,6 x 50 mm, 3 μm , 120 Å, 40 °C) operando en modo de ionización ESI(+); velocidad de flujo = 1,2 ML/min. Fase móvil = 0,05% TFA en agua o CH_3CN ; o en Shimadzu-2020EV utilizando la columna : Poroshell HPH-C18 (C18, Ø4,6 x 50 mm, 3 μm , 120 Å, 40 °C) operando en modo de ionización ESI(+); velocidad de flujo = 1,2 ML/min. Fase móvil A: Agua/5Mm NH_4HCO_3 , Fase móvil B: CH_3CN .)

HPLC quiral analítica: La HPLC quiral analítica se realizó en un Agilent 1260 utilizando la columna CHIRALPAK IG-3, CHIRALPAK IC-3 o CHIRALPAK OJ-3, con una velocidad de flujo = 1,2 ML/min. Fase móvil = MTBE(DEA):EtOH=50:50).

HPLC quiral analítica: La HPLC quiral analítica se realizó en un Agilent 1260 utilizando la columna CHIRALPAK IG-3, CHIRALPAK IC-3 o CHIRALPAK OJ-3, con una velocidad de flujo = 1,2 ML/min. Fase móvil = MTBE(DEA):EtOH=50:50).

Purificación preparativa por HPLC: la purificación preparativa por HPLC se realizó utilizando una de las siguientes condiciones de HPLC:

Condición 1: Shimadzu, Columna: Columna Xbridge Prep OBD C18, 30Å-150mm 5µm; Fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3) Fase móvil B: acetonitrilo; Velocidad de flujo: 60 ML/min; Gradiente 1: 3 B a 3 B en 2 min; Gradiente 2: 5% B a 35% B en 6 min; Gradiente 3: 3 B a 33 B en 6 min; Gradiente 4: 5% B hasta 45% en 6 min; Gradiente 5: 3% B hasta 23% B en 6 min; Gradiente 6: 10% B hasta 60% B en 8 min; Gradiente 7: 5 B hasta 45 B en 10 min; Gradiente 8: 10% B hasta 47% B en 10 min; Gradiente 9: 10% B hasta 50% B en 8 min; Gradiente 9: 5% B hasta 35% B en 8 min; Gradiente 10: 10% B hasta 48% B en 10 min; Gradiente 11: 20% B hasta 52% B en 8 min; Gradiente 12: 20% B hasta 50% B en 6 min; Gradiente 13: 20% B hasta 43% B en 8 min; Gradiente 14: 15% B hasta 45% B en 8 min; Gradiente 14: 10% B hasta 55% B en 8 min; Gradiente 15: 5% B hasta 38% B en 10 min; Gradiente 16: 10% B hasta 35% B en 8 min; Gradiente 17: 5% B a 42% B en 8 min; Gradiente 18: 5% B a 30% B en 8 min; Gradiente 18: 5% B a 40% B en 8 min; Gradiente 19: 5% B a 45% B en 8 min; Gradiente 21: 5% B a 37% B en 8 min; Gradiente 22: 5% B a 65% B en 8 min; Gradiente 23: 10% B a 65%B en 8 min; Gradiente 24: 5% B a 50% B en 8 min.

Condición 2: Columna: Columna Xselect CSH OBD 30*150mm 5 µm, n; Fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3); Fase móvil B: acetonitrilo; Velocidad de flujo: 60 ML/min; Gradiente 1: 10 B a 55 B en 8 min; Gradiente 2: 5 B a 50 B en 8 min; Gradiente 3: 10 B a 60 B en 10 min; Gradiente 4: 10 B a 40 B en 8 min; Gradiente 5: 5 B a 65 B en 8 min; Gradiente 6: 3% B a 63% B en 6 min; Gradiente 7: 10% B a 52% B en 8 min; Gradiente 8: 5% B a 37% B en 8 min; Gradiente 9: 10% B a 38% B en 8 min; Gradiente 10: 3% B a 75% B en 8 min; Gradiente 11: 10% B a 42% B en 8 min; Gradiente 12: 15% B a 40% B en 10 min; Gradiente 13: 10% B a 60% B en 8 min; Gradiente 14: 5% B a 35% B en 8 min; Gradiente 15: 15% B a 36% B en 8 min.

Condición 3: Columna: EP-C18M 10 µm 120A; Fase móvil A: agua (1mmol/L HCl); Fase móvil B: acetonitrilo; Velocidad de flujo: 100 ML/min; Gradiente: 40% B a 70% B en 35 min.

Condición 4: Columna: Poroshell HPH-C18, 3,0*50 mm,2,7um; Fase móvil A: agua (5 Mm $\text{NH}_4 \text{HCO}_3$); Fase móvil B: acetonitrilo; Velocidad de flujo: 1,2 ML/min; Gradiente 1:10% B a 95% B en 1,2 min, mantener 0,5 min.

Condición 5: Columna: X Select CSH OBD 30 x 150 mm 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1% de ácido fórmico); Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente 1: 3% fase B hasta 18% en 6 min.

Condición 6: Columna: X Select CSH OBD 30 x 150 mm 5 µm; Fase móvil A: agua (0,05% HCl); Fase móvil B: acetonitrilo; Velocidad de flujo: 60 ML/min; Gradiente 1: 3% de fase B hasta 3% en 2 min; Gradiente 2: 3% B hasta 18% B en 8 min.

Condición 7: Columna: X Select CSH OBD 30 x 150 mm 5 µm; Fase móvil A: agua (0,05% de ácido fórmico); Fase móvil B: acetonitrilo; Velocidad de flujo 60 ML/min; Gradiente 1: 3% fase B hasta 20% en 8 min.

Condición 8: Columna: YMC-Actus Triart C18, 30 mm x 150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,05% HCl); Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente 1: 5% B a 35% B en 8 min.

Condición 9: Columna: YMC-Actus Triart C18, 30 mm x 150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3); Fase móvil B: acetonitrilo; Velocidad de flujo: 60 ML/min Gradiente 1: 10% B a 70% B en 8 min; Gradiente 2: 15% B a 55% B en 8 min; Gradiente 3: 5% B a 65% B en 8 min; Gradiente 4: 5% B a 45% B en 8 min; Gradiente 5: 15% B a 45% B en 10 min; Gradiente 6: 15% B a 70% B en 8 min; Gradiente 7: 5% B a 50% B en 8 min; Gradiente 8: 15% B a 50% B en 8 min; Gradiente 9: 20% B a 44% B en 10 min.

Condición 10: Columna XBridge Prep OBD 19 x 150mm 8 µm; Fase móvil A: Agua (0,05% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente 1: 20% B a 50% B en 8 min; Gradiente 2: 25% B a 55% B en 8 min; Gradiente 3: 35% B a 65% B en 14 min; Gradiente 4: 10% B a 45% B en 12 min; Gradiente 5: 24% B a 54% B en 8 min; Gradiente 6: 45% B a 65% B en 14 min; Gradiente 7: 55% B a 82% B en 9 min; Gradiente 8: 20% B a 50% B en 7 min; Gradiente 9: 56% B a 76% B en 8 min; Gradiente 10: 24% B a 47% B en 8 min; Gradiente 11: 30% B a 60% B en 8 min; Gradiente 12: 15% B a 45% B en 8 min; Gradiente 13: 20% B a 45% B en 8 min; Gradiente 14: 50% B a 70% B en 12 min; Gradiente 15: 50% B a 80% B en 8 min; Gradiente 16: 40% B a 75% B en 7 min.

Condición 11: Columna: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 x 250 mm, 5µm; Fase móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0,1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$); Fase móvil B: Acetonitrilo; Velocidad de flujo 35 mL/min; Gradiente 1: 33% B a 74% B en 7 min

Condición 12: Columna: Welch Ultimate XB-C18, 50 x 250 mm, 10 µm; Fase móvil A: Agua (0,1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$), Fase móvil B: Acetonitrilo; Gradiente 1: 5% B a 45% B en 10 min; Gradiente 2: 5% B a 35% B en 10 min; Gradiente 3: 10% B a 55% B en 10 min;

Condición 13: Columna SunFire Prep 19 x 150 mm, 10 μ m, Fase móvil A: Agua (0,05% NH_4OH), Fase móvil B: Acetonitrilo, Gradiente 1: 30% B a 50% B en 7 min;

Condición 14: Columna SunFire Prep 19 x 150 mm, 10 μ m, Fase móvil A: Agua (0,05% TFA), Fase móvil B: Acetonitrilo, Gradiente 1: 21% B a 35% B en 14 min; Gradiente 2: 10% B a 20% B en 7 min

Condición 15: Welch Ultimate XB-C18, 50 x 250 mm, 10 μ m; Fase móvil A: Agua (0,1% TFA), Fase móvil B: Acetonitrilo; Gradiente 1: 10% B a 50% B en 12 min; Gradiente 2: 30% B a 60% B en 10 min; Gradiente 3: 10% B a 45% B en 12 min; Gradiente 4: 35% B a 70% B en 10 min;

Condición 16: Welch Ultimate XB-C18, 50 x 250 mm, 10 μ m; Fase móvil A: Agua (0,1% NaHCO_3), Fase móvil B: Acetonitrilo; Gradiente 1: 35% B a 75% B en 10 min.

Condición 17: Columna: Xselect C18, 19 x 150 mm, 5 μ m; Fase móvil A: 0,1%TFA, Fase móvil B: Acetonitrilo; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente 1: 5% B a 40% B en 7min.

Condición 18: Columna, gel de sílice C18, XBridge, 19x150mm; Fase móvil A: Agua (0,05% HCl), Fase móvil B: Acetonitrilo, Gradiente 1: 20% B a 30% B en 14 min

HPLC quiral preparativa: la purificación por HPLC quiral se realizó en una Gilson-GX 281 utilizando la columna CHIRALPAK IG-3, CHIRALPAK IC-3 o CHIRALPAK OJ-3.

Condición 1: Columna: CHIRALPAK IG, 3 x 25 cm, 5 μ m; Fase móvil A: MTBE (0,1% DEA), Fase móvil B: etanol; Velocidad de flujo: 20 ml/min; Gradiente 1: 50 B a 50 B en 18 min.

Condición 2: Columna: CHIRAL ART Cellulose-SC, 3 x 25 cm, 5 μ m; Fase móvil A: MTBE(0,1% DEA)-HPLC, Fase móvil B: MeOH--HPLC; Velocidad de flujo: 35 mL/min; Gradiente 1: a 30% B isocrático en 22 min, Gradiente 2: 50% B isocrático en 36 min.

Condición 3: Columna: CHIRAL ART Cellulose-SC, 3 x 25 cm, 5 μ m; Fase móvil A: HEX: DCM=3: 1(0,2% DEA), Fase móvil B: Etanol; Velocidad de flujo: 35 mL/min; Gradiente 1: 50% B a 50% B en 22 min;

Condición 4: Columna: CHIRALPAK IH, 3 x 25 cm, 5 μ m; Fase móvil A: MTBE(2mM NH_3 -MEOH), Fase móvil B: IPA: DCM=1:1; Velocidad de flujo: 35 mL/min; Gradiente 1: 25% B a 25% B en 12 min

Condición 5: Columna, CHIRAL ART Cellulose-SC, 3 x 25 cm, 5 μ m; Fase móvil A: MTBE (0,5% 2M NH_3 -MeOH), Fase móvil B: IPA: ACN=2: 1; Velocidad de flujo 35 mL/min; Gradiente 1: 30% B isocrático

Condición 6: Columna: CHIRAL ART Celulosa-SB, 3 x 25 cm, 5 μ m; Fase móvil A: Hex(0,2% IPAmina), Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 35 mL/min; Gradiente 1: 20% B isocrático

Condición 7: Columna: CHIRALPAK IA, 2*25 cm, 5 μ m; Fase móvil A: Hex: DCM=5: 1, Fase móvil B: EtOH(0,1% 2M NH_3 -MeOH); Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente 1: 45% B isocrático en 18 min;

Condición 8: Columna: CHIRALPAK IF, 3 x 25 cm, 5 μ m; Fase móvil A: HEX: DCM=3: 1--HPLC, Fase móvil B: EtOH(0,1% DEA)--HPLC; Velocidad de flujo: 35 mL/min; Gradiente 1: 50% B isocrático en 40 min.

Condición 9: Columna: CHIRALPAK IC, 2 x 25 cm, 5 μ m; Fase móvil A: Hex: DCM=1: 1--HPLC, Fase móvil B: EtOH(0,1% DEA)--HPLC; Velocidad de flujo: 23 mL/min; Gradiente 1: 50% B isocrático en 90 min.

Condición 10: Columna: CHIRAL ART Celulosa-SZ, 3 x 25 cm, 5 μ m; Fase móvil A: Hex: DCM=1: 1--HPLC, Fase móvil B: EtOH (0,1% DEA)-HPLC; Velocidad de flujo 30 mL/min; Gradiente 1: 50% B isocrático en 12 min.

Condición 11: Columna: CHIRAL ART Amylose-C NEO, 3 x 25 cm, 5 μ m; Fase móvil A: EtOH(0,5% 2M NH_3 -MeOH)--HPLC, Fase móvil B: EtOH(0,5% 2M NH_3 -MeOH)-HPLC; Velocidad de flujo: 28 mL/min; Gradiente 1: 50% B isocrático en 15 min.

Condición 12: Columna: CHIRALPAK IG, 3 x 25 cm, 5 μ m; Fase móvil A: HEX: DCM=3: 1--HPLC, Fase móvil B: EtOH(0,5% 2M NH_3 -MeOH)--HPLC; Velocidad de flujo: 30 mL/min; Gradiente 1: 50% B isocrático en 16 min.

Cromatografía flash inversa: la purificación por cromatografía flash inversa se realizó utilizando una de las siguientes condiciones:

Condición 1: Columna, C18; Fase móvil: MeOH en agua; Gradiente 1, 10% a 50% en 10 min; Detector, UV 254 nm.

Condición 2: Columna, gel de sílice; Fase móvil: MeOH en agua; Gradiente 1: 10% a 50% en 10 min; Detector, UV 254 nm.

Condición 3: Columna, gel de sílice C18; fase móvil A: Agua (0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$), Fase móvil B: ACN; Gradiente 1: 30% B a 80% B en 12 min; Gradiente 2: 20% B a 60% B en 12

min; Gradiente 3: 10% B a 80% B en 15 min; Gradiente 4: 5% B a 40% B en 12 min; Gradiente 5: 20% B a 50% B en 12 min; Gradiente 6: 30% B a 60% B en 10 min; Gradiente 7: 20% B a 50% B en 7 min; Gradiente 8: 20% B a 70% B en 12 min; Gradiente 9: 10% B a 100% B en 15 min; Gradiente 10: 5% B a 35% B en 10 min.

Condición 4: Columna: ACE 5AQ, 21,2 x 150 mm, 5 μ m; Fase móvil A: Agua (0,1% TFA), Fase móvil B: Acetonitrilo/Metanol (1:1); Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 5% B a 40% B en 8 min.

Condición 5: Columna: Gel de sílice C18; Fase móvil A: Agua (0,1% FA), Fase móvil B: Acetonitrilo. Gradiente 1: 30% B a 70% B en 12 min; Gradiente 2: 30% B a 80% B en 12 min; Gradiente 3: 20% B a 60% B en 10 min; Gradiente 4: 24% B a 40% B en 7 min; Gradiente 5: 40% B a 80% B en 10 min; Gradiente 6: 10% B a 50% B en 10 min; Gradiente 7: 5% B a 35% B en 10 min.

Condición 6: Columna: Gel de sílice C18; Fase móvil A: Agua (0,1% TFA), Fase móvil B: Acetonitrilo; Gradiente 1: 20% B a 50% B en 10 min; Gradiente 2: 10% B a 35% B en 10 min; Gradiente 3: 20% B a 70% B en 12 min.

Condición 7: Columna: Gel de sílice C18; Fase móvil A: Agua (0,5% NH_3) Fase móvil B: Acetonitrilo; Gradiente 1: 40% B a 70% B en 10 min; Gradiente 2: 30% B a 50% B en 12 min; Gradiente 3: 30% B a 60% B en 12 min;

Condición 8: Columna: Gel de sílice C18, XBridge, 19x150mm; Fase móvil A: Agua (0,05% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$), Fase móvil B: Acetonitrilo, Gradiente 1: 20% B a 50% B en 7 min;

Condición 9: Columna: Gel de sílice C18, XBridge, 19x150mm; Fase móvil A: Agua (0,05% TFA), Fase móvil B: Acetonitrilo, Gradiente 1: 20% B a 50% B en 7 min.

Condición 10: Columna: Gel de sílice C18; Fase móvil A: Agua (10 mmol/L de NH_4HCO_3), Fase móvil B: Acetonitrilo; Gravitación 1: 10% B a 50% B en 10 min.

Cromatografía en capa fina: la purificación por cromatografía en capa fina se realizó utilizando una de las siguientes condiciones:

Condición 1: Columna: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 x 250 mm, 5 μ m; Fase móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3 +0,1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$), Fase móvil B: Acetonitrilo; Velocidad de flujo: 35 mL/min; Gradiente 1: 15% B a 70% B en 8 min; Gradiente 2: 16% B a 64% B en 8 min

Esquemas sintéticos generales

Los compuestos de la presente divulgación pueden prepararse utilizando un protocolo

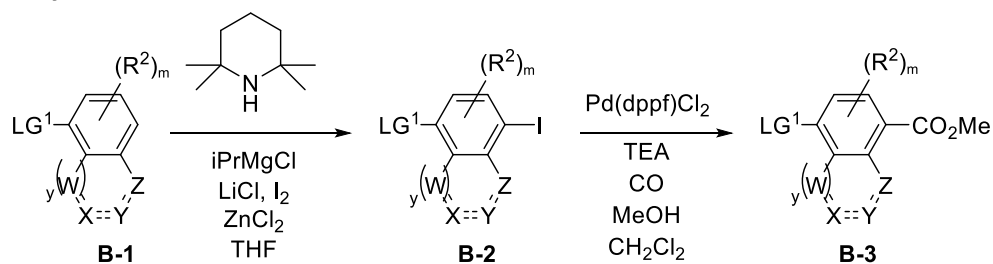
sintético ilustrado en uno de los esquemas A, B o C.

Esquemas sintéticos generales

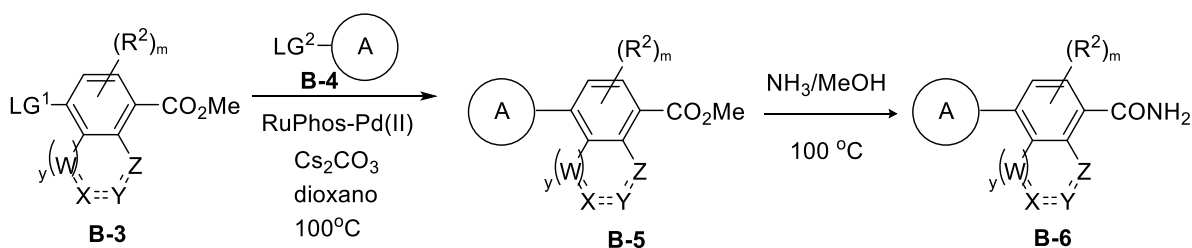
Los compuestos de la presente divulgación pueden prepararse utilizando un protocolo sintético ilustrado en uno de los esquemas A, B o C.

Esquema A:

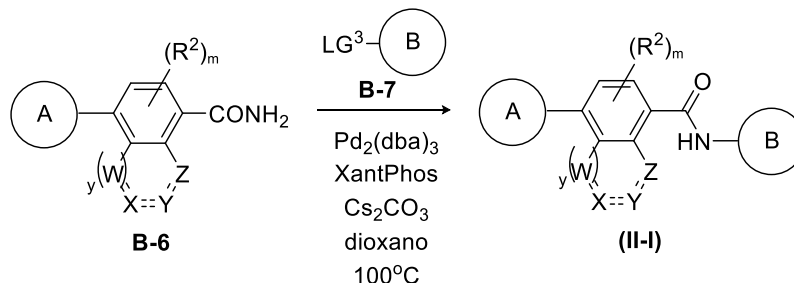
Pasos 1 y 2



Pasos 3 y 4



Paso 5



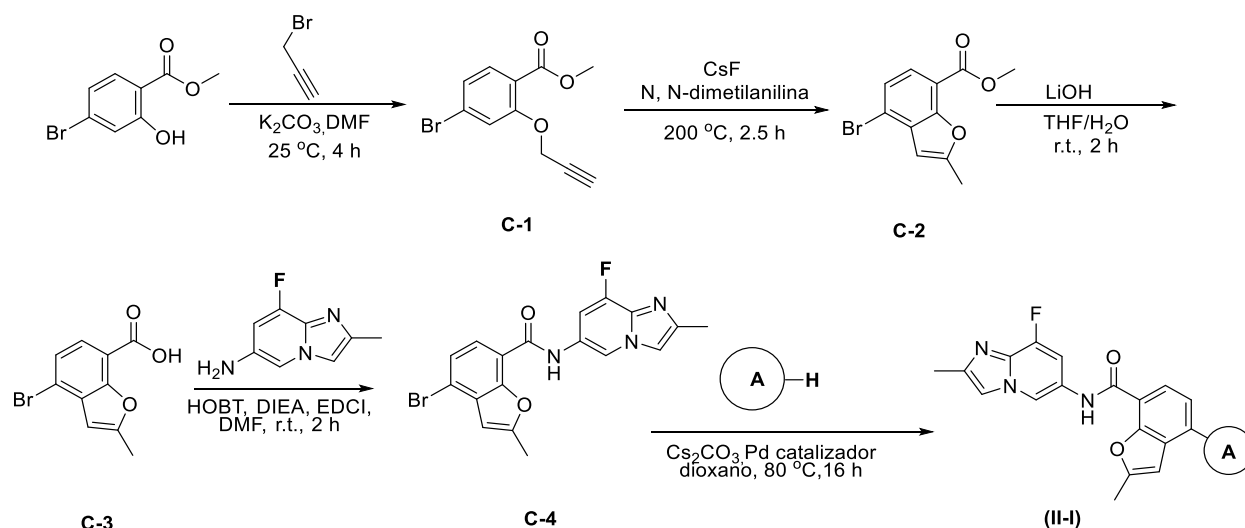
Esquema A. Un método ejemplar de preparación de un compuesto de Fórmula (I); en el que A, B, W, X, Y, Z, R^2 , y m son como se definen en el presente documento; y LG^1 , LG^2 , y LG^3 son cada uno independientemente un grupo saliente (por ejemplo, halo, $-\text{B}(\text{OR}^{12})_2$). En algunas realizaciones de la solicitud, y es 0.

Un método ejemplar de preparación de un compuesto descrito en el presente documento, por ejemplo, un compuesto de fórmula (II-I) se proporciona en el esquema A. En el paso 1, B-2 se prepara tratando B-1 con una mezcla de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, cloruro de isopropilmagnesio (iPrMgCl), cloruro de litio (LiCl), yodo (I_2) y cloruro de zinc (ZnCl_2) en tetrahidrofurano (THF), o con una combinación similar de reactivos o disolvente. En la etapa

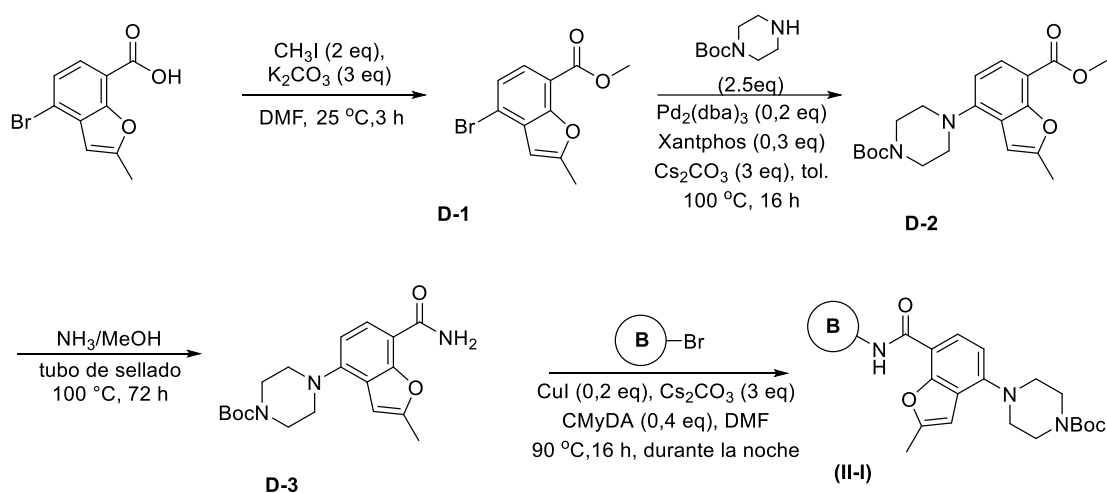
2, B-3 se prepara incubando B2 con dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) (Pd(dppf)Cl_2), monóxido de carbono (CO) y trietilamina (TEA), en una mezcla de metanol (MeOH) y diclorometano (CH_2Cl_2) o una mezcla similar de disolventes. También pueden utilizarse catalizadores alternativos al Pd(dppf)Cl_2 , como un catalizador de paladio adecuado, y/o utilizar reactivos alternativos suficientes para proporcionar B-3.

En la etapa 3, B-5 se prepara incubando B-3 con B-4 en presencia de RuPhos-Pd(II) (por ejemplo, RuPhos-Pd(II)-G2 o RuPhos-Pd(II)-G3), y carbonato de cesio (Cs_2CO_3) o un reactivo similar. La etapa 3 también puede llevarse a cabo utilizando un catalizador alternativo al RuPhos-Pd(II), como por ejemplo otro catalizador de rutenio. La reacción puede llevarse a cabo en dioxano o un disolvente similar, a 100 °C o a una temperatura suficiente para proporcionar B-5. A continuación, el B-5 se convierte en B-6 por tratamiento con una mezcla de amoníaco y metanol, a 100 °C o a una temperatura suficiente para proporcionar B-6.

B-6 y B-7 se acoplan para proporcionar un compuesto de fórmula (II-I) en la etapa 5. Esta reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo en presencia de tris(dibencilideneacetona) dipaladio(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), XantPhos, y carbonato de cesio o una alternativa adecuada. La etapa 5 también puede llevarse a cabo utilizando un catalizador alternativo al $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, como otro catalizador de paladio, y/o un ligando alternativo al XantPhos (por ejemplo, un ligando de fosfina diferente). La reacción puede llevarse a cabo en dioxano o un disolvente similar, a 100 °C o a una temperatura suficiente para proporcionar el compuesto de Fórmula (II-I). Cada material de partida y/o intermedio del esquema B puede protegerse y desprotegerse utilizando métodos estándar de grupos protectores. Además, la purificación y la caracterización de cada intermedio, así como el compuesto final de la Fórmula (II), pueden obtenerse mediante cualquier procedimiento aceptado.



Esquema B. Un método ejemplar de preparación de un compuesto de Fórmula (I); en el que A es como se define en este documento.

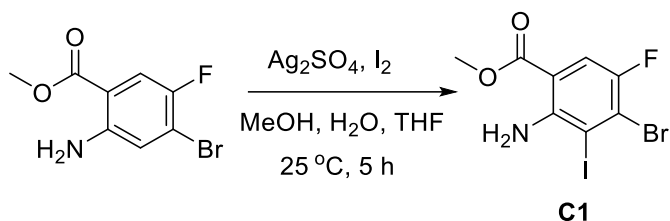


Esquema C. Un método ejemplar de preparación de un compuesto de Fórmula (I); en el que B es como se define en este documento.

Se puede encontrar protocolos ejemplares para la síntesis de los compuestos de las tablas 1 y 2, por ejemplo, los compuestos 1-287, en los ejemplos 1-41 del documento WO 2021/174165, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

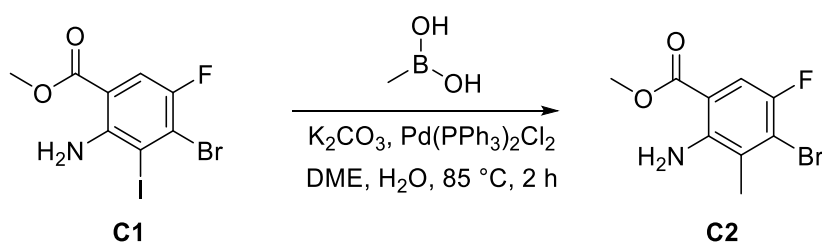
Ejemplo 42: Síntesis del compuesto 303

Síntesis del intermedio C1



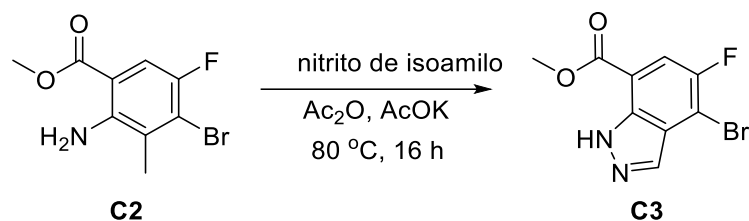
El 2-amino-4-bromo-5-fluorobenzoato de metilo (100,0 mg, 0,403 mmol, 1,0 eqv.), metanol (1 mL), agua (1 mL), 1,1-dioxo-1-sulfonilidendisilver (201,1 mg, 0,645 mmol, 1,6 eqv.), yodo (163,7 mg, 0,645 mmol, 1,6 eqv.) y tetrahidrofurano (1 mL) se combinaron a 25° C. La mezcla resultante se agitó durante 5 h a 25° C, después se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (5:1) para obtener 2-amino-4-bromo-5-fluoro-3-iodobenzoato de metilo (70 mg, 45,5%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 373 [M+H]⁺.

Síntesis del intermedio C2



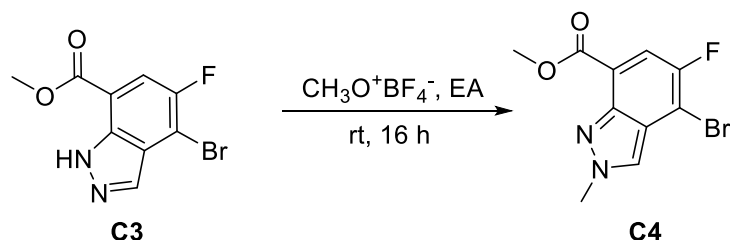
A una mezcla de 2-amino-4-bromo-5-fluoro-3-iodobenzoato de metilo (2,8 g, 7,488 mmol, 1,0 eqv.) y ácido metilborónico (2,6 g, 44,928 mmol, 6,0 eqv.) en DME (40 mL) y H₂O (10 mL) se añadió K₂CO₃ (2,07 g, 14,976 mmol, 2,0 eqv.) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,5 g, 0,749 mmol, 0,1 eqv.). La mezcla de reacción se agitó durante 6 h a 80° C bajo una atmósfera de nitrógeno, después se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (5:1) para obtener 2-amino-4-bromo-5-fluoro-3-metilbenzoato de metilo (1,2 g, 46%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 262 [M+H]⁺.

Síntesis del intermedio C3



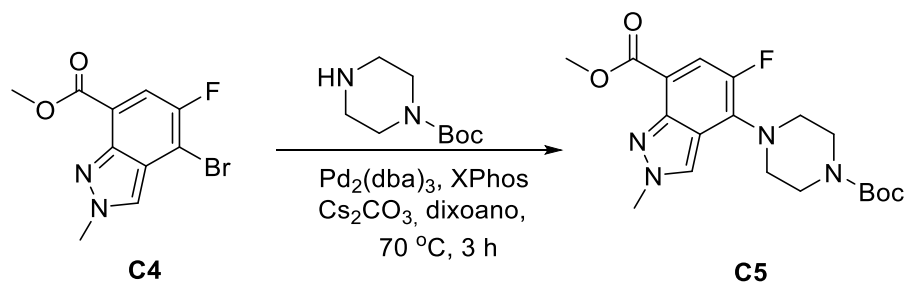
Se combinaron 2-amino-4-bromo-5-fluoro-3-metilbenzoato de metilo (1,2 g, 4,579 mmol, 1,0 eqv.) y Ac_2O (0,6 g, 5,953 mmol, 1,3 eqv.) a 25° C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 25° C. A la mezcla de reacción se añadió acetato de potasio (0,13 g, 1,374 mmol, 0,3 eqv.) y nitrito de isoamilo (1,1 g, 10,074 mmol, 2,2 eqv.). La mezcla resultante se agitó durante 2 h más a 80° C, luego se neutralizó con agua (100 mL) a 25° C y se extrajo con CH_2Cl_2 (2x100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener 4-bromo-5-fluoro-1H-indazol-7-carboxilato de metilo (0,18 g, 12%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 273 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del intermedio C4



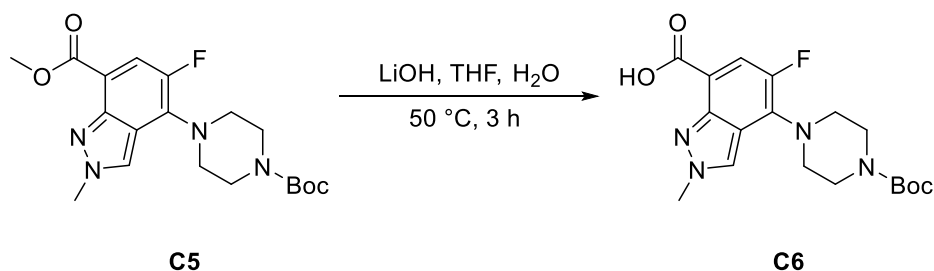
Se combinaron a temperatura ambiente el 4-bromo-5-fluoro-1H-indazol-7-carboxilato de metilo (50,0 mg, 0,183 mmol, 1,0 eqv.), el acetato de etilo (2 mL) y el fluoruro de boro-trimetiloxidanio (108,3 mg, 0,732 mmol, 4,0 eqv.). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, luego se neutralizó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x5 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener el 4-bromo-5-fluoro-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (51 mg, 87%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 287 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del intermedio C5



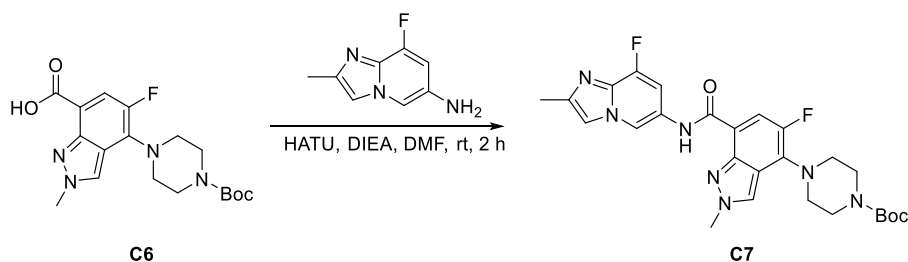
4-bromo-5-fluoro-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (180,0 mg, 0,627 mmol, 1,0 eqv.), Cs_2CO_3 (409,8 mg, 1,254 mmol, 2,0 eqv.), piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (233,5 mg, 1,254 mmol, 2,0 eqv.), XPhos (59,7 mg, 0,125 mmol, 0,2 eqv.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (57,4 mg, 0,063 mmol, 0,1 eqv.) y dioxano (5 mL) se combinaron a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 70°C bajo atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 / MeOH (12:1) para obtener 4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-5-fluoro-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (230 mg, 93%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 393 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del intermedio C6



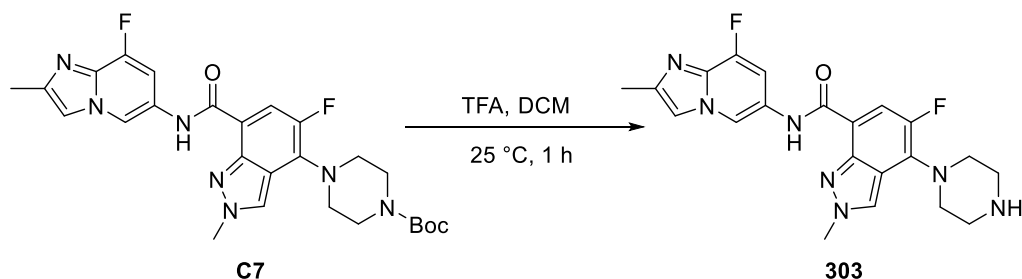
Se combinaron a temperatura ambiente 4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-5-fluoro- 2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (230,0 mg, 0,586 mmol, 1,0 eqv.), tetrahidrofurano (2 mL), agua (2 mL) y LiOH (140,3 mg, 5,860 mmol, 10,0 eqv.). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 50°C, luego se diluyó con agua (30 mL), se acidificó a pH 5 con HCl (ac.) y se extrajo con acetato de etilo (2x50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el ácido 4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-5-fluoro-2-metilindazol-7-carboxílico (150 mg, 62%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del intermedio C7



Una mezcla de ácido 4-[4-(terc-butoxicarbonilo)piperazin-1-il]-5-fluoro-2-metilindazol-7-carboxílico (70,0 mg, 0,185 mmol, 1,0 eqv.), 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (39,7 mg, 0,240 mmol, 1,3 eqv.), HATU (140,6 mg, 0,370 mmol, 2,0 eqv.), DMF (3 mL) y DIEA (95,6 mg, 0,740 mmol, 4,0 eqv.) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (10 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (2x10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 4-[5-fluoro-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (75 mg, 71%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 526 [M+H]⁺.

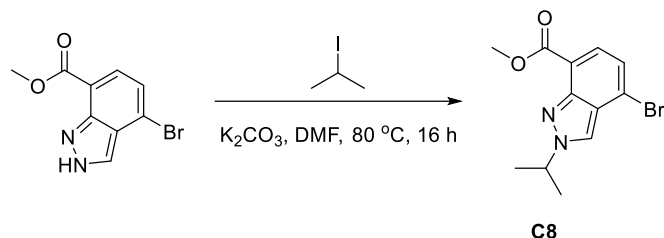
Síntesis del compuesto 303



Una mezcla de 4-[5-fluoro-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (70,0 mg, 0,133 mmol, 1,0 eqv.), DCM (1 mL) y TFA (1 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 1, Gradiente 1) para obtener 5-fluoro-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metil-4-(piperazin-1-il)indazole-7-carboxamida (32,1 mg, 56,37%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 426 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,11 (m, 1H), 9,37 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,91 (s, 3H), 8,07 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,34 (s, 3H), 3,68 (d, *J* = 5,1 Hz, 4H), 3,32 (s, 4H), 2,42 (s, 3H).

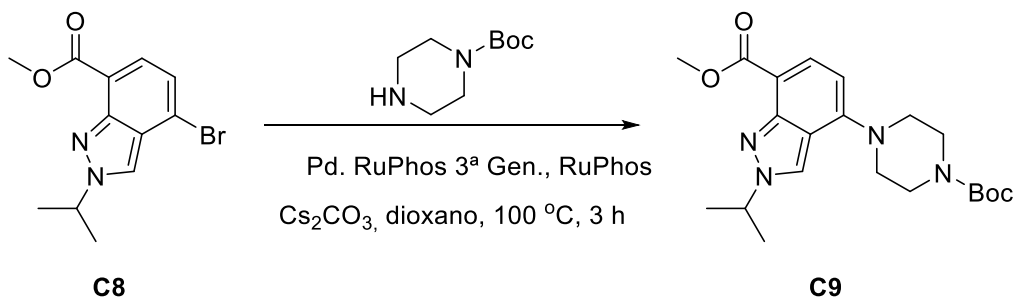
Ejemplo 43: Síntesis del compuesto 290

Síntesis del intermedio C8



A una mezcla agitada de 4-bromo-2H-indazol-7-carboxilato de metilo (2,0 g, 7,841 mmol, 1,0 eqv.) y K_2CO_3 (1625,4 mg, 11,761 mmol, 1,5 eqv.) en DMF (20 mL) se añadió 2-yodopropano (2,0 g, 11,761 mmol, 1,5 eqv.) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 80° C, después se neutralizó a temperatura ambiente, se diluyó con agua (60 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (1x100 mL) y salmuera (1x100 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (3:1) para obtener el 4-bromo-2-isopropilindazol-7-carboxilato de metilo (450 mg, 19,31%) como un aceite. **LCMS** (ES, m/z): 297 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,66 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,93 (p, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,59 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

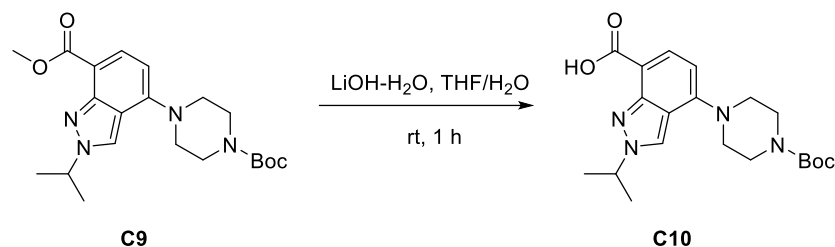
Síntesis del intermedio C9



A una mezcla de 4-bromo-2-isopropilindazol-7-carboxilato de metilo (200,0 mg, 0,673 mmol, 1,0 eqv.), piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (250,7 mg, 1,346 mmol, 2,0 eqv.), y Cs_2CO_3 (659,9 mg, 2,019 mmol, 3,0 eqv.) en dioxano (2 mL) se añadió RuPhos (62,8 mg, 0,135 mmol, 0,2 eqv.) y RuPhos G3 Pd (56,3 mg, 0,067 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 3

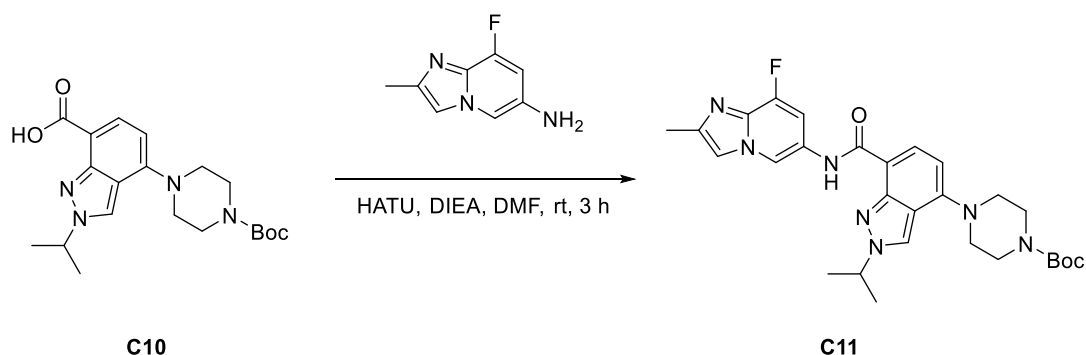
h a 100° C bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener 4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-isopropilindazol-7-carboxilato de metilo (250 mg, 92%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 403 [M+H]⁺.

Síntesis del intermedio C10



Una mezcla de 4-[4-(terc-butoxicarbonilo) piperazin-1-il]-2-isopropilindazol-7-carboxilato de metilo (250 mg, 0,621 mmol, 1,00 eqv.), tetrahidrofurano (1,2 mL), agua (1,2 mL) y LiOH·H₂O (39,1 mg, 0,931 mmol, 1,5 eqv.) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó a pH 6 con HCl (1 N, ac.) en baño de agua helada, y luego se extrajo con acetato de etilo (3x3 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el ácido 4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-isopropilindazol-7-carboxílico (100 mg, 41%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 389 [M+H]⁺.

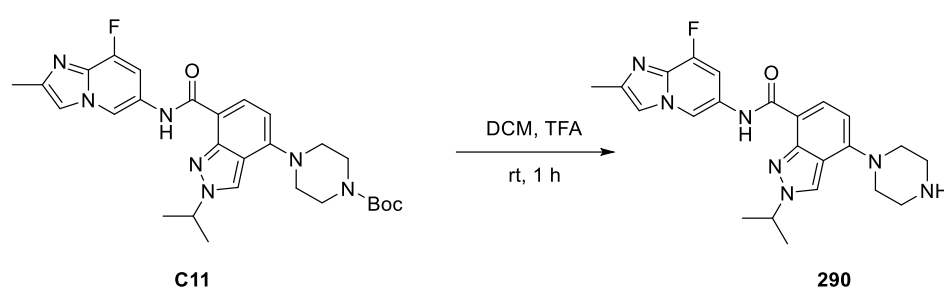
Síntesis del intermedio C11



Una mezcla de ácido 4-[4-(terc-butoxicarbonilo)piperazin-1-il]-2-isopropilindazol-7-carboxílico (70 mg, 0,180 mmol, 1,0 eqv.), 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (29,8 mg, 0,180 mmol, 1,0 eqv.), DMF (1 mL), DIEA (46,6 mg, 0,360 mmol, 2,0 eqv.) y HATU (82,2 mg, 0,217 mmol, 1,2 eqv.) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, después

se diluyó con agua (3 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 4 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (10:1) para obtener 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-isopropilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 62%) como un aceite. **LCMS** (ES, m/z): 536 [M+H]⁺.

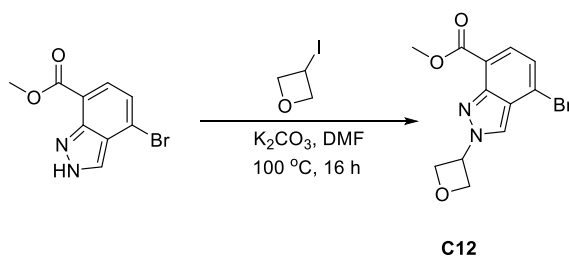
Síntesis del compuesto 290



Una mezcla de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-isopropilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60,0 mg, 0,112 mmol, 1,0 eqv.), DCM (1 mL) y TFA (1 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 2, Gradiente 1) para obtener N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-isopropil-4-(piperazin-1-il)indazole-7-carboxamida (15 mg, 28%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 436 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,15 (s, 1H), 9,22 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,44-6,97 (m, 1H), 6,49 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,13-4,87 (m, 1H), 3,38-3,34 (m, 4H), 2,94-2,90 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,67 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

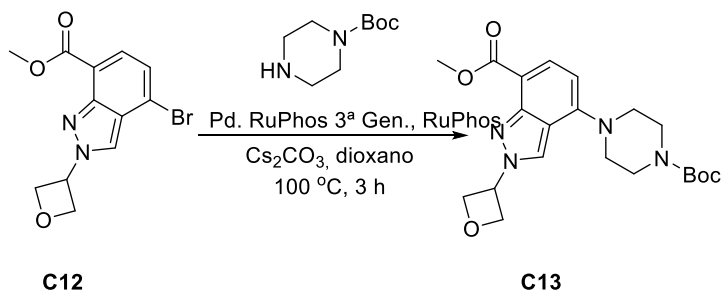
Ejemplo 44: Síntesis del compuesto 295

Síntesis del intermedio C12



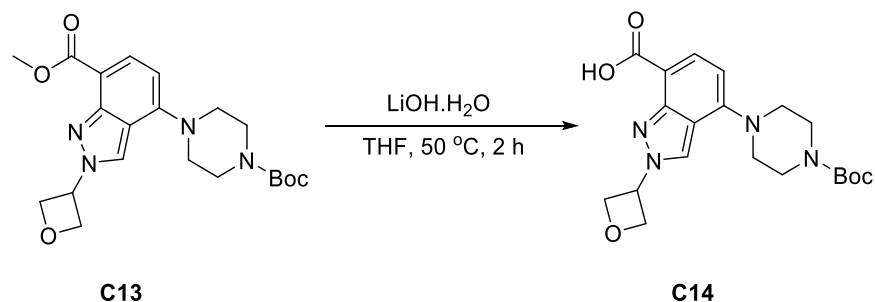
A una mezcla agitada de 4-bromo-2H-indazol-7-carboxilato de metilo (650 mg, 2,54 mmol, 1,0 eqv.) y 3-yodooxetano (937,6 mg, 5,09 mmol, 2 eqv.) en DMF (6,5 mL,) se añadió K₂CO₃ (704,3 mg, 5,09 mmol, 2 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 100°C bajo atmósfera de nitrógeno, y luego se neutralizó a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (6 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 6 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1x 10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener el 4-bromo-2-(oxetan-3-il)indazol-7-carboxilato de metilo (200 mg, 25%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 311 [M+H]⁺.

Síntesis del intermedio C13



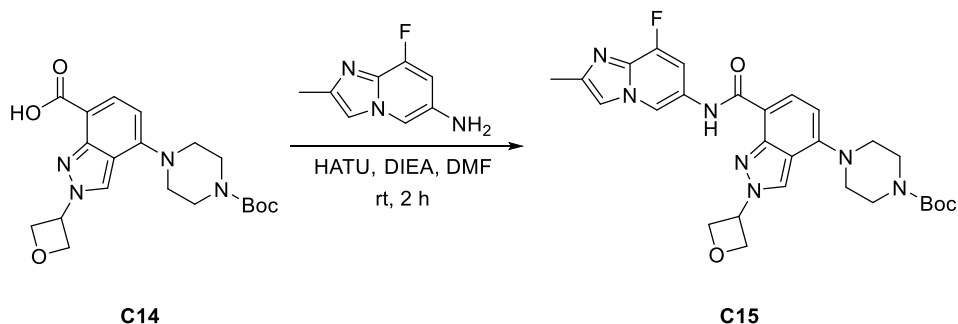
A una mezcla agitada de 4-bromo-2-(oxetan-3-il)indazol-7-carboxilato de metilo (200 mg, 0,64 mmol, 1 eqv.) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (239,4 mg, 1,28 mmol, 2 eqv.) en 1,4-dioxano (2 mL) se añadió Cs₂CO₃ (628,3 mg, 1,93 mmol, 3 eqv.), RuPhos (59,9 mg, 0,13 mmol, 0,2 eqv.) y RuPhos G3 Pd (53,7 mg, 0,06 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 100°C bajo atmósfera de nitrógeno y luego se neutralizó a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1x 5 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener 4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-(oxetan-3-il)indazol-7-carboxilato de metilo (220 mg, 82%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 417 [M+H]⁺.

Síntesis del intermedio C14



Una solución de 4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-(oxetan-3-il)indazol-7-carboxilato de metilo (200 mg, 0,4 mmol, 1,0 eqv.) en tetrahidrofurano (2 mL) se trató con hidrato de litio (80,6 mg, 1,9 mmol, 4,0 eqv.) en agua (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 50 °C bajo atmósfera de nitrógeno y luego se neutralizó a 0 °C. La mezcla resultante se acidificó a pH 4 con HCl (1 M) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1x10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EA para obtener el ácido 4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-(oxetan-3-il)indazol-7-carboxílico (160 mg, 83%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 403 [M+H]⁺.

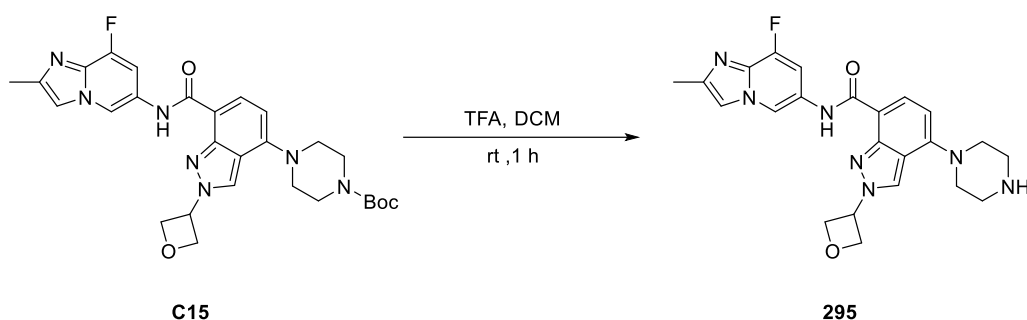
Síntesis del intermedio C15



A una mezcla agitada de ácido 4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-(oxetan-3-il)indazol-7-carboxílico (160 mg, 0,39 mmol, 1,0 eqv.) y 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (72,2 mg, 0,43 mmol, 1,1 eqv.) en DMF (1 mL) se añadió DIEA (154,1 mg, 1,19 mmol, 3,0 eqv.) y HATU (226,7 mg, 0,59 mmol, 1,5 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, después se neutralizó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1x10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro

y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:2) para obtener 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(oxetan-3-il)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 46%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 550 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 295

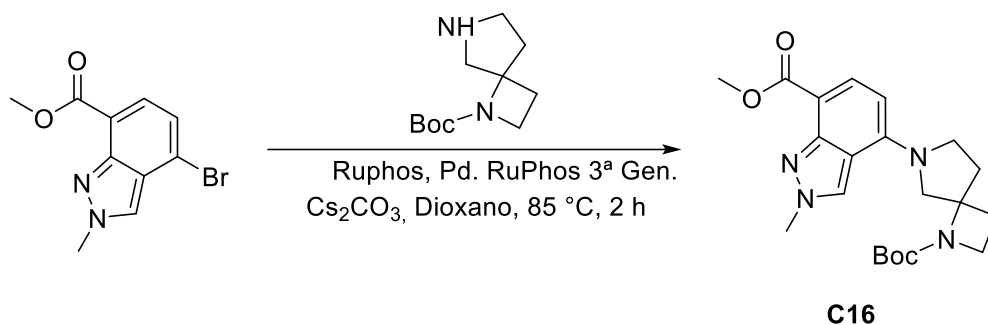


Una solución de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(oxetan-3-il)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,18 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (1 mL) se trató con TFA (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 3, Gradiente 1) para obtener la sal de ácido trifluoroacético de la N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-(oxetan-3-il)-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (23,3 mg, 28%) como un sólido.

LCMS (ES, m/z): 450 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,17 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,85 (s, 2H), 8,27-8,02 (m, 2H), 7,50 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,12-5,95 (m, 1H), 5,25-5,08 (m, 4H), 3,66-3,58 (m, 4H), 3,37 (s, 4H), 2,41 (s, 3H).

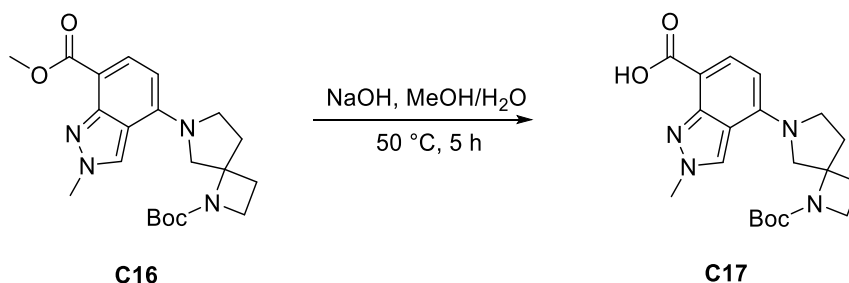
Ejemplo 45: Síntesis del compuesto 299

Síntesis del intermedio C16



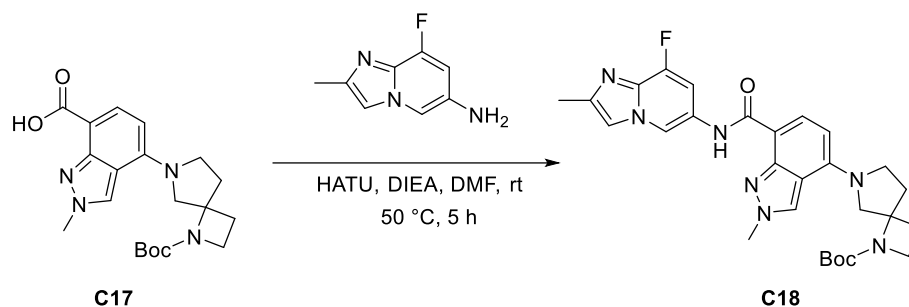
Una mezcla de 4-bromo-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (150,0 mg, 0,037 mmol, 1,0 eqv.), 1,6-diazaspiro[3,4]octano-1-carboxilato de terc-butilo (153,8 mg, 0,724 mmol, 1,3 eqv.), Ruphos (26,0 mg, 0,056 mmol, 0,1 eqv.), Dioxano (4 mL), Cs₂CO₃ (363,2 mg, 1,114 mmol, 2,0 eqv.) y RuPhos G3 Pd (6,2 mg, 0,007 mmol, 0,2 eqv.) se agitó durante 2 h a 85 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (1:1) para obtener 4-[1-(terc-butoxicarbonil)-1,6-diazaspiro[3,4]octan-6-il]-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (170 mg, 70%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 401 [M+H]⁺.

Síntesis del intermedio C17



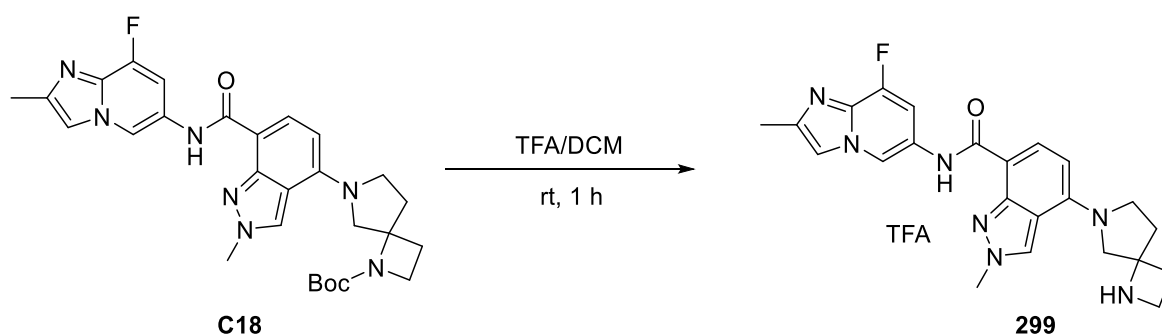
Una mezcla de 4-[1-(terc-butoxicarbonilo)-1,6-diazaspiro[3,4]octan-6-il]-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (170,0 mg, 0,424 mmol, 1,0 eqv.), NaOH (169,7 mg, 4,240 mmol, 10,0 eqv.), metanol (3 mL) y agua (3 mL) se agitó durante 5 h a 50 °C. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 mL), se acidificó a pH 5 con 1 N de HCl y se extrajo con acetato de etilo (2x50 mL). La mezcla resultante se concentró a presión reducida para obtener ácido 4-[1-(terc-butoxicarbonilo)-1,6-diazaspiro[3,4]octan-6-il]-2-metilindazol-7-carboxílico (160 mg, 88%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 387 [M+H]⁺.

Síntesis del intermedio C18



Una mezcla de ácido 4-[1-(terc-butoxicarbonilo)-1,6-diazaspiro[3,4]octan-6-il]-2-metilindazol-7-carboxílico (50,0 mg, 0,052 mmol, 1,0 eqv.), 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (27,7 mg, 0,168 mmol, 1,3 eqv.), HATU (98,3 mg, 0,258 mmol, 2,0 eqv.), DMF (2,0 mL) y DIEA (50,1 mg, 0,387 mmol, 3,0 eqv.) se agitó durante 5 h a 50 °C. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). La capa orgánica se combinó, se lavó con agua (1 x 40 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener 6-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]-1,6-diazaspiro[3,4]octano-1-carboxilato de terc-butilo (65 mL, 94%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 534 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 299

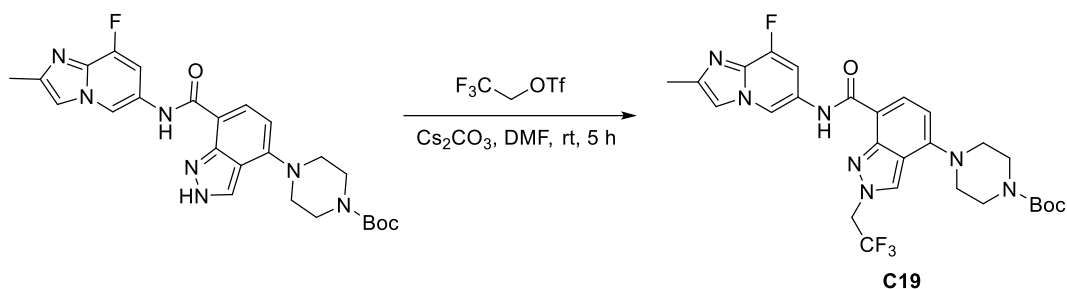


Una mezcla de 6-[7-({8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]-1,6-diazaspiro[3,4]octano-1-carboxilato de terc-butilo (80,0 mg, 0,154 mmol, 1,0 eqv.), DCM (1 mL) y TFA (1 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 3, gradiente 2) para obtener 4-{1,6-diazaspiro[3,4]octan-6-il}-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (45,3 mg, 66%) como un sólido. **LCM**

S (ES, m/z): 434 $[M+H]^+$. NMR de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,18 (s, 1H), 9,41 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 9,10-9,09 (m, 1H), 9,00-8,97 (m, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 6,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,44 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 4,31 (s, 3H), 4,00-3,53 (m, 5H), 2,81 (dd, $J = 13,6, 5,8$ Hz, 1H), 2,66 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 2,43 (s, 4H).

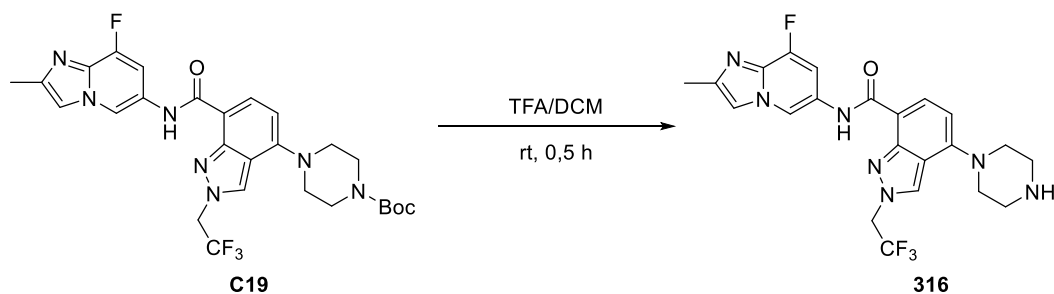
Ejemplo 46: Síntesis del compuesto 316

Síntesis del intermedio C19



A una mezcla agitada de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2H-indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100,0 mg, 0,20 mmol, 1,0 eqv.) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (70,5 mg, 0,30 mmol, 1,5 eqv.) en DMF (1 mL) se añadió Cs_2CO_3 (198,0 mg, 0,60 mmol, 3,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente, luego se neutralizó con agua (2 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1x5 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(2,2,2-trifluoroetil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (52 mg, 44,59%) como un sólido. LCMS (ES, m/z): 576 $[M+H]^+$.

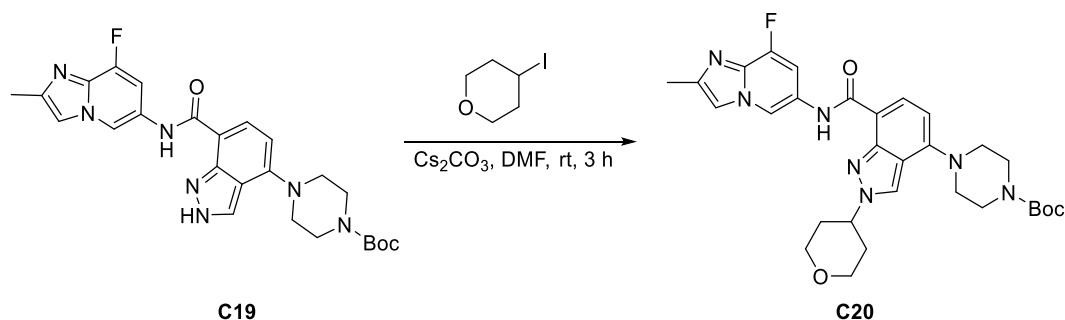
Síntesis del compuesto 316



Una solución de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(2,2,2-trifluoroetil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (47,0 mg, 0,08 mmol, 1 eqv.) en DCM (0,5 mL) se trató con TFA (0,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 3, Gradiente 3) para obtener la sal de ácido trifluoroacético de N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-(piperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)indazol-7-carboxamida (6 mg, 15%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 476 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,15 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,31 (s, 2H), 9,14 (s, 1H), 8,18-8,00 (m, 2H), 7,64 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,69 (q, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,67 (s, 4H), 3,36 (s, 4H), 2,42 (s, 3H).

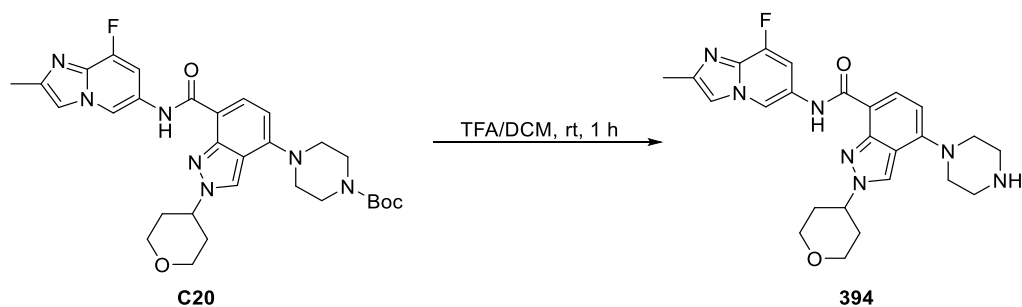
Ejemplo 47: Síntesis del compuesto 304

Síntesis del intermedio C20



A una mezcla agitada de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2H-indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,20 mmol, 1,0 eqv.) y 4-yodooxano (64,4 mg, 0,30 mmol, 1,5 eqv.) en DMF (1 mL) se añadió Cs₂CO₃ (198,0 mg, 0,61 mmol, 3,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, luego se neutralizó con agua a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1x5 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EA para obtener 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(oxan-4-il)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (41 mg, 35%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 578 [M+H]⁺.

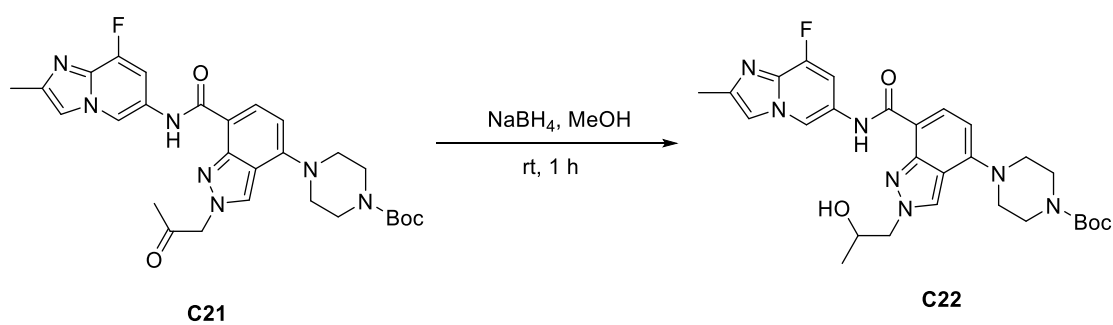
Síntesis del compuesto 394



A una mezcla agitada de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(oxan-4-il)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 0,07 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (0,4 mL) se añadió TFA (0,4 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 3, gradiente 4) para obtener la sal de ácido trifluoroacético de la N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-(oxan-4-il)-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (22,8 mg, 50%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 478 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,17 (s, 1H), 9,44 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 9,15 (s, 2H), 9,00 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 11,8, 1,6$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,95 (tt, $J = 10,4, 5,5$ Hz, 1H), 4,10 (dt, $J = 11,2, 3,2$ Hz, 2H), 3,69-3,51 (m, 6H), 3,37-3,35 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,25 (td, $J = 10,3, 9,5, 4,1$ Hz, 4H).

Ejemplo 48: Síntesis del compuesto 357

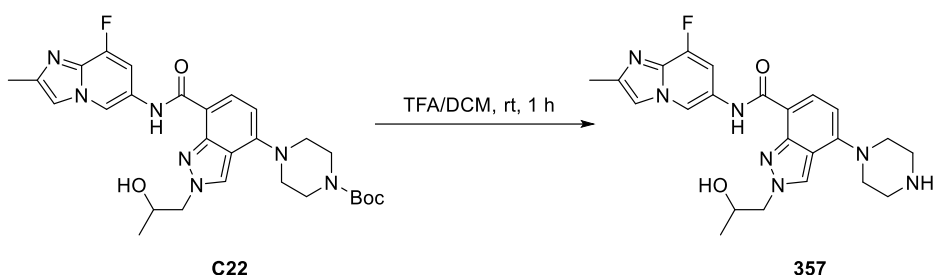
Síntesis del intermedio C22



Una solución de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(2-oxopropil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (90,0 mg, 0,16 mmol, 1,0 eqv.) en metanol (1 mL) se trató con $NaBH_4$ (7,4 mg, 0,19 mmol, 1,2 eqv.) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, y luego se neutralizó con NH_4Cl sat. (ac.) a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 mL). Las capas

orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1x5 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:4) para obtener 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(2-oxopropil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (57 mg, 63%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 552 [M+H]⁺.

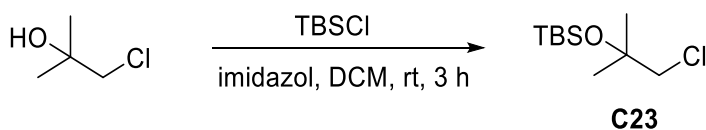
Síntesis del compuesto 357



Una solución de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(2-oxopropil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (57,0 mg, 0,10 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (0,6 mL) se trató con TFA (0,6 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 3, Gradiente 5) para obtener la sal de ácido trifluoroacético de la N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-6-il}-2-(2-oxopropil)-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (1,7 mg, 3%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 452 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,54 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,73-4,60 (m, 1H), 4,48 (dd, *J* = 23,1, 10,0 Hz, 2H), 3,71 (t, *J* = 5,0 Hz, 4H), 3,52 (t, *J* = 5,1 Hz, 4H), 2,59 (s, 3H), 1,35 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H).

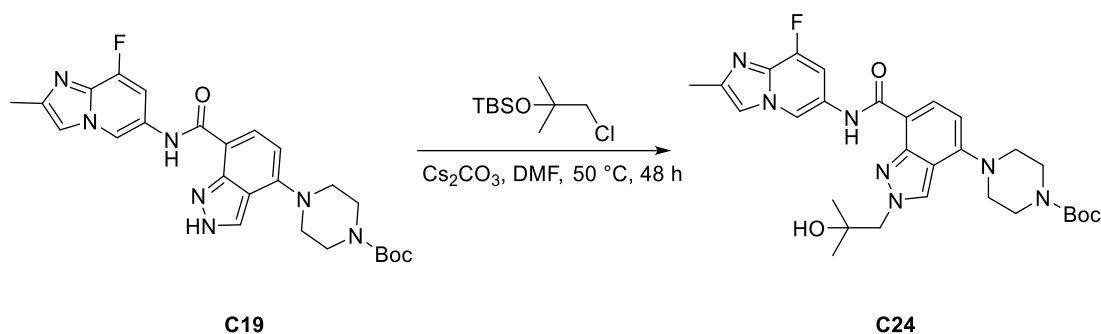
Ejemplo 49: Síntesis del compuesto 354

Síntesis del intermedio C23



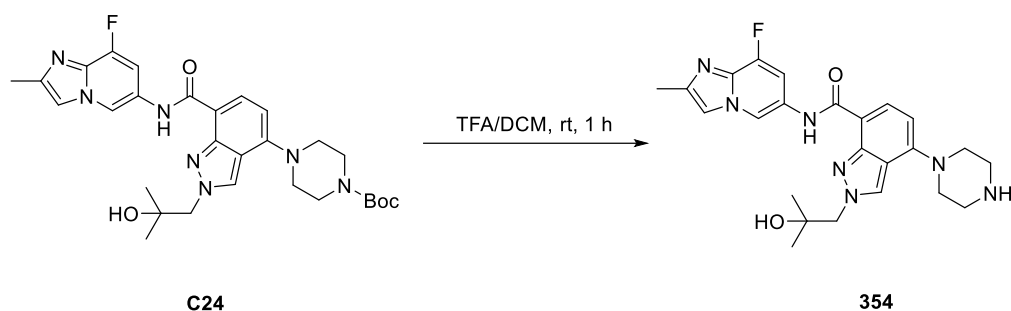
Una mezcla de 1-cloro-2-metil-2-propanol (1,5 g, 13,816 mmol, 1,0 eqv.), DCM (15 mL), imidazol (1,8 g, 27,615 mmol, 2,0 eqv.) y t-butildimetilclorosilano (3,1 g, 20,701 mmol, 1,5 eqv.) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con agua (100 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con CH₂Cl₂ (2x100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (5:1) para obtener terc-butil[(1-cloro-2-metilpropan-2-il)oxi]dimetilsilano (1,2 g, 35%) como un aceite.

Síntesis del intermedio C24



Una mezcla de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2H-indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100,0 mg, 0,203 mmol, 1,0 eqv.), Cs₂CO₃ (198,66 mg, 0,609 mmol, 3 eqv.), dimetilformamida (2 mL) y terc-butil[(1-cloro-2-metilpropan-2-il)oxi]dimetilsilano (135,4 mg, 0,609 mmol, 3,0 eqv.) se agitó durante 48 h a 50 °C. La reacción se neutralizó con agua (5 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (2x5 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (30:1) para obtener 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 79%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 566 [M+H]⁺.

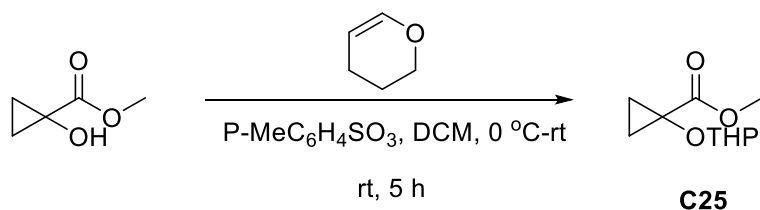
Síntesis del compuesto 354



Una mezcla de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60,0 mg, 0,106 mmol, 1,0 eqv.), DCM (1 mL) y trifluoroacetaldehído (1 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 3, gradiente 2) para obtener la sal de ácido trifluoroacético de la N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (37,1 mg, 75%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 466 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,41 (s, 1H), 9,46 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 9,03 (s, 2H), 8,82 (s, 1H), 8,16 - 8,09 (m, 1H), 8,04 (d, $J = 80$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,66-3,57 (m, 4H), 3,37-3,36 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 1,23 (s, 6H).

Ejemplo 50: Síntesis del compuesto 358

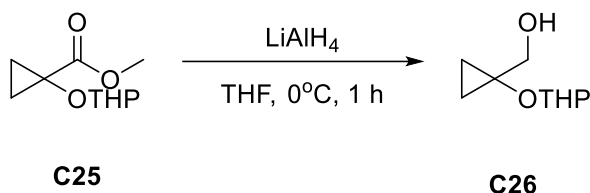
Síntesis del intermedio C25



Se combinaron a 0 °C el 1-hidroxiciclopropano-1-carboxilato de metilo (2,0 g, 17,224 mmol, 1,0 eqv.), DCM (30 mL), PPTS (1,3 g, 5,167 mmol, 0,3 eqv.) y dihidropirano (2,1 g, 25,836 mmol, 1,5 eqv.). La mezcla resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente, después se neutralizó con agua (100 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con CH_2Cl_2 (2x100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na_2SO_4 , y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (5:1) para obtener 1-(oxan-2-iloxi)ciclopropano-1-carboxilato de metilo (2,5 g, 65%) como un sólido. **NMR de ^1H** (300

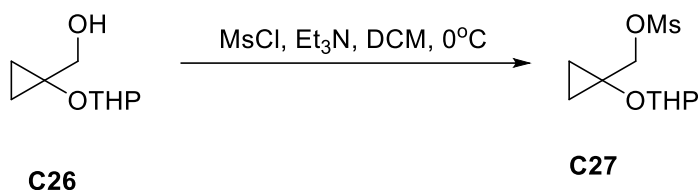
MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,83-4,81 (m, 1H), 3,79-3,71 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,52-3,36 (m, 1H), 1,84-1,62 (m, 2H), 1,61-1,32 (m, 5H), 1,27-1,08 (m, 3H).

Síntesis del intermedio C26



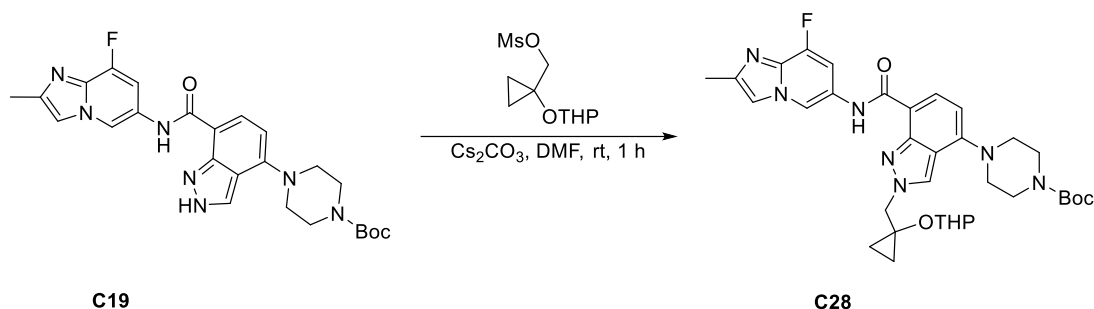
Se combinaron a 0°C el 1-(oxan-2-iloxi)ciclopropano-1-carboxilato de metilo (400,0 mg, 1,998 mmol, 1,0 eqv.), tetrahydrofurano (10 mL) y LiAlH₄ (113,7 mg, 2,997 mmol, 1,5 eqv.). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, se neutralizó con agua (100 mL) a 0°C y se extrajo con acetato de etilo (2x100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, y se filtraron. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un sólido.

Síntesis del intermedio C27



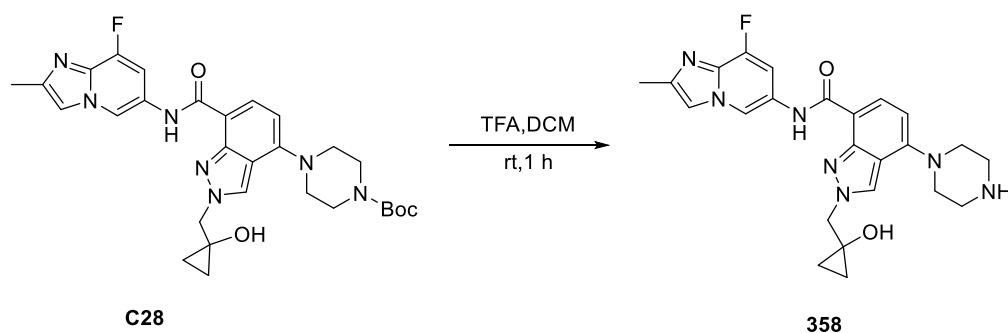
Se combinaron a 0°C [1-(oxan-2-iloxi)ciclopropil]metanol (300 mg, 1,742 mmol, 1,0 eqv.), DCM (6 mL), trietilamina (352,5 mg, 3,484 mmol, 2,0 eqv.) y cloruro de metanosulfonilo (399,0 mg, 3,484 mmol, 2,0 eqv.). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0°C, luego se neutralizó con agua (50 mL) a 0°C y se extrajo con CH₂Cl₂ (2x50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido.

Síntesis del intermedio C28



Una mezcla de 4-[7-((8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2H-indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100,0 mg, 0,203 mmol, 1,0 eqv.), Cs₂CO₃ (198,6 mg, 0,609 mmol, 3,0 eqv.), dimetilformamida (2 mL), y metanosulfonato de [1-(oxan-2-iloxi)ciclopropilo] (152,1 mg, 0,609 mmol, 3,0 eqv.) se agitó durante la noche a 50 °C. La mezcla de reacción se neutralizó con agua (10 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (2x10 mL). La capa orgánica se combinó, se secó con Na₂SO₄, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (30:1) para obtener 4-[7-((8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-[[1-(oxan-2-iloxi)ciclopropil] metil}indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 70%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 648 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 358

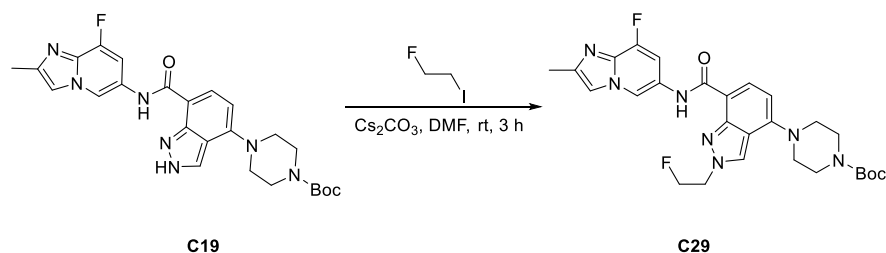


Una mezcla de 4-[7-((8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-[(1-hidrociclopropil)metil]indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100,0 mg, 0,177 mmol, 1,0 eqv.), DCM (1 mL) y trifluoroacetaldehído (1 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 3, gradiente 2) para obtener la sal de ácido trifluoroacético de N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-[(1-hidrociclopropil)metil]-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (29,4 mg, 35%) como un

sólido. **LCMS** (ES, m/z): 464 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,42 (s, 1H), 9,46 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 9,01 (s, 2H), 8,88 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,62 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 3,373,36 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,00-0,83 (m, 2H), 0,83-0,74 (m, 2H).

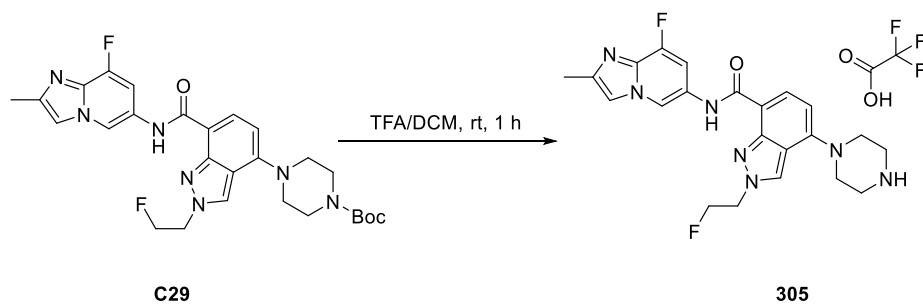
Ejemplo 51: Síntesis del compuesto 305

Síntesis del intermedio C29



A una mezcla agitada de 4-[7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2H-indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100,0 mg, 0,20 mmol, 1 eqv.) y 1-fluoro-2-yodo-etano,(52,8 mg, 0,30 mmol, 1,5 eqv.) en DMF (1 mL) se añadió Cs_2CO_3 (198,0 mg, 0,60 mmol, 3,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, después se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1x5 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener 4-[7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-(2-fluoroetil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (41 mg, 38%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 540 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 305

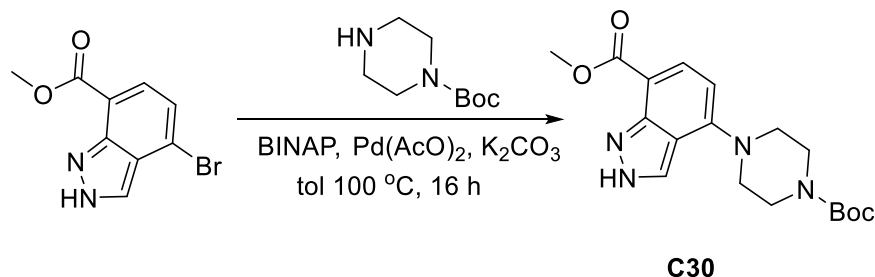


A una mezcla agitada de 4-[7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-(2-fluoroetil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (41,0 mg, 0,07 mmol, 1 eqv.) en

DCM (0,4 mL) se añadió TFA (0,4 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 3, Gradiente 6) para obtener N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-(2-fluoroetil)-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida de ácido trifluoroacético (24,3 mg, 49%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 440 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,19 (s, 1H), 9,43 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,95 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,16 (t, *J* = 4,6 Hz, 1H), 5,01 (t, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,96 (t, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,84 (t, *J* = 4,7 Hz, 1H), 3,61 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 3,37 (s, 4H), 2,42 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H).

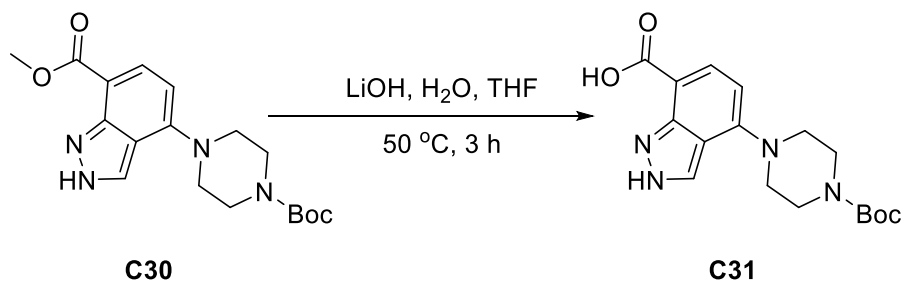
Ejemplo 52: Síntesis del compuesto 302

Síntesis del intermedio C30



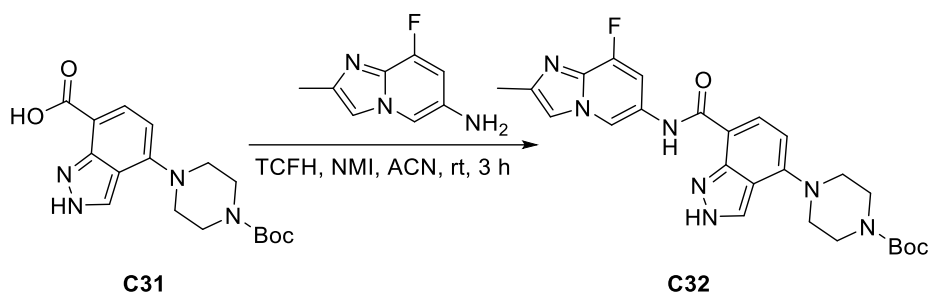
A una mezcla agitada de 4-bromo-2H-indazol-7-carboxilato de metilo (10 g, 39,2 mmol, 1,0 eqv.) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (10,9 g, 58,8 mmol, 1,5 eqv.) en tolueno (100 mL) se añadió K₂CO₃ (16,2 g, 117,6 mmol, 3 eqv.), BINAP (4,8 g, 7,8 mmol, 0,2 eqv.) y Pd(AcO)₂ (0,8 g, 3,9 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a 100°C bajo atmósfera de nitrógeno y luego se neutralizó a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1x100 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener 4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2H-indazol-7-carboxilato de metilo (10,4 g, 74%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 361 [M+H]⁺.

Síntesis del intermedio C31



Una solución de 4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2H-indazol-7-carboxilato de metilo (10,4 g, 28,8 mmol, 1 eqv.) en THF (100 mL) se trató con LiOH.H₂O (2,7 g, 115,4 mmol, 4 eqv.) en agua (100 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 50 °C bajo atmósfera de nitrógeno y luego se neutralizó a 0 °C. La mezcla resultante se acidificó a pH 4 con HCl (1 M) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1x100 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (15:1) para obtener ácido 4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2H-indazol-7-carboxílico (9,6 g, 96%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 347 [M+H]⁺.

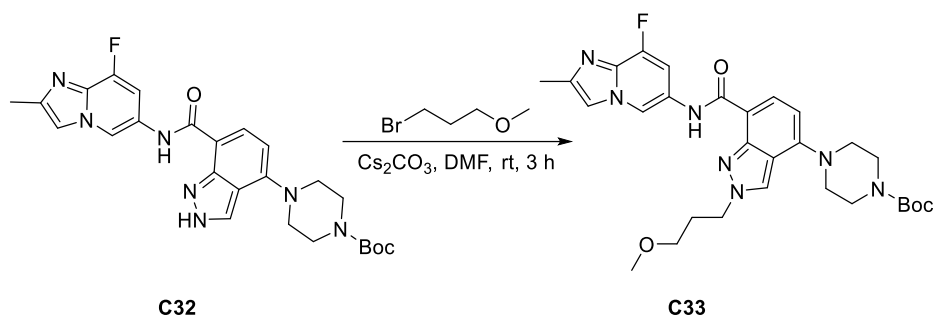
Síntesis del intermedio C32



A una mezcla agitada de ácido 4-[4-(terc-butoxicarbonilo)piperazin-1-il]-2H-indazol-7-carboxílico (9,6 g, 27,7 mmol, 1,0 eqv.), 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (5,0 g, 30,4 mmol, 1,1 eqv.), y NMI (9,1 g, 110,8 mmol, 4 eqv.) en acetonitrilo (100 mL) se añadió TCFH (9,3 g, 33,2 mmol, 1,2 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, después se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1x100 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:4) para

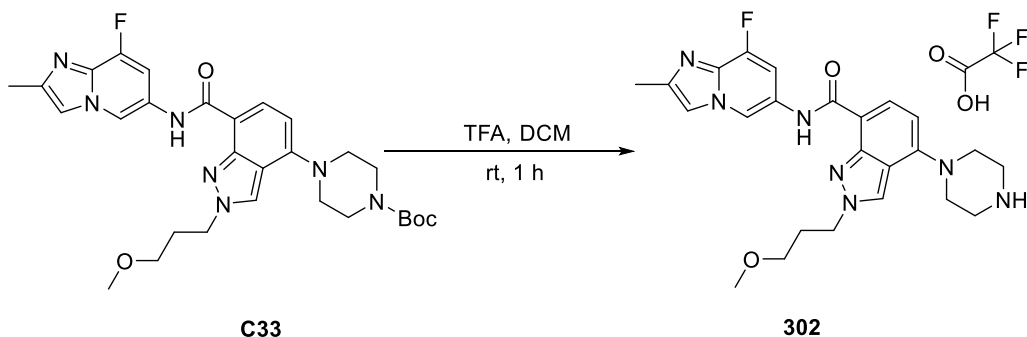
obtener 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2H-indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (10,6 g, 77%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 494 [M+H]⁺.

Síntesis del intermedio C33



A una mezcla agitada de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2H-indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,12 mmol, 1 eqv.) y 1-bromo-3-metoxipropano (27,9 mg, 0,18 mmol, 1,5 eqv.) en DMF (0,6 mL) se añadió Cs₂CO₃ (118,8 mg, 0,37 mmol, 3 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, después se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 5 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(3-metoxipropil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (34 mg, 49%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 566 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 302



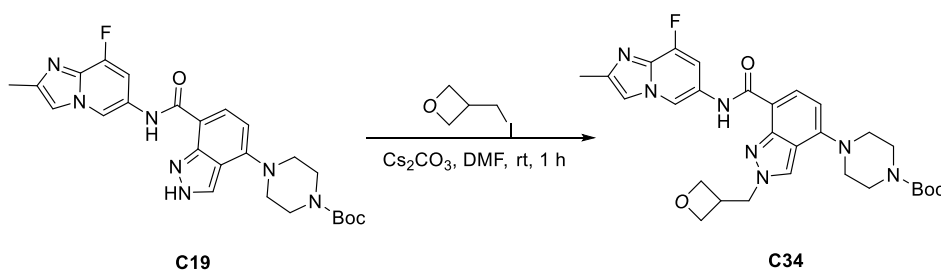
A una mezcla agitada de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(3-metoxipropil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (34 mg, 0,06 mmol, 1 eqv.)

en DCM (0,4 mL) se añadió TFA (0,4 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 3, Gradiente 7) para obtener la sal de ácido trifluoroacético de N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-(3-metoxipropil)-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (14,1 mg, 50%) como un sólido.

LCMS (ES, m/z): 466 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,19 (s, 1H), 9,39 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,96-8,93 (m, 3H), 8,09 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,63 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,59-3,57 (m, 4H), 3,42 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,36-3,34 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,30 (q, J = 6,5 Hz, 2H).

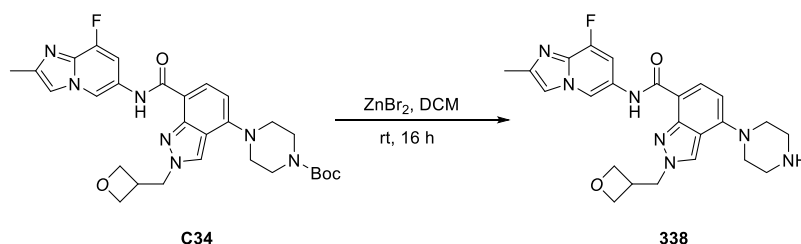
Ejemplo 53: Síntesis del compuesto 338

Síntesis del intermedio C34



A una solución agitada de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2H-indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 0,223 mmol, 1,0 eqv.) y 3-(iodometil)oxetano (66,20 mg, 0,335 mmol, 1,5 eqv.) en DMF (2,2 mL) se añadió Cs_2CO_3 (217,8 mg, 0,669 mmol, 3,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, luego se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x10 mL). La capa orgánica se combinó, se lavó con agua (3x10 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se filtró. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EA (100%) para obtener 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(oxetan-3-ilmetil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (65 mg, 52%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 423,2 $[M+H]^+$.

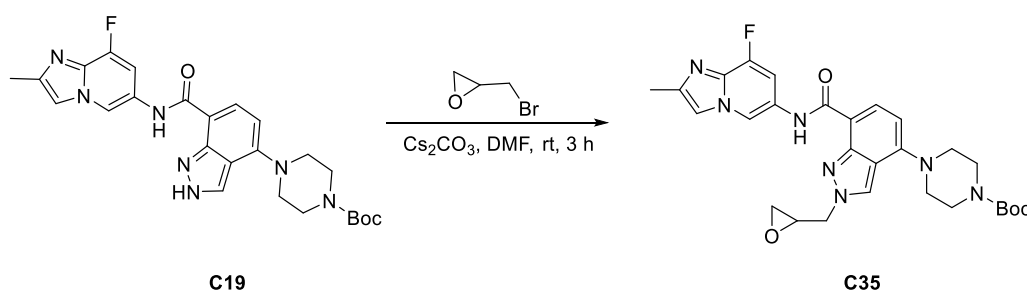
Síntesis del compuesto 338



A una solución agitada de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(oxetan-3-ilmetil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 0,035 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (0,5 mL) se añadió ZnBr₂ (79,91 mg, 0,350 mmol, 10 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (2 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2x2 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 2, Gradiente 2) para obtener N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-(oxetan-3-ilmetil)-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (5,6 mg, 34%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 403,2 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,02 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,14 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,95-4,82 (m, 4H), 4,71 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,82-3,72 (m, 1H), 3,42 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 3,07 (m, 4H), 2,42 (s, 3H)).

Ejemplo 54: Síntesis del compuesto 317

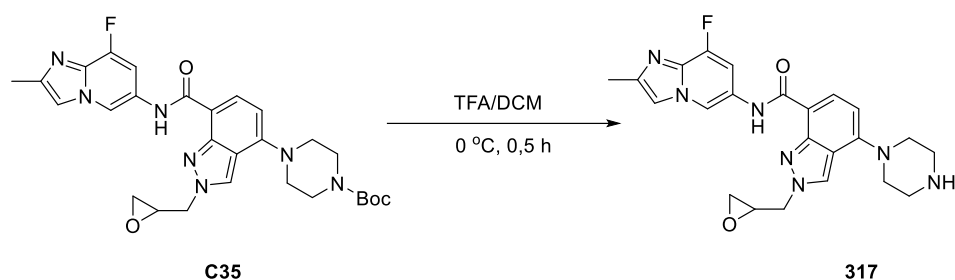
Síntesis del intermedio C35



A una mezcla agitada de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2H-indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100,0 mg, 0,20 mmol, 1,0 eqv.) y epibromohidrina (41,6 mg, 0,30 mmol, 1,5 eqv.) en DMF (1 mL) se añadió Cs₂CO₃ (198,0 mg, 0,60 mmol, 3,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (2 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3

x 5 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1x5 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(oxiran-2-ilmetil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (55 mg, 49%) como un sólido. LCMS (ES, m/z): 550 [M+H]⁺.

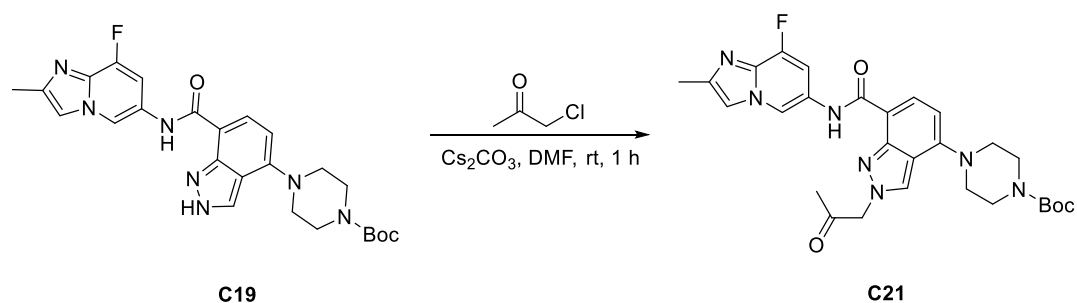
Síntesis del compuesto 317



Una solución de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(oxiran-2-ilmetil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (55 mg, 0,10 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (0,5 mL) se trató con TFA (0,1 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C y después se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 2, Gradiente 3) para obtener N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-(oxiran-2-ilmetil)-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (2 mg, 4%) como un sólido. LCMS (ES, m/z): 450 [M+H]⁺.

Ejemplo 55: Síntesis del compuesto 339

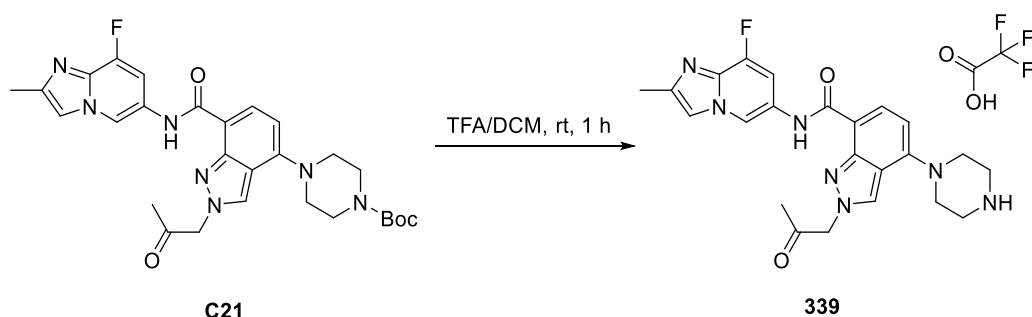
Síntesis del intermedio C21



A una mezcla agitada de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2H-indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (300,0 mg, 0,61 mmol, 1,0 eqv.) y 1-cloropropan-2-ona (67,4 mg, 0,73 mmol, 1,2 eqv.) en DMF (3 mL) se añadió Cs₂CO₃ (594,1

mg, 1,82 mmol, 3,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 6 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1x5 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:3) para obtener 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-(2-oxopropil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (135 mg, 40%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 550 [M+H]⁺.

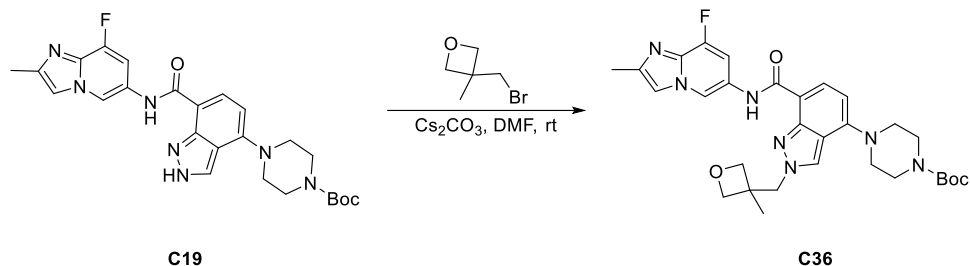
Síntesis del compuesto 339



Una mezcla de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-(2-oxopropil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,09 mmol, 1 eqv.) en DCM (0,5 mL) y TFA (0,5 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 3, Gradiente 3) para obtener la sal de ácido trifluoroacético de N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-(2-oxopropil)-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (21,8 mg, 44%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 450 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 11,42 (s, 1H), 9,48 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 11,5, 1,5 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,71 (dd, *J* = 6,7, 3,8 Hz, 4H), 3,52 (dd, *J* = 6,7, 3,7 Hz, 4H), 2,63-2,49 (m, 3H), 2,36 (s, 3H).

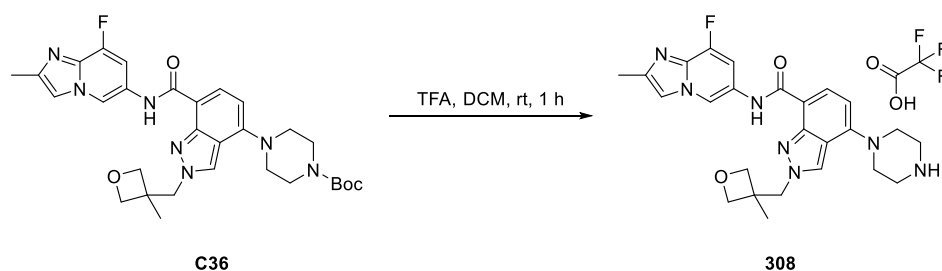
Ejemplo 56: Síntesis del compuesto 308

Síntesis del intermedio C36



A una mezcla agitada de 4-[7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2H-indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,20 mmol, 1 eqv.) y 3-(bromometil)-3-metiloxetano (50,1 mg, 0,30 mmol, 1,5 eqv.) en DMF (1 mL) se añadió Cs_2CO_3 (198,0 mg, 0,60 mmol, 3 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (2 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 2 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1x2 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener 4-[7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-[(3-metiloxetan-3-il)metil] indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (42 mg, 36%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 578 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto 308

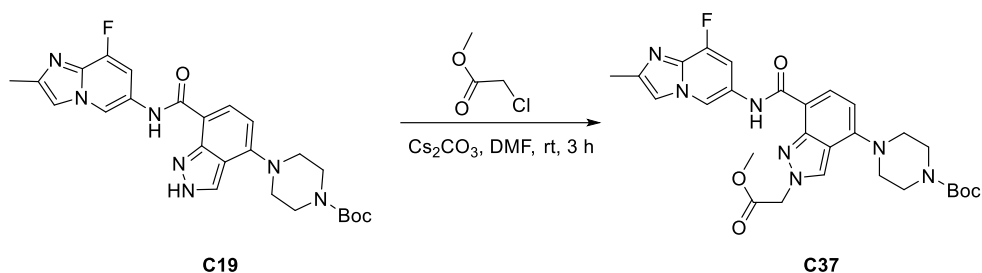


A una mezcla agitada de 4-[7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-[(3-metiloxetan-3-il)metil]indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (42 mg, 0,07 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (0,4 mL) se añadió TFA (0,4 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 3, gradiente 8) para obtener la sal de ácido trifluoroacético de la N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-[(3-metiloxetan-3-il)metil]-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (20,1 mg, 48%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,87

(s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,20 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 9,16 (s, 2H), 8,20 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,76 (dd, $J = 12,3, 5,4$ Hz, 2H), 4,56 (dd, $J = 12,3, 7,5$ Hz, 2H), 3,67 (t, $J = 5,5$ Hz, 4H), 3,52 (s, 2H), 3,39 (s, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

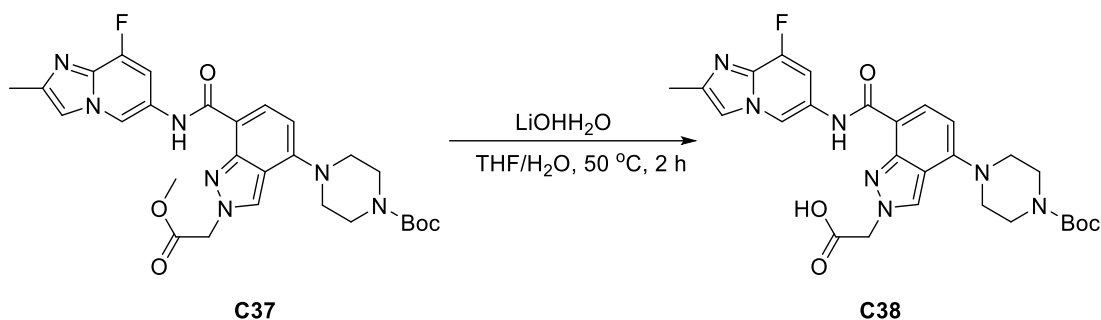
Ejemplo 57: Síntesis del compuesto 331

Síntesis del intermedio C37



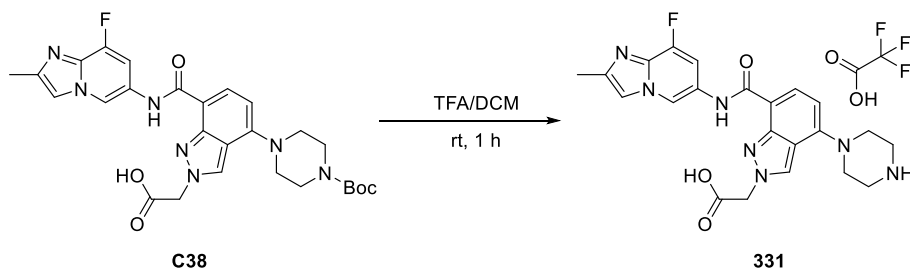
A una mezcla agitada de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2H-indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (120,0 mg, 0,24 mmol, 1,0 eqv.) y cloroacetato de metilo (39,5 mg, 0,36 mmol, 1,5 eqv.) en DMF (1,2 mL) se añadió Cs_2CO_3 (237,6 mg, 0,73 mmol, 3,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (3 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 2 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1x2 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(2-metoxi-2-oxoetil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (48 mg, 35%) como un sólido. LCMS (ES, m/z): 566 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del intermedio C38



Una solución de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(2-metoxi-2-oxoetil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (48,0 mg, 0,08 mmol, 1,0 eqv.) en tetrahidrofurano (0,5 mL) se trató con LiOH.H₂O (10,1 mg, 0,42 mmol, 5,0 eqv.) en agua (0,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 50 °C bajo atmósfera de nitrógeno, después se neutralizó a 0 °C, se acidificó a pH 4 con HCl (1 M) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1x5 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener ácido {4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-2-il}acético (34 mg, 73%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 552 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 331

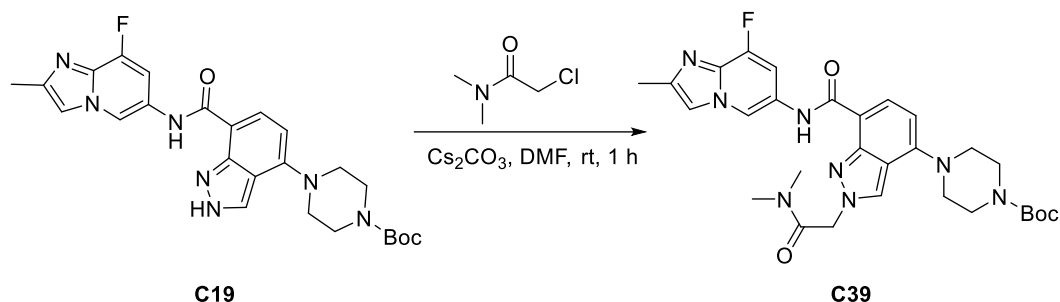


Una solución de ácido {4-[4-(terc-butoxicarbonilo)piperazin-1-il]-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-2-il}acético (34 mg, 0,06 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (0,4 mL) se trató con TFA (0,4 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 3, Gradiente 9) para obtener la sal trifluoroacética del ácido [7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-4-(piperazin-1-il)indazol-2-il]acético (2,5 mg, 7%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 452

$[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,17 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,89 (s, 2H), 8,15-8,01 (m, 2H), 7,66 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,60 (d, $J = 5,7$ Hz, 4H), 3,37 (s, 4H), 2,40 (s, 3H).

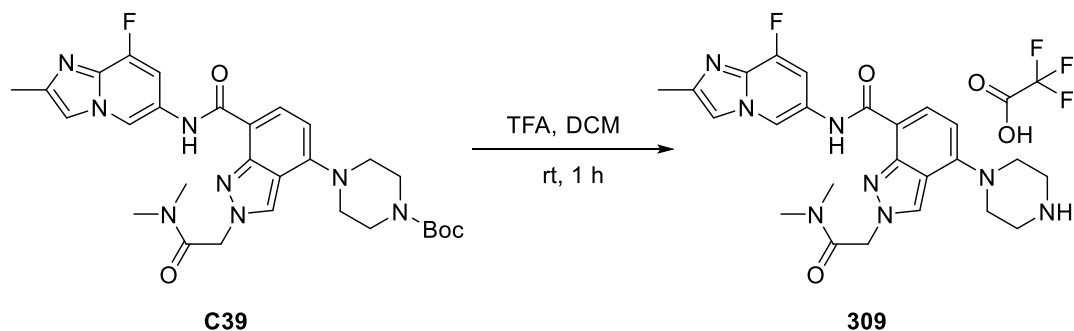
Ejemplo 58: Síntesis del compuesto 309

Síntesis del intermedio C39



A una mezcla agitada de 4-[7-((8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2H-indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100,0 mg, 0,20 mmol, 1,0 eqv.) y 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (36,9 mg, 0,30 mmol, 1,5 eqv.) en DMF (1 mL) se añadió Cs_2CO_3 (198,0 mg, 0,60 mmol, 3,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (3 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 5 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener 4-{2-[(dimetilcarbamoil)metil]-7-((8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (45 mg, 38%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 579 $[M+H]^+$.

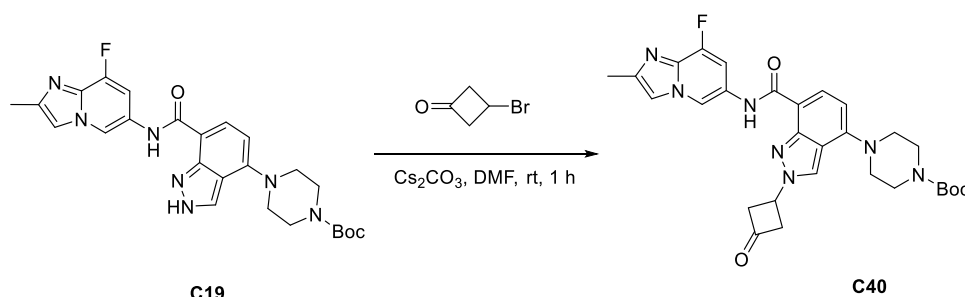
Síntesis del compuesto 309



A una solución agitada de 4-{2-[(dimetilcarbamoil)metil]-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (47 mg, 0,081 mmol, 1 eqv.) en DCM (0,4 mL) se añadió TFA (0,4 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 3, gradiente 10) para obtener la sal de ácido trifluoroacético de 2-[(dimetilcarbamoil)metil]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (24,1 mg, 62%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 479 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,26 (s, 1H), 9,51 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 9,14 (s, 2H), 8,86 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,62 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 3,36 (s, 4H), 3,18 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

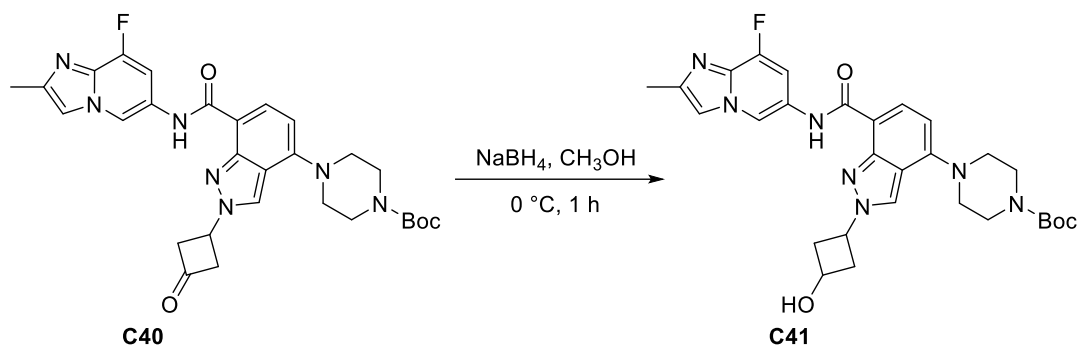
Ejemplo 59: Síntesis del compuesto 355

Síntesis del intermedio C40



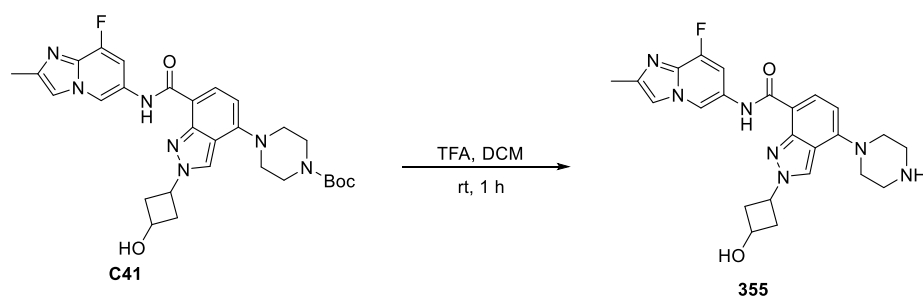
Una mezcla de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2H-indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (150,0 mg, 0,304 mmol, 1,0 eqv.), dimetilformamida (3 mL), caesio metanoperoxoato (297,9 mg, 0,912 mmol, 3,0 eqv.) y 3-bromociclobutano-1-ona (58,8 mg, 0,395 mmol, 1,3 eqv.) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na_2SO_4 , y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 / MeOH (40:1) para obtener 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-(3-oxociclobutílico)indazol-4-il] piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 37%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 562 $[M+H]^+$.

Síntesis del intermedio C41



Una mezcla de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(3-oxociclobutil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (50,0 mg, 0,089 mmol, 1,0 eqv.), metanol (1 mL) y NaBH₄ (6,7 mg, 0,178 mmol, 2,0 eqv.) se agitó durante 1 h a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se neutralizó con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x5 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (30:1) para obtener 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(3-hidroxiciclobutil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (45 mg, 81%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 564 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 355

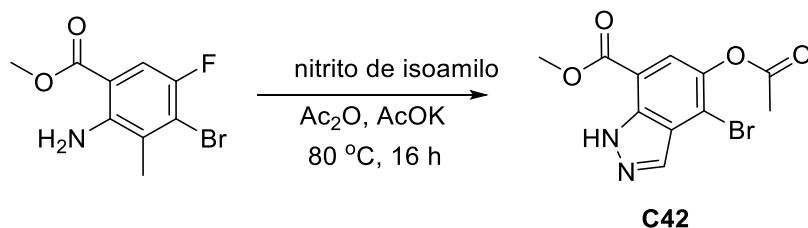


Se agitó una mezcla de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(3-hidroxiciclobutil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (40,0 mg, 0,071 mmol, 1,0 eqv.), DCM (1 mL) y trifluoroacetaldehído (4 mL) durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 4, Gradiente 1) para obtener N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-(3-hidroxiciclobutil)-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (5 mg, 15,00%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 463 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,27 (s, 1H), 9,28 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,1

Hz, 1H), 7,95-7,88 (m, 1H), 7,27 (dd, $J = 12,3, 1,7$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,53 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,87 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,14 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,37-3,36 (m, 4H), 2,92-2,90 (m, 6H), 2,72-2,59 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).

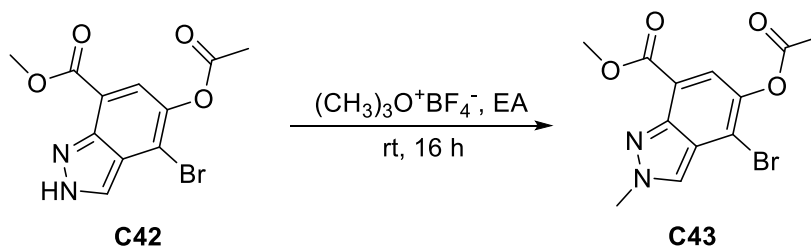
Ejemplo 60: Síntesis del compuesto 311

Síntesis del intermedio C42



Una mezcla de 2-amino-4-bromo-5-fluoro-3-metilbenzoato de metilo (1,2 g, 4,579 mmol, 1,0 eqv.) y Ac_2O (0,6 g, 5,953 mmol, 1,3 eqv.) se agitó durante 1 h a 25 °C. A la mezcla de reacción se añadió acetato de potasio (0,13 g, 1,374 mmol, 0,3 eqv.) y nitrito de isoamilo (1,1 g, 10,074 mmol, 2,2 eqv.). La mezcla resultante se agitó durante 2 h más a 80 °C, luego se neutralizó con agua (100 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2x100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na_2SO_4 , y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener el 5-(acetiloxi)-4-bromo-1H-indazol-7-carboxilato de metilo (800 g, 50%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 313 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

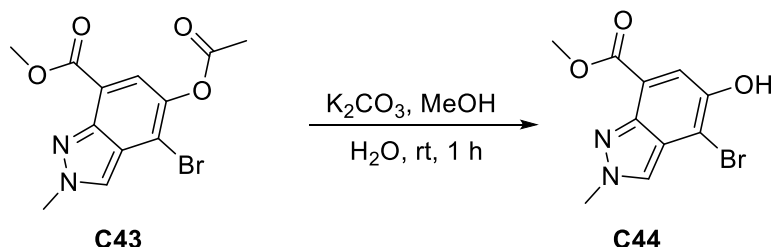
Síntesis del intermedio C43



Una mezcla de 5-(acetiloxi)-4-bromo-2H-indazol-7-carboxilato de metilo (0,8 g, 2,555 mmol, 1,0 eqv.), acetato de etilo (15 mL) y $(\text{CH}_3)_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ (1,5 g, 10,220 mmol, 4,0 eqv.) se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x50 mL). La capa orgánica se combinó, se secó con Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante

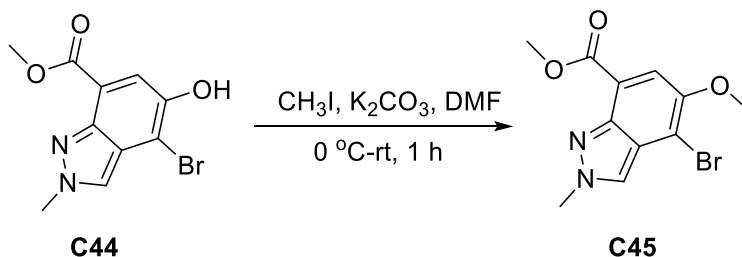
cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener el 5-(acetiloxi)-4-bromo-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (780 mg, 84%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 327 $[M+H]^+$.

Síntesis del intermedio C44



Una mezcla de 5-(acetiloxi)-4-bromo-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (0,8 g, 2,445 mmol, 1,0 eqv.), metanol (10 mL), agua (5 mL) y K_2CO_3 (1,0 g, 7,335 mmol, 3,0 eqv.) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na_2SO_4 , y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener el 4-bromo-5-hidroxi-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (410 mg, 53%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 285 $[M+H]^+$.

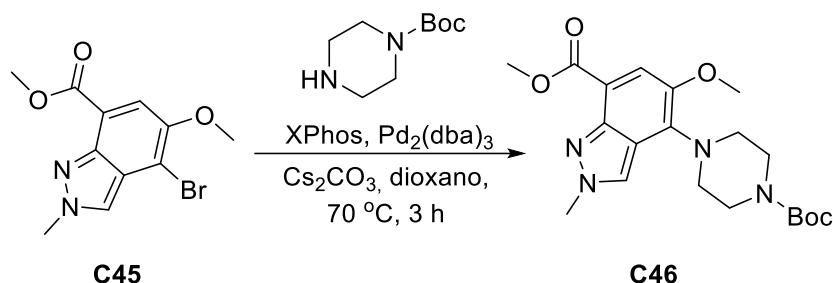
Síntesis del intermedio C45



Una mezcla de 4-bromo-5-hidroxi-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (0,8 g, 2,806 mmol, 1,0 eqv.), K_2CO_3 (0,8 g, 5,612 mmol, 2,0 eqv.), DMF (15 mL) y yoduro de metilo (0,8 g, 5,612 mmol, 2,0 eqv.) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na_2SO_4 , y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener el 4-bromo-5-metoxi-2-

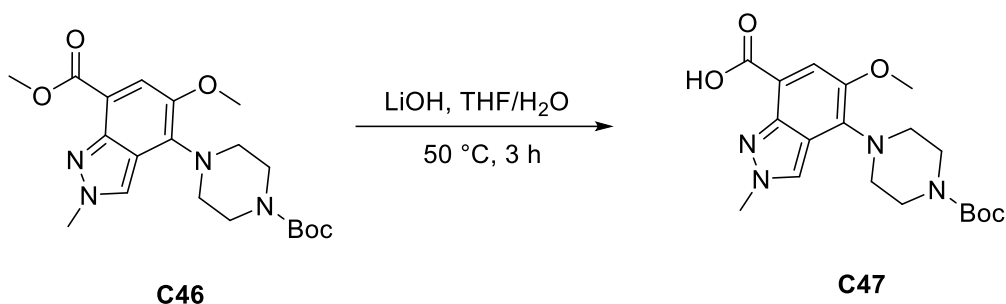
metilindazol-7-carboxilato de metilo (750 mg, 79%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 299 $[M+H]^+$.

Síntesis del intermedio C46



Una mezcla de 4-bromo-5-metoxi-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (0,7 g, 2,340 mmol, 1,0 eqv.), Cs_2CO_3 (1,5 g, 4,680 mmol, 2,0 eqv.), piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,8 g, 4,680 mmol, 2,0 eqv.), XPhos (0,2 g, 0,468 mmol, 0,2 eqv.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,2 g, 0,234 mmol, 0,1 eqv.), y dioxano (10 mL) se agitó durante 3 h a 70 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener 4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-5-metoxi-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (0,9 g, 86%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 405 $[M+H]^+$.

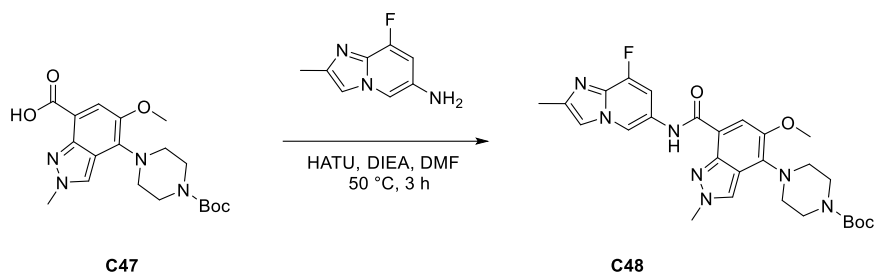
Síntesis del intermedio C47



Una mezcla de 4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-5-metoxi-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (0,9 g, 2,225 mmol, 1,0 eqv.), THF (10 mL), agua (5 mL) y LiOH (0,5 g, 22,250 mmol, 10,0 eqv.) se agitó durante 3 h a 50 °C. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 mL), se acidificó a pH 5 con HCl (ac.) y se extrajo con acetato de etilo (2x100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na_2SO_4 , y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el ácido 4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-5-

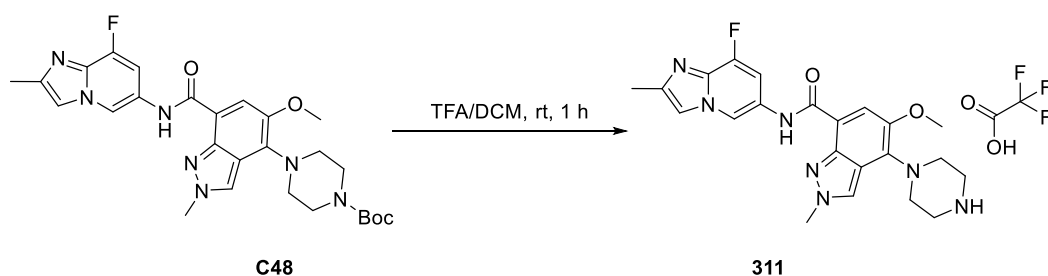
metoxi-2-metilindazol-7-carboxílico (0,63 g, 73%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 391 [M+H]⁺.

Síntesis del intermedio C48



Una mezcla de ácido 4-[4-(terc-butoxicarbonilo)piperazin-1-il]-5-metoxi-2-metilindazol-7-carboxílico (250,0 mg, 0,640 mmol, 1,0 eqv.), 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (137,4 mg, 0,832 mmol, 1,3 eqv.), HATU (486,9 mg, 1,280 mmol, 2,0 eqv.), DIEA (248,2 mg, 1,920 mmol, 3,0 eqv.) y DMF (6 mL) se agitó durante 3 h a 50 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-5-metoxi-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 92%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 538 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 311

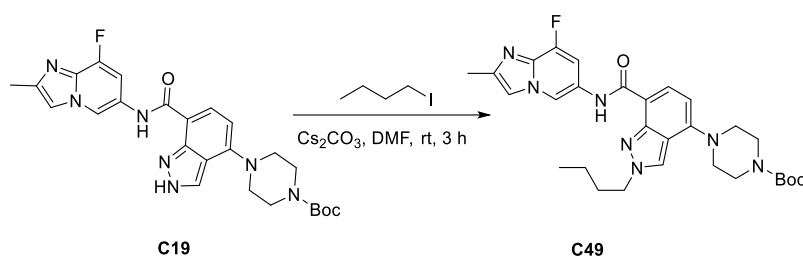


Una mezcla de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-5-metoxi-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (90,0 mg, 0,167 mmol, 1,0 eqv.), DCM (1 mL) y TFA (1 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC

preparativa (Condición 3, Gradiente 2) para obtener la sal de ácido trifluoroacético de N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-5-metoxi-2-metil-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (32 mg, 42%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 526 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,24 (m, 1H), 9,44 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 9,18 (s, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 4,33 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,63 (t, *J* = 5,0 Hz, 4H), 3,28-3,27 (m, 4H), 2,49 (s, 3H).

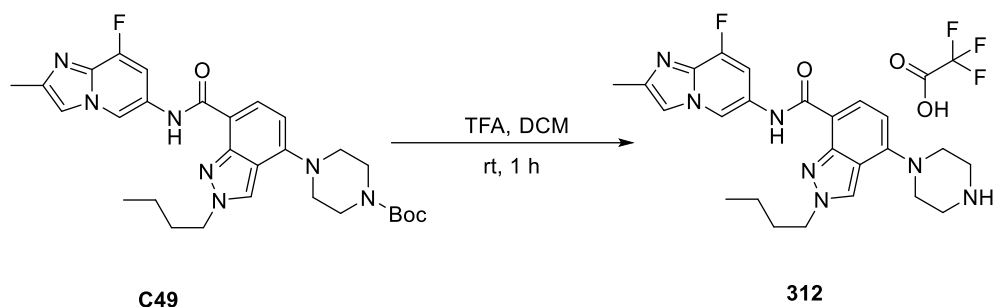
Ejemplo 61: Síntesis del compuesto 312

Síntesis del intermedio C49



A una mezcla agitada de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2H-indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,20 mmol, 1 eqv.) y yoduro de butilo (55,9 mg, 0,30 mmol, 1,5 eqv.) en DMF (1 mL) se añadió Cs₂CO₃ (198,0 mg, 0,60 mmol, 3 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (3 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1x5 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener 4-[2-butil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (42 mg, 38%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 550 [M+H]⁺.

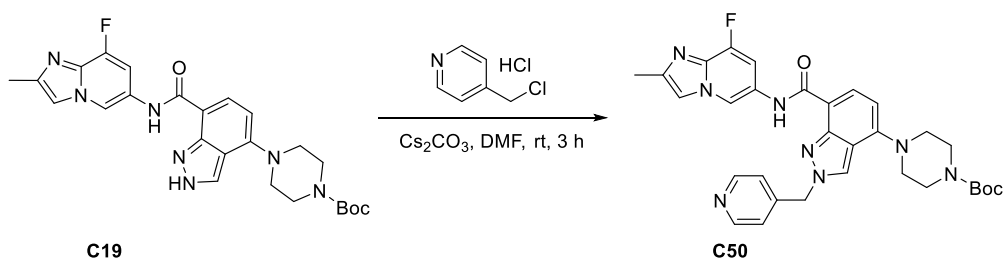
Síntesis del compuesto 312



A una solución agitada de 4-[2-butil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (42 mg, 0,07 mmol, 1 eqv.) en DCM (0,4 mL) se añadió TFA (0,4 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 3, Gradiente 11) para obtener la sal de ácido trifluoroacético de 2-butil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (23,6 mg, 56%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 450 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,25 (s, 1H), 9,45 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 9,05 (s, 2H), 8,96 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,59 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,61 (s, 4H), 3,36 (s, 4H), 2,46-2,41 (m, 3H), 2,03 (p, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,35 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 0,97 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

Ejemplo 62: Síntesis del compuesto 313

Síntesis del intermedio C50

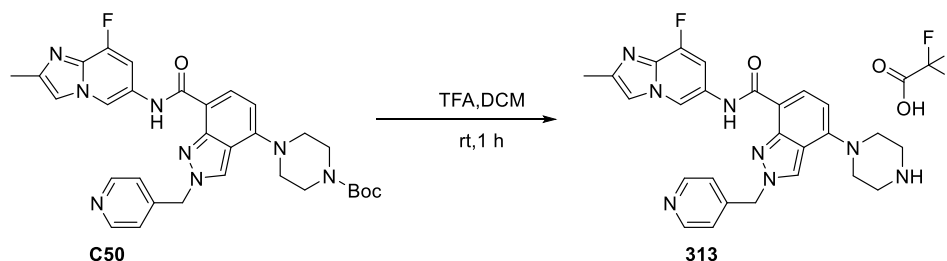


Una mezcla de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2H-indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (90,0 mg, 0,182 mmol, 10 eqv.), Cs_2CO_3 (178,8 mg, 0,546 mmol, 3,0 eqv.), 4-(clorometil)piridina (25,5 mg, 0,200 mmol, 1,1 eqv.), y DMF (2 mL) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na_2SO_4 , y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 / MeOH

(20:1) para obtener 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(piridin-4-ilmetil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 51%) como un sólido.

LCMS (ES, m/z): 585 $[M+H]^+$.

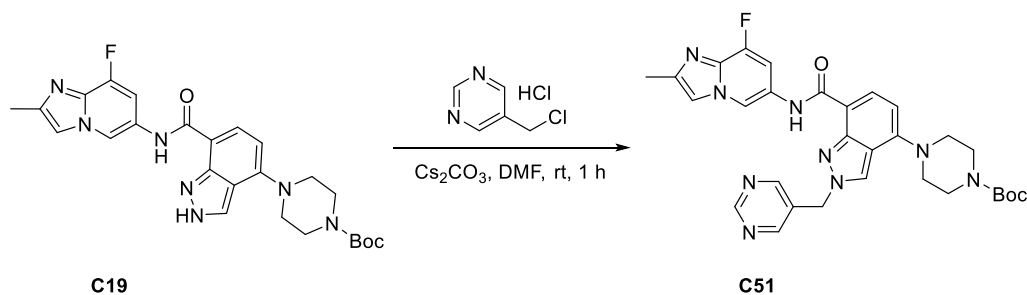
Síntesis del compuesto 313



Una mezcla de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(piridin-4-ilmetil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (70,0 mg, 0,120 mmol, 1,0 eqv.), DCM (1 mL) y TFA (1 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 3, Gradiente 2) para obtener la sal de ácido trifluoroacético de N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-(piperazin-1-il)-2-(piridin-4-ilmetil)indazol-7-carboxamida (22 mg, 36%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 485 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,19 (s, 1H), 9,48 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,11 (s, 2H), 8,73-8,65 (m, 2H), 8,20-8,13 (m, 1H), 8,07 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 11,9, 1,6$ Hz, 1H), 7,56-7,48 (m, 2H), 6,66 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,98 (s, 2H), 3,68-3,59 (m, 4H), 3,36-3,35 (m, 4H), 2,45 (s, 3H).

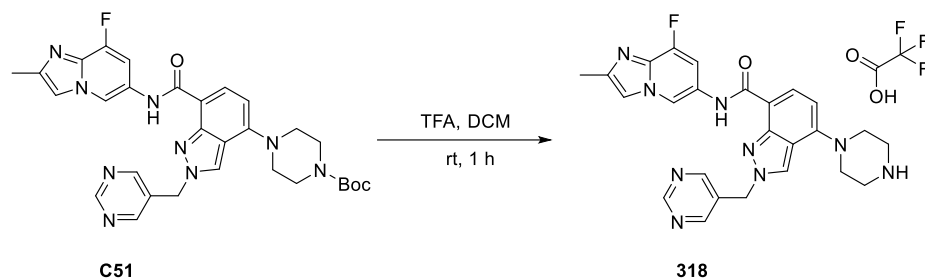
Ejemplo 63: Síntesis del compuesto 318

Síntesis del intermedio C51



Una mezcla de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil) -2H-indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (90,0 mg, 0,182 mmol, 1,0 eqv.), Cs₂CO₃ (178,8 mg, 0,546 mmol, 3,0 eqv.), DMF (2 mL) y 5-(clorometil)pirimidina (28,1 mg, 0,218 mmol, 1,2 eqv.) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (30:1) para obtener 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(pirimidin-5-ilmetil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 44%) como un aceite. **LCMS** (ES, *m/z*): 586 [M+H]⁺.

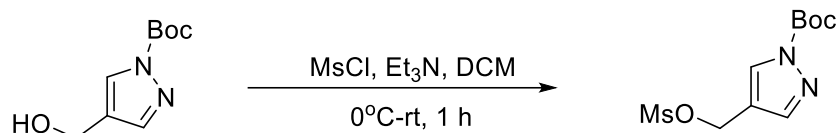
Síntesis del compuesto 318



Una mezcla de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(pirimidin-5-ilmetil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (80,0 mg, 0,137 mmol, 1,0 eqv.), DCM (1 mL) y TFA (1 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 3, gradiente 2) para obtener la sal de ácido trifluoroacético de la N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-(piperazin-1-il)-2-(pirimidin-5-ilmetil)indazol-7-carboxamida (17,2 mg, 25%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 486 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,08 (s, 1H), 9,42 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,10 (d, *J* = 20,0 Hz, 3H), 8,91 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 8,12-8,00 (m, 2H), 7,58 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,89 (s, 2H), 3,62-3,61 (m, 4H), 3,36-3,35 (m, 4H), 2,42 (s, 3H).

Ejemplo 64: Síntesis del compuesto 341

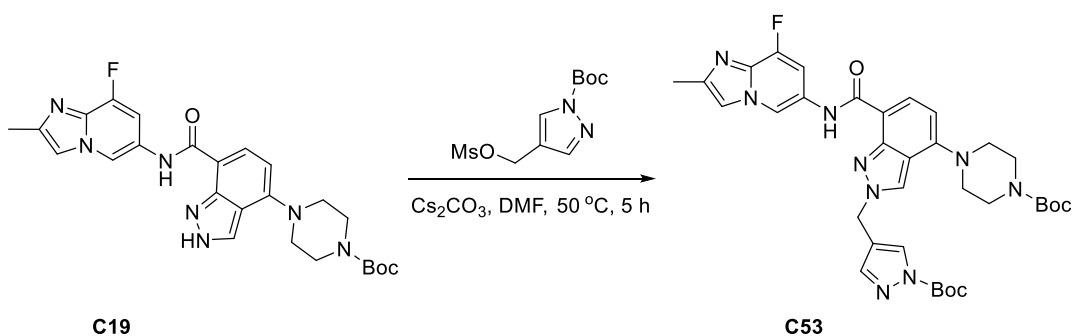
Síntesis del intermedio C52



C52

Se combinaron a 0 °C el 4-(hidroximetil)pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 2,018 mmol, 1,0 eqv.), DCM (8 mL), trietilamina (408,40 mg, 4,036 mmol, 2 eqv.) y cloruro de metanosulfonilo (300,48 mg, 2,623 mmol, 1,3 eqv.). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, después se neutralizó con agua (50 mL) a 0 °C y se extrajo con DCM (2x50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido.

Síntesis del intermedio C53

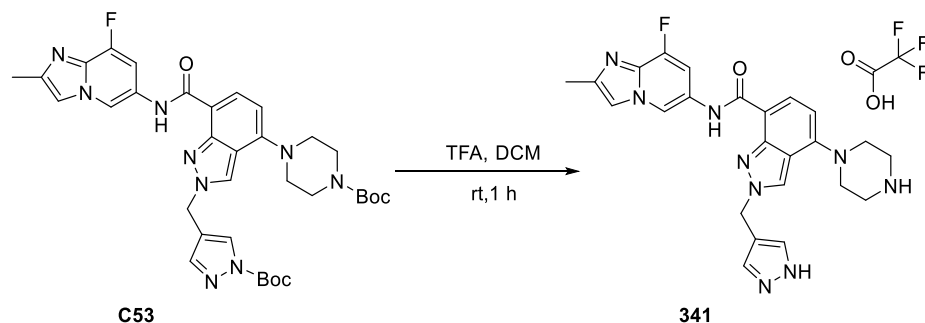


C19

C53

Una mezcla de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2H-indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (65,0 mg, 0,132 mmol, 1,0 eqv.), metanoperoxoato de cesio (129,1 mg, 0,396 mmol, 3,0 eqv.), dimetilformamida (2 mL) y 4-[(metanosulfonilo) metil]pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (54,5 mg, 0,198 mmol, 1,5 eqv.) se agitó durante 5 h a 50 °C. La mezcla de reacción se neutralizó a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (30:1) para obtener 4-(2-{[1-(terc-butoxicarbonil)pirazol-4-il]metil}-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (45 mg, 47%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 673 [M+H]⁺.

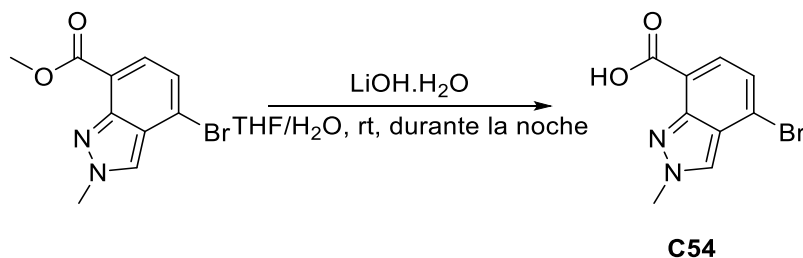
Síntesis del compuesto 341



Una mezcla de 4-(2-{[1-(terc-butoxicarbonil)pirazol-4-il]metil}-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoi)indazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (40,0mg, 0,059 mmol, 1,0 eqv.), DCM (1 mL) y trifluoroacetaldehído (1 mL, 10,202 mmol, 171,8 eqv.) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 3, Gradiente 2) para obtener la sal de ácido trifluoroacético de N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-(piperazin-1-il)-2-(1H-pirazol-4-ilmetil)indazol-7-carboxamida (18 mg, 64%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 473 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,25 (s, 1H), 9,40 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,92 (s, 2H), 8,09 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,61 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,60 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 3,36 (s, 4H), 2,43 (s, 3H).

Ejemplo 65: Síntesis del compuesto 326

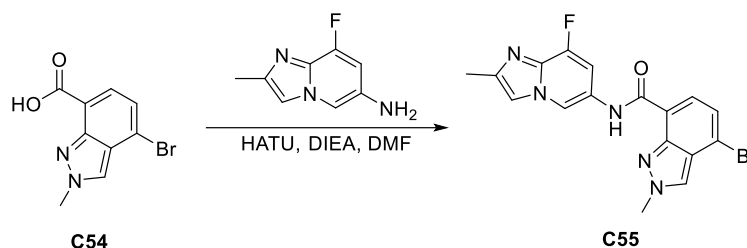
Síntesis del intermedio C54



A una mezcla agitada de 4-bromo-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (1,6 g, 5,946 mmol, 1 eqv.) en THF (1,5 mL) y agua (0,5 mL) se añadió hidrato de litio (0,50 g, 11,892 mmol, 2 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura

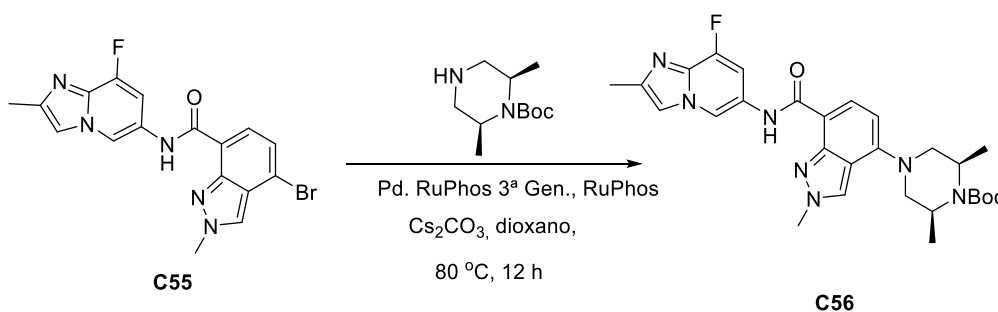
ambiente. La solución resultante se concentró a presión reducida y se acidificó a pH 6 con ácido cítrico para obtener un precipitado. El sólido precipitado se recogió por filtración y se secó bajo luz infrarroja para obtener el ácido 4-bromo-2-metilindazol-7-carboxílico (1,3 g, 86%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 255 $[M+H]^+$.

Síntesis del intermedio C55



A una mezcla agitada de ácido 4-bromo-2-metilindazol-7-carboxílico (500 mg, 1,960 mmol, 1 eqv.) y DIEA (760,06 mg, 5,880 mmol, 3 eqv.) en DMF (10 mL) se añadió HATU (968,96 mg, 2,548 mmol, 1,3 eqv.) y 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (420,91 mg, 2,548 mmol, 1,3 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtración se secó bajo luz infrarroja para obtener 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (600 mg, 76%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 402 $[M+H]^+$.

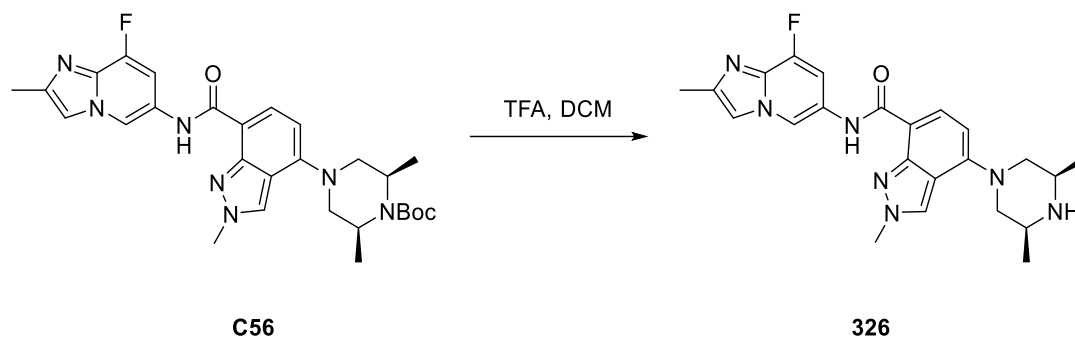
Síntesis del intermedio C56



A una mezcla agitada de 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (70 mg, 0,174 mmol, 1 eqv.) y (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (44,76 mg, 0,209 mmol, 1,2 eqv.) en 1,4-dioxano (1,4 mL) se añadió Cs_2CO_3 (170,11 mg, 0,522 mmol, 3,0 eqv.), RuPhos (8,12 mg, 0,017 mmol, 0,1 eqv.), y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (14,56 mg, 0,017 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 80 °C bajo

atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (20:1) para obtener el (2R,6S)-4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 56%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 536 [M+H]⁺.

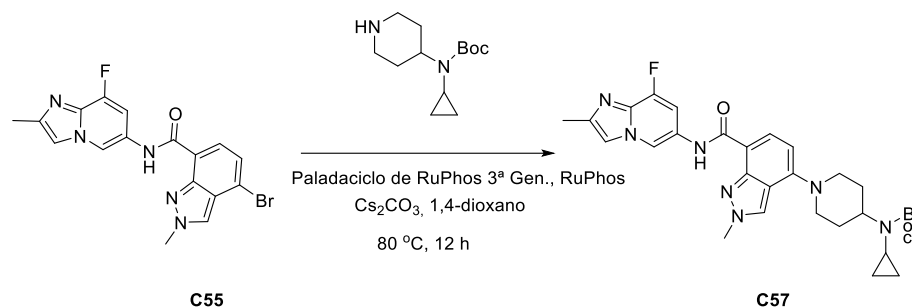
Síntesis del compuesto 326



A una solución agitada de terc-butil(2R,6S)-4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,131 mmol, 1 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió TFA (1 mL, 13,463 mmol, 103,02 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 5, Gradiente 1) para obtener 4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (11,1 mg, 20%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 436 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,08 (s, 1H), 9,21 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,79 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,49-2,44 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,07 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H).

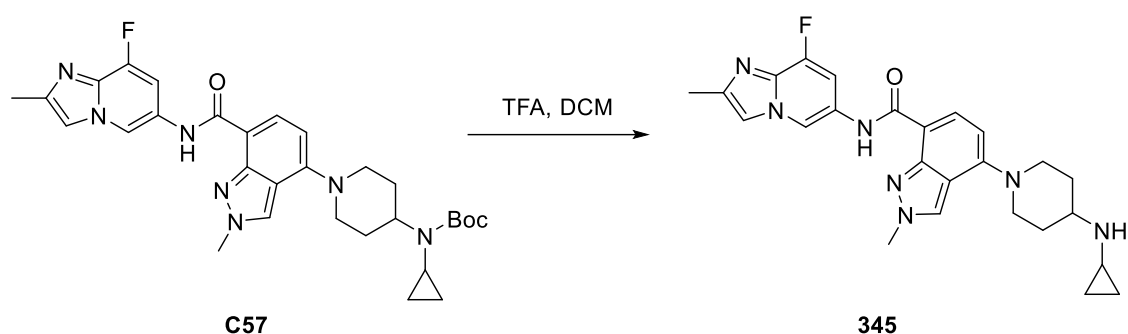
Ejemplo 66: Síntesis del compuesto 345

Síntesis del intermedio C57



A una mezcla agitada de 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (60 mg, 0,149 mmol, 1 eqv.) y N-ciclopropil-N-(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (43,02 mg, 0,179 mmol, 1,2 eqv.) en 1,4-dioxano (1,2 mL) se añadió Cs_2CO_3 (145,81 mg, 0,447 mmol, 3 eqv.), RuPhos (6,96 mg, 0,015 mmol, 0,1 eqv.), y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (12,48 mg, 0,015 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 / MeOH (20:1) para obtener N-ciclopropil-N-{1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperidin-4-il} carbamato de terc-butilo (50 mg, 42%) como un aceite. **LCMS** (ES, m/z): 562 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto 345

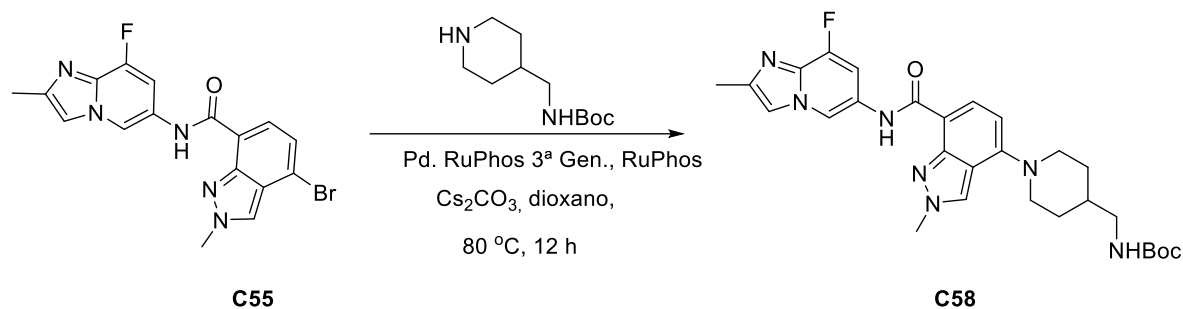


A una solución agitada de N-ciclopropil-N-{1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperidin-4-il} carbamato (50 mg, 0,089 mmol, 1 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió TFA (1 mL, 13,463 mmol, 151,23 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 5, gradiente 2) para obtener 4-[4-(ciclopropilamino)piperidin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (3,6 mg, 9%) como un sólido.

LCMS (ES, m/z): 462 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,07 (s, 1H), 9,21 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 12,4$, 1,6 Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,89 (d, $J = 12,6$ Hz, 2H), 3,11-3,02 (m, 2H), 2,79 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,13 (dt, $J = 6,6$, 3,1 Hz, 1H), 2,01 (d, $J = 12,6$ Hz, 2H), 1,48 (q, $J = 10,7$, 9,9 Hz, 2H), 0,40 (dt, $J = 6,3$, 3,0 Hz, 2H), 0,24 (p, $J = 3,9$ Hz, 2H).

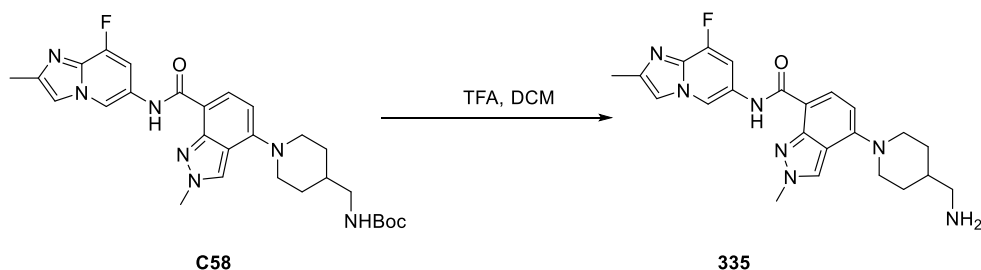
Ejemplo 67: Síntesis del compuesto 335

Síntesis del intermedio C58



A una mezcla agitada de 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (60 mg, 0,149 mmol, 1 eqv.) y N-(piperidin-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo (38,36 mg, 0,179 mmol, 1,2 eqv.) en 1,4-dioxano (1,2 mL) se añadió Cs_2CO_3 (145,81 mg, 0,447 mmol, 3 eqv.), RuPhos (13,92 mg, 0,030 mmol, 0,2 eqv.), y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (12,48 mg, 0,015 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 / MeOH (20:1) para obtener N-(1-(7-((8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperidin-4-il}metil)carbamato de terc-butilo (60 mg, 75%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 536 $[M+H]^+$.

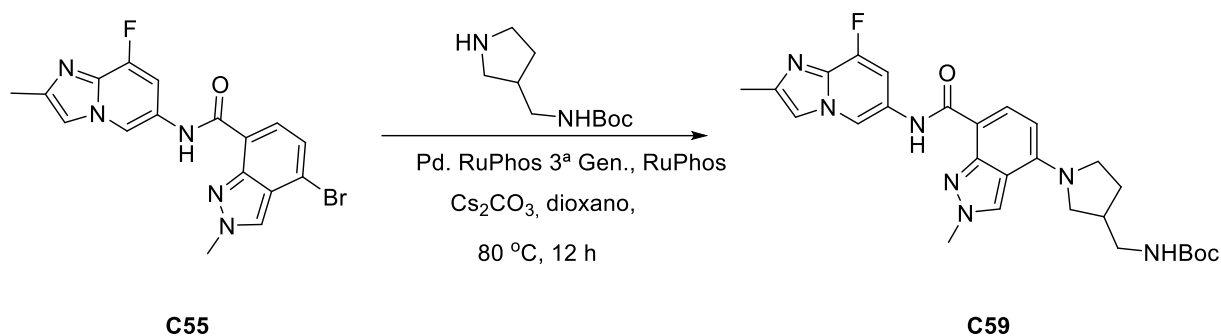
Síntesis del compuesto 335



A una solución agitada de N-({1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperidin-4-il} metil) carbamato de terc-butilo (60 mg, 0,112 mmol, 1 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió TFA (1 mL, 13,463 mmol, 120,19 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 5, Gradiente 1) para obtener 4-[4-(aminometil)piperidin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (30,5 mg, 63%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 436 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,07 (s, 1H), 9,21 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,76 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 12,4, 1,7$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,97 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,38 - 2,32 (m, 3H), 1,83 (t, $J = 15,5$ Hz, 2H), 1,60 (d, $J = 44,4$ Hz, 1H), 1,41 - 1,27 (m, 2H).

Ejemplo 68: Síntesis del compuesto 327

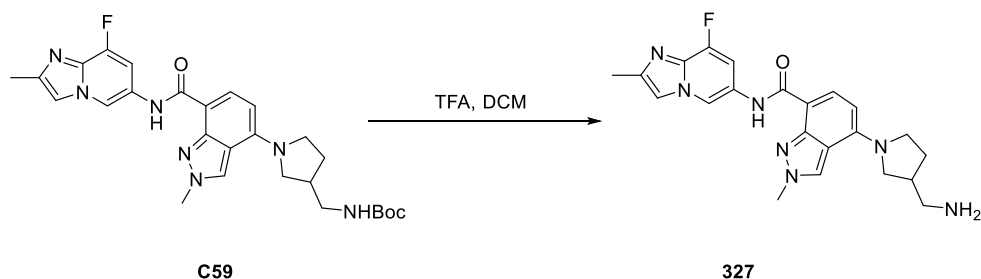
Síntesis del intermedio C59



A una mezcla agitada de 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (60 mg, 0,149 mmol, 1 eqv.) y N-(pirrolidin-3-ilmetil)carbamato de terc-butilo (35,85 mg, 0,179 mmol, 1,2 eqv.) en 1,4-dioxano (1,2 mL) se añadió Cs_2CO_3 (145,81 mg, 0,447 mmol, 3 eqv.), RuPhos (13,92 mg, 0,030 mmol, 0,2 eqv.), y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (12,48 mg, 0,015 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 / MeOH (20:1) para obtener N-({1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-

il]pirrolidin-3-il}metil)carbamato de terc-butilo (70 mg, 90%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 522 $[M+H]^+$.

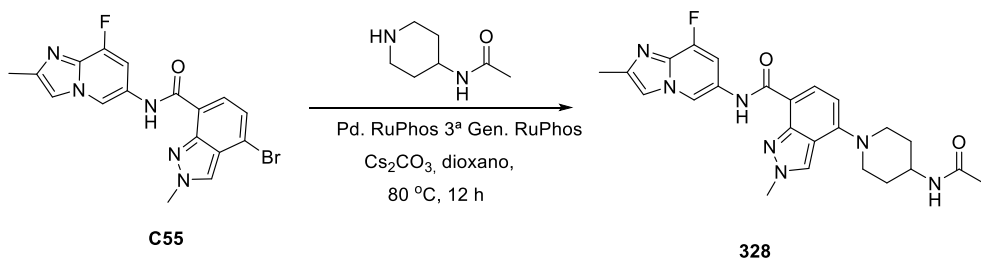
Síntesis del compuesto 327



A una solución agitada de N-(1-[7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoyl)-2-metilindazol-4-il]pirrolidin-3-il}metil)carbamato de terc-butilo (70 mg, 0,134 mmol, 1 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió TFA (1 mL, 100,32 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 5, Gradiente 3) para obtener 4-[3-(aminometil)pirrolidin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (16,2 mg, 29%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 422 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,01 (s, 1H), 9,19 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,82 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 7,96 - 7,86 (m, 2H), 7,30 (dd, $J = 12,5, 1,7$ Hz, 1H), 6,02 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,82 - 3,57 (m, 3H), 3,19 - 3,04 (m, 1H), 2,69 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 2,39 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,14 (s, 1H), 1,81 (q, $J = 11,3, 9,3$ Hz, 1H).

Ejemplo 69: Síntesis del compuesto 328

Síntesis del compuesto 328

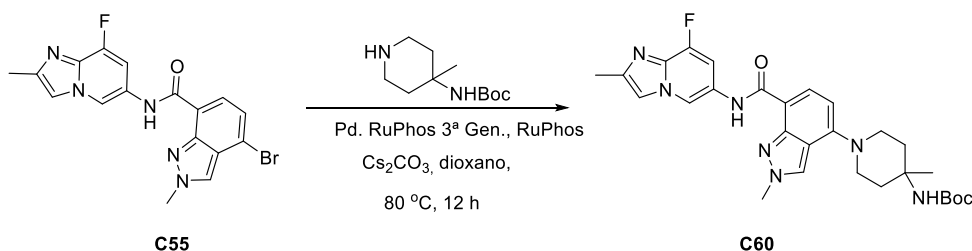


A una mezcla agitada de 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (60 mg, 0,149 mmol, 1 eqv.) y N-(piperidin-4-il)acetamida (25,45 mg, 0,179 mmol, 1,2 eqv.) en 1,4-dioxano (1,2 mL) se añadió Cs_2CO_3 (145,81 mg,

0,447 mmol, 3 eqv.), RuPhos (13,92 mg, 0,030 mmol, 0,2 eqv.), y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (12,48 mg, 0,015 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (10:1), seguido de HPLC preparativa (Condición 5, gradiente 4) para obtener 4-(4-acetamidopiperidin-1-il)-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (15 mg, 21,69%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 464 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,07 (s, 1H), 9,21 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 7,34 (dd, *J* = 12,4, 1,7 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,94 - 3,78 (m, 3H), 3,12 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,90 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,57 (q, *J* = 10,6 Hz, 2H).

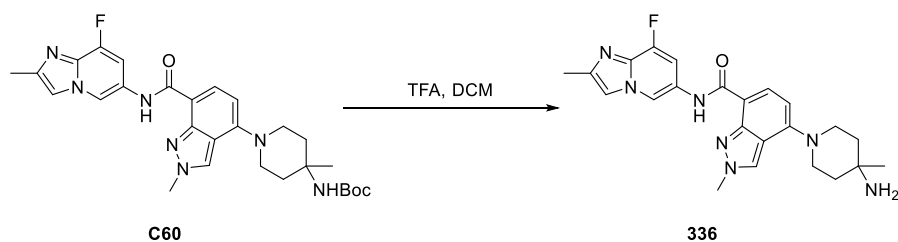
Ejemplo 70: Síntesis del compuesto 336

Síntesis del C60 intermedio



A una mezcla agitada de 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (60 mg, 0,149 mmol, 1 eqv.) y N-(4-metilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (38,36 mg, 0,179 mmol, 1,2 eqv.) en 1,4-dioxano (1,2 mL) se añadió Cs₂CO₃ (145,81 mg, 0,447 mmol, 3 eqv.), RuPhos (13,92 mg, 0,030 mmol, 0,2 eqv.), y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (12,48 mg, 0,015 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (20:1) para obtener N-{1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoyl)-2-metilindazol-4-il]-4-metilpiperidin-4-il}carbamato de terc-butilo (65 mg, 81%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 536 [M+H]⁺.

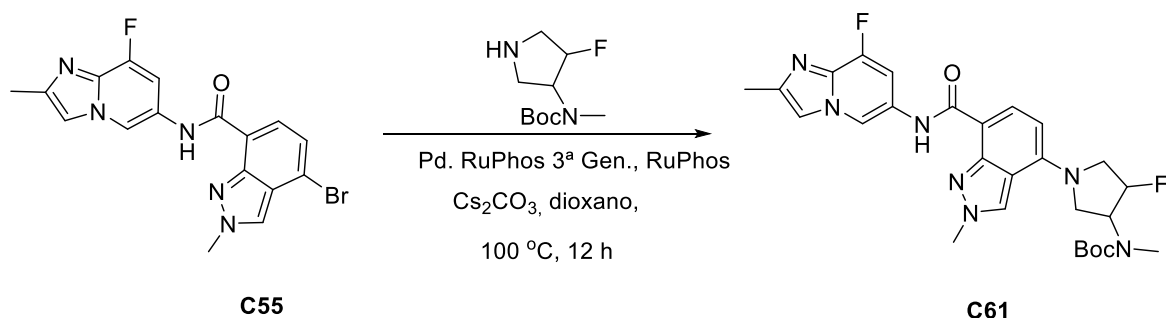
Síntesis del compuesto 336



A una solución agitada de N-{1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]-4-metilpiperidin-4-il} carbamato de terc-butilo (65 mg, 0,121 mmol, 1 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió TFA (1 mL, 13,463 mmol, 110,94 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 5, Gradiente 1) para obtener 4-(4-amino-4-metilpiperidina-1-il)-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (15,5 mg, 29%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 436 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,07 (s, 1H), 9,21 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 12,3, 1,7$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,29 (s, 3H), 3,53 (s, 4H), 2,35 (d, $J = 0,9$ Hz, 3H), 1,68 - 1,55 (m, 4H), 1,17 (s, 3H).

Ejemplo 71: Síntesis del compuesto 346

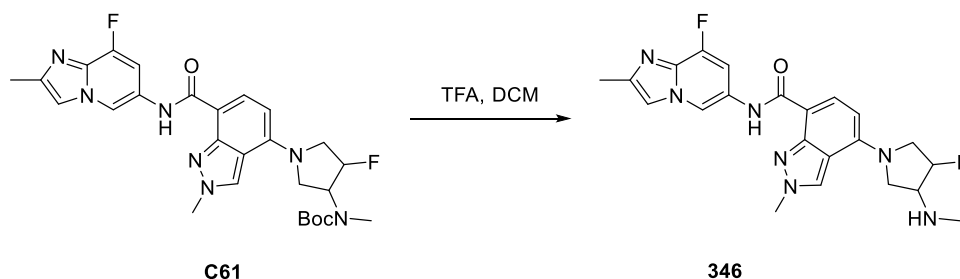
Síntesis del intermedio C61



A una mezcla agitada de 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (60 mg, 0,149 mmol, 1 eqv.) y N-(4-fluoropirrolidin-3-il)-N-metilcarbamato de terc-butilo (39,07 mg, 0,179 mmol, 1,2 eqv.) en 1,4-dioxano (1,2 mL) se añadió Cs₂CO₃ (145,81 mg, 0,447 mmol, 3 eqv.), RuPhos (13,92 mg, 0,030 mmol, 0,2 eqv.), y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (12,48 mg, 0,015 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El

residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (20:1) para obtener N-{4-fluoro-1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]pirrolidin-3-il}-N-metilcarbamato de terc-butilo (70 mg, 87%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 540 [M+H]⁺.

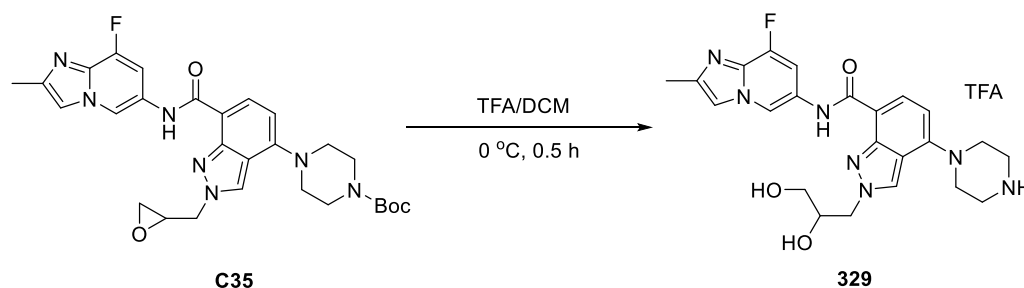
Síntesis del compuesto 346



A una solución agitada de N-{4-fluoro-1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]pirrolidin-3-il}-N-metilcarbamato de terc-butilo (70 mg, 0,130 mmol, 1 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió TFA (1 mL, 13,463 mmol, 103,78 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 5, gradiente 4) para obtener N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-[3-fluoro-4-(metilamino)pirrolidin-1-il]-2-metilindazol-7-carboxamida (3,4 mg, 6%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 440 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,02 (s, 1H), 9,20 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,92 - 7,86 (m, 1H), 7,32 (dd, *J* = 12,4, 17 Hz, 1H), 6,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,40 (d, *J* = 54,5 Hz, 1H), 4,28 (s, 3H), 3,94 (td, *J* = 25,2, 21,2, 9,8 Hz, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,37 - 2,33 (m, 3H).

Ejemplo 72: Síntesis del compuesto 329

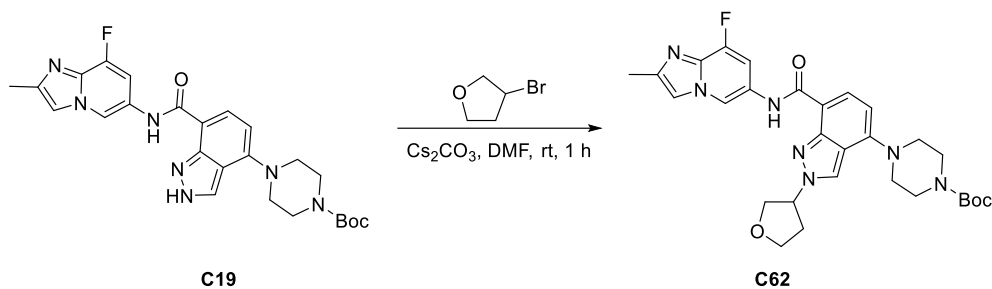
Síntesis del compuesto 329



Una solución de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(oxiran-2-ilmetil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (38,0 mg, 0,07 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (0,4 mL) se trató con TFA (0,4 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0° C, después se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 3, Gradiente 12) para obtener la sal de ácido trifluoroacético de 2-(2,3-dihidroxipropil)-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (10,8 mg, 28%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 468 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,32 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,07 (s, 2H), 8,88 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,69 (dd, *J* = 13,5, 3,7 Hz, 1H), 4,48 (dd, *J* = 13,5, 7,7 Hz, 1H), 4,14 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,62 (d, *J* = 5,5 Hz, 4H), 3,48 (td, *J* = 11,0, 10,3, 5,5 Hz, 2H), 3,37 (s, 4H), 2,43 (s, 3H).

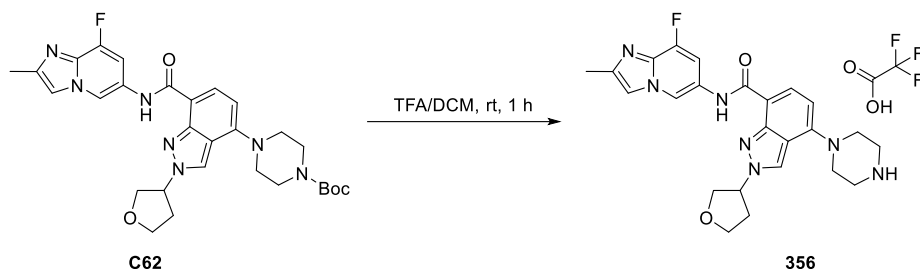
Ejemplo 73: Síntesis del compuesto 356

Síntesis del intermedio C62



Una mezcla de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2H-indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100,0 mg, 0,2 mmol, 1,0 eqv.), 3-bromooxolano (45,8 mg, 0,3 mmol, 1,5 eqv.), y Cs₂CO₃ (198,0 mg, 0,6 mmol, 3,0 eqv.) en DMF (1 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua (3 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1x5 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:4) para obtener piperazina-1-carboxilato de terc-butilo-4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(oxolan-3-il)indazol-4-il] (52,0 mg, 46%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 564 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 356

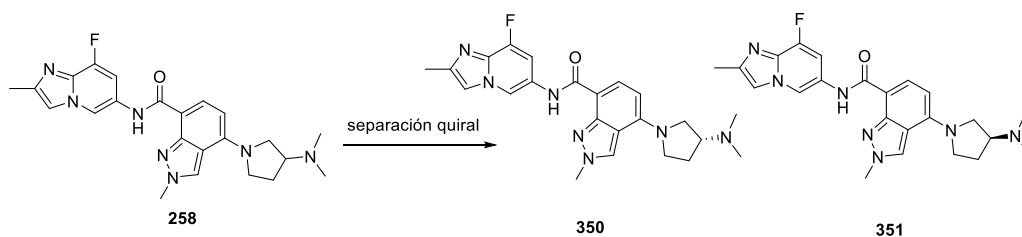


Una solución de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(oxolan-3-il)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (52,0 mg, 0,09 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (0,5 mL) se trató con DCM (0,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 3, gradiente 13) para obtener la sal de ácido trifluoroacético de la N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-6-il}-2-(oxolan-3-il)-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (17,1 mg, 33%) como un sólido.

LCMS (ES, m/z): 464 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,32 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,07 (s, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,52 (ddt, $J = 9,3, 6,8, 3,4$ Hz, 2H), 4,33-4,09 (m, 3H), 3,98 (td, $J = 8,2, 5,3$ Hz, 1H), 3,77-3,57 (m, 4H), 3,37 (s, 4H), 2,63 (dq, $J = 15,4, 7,7$ Hz, 1H), 2,45 (s, 3H).

Ejemplo 74: Síntesis de los compuestos 350 y 351

Síntesis de los compuestos 350 y 351

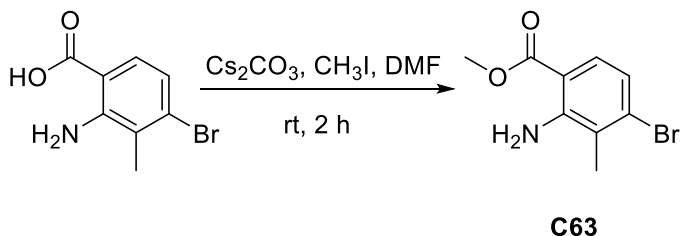


La 4-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (20 mg) se purificó mediante HPLC quiral preparativa (Condición 1, Gradiente 1) para obtener el **compuesto 350** (primer pico: RT (min): 5,9) (5 mg) y el **compuesto 351** (Segundo pico: RT (min): 6,4) (5 mg) como un sólido. **El compuesto 350: LCMS:** (ES, m/z): 436 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H :** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,02 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 9,20 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,87 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,97 - 7,86 (m, 2H),

7,36 - 7,28 (m, 1H), 6,05 (dd, $J = 8,3, 2,4$ Hz, 1H), 4,28 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H), 3,85 (s, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,65 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,46 (s, 2H), 2,89 (s, 1H), 2,35 (d, $J = 2,4$ Hz, 6H), 2,29 (s, 3H), 1,92 (s, 1H). **Compuesto 351: LCMS:** (ES, m/z):436 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H :** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,02 (s, 1H), 9,20 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,96 - 7,86 (m, 2H), 7,31 (dd, $J = 12,4, 1,7$ Hz, 1H), 6,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,28 (s, 3H), 3,85 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,77 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 3,64 (q, $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,48 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 2,91 (s, 1H), 2,37 - 2,33 (m, 3H), 2,29 (s, 6H), 1,92 (t, $J = 10,3$ Hz, 1H).

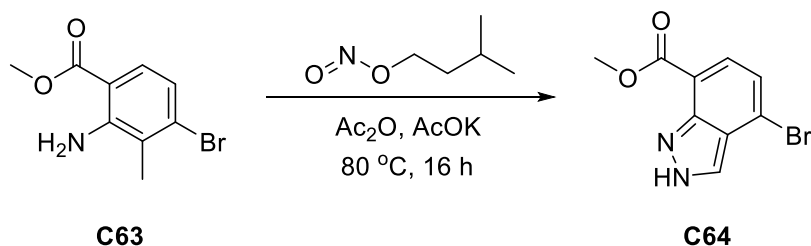
Ejemplo 75: Síntesis del compuesto 288

Síntesis del intermedio C63



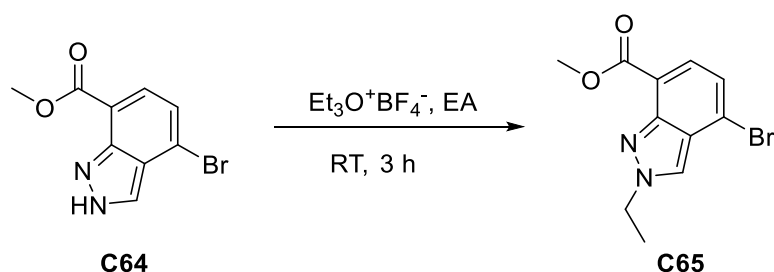
A una mezcla agitada de ácido 2-amino-4-bromo-3-metilbenzoico (10 g, 43,467 mmol, 1,0 eqv.) y Cs_2CO_3 (21,2 g, 65,201 mmol, 1,5 eqv.) en DMF (100 mL) se añadió CH_3I (7,4 g, 52,160 mmol, 1,2 eqv.) en porciones a 0° C bajo atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se diluyó con agua (300 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x300 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3x400 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 2-amino-4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (10,4 g, 98%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):244 $[M+H]^+$.

Síntesis del intermedio C64



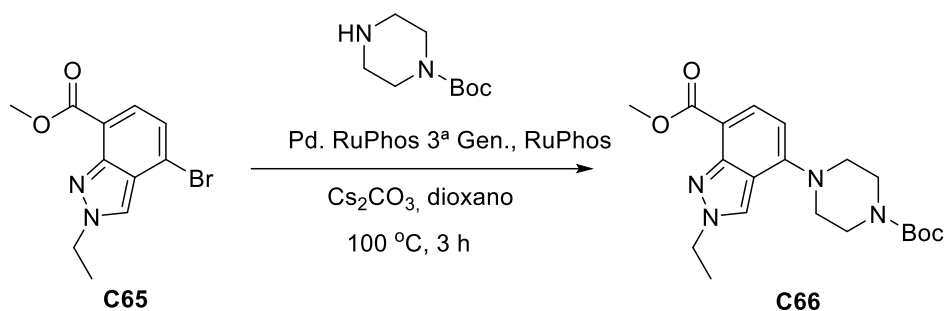
Una mezcla de 2-amino-4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (10 g, 40,969 mmol, 1,00 eqv.) y Ac_2O (5,02 g, 49,163 mmol, 1,2 eqv.) en CHCl_3 (200 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2 . A la mezcla de reacción se añadió AcOK (1,21 g, 12,291 mmol, 0,3 eqv.) y aspiral (1,056 mg, 90,132 mmol, 2,2 eqv.). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 80°C bajo atmósfera de N_2 . Se formó un precipitado que se recogió por filtración y se lavó con isopropanol (2x50 mL). El sólido resultante se secó para obtener el 4-bromo-2H-indazol-7-carboxilato de metilo (10,1 g, 97%) como un sólido. LCMS (ES, m/z):255 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del intermedio C65



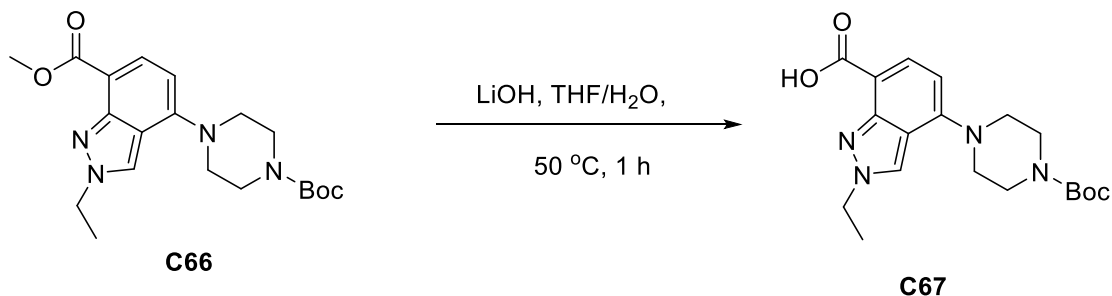
A una solución agitada de 4-bromo-2H-indazol-7-carboxilato de metilo (1 g, 3,920 mmol, 1,00 eqv.) en acetato de etilo (7,5 mL) se añadió $\text{Et}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ (3724,20 mg, 19,600 mmol, 5,0 eqv.) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2x20 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida hasta obtener el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (1:1) para obtener el 4-bromo-2-etilindazol-7-carboxilato de metilo (610 mg, 55%) como un sólido. LCMS (ES, m/z):283 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del intermedio C66



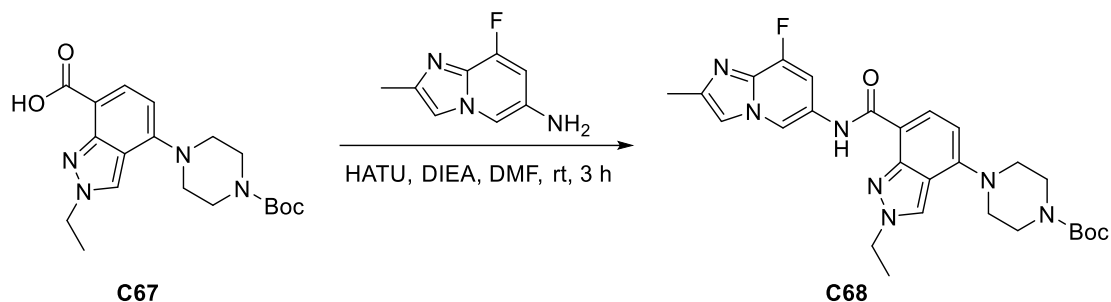
A una mezcla agitada de 4-bromo-2-etilindazol-7-carboxilato de metilo (250 mg, 0,883 mmol, 1,0 eqv.) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (328,9 mg, 1,766 mmol, 2,0 eqv.) en dioxano (5 mL) se añadió Cs_2CO_3 (575,4 mg, 1,766 mmol, 2,0 eqv.), Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (73,9 mg, 0,088 mmol, 0,1 eqv.), y RuPhos (82,4 mg, 0,177 mmol, 0,2 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 100° C bajo atmósfera de nitrógeno, después se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para obtener 4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-etilindazol-7-carboxilato de metilo (240 mg, 70%) como un sólido. LCMS (ES, m/z):389 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del intermedio C67



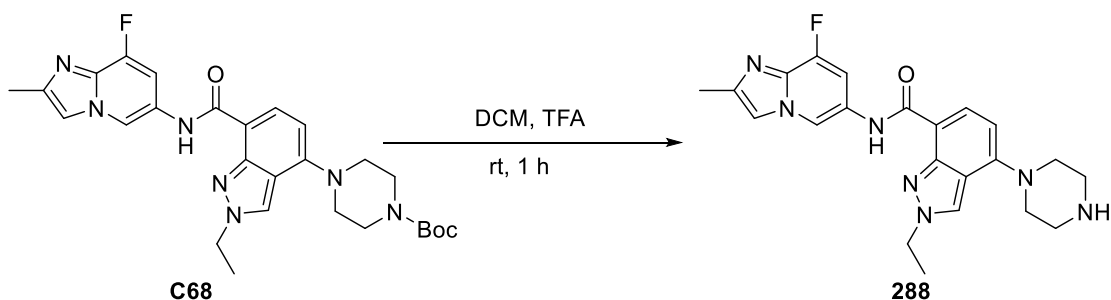
A una mezcla agitada de 4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-etilindazol-7-carboxilato de metilo (210 mg, 0,541 mmol, 1,00 eqv.) en THF (1,1 mL) y agua (0,55 mL) se añadió LiOH (51,78 mg, 2,164 mmol, 4,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 50°C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (2 mL), se acidificó a pH 7 con HCl (1 N) y se extrajo con acetato de etilo (3x3 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el ácido 4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-etilindazol-7-carboxílico (200 mg, 99%) como un sólido. LCMS (ES, m/z):375 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del intermedio C68



A una mezcla agitada de ácido 4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-etilindazol-7-carboxílico (50 mg, 0,134 mmol, 1,00 eqv.) y 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (22,06 mg, 0,134 mmol, 1,0 eqv.) en DMF (1 mL) se añadió DIEA (34,5 mg, 0,268 mmol, 2,0 eqv.) y HATU (60,9 mg, 0,161 mmol, 1,2 eqv.) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (3 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 3 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3x3 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EA para obtener 4-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (58 mg, 83%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):522 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 288

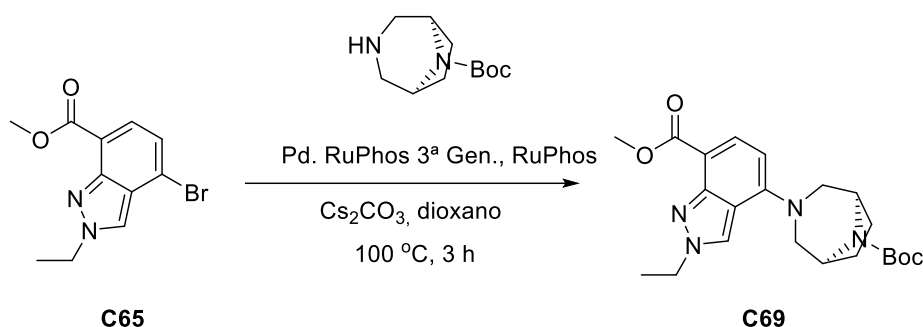


A una solución agitada de 4-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (58 mg, 1,0 eqv.) en DCM (1,8 mL) se añadió TFA (0,6 mL) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 2, Gradiente 2) para obtener

2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (9,8 mg, 21%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):422 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,11 (s, 1H), 9,22 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 12,3, 17$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,60 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,44 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 3,07 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,63 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

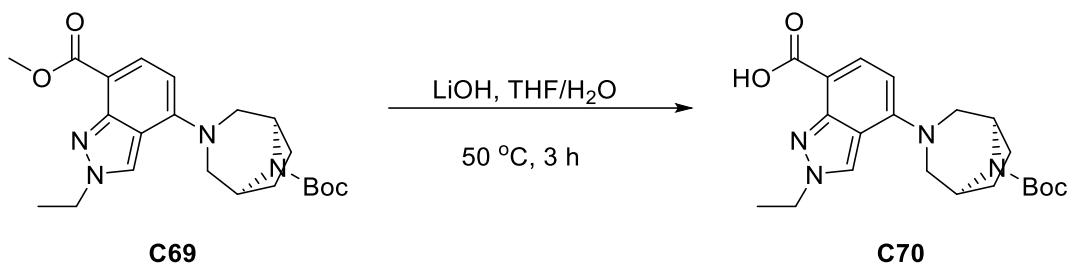
Ejemplo 76: Síntesis del compuesto 289

Síntesis del intermedio C69



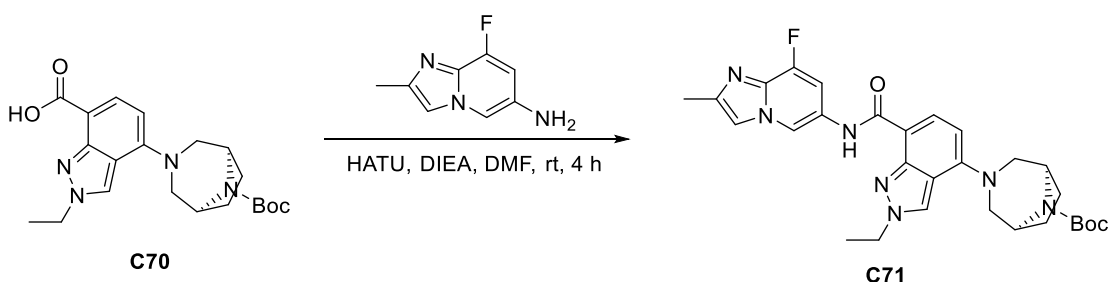
A una solución agitada de 4-bromo-2-etilindazol-7-carboxilato de metilo (250 mg, 0,883 mmol, 1,0 eqv.) y (1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato (374,9 mg, 1,766 mmol, 2,0 eqv.) en dioxano (5 mL) se añadió Cs_2CO_3 (575,40 mg, 1,766 mmol, 2,0 eqv.), Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (73,9 mg, 0,088 mmol, 0,1 eqv.), y RuPhos (82,4 mg, 0,177 mmol, 0,2 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EA para obtener 4-[(1R,5S)-8-(terc-butoxicarbonilo)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octan-3-il]-2-etilindazol-7-carboxilato de metilo (300 mg, 82%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):415 $[M+H]^+$.

Síntesis del intermedio C70



A una solución agitada de 4-[(1R,5S)-8-(terc-butoxicarbonilo)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octan-3-il]-2-etilindazol-7-carboxilato de metilo (280 mg, 0,676 mmol, 1,0 eqv.) en THF (1,4 mL) y agua (1,4 mL) se añadió LiOH.H₂O (113,4 mg, 2,702 mmol, 4,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 50 °C y después se concentró a presión reducida para dar un residuo. La mezcla resultante se diluyó con agua (2 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 3 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el ácido 4-[(1R,5S)-8-(terc-butoxicarbonilo)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octan-3-il]-2-etilindazol-7-carboxílico (250 mg, 92%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):401 [M+H]⁺.

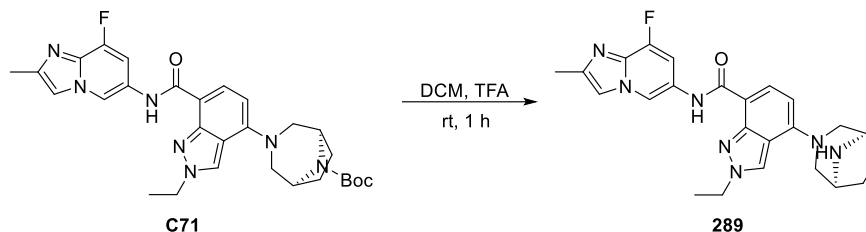
Síntesis del intermedio C71



A una solución agitada del ácido 4-[(1R,5S)-8-(terc-butoxicarbonilo)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octan-3-il]-2-etilindazol-7-carboxílico (50,0 mg, 0,125 mmol, 1,0 eqv.) y 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (20,6 mg, 0,125 mmol, 1,0 eqv.) en DMF (1 mL) se añadió DIEA (48,4 mg, 0,375 mmol, 3,0 eqv.) y HATU (85,5 mg, 0,225 mmol, 1,8 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (3 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x3 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3x3 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EA para obtener el (1R,5S)-3-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-

il} carbamoil)indazol-4-il]-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 88%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):548 $[M+H]^+$.

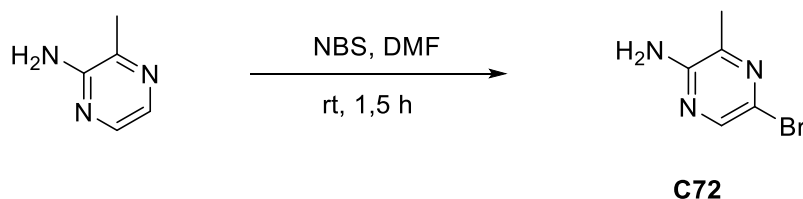
Síntesis del compuesto 289



A una solución agitada de (1R,5S)-3-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 1,0 eqv.) en DCM (1,8 mL) se añadió TFA (0,6 mL) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 2, gradiente 2) para obtener 4-[(1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octan-3-il]-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (17,7 mg, 36%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):448 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,15 (s, 1H), 9,21 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,99-7,87 (m, 2H), 7,29 (dd, $J = 12,4, 1,7$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,58 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,72 (d, $J = 11,0$ Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,15 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 2,52-2,51 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,78-1,74 (m, 4H), 1,62 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 77: Síntesis del compuesto 293

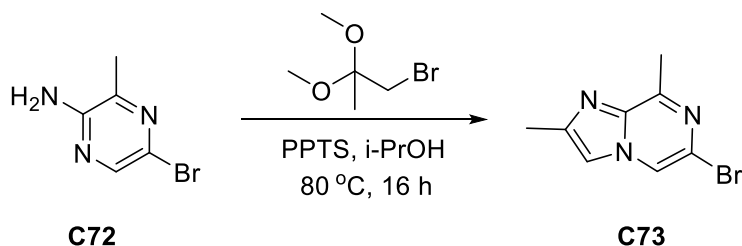
Síntesis del intermedio C72



Una mezcla de 3-metilpirazina-2-amina (2,00 g, 18,326 mmol, 1,0 eqv.) y NBS (3,59 g, 20,159 mmol, 1,1 eqv.) en DMF (40 mL) se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3 x 80 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel

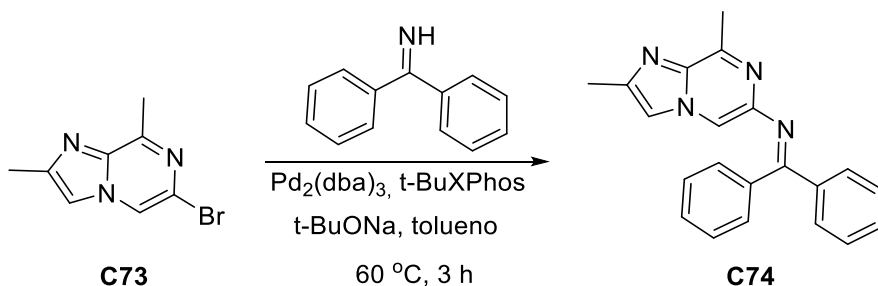
de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener 5-bromo-3-metilpirazina-2-amina (2,13 g, 62%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):188,1 $[M+H]^+$.

Síntesis del intermedio C73



A una mezcla agitada de 5-bromo-3-metilpirazina-2-amina (2,1 g, 11,169 mmol, 1,0 eqv.) y 1-bromo-2,2-dimetoxipropano (2,45 g, 13,403 mmol, 1,2 eqv.) en isopropanol (41 mL) se añadió PPTS (196,5 mg, 0,782 mmol, 0,07 eqv.) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 80 °C, después se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 40 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EA para obtener 6-bromo-2,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazina (890 mg, 35%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):226 $[M+H]^+$.

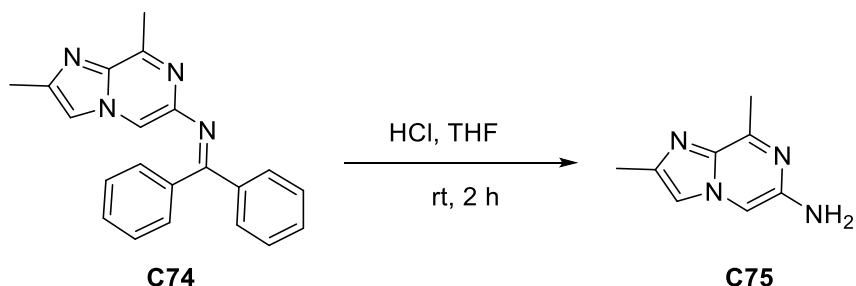
Síntesis del intermedio C74



A una mezcla agitada de 6-bromo-2,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazina (500,0 mg, 2,212 mmol, 1,0 eqv.) y difenilmetazina (400,8 mg, 2,212 mmol, 1,0 eqv.) en tolueno (7,5 mL) se añadió t-BuONa (637,6 mg, 6,636 mmol, 3,0 eqv.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (202,5 mg, 0,221 mmol, 0,1 eqv.), y t-BuXPhos (187,8 mg, 0,442 mmol, 0,2 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno y luego se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EA para obtener N-{2,8-dimetilimidazo[1,2-

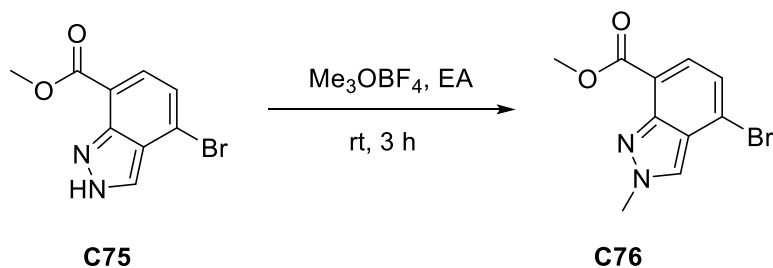
a]pirazin-6-il}-1,1-difenilmetazina (630 mg, 87%) como un aceite. **LCMS** (ES, m/z):327 $[M+H]^+$.

Síntesis del intermedio C75



A una solución agitada de N-{2,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-1,1-difenilmetazina (620 mg, 1,899 mmol, 1,0 eqv.) en THF (12 mL) se añadió HCl (6 mL, con) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (15 mL), se basificó a pH 8 con Na_2CO_3 (ac.) saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 / MeOH (10:1) para obtener 2,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-6-amina (160 mg, 52%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):163 $[M+H]^+$.

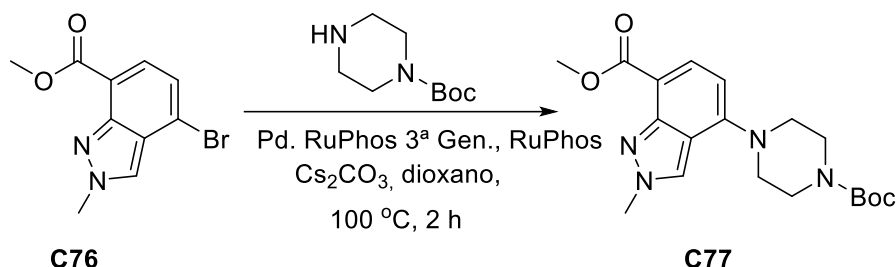
Síntesis del intermedio C76



A una solución agitada de 4-bromo-2H-indazol-7-carboxilato de metilo (500 mg, 1,960 mmol, 1,00 eqv.) y en acetato de etilo (7,5 mL) se añadió Me_3OBF_4 (1449,67 mg, 9,800 mmol, 5,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2x10 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice,

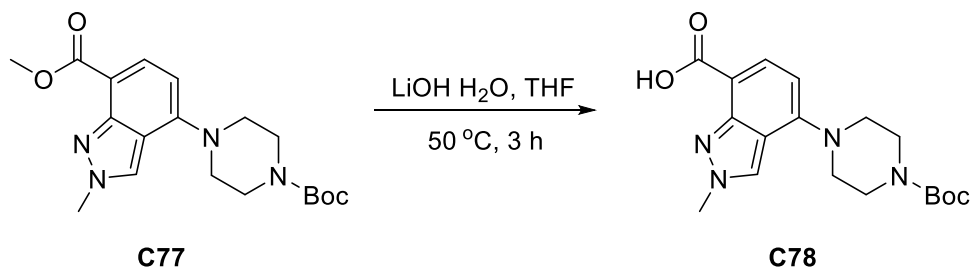
eluyendo con EA para obtener el 4-bromo-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (410 mg, 78%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):269 $[M+H]^+$.

Síntesis del intermedio C77



A una mezcla agitada de 4-bromo-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (410,0 mg, 1,524 mmol, 1,0 eqv.) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (567,6 mg, 3,048 mmol, 2,0 eqv.) en dioxano (8,2 mL) se añadió Cs_2CO_3 (1,49 g, 4,572 mmol, 3,0 eqv.), Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (127,4 mg, 0,152 mmol, 0,1 eqv.), y RuPhos (142,2 mg, 0,305 mmol, 0,2 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno y luego se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener 4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (700 mg, 98%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):375 $[M+H]^+$.

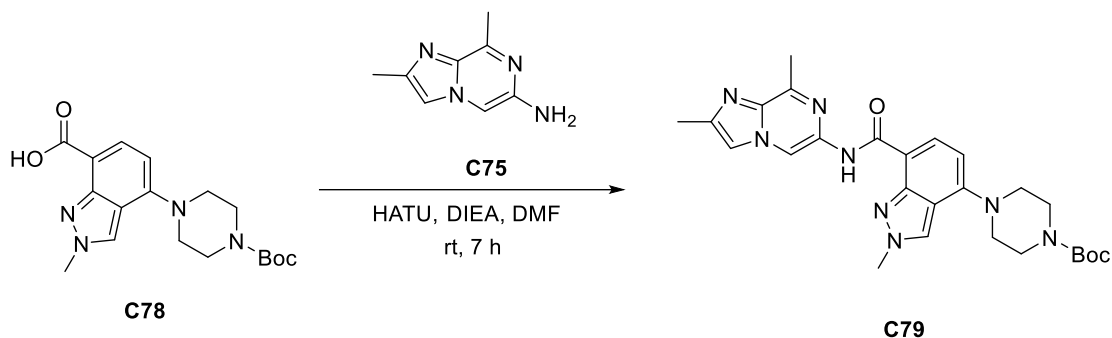
Síntesis del intermedio C78



A una mezcla agitada de 4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (300 mg, 0,801 mmol, 1,00 eqv.) en THF (1,5 mL) y agua (1,5 mL) se añadió LiOH. H_2O (95,9 mg, 4,005 mmol, 5 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 50 °C y luego se concentró al vacío. La mezcla resultante se diluyó con agua (6 mL), se acidificó a pH 7 con HCl concentrado y se extrajo con acetato de etilo (4 x 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el

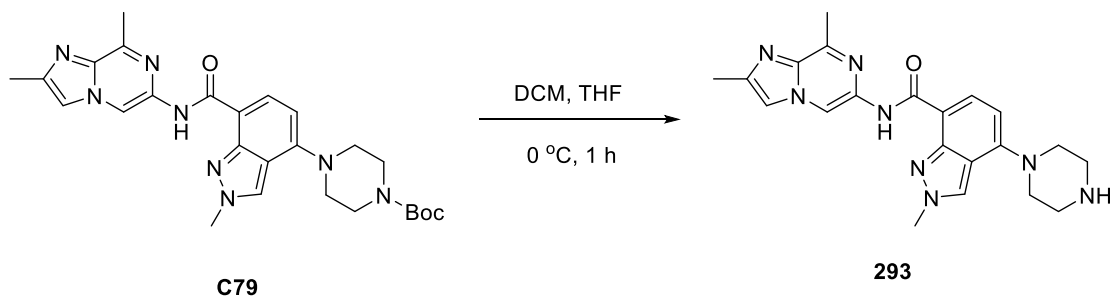
ácido 4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-metilindazol-7-carboxílico (200 mg, 69%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):361 $[M+H]^+$.

Síntesis del intermedio C79



A una mezcla agitada de ácido 4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-metilindazol-7-carboxílico (80,0 mg, 0,222 mmol, 1,0 eqv.) y 2,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-6-amina (36,0 mg, 0,222 mmol, 1,0 eqv.) en DMF (1,6 mL) se añadió DIEA (86,1 mg, 0,666 mmol, 3,0 eqv.) y HATU (151,9 mg, 0,400 mmol, 1,8 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 7 h a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (3 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3x5 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EA para obtener 4-[7-({2,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 54%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):505 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 293

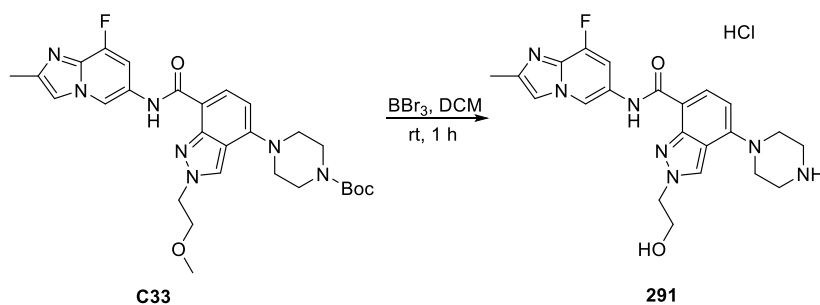


A una solución agitada de 4-[7-({2,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,119 mmol, 1 eqv.) en DCM (0,6 mL) se añadió TFA (1,8 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C y luego se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por

HPLC preparativa (Condición 2, Gradiente 2) para obtener N-{2,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (5,9 mg, 12%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):405 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,27 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,07-7,95 (m, 2H), 6,50 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,28 (s, 3H), 3,37 (s, 4H), 2,93 (d, $J = 4,7$ Hz, 4H), 2,73 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Ejemplo 78: Síntesis del compuesto 291

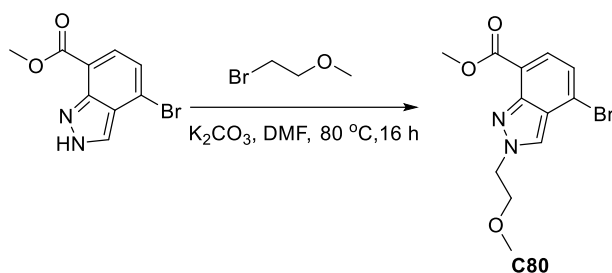
Síntesis del compuesto 291



A una solución agitada de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoyl)-2-(2-metoxietil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (90,0 mg, 0,163 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (1,8 mL) se añadió BBr_3 (163,5 mg, 0,652 mmol, 4,0 eqv.) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 1, Gradiente 1) para obtener clorhidrato de N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-(2-hidroxietil)-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (4,3 mg, 6%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):438 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,43 (s, 1H), 9,63 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 9,38-9,37 (m, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,33-8,28 (m, 1H), 8,10 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,63 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 4,02 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,66 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 3,33-3,32 (m, 4H), 2,51 (s, 3H).

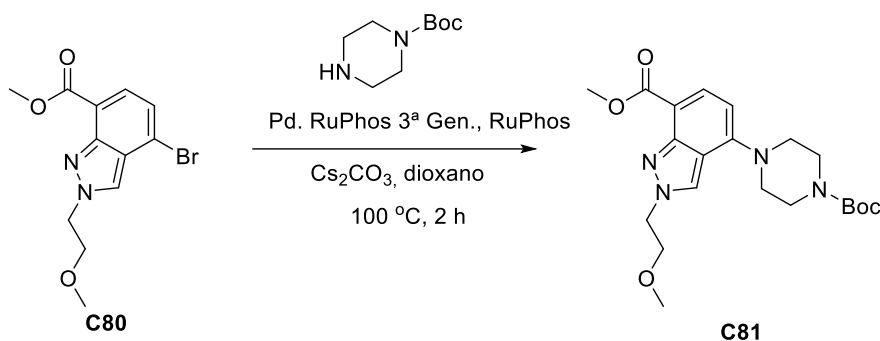
Ejemplo 79: Síntesis del compuesto 292

Síntesis del intermedio C80



A una mezcla agitada de 4-bromo-2H-indazol-7-carboxilato de metilo (600,0 mg, 2,352 mmol, 1,0 eqv.) y K_2CO_3 (650,0 mg, 4,704 mmol, 2,0 eqv.) en DMF (6 mL) se añadió éter metílico de 2-bromoetilo (490,4 mg, 3,528 mmol, 1,5 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 80 °C, después se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3x15 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener el 4-bromo-2-(2-metoxietil)indazol-7-carboxilato de metilo (200 mg, 27%) como un sólido. LCMS (ES, m/z):312 $[M+H]^+$.

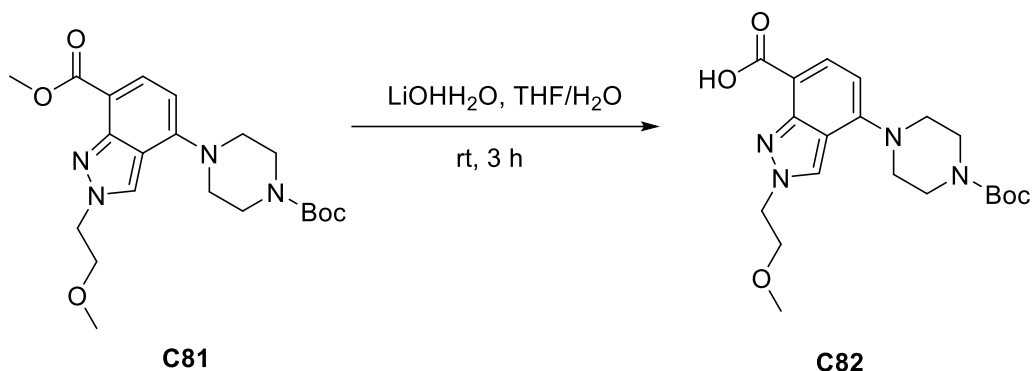
Síntesis del intermedio C81



A una mezcla agitada de 4-bromo-2-(2-metoxietil)indazol-7-carboxilato de metilo (200,0 mg, 0,639 mmol, 1,0 eqv.) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (237,9 mg, 1,278 mmol, 2,0 eqv.) en dioxano (4 mL) se añadió Cs_2CO_3 (624,3 mg, 1,917 mmol, 3,0 eqv.), Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (53,4 mg, 0,064 mmol, 0,1 eqv.), y RuPhos (59,61 mg, 0,128 mmol, 0,2 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno y luego se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EA para

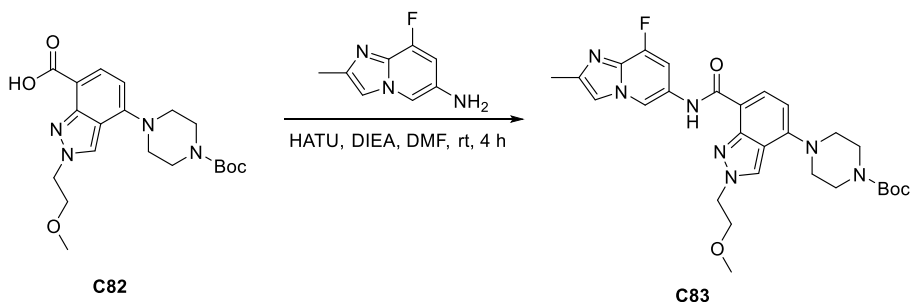
obtener 4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-(2-metoxietil)indazol-7-carboxilato de metilo (320 mg, 99%) como un aceite. **LCMS** (ES, m/z):419 $[M+H]^+$.

Síntesis del intermedio C82



A una mezcla agitada de 4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-(2-metoxietil)indazol-7-carboxilato de metilo (320,0 mg, 0,765 mmol, 1,0 eqv.) en THF (1,6 mL) y agua (1,6 mL) se añadió LiOH·H₂O (91,6 mg, 3,825 mmol, 5,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. La mezcla resultante se diluyó con agua (5 mL), se acidificó a pH 6 con HCl (1 N) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 30 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el ácido 4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-(2-metoxietil)indazol-7-carboxílico (220 mg, 71%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):405 $[M+H]^+$.

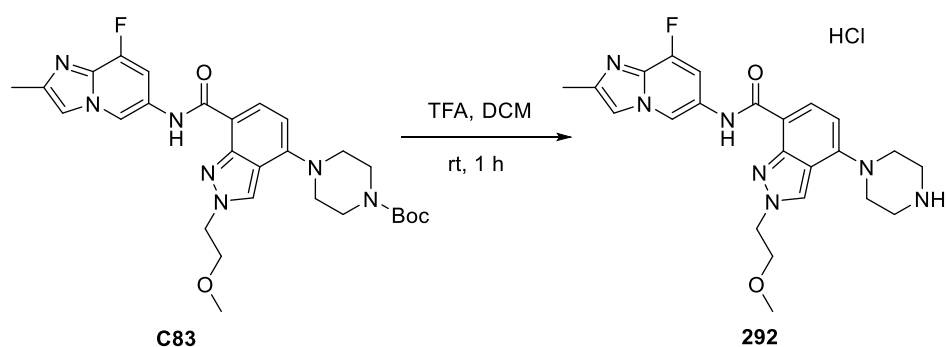
Síntesis del intermedio C83

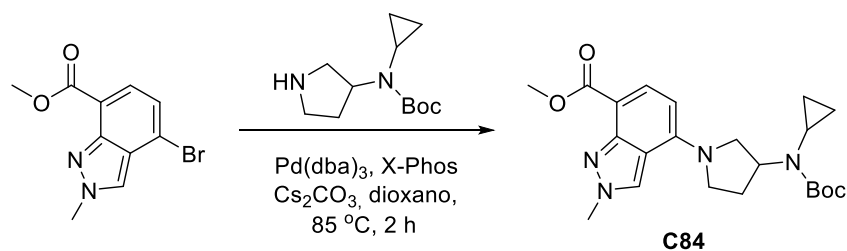


A una mezcla agitada de ácido 4-[4-(terc-butoxicarbonilo)piperazin-1-il]-2-(2-metoxietil)indazol-7-carboxílico (220,0 mg, 0,544 mmol, 1,0 eqv.) y 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (89,8 mg, 0,544 mmol, 1,0 eqv.) en DMF (4,4 mL) se añadió DIEA (210,9 mg, 1,632 mmol, 3,0 eqv.) y HATU (372,3 mg, 0,979 mmol, 1,8 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente,

después se diluyó con agua (12 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3x10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EA para obtener 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(2-metoxietil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (170 mg, 34%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):552 [M+H]⁺.

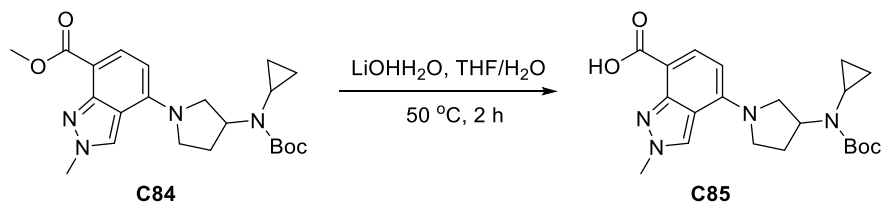
Síntesis del compuesto 292





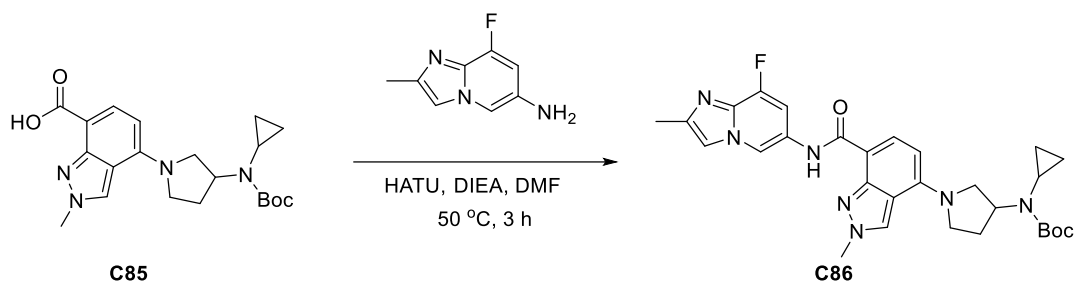
A una mezcla agitada de 4-bromo-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (220,0 mg, 0,818 mmol, 1,0 eqv.) y N-ciclopropil-N-(pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (370,1 mg, 1,636 mmol, 2,0 eqv.) en dioxano (4 mL) se añadió Cs_2CO_3 (532,7 mg, 1,636 mmol, 2,0 eqv.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (74,8 mg, 0,082 mmol, 0,1 eqv.) y X-Phos (77,9 mg, 0,164 mmol, 0,2 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 85 °C bajo atmósfera de nitrógeno y después se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 / MeOH (10:1) para obtener 4-{3-[(terc-butoxicarbonilo)(ciclopropilo)amino]pirrolidin-1-il}-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (290 mg, 86%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):415 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del intermedio C85



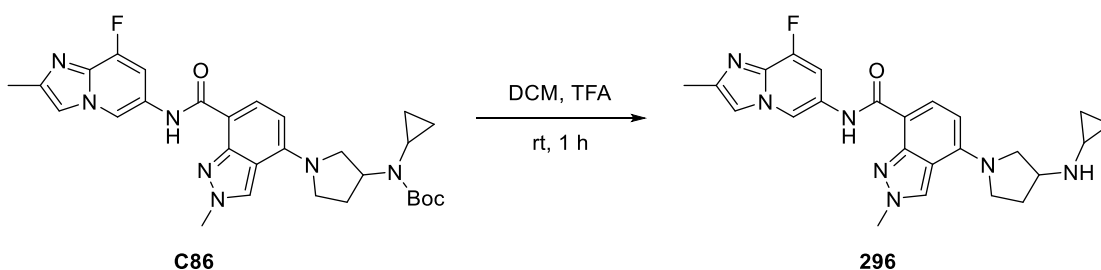
A una solución agitada de 4-{3-[(terc-butoxicarbonilo)(ciclopropilo)amino]pirrolidina-1-il}-2-metilindazol-7-carboxilato (100,0 mg, 0,241 mmol, 1,0 eqv.) en THF (1,25 mL) y agua (1,25 mL) se añadió $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (81,0 mg, 1,928 mmol, 8,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 50 °C y luego se concentró al vacío. La mezcla resultante se diluyó con agua (2 mL), se acidificó a pH 7 con HCl (1 N) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 2 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el ácido 4-{3-[(terc-butoxicarbonilo)(ciclopropilo)amino]pirrolidin-1-il}-2-metilindazol-7-carboxílico (80 mg, 83%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):401 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del intermedio C86



A una solución agitada de ácido 4-{3-[(terc-butoxicarbonilo)(ciclopropilo)amino]pirrolidin-1-il}-2-metilindazol-7-carboxílico (80,0 mg, 0,200 mmol, 1,0 eqv.) y 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (33,0 mg, 0,200 mmol, 1,0 eqv.) en DMF (1,4 mL) se añadió DIEA (77,5 mg, 0,600 mmol, 3,0 eqv.) y HATU (113,9 mg, 0,300 mmol, 1,5 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 50 °C, después se diluyó con agua (1 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 2 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3x2 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EA (100%) para obtener N-ciclopropil-N-{1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metilindazol-4-il]pirrolidin-3-il}carbamato de terc-butilo (80 mg, 73%) como un aceite. **LCMS** (ES, *m/z*):548 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 296

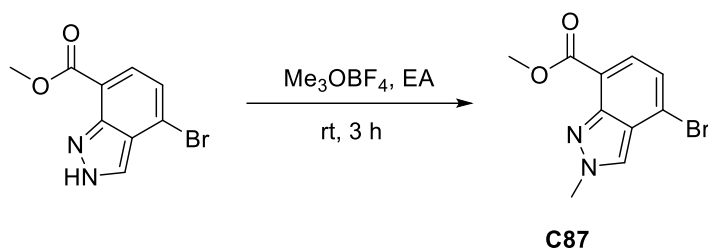


A una solución agitada de N-ciclopropil-N-{1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metilindazol-4-il]pirrolidin-3-il}carbamato de terc-butilo (80,0 mg, 0,088 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (2,4 mL) se añadió TFA (0,8 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 2, Gradiente 2) para obtener 4-[3-(ciclopropilamino)pirrolidin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (9,8 mg, 25%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):448 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,01 (s, 1H), 9,19 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,96-7,86 (m, 2H), 7,31 (dd, *J* = 12,4, 1,7 Hz,

1H), 6,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,84-3,71 (m, 2H), 3,64 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,56 (q, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,51-3,44 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (dt, $J = 7,2, 4,5$ Hz, 2H), 1,98 (dq, $J = 12,6, 6,4$ Hz, 1H), 0,49-0,36 (m, 2H), 0,32-0,20 (m, 2H).

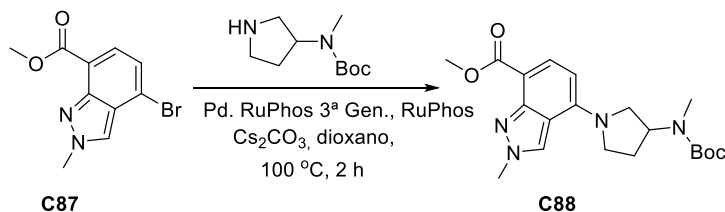
Ejemplo 81: Síntesis del compuesto 298

Síntesis del intermedio C87



A una solución agitada de 4-bromo-2H-indazol-7-carboxilato de metilo (0,5 g, 1,960 mmol, 1,0 eqv.) en acetato de etilo (7,5 mL) se añadió tetrafluoroborano; trimetiloxidanio (1,45 g, 9,800 mmol, 5,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2x10 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EA para obtener el 4-bromo-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (560 mg, 99%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):269 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

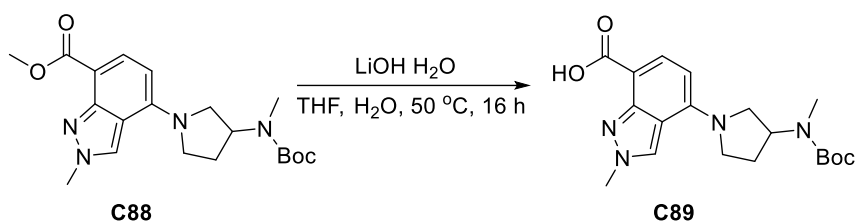
Síntesis del intermedio C88



A una solución agitada de 4-bromo-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (200,0 mg, 0,743 mmol, 1,0 eqv.) y N-metil-N-(pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (297,7 mg, 1,486 mmol, 2,0 eqv.) en dioxano (4 mL) se añadió Cs_2CO_3 (726,5 mg, 2,229 mmol, 3,0 eqv.), RuPhos (69,4 mg, 0,149 mmol, 0,2 eqv.), y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (62,2 mg, 0,074 mmol, 0,1

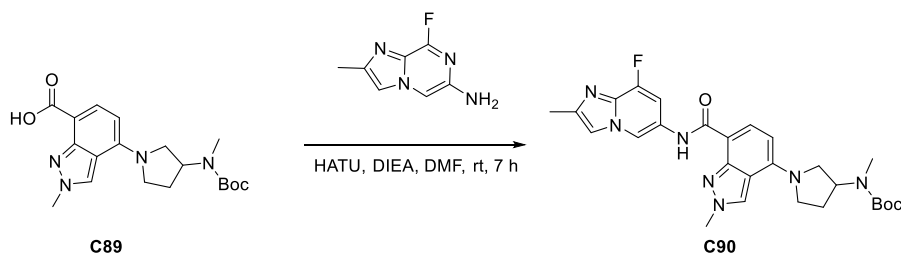
eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (10:1) para obtener 4-{3-[(terc-butoxicarbonilo)(metil)amino]pirrolidin-1-il}-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (280 mg, 97%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):389 [M+H]⁺.

Síntesis del intermedio C89



A una solución agitada de 4-{3-[(terc-butoxicarbonilo)(metil)amino]pirrolidina-1-il}-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (290,0 mg, 0,747 mmol, 1,0 eqv.) en THF (3,7 mL) se añadió agua (3,7 mL) e hidrato de litio (156,6 mg, 3,735 mmol, 5,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 50 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío, se diluyó con agua (10 mL), se acidificó a pH 7 con HCl concentrado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3x10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el ácido 4-{3-[(terc-butoxicarbonilo)(metil)amino]pirrolidin-1-il}-2-metilindazol-7-carboxílico (270 mg, 97%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):375 [M+H]⁺.

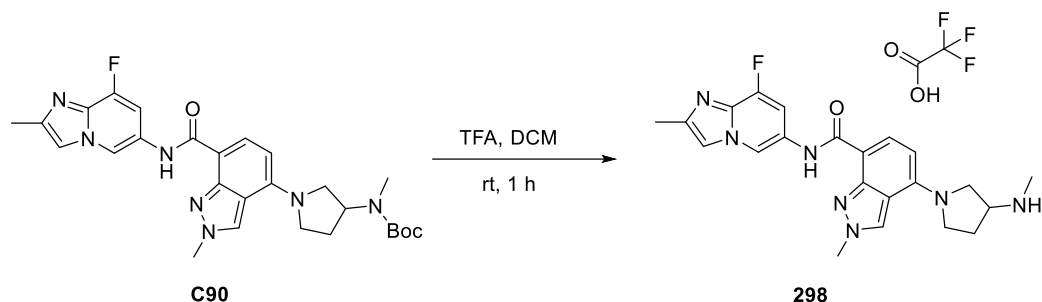
Síntesis del intermedio C90



A una solución agitada del ácido 4-{3-[(terc-butoxicarbonilo)(metil)amino]pirrolidin-1-il}-2-metilindazol-7-carboxílico (70,0 mg, 0,187 mmol, 1,0 eqv.) en DMF (1,4 mL) se añadió

HATU (106,6 mg, 0,280 mmol, 1,5 eqv.), DIEA (72,5 mg, 0,561 mmol, 3,0 eqv.) y 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (30,9 mg, 0,187 mmol, 1 eqv.) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 7 h a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3x5 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EA (100%) para obtener N-{1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoyl)-2-metilindazol-4-il]pirrolidin-3-il}-N-metilcarbamato de terc-butilo (77 mg, 79%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):522 [M+H]⁺.

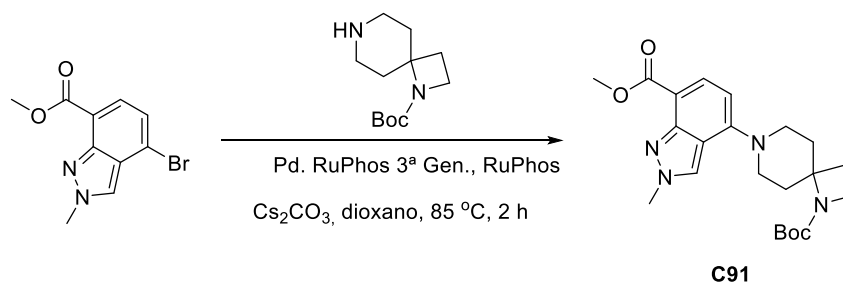
Síntesis del compuesto 298



A una solución agitada de N-{1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoyl)-2-metilindazol-4-il]pirrolidin-3-il}-N-metilcarbamato de terc-butilo (77,0 mg, 0,148 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (2,1 mL) se añadió TFA (0,7 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 3, gradiente 2) para obtener la sal de ácido trifluoroacético de N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metil-4-[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]indazol-7-carboxamida (30,3 mg, 49%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):422 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,18 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,90-8,89 (m, 3H), 8,08 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 6,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,31 (s, 3H), 3,99-3,97 (m, 2H), 3,89-3,73 (m, 3H), 2,73-2,67 (m, 3H), 2,49-2,48 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,28-2,25 (m, 1H).

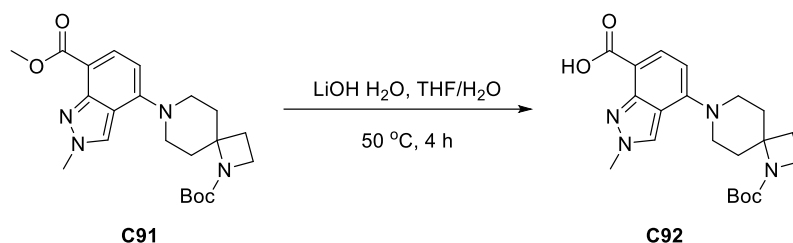
Ejemplo 82: Síntesis del compuesto 301

Síntesis del intermedio C91



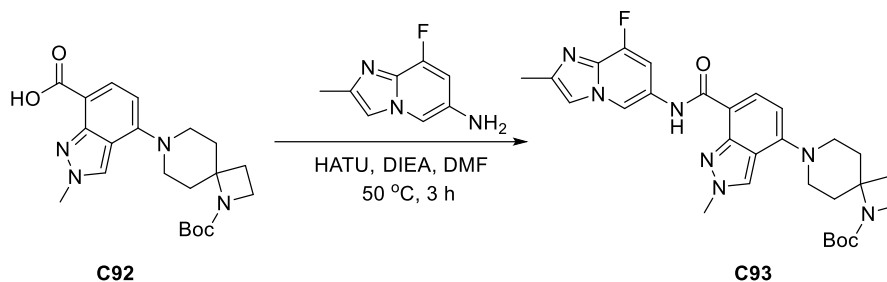
A una mezcla agitada de 4-bromo-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (120,0 mg, 0,446 mmol, 1,0 eqv.) y 1,7-diazaspiro[3,5]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (201,8 mg, 0,892 mmol, 2,0 eqv.) en dioxano (2,5 mL) se añadió Cs_2CO_3 (435,9 mg, 1,338 mmol, 3,0 eqv.), RuPhos (41,6 mg, 0,089 mmol, 0,2 eqv.), y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (37,3 mg, 0,045 mmol, 0,1 eqv.) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 85 °C bajo atmósfera de nitrógeno y luego se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 / MeOH (10:1) para obtener 7-[7-(metoxycarbonil)-2-metilindazol-4-il]-1,7-diazaspiro[3,5]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 97%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):415 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del intermedio C92



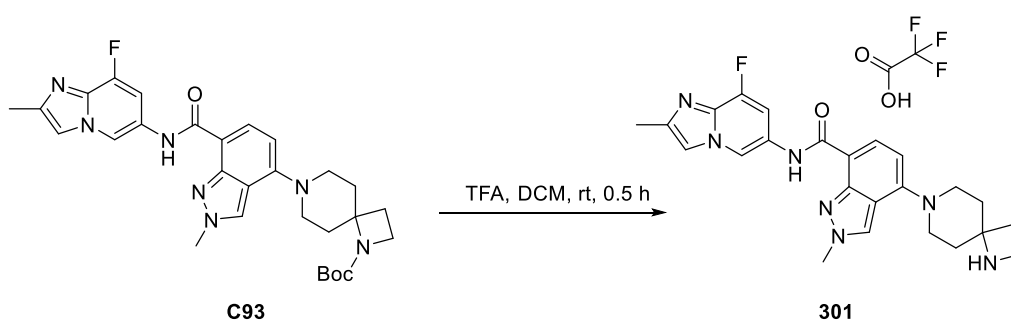
A una mezcla agitada de 7-[7-(metoxycarbonil)-2-metilindazol-4-il]-1,7-diazaspiro[3,5]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (180,0 mg, 0,434 mmol, 1,0 eqv.) en THF (2,5 mL) y agua (2,5 mL) se añadió $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (52,0 mg, 2,170 mmol, 5,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 4 h a 50 °C, después se concentró al vacío, se diluyó con agua (5 mL), se acidificó a pH 6 con HCl (1 N) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener ácido 4-[1-(terc-butoxicarbonilo)-1,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il]-2-metilindazol-7-carboxílico (160 mg, 92%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):401 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del intermedio C93



A una solución agitada del ácido 4-[1-(terc-butoxicarbonilo)-1,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il]-2-metilindazol-7-carboxílico (160,0 mg, 0,400 mmol, 1,0 eqv.) en DMF (3,2 mL) se añadió DIEA (206,5 mg, 1,600 mmol, 4,0 eqv.), HATU (227,8 mg, 0,600 mmol, 1,5 eqv.) y 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (66,0 mg, 0,400 mmol, 1,0 eqv.) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 50 °C, después se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3x5 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para obtener 7-[7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-6-il)carbamoyl]-2-metilindazol-4-il]-1,7-diazaspiro[3,5]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 64%) como un sólido. LCMS (ES, *m/z*):548 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 301

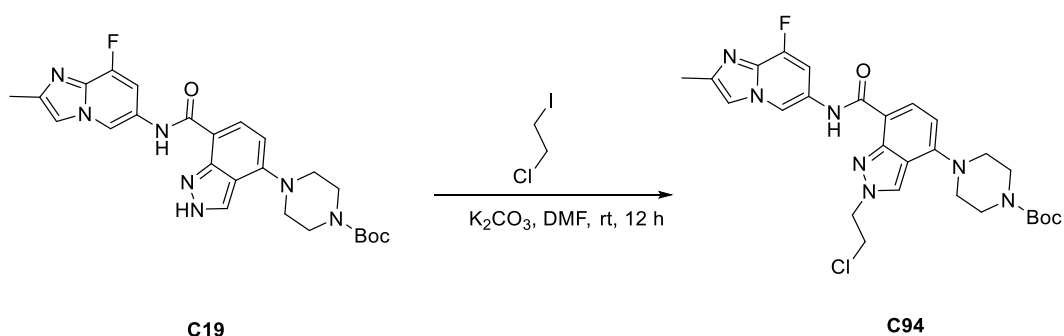


A una solución agitada de 7-[7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoyl]-2-metilindazol-4-il]-1,7-diazaspiro[3,5]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (140,0 mg, 0,205 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (3 mL) se añadió TFA (1 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C y después se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 3, gradiente 2) para obtener

la sal de ácido trifluoroacético de 4-{1,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (11,9 mg, 13%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):448 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,22 (s, 1H), 9,42 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,86-8,85 (m, 3H), 8,10 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,32 (s, 3H), 3,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,65-3,54 (m, 2H), 3,38 (dd, $J = 13,5, 6,9$ Hz, 2H), 2,42-2,35 (m, 5H), 2,19-2,18 (m, 4H).

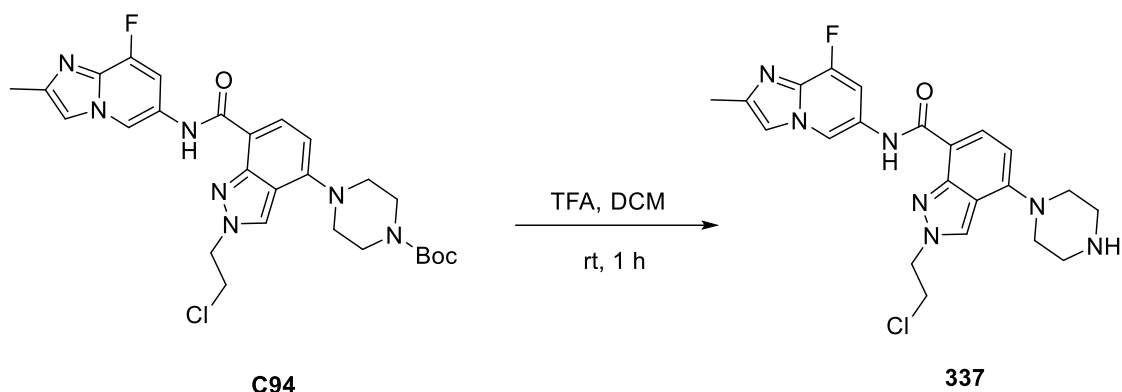
Ejemplo 83: Síntesis del compuesto 337

Síntesis del intermedio C94



Una solución de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2H-indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,304 mmol, 1 eqv.), 1-cloro-2-yodoetano (69,44 mg, 0,365 mmol, 1,2 eqv.), y K_2CO_3 (63,01 mg, 0,456 mmol, 1,5 eqv.) en DMF (2 mL) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Los sólidos se eliminaron por filtración. El filtrado se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 2, gradiente 2) para obtener 4-[2-(2-cloroetil)-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 36%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 556 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 337

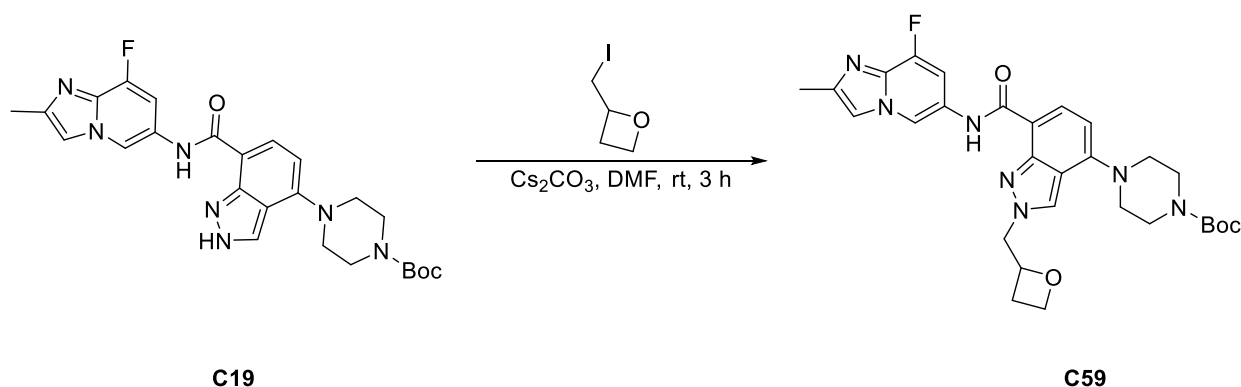


Una mezcla de 4-[2-(2-cloroetil)-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,144 mmol, 1 eqv.) y TFA (0,2 mL) en DCM (2 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se basificó a pH 8 con 7 N NH₃ (gas) en metanol, y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por flash inverso (Condición 1, gradiente 2) para obtener 2-(2-cloroetil)-N-{{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (18 mg, 27%) como un sólido. LCMS (ES, *m/z*): 456 [M+H]⁺.

NMR de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,01 (s, 1H), 9,25 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 3,2, 1,0 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 12,5, 17 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,91 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,33 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,45 - 3,31 (m, 4H), 2,94 (t, *J* = 5,0 Hz, 4H), 2,35 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H).

Ejemplo 84: Síntesis del compuesto 338

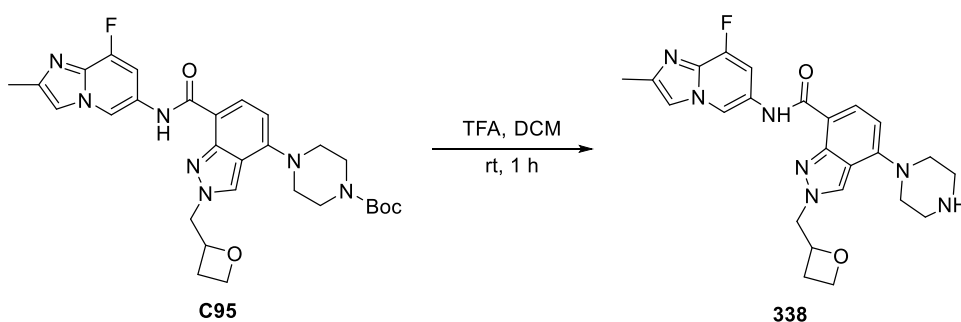
Síntesis del intermedio C95



Una mezcla de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2H-indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,203 mmol, 1 eqv.), 2-(iodometil)oxetano

(48,14 mg, 0,244 mmol, 1,2 eqv.), y Cs₂CO₃ (198,05 mg, 0,609 mmol, 3,0 eqv.) en DMF (2 mL) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró para eliminar los sólidos. El filtrado se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 2, Gradiente 2) para obtener 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(oxetan-2-ilmetil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 61%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 564 [M+H]⁺.

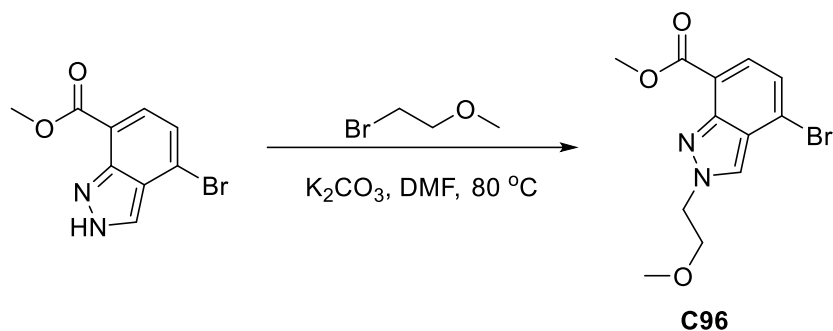
Síntesis del compuesto 338



Una mezcla de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(oxetan-2-ilmetil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,106 mmol, 1 eqv.) y TFA (97,10 mg, 0,848 mmol, 8 eqv.) en DCM (2 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se basificó a pH 8 con 7 N NH₃ (gas) en metanol, y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 1, Gradiente 3) para obtener N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-(oxetan-2-ilmetil)-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (18 mg, 36%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 464 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,14 (s, 1H), 9,25 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,95 – 7,88 (m, 1H), 7,31 (dd, *J* = 12,4, 1,7 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,29 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,88 (dd, *J* = 13,9, 6,6 Hz, 1H), 4,79 (dd, *J* = 13,8, 4,3 Hz, 1H), 4,64 - 4,51 (m, 1H), 4,43 (dt, *J* = 9,0, 6,0 Hz, 1H), 3,37 (d, *J* = 5,0 Hz, 4H), 2,94 (s, 4H), 2,78 (dd, *J* = 11,4, 7,4 Hz, 1H), 2,56 (dd, *J* = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 2,35 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H).

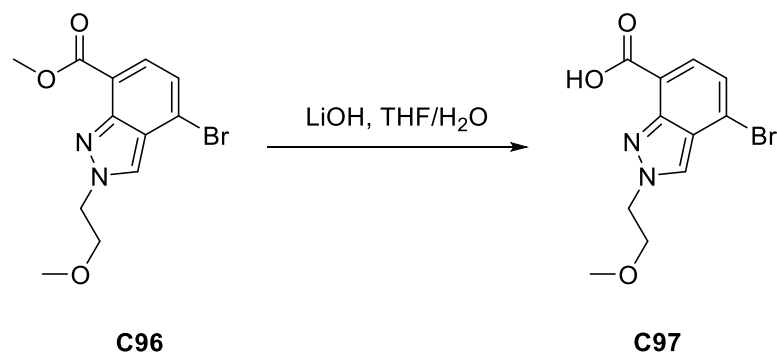
Ejemplo 85: Síntesis del compuesto 306

Síntesis del intermedio C96



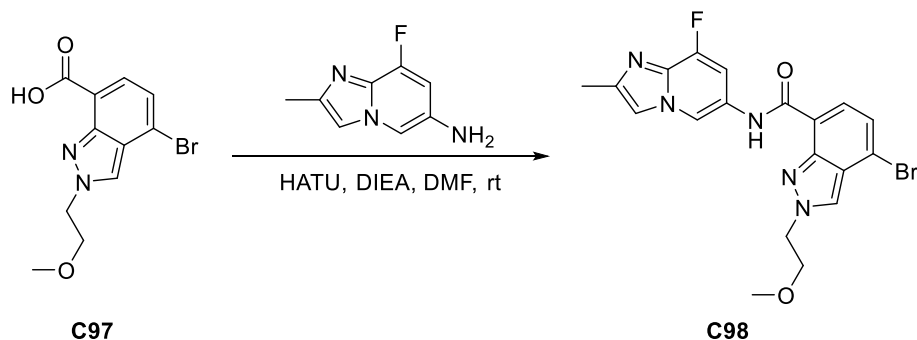
A una mezcla agitada de 4-bromo-2H-indazol-7-carboxilato de metilo (100 mg, 0,392 mmol, 1 eqv.) y éter metílico de 2-bromoetil (81,74 mg, 0,588 mmol, 1,5 eqv.) en DMF (2,5 mL) se añadió K_2CO_3 (108,37 mg, 0,784 mmol, 2 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 5 h a 80 °C y luego se neutralizó a temperatura ambiente. La mezcla resultante se neutralizó con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 3 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 2 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener 4-bromo-2-(2-metoxietil)indazol-7-carboxilato de metilo (93,5 mg, 76%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):313 $[M+H]^+$.

Síntesis del intermedio C97



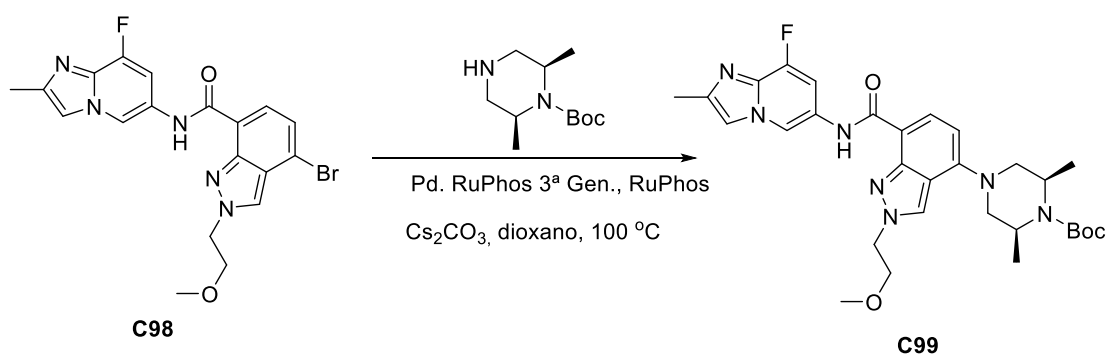
Una mezcla de 4-bromo-2-(2-metoxietil)indazol-7-carboxilato de metilo (20 mg, 0,064 mmol, 1 eqv.) y LiOH (5 mg, 0,192 mmol, 3 eqv.) en agua (0,25 mL), THF (0,5 mL) y metanol (0,5 mL) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se acidificó a pH 3 con HCl 1 N. Se precipitó un sólido que se recogió por filtración y se lavó con agua (0,25 mL) para obtener el ácido 4-bromo-2-(2-metoxietil) indazol-7-carboxílico (10 mg, 52%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):299 $[M+H]^+$.

Síntesis del intermedio C98



A una mezcla agitada de ácido 4-bromo-2-(2-metoxietil)indazol-7-carboxílico (550 mg, 1,839 mmol, 1 eqv.), DIEA (712 mg, 5,517 mmol, 3 eqv.) y HATU (839 mg, 2,207 mmol, 1,2 eqv.) en DMF (15 mL) se añadió 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (364 mg, 2,207 mmol, 1,2 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 20 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-(2-metoxietil)indazol-7-carboxamida (350 mg, 43%) como un sólido. LCMS (ES, *m/z*):446 [M+H]⁺.

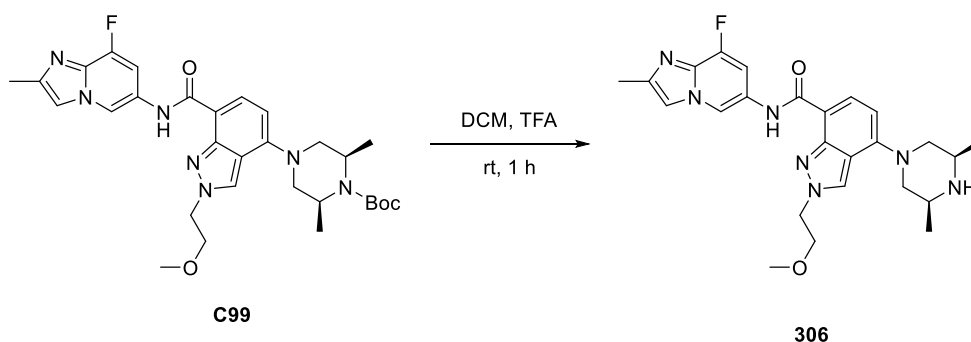
Síntesis del intermedio C99



A una mezcla agitada de 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-(2-metoxietil) indazol-7-carboxamida (100 mg, 0,224 mmol, 1 eqv.), (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de rac-terc-butilo (96 mg, 0,448 mmol, 2 eqv.), y Cs₂CO₃ (219 mg, 0,672 mmol, 3 eqv.) en dioxano (5 mL) como se añadió RuPhos (20 mg, 0,045

mmol, 0,2 eqv.) y Pd. Ruphos 3^a Gen. (18 mg, 0,022 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno, luego se neutralizó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2x5 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:2) para obtener (2R,6S)-4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(2-metoxietil)indazol-4-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de rac-terc-butilo (60 mg, 46%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):580 [M+H]⁺.

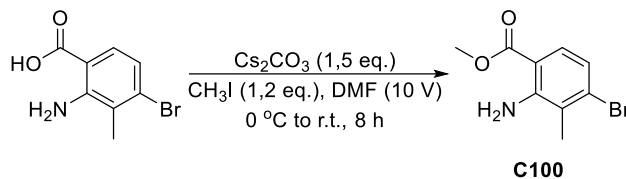
Síntesis del compuesto 306



Una mezcla de (2R,6S)-4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(2-metoxietil)indazol-4-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,086 mmol, 1 eqv.) y TFA (1 mL) en DCM (2 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se ajustó a pH 8 con amoníaco y se purificó por HPLC preparativa (Condición 5, Gradiente 5) para obtener 4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-(2-metoxietil)indazol-7-carboxamida (12 mg, 24%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):479,56 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,12 (s, 1H), 9,23 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 12,4, 1,7 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,74 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,95 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,83 - 3,73 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,94 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,45 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,29 (s, 1H), 1,07 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H). **NMR de ¹⁹F** (282,3 MHz, DMSO-*d*₆) δ -132,011.

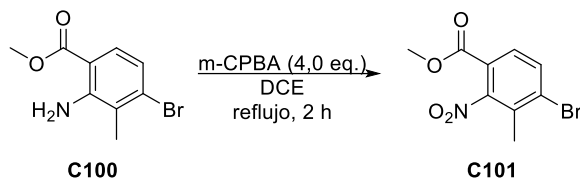
Ejemplo 86: Síntesis del compuesto 294

Síntesis del intermedio C100



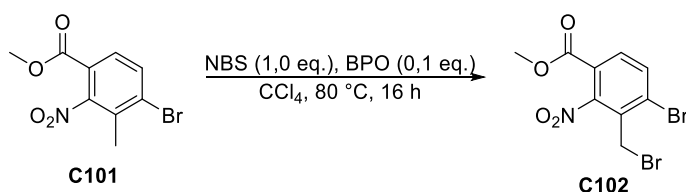
A una mezcla agitada de ácido 2-amino-4-bromo-3-metilbenzoico (5,00 g, 21,73 mmol, 1,00 eqv.) y Cs_2CO_3 (10,62 g, 32,6 mmol, 1,50 eqv.) en DMF (50 mL) se añadió yoduro de metilo (3,70 g, 26,08 mmol, 1,20 eqv.) gota a gota a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 8 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, después se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x200 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaCl acuoso medio saturado (3x100 mL), seguido de NaCl acuoso saturado (1x100 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, y se filtró. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 2-amino-4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (5 g, 94%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):244 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,57 - 7,50 (m, 1H), 6,86 - 6,78 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

Síntesis del intermedio C101



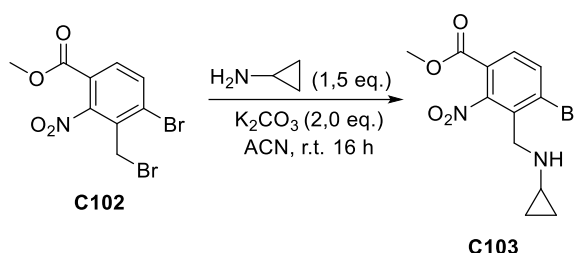
Se combinaron a temperatura ambiente 2-amino-4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (3,60 g, 14,75 mmol, 1,00 eqv.), *m*-CPBA (10,18 g, 59,00 mmol, 4,00 eqv.) y DCE (80 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno, se neutralizó con agua a 0 °C y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (5:1) para obtener el 4-bromo-3-metil-2-nitrobenzoato de metilo (3,5 g, 87%) como un sólido.

Síntesis del intermedio C102



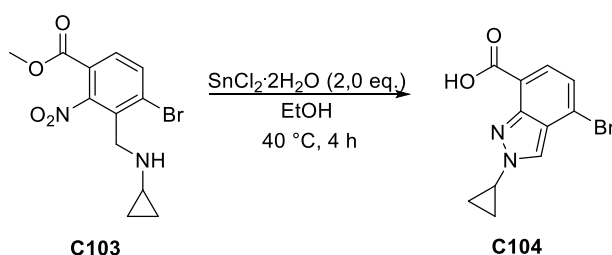
Se combinaron a temperatura ambiente 4-bromo-3-metil-2-nitrobenzoato de metilo (3,50 g, 12,77 mmol, 1,00 eqv.), NBS (2,27 g, 12,77 mmol, 1,00 eqv.), BPO (0,33 g, 1,28 mmol, 0,10 eqv.) y CCl₄ (70 mL). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno, luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (5:1) para obtener 3 g de 4-bromo-3-(bromometil)-2-nitrobenzoato de metilo.

Síntesis del intermedio C103



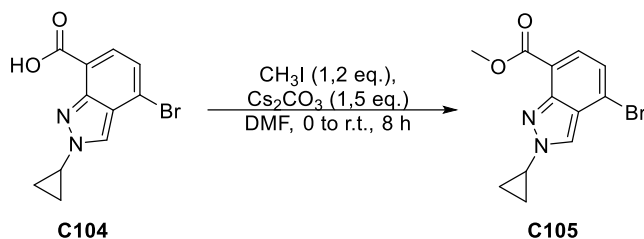
Se combinaron a temperatura ambiente 4-bromo-3-(bromometil)-2-nitrobenzoato de metilo (3,00 g, 8,5 mmol, 1,00 eqv.), aminociclopropano (0,73 g, 12,75 mmol, 1,50 eqv.), K₂CO₃ (2,35 g, 16,99 mmol, 2,00 eqv.) y acetonitrilo (60 mL). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, y luego se purificó por Chiral-HPLC preparativa (Condición 2, Gradiente 1) para obtener el 4-bromo-3-[(ciclopropilamino)metil]-2-nitrobenzoato de metilo (400 mg, 14%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):329 [M+H]⁺.

Síntesis del intermedio C104



Se combinaron a temperatura ambiente el 4-bromo-3-[(ciclopropilamino)metil]-2-nitrobenzoato de metilo (300 mg, 0,91 mmol, 1,00 eqv.), SnCl₂·2H₂O (411,3 mg, 1,82 mmol, 2,00 eqv.) y etanol (10 mL). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a 40 °C bajo atmósfera de nitrógeno y luego se purificó por cromatografía flash inversa (Condición 4, Gradiente 1) para obtener el ácido 4-bromo-2-ciclopropilindazol -7-carboxílico (160 mg, 62%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):281 [M+H]⁺.

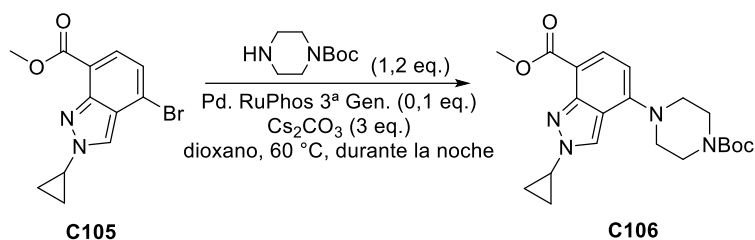
Síntesis del intermedio C105



A una solución agitada de ácido 4-bromo-2-ciclopropilindazol-7-carboxílico (150 mg, 0,53 mmol, 1,00 eqv.) y Cs_2CO_3 (260,8 mg, 0,8 mmol, 1,50 eqv.) en DMF (2 mL) se añadió CH_3I (90,89 mg, 0,64 mmol, 1,20 eqv.) gota a gota a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 8 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso medio saturado (3x20 mL) y 1x50 ml de NaCl acuoso saturado, se secó con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Se obtuvo el 4-bromo-2-ciclopropilindazol-7-carboxilato de metilo (150 mg, 95%) como un sólido.

LCMS (ES, m/z):295 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

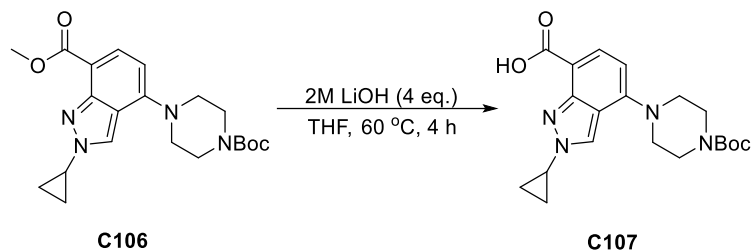
Síntesis del intermedio C106



El 4-bromo-2-ciclopropilindazol-7-carboxilato de metilo (140 mg, 0,47 mmol, 1,00 eqv.), la piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (106,02 mg, 0,57 mmol, 1,20 eqv.), Cs_2CO_3 (463,67 mg, 1,42 mmol, 3,00 eqv.), Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (39,67 mg, 0,05 mmol, 0,10 eqv.), y dioxano (2 mL) se combinaron a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 noche a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno, luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (5:1) para obtener 4-[4-(terc-butoxicarbonil) piperazin-1-il]-2-ciclopropilindazol-7-carboxilato de metilo (87 mg, 46%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):401 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,64 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,36 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,09 (tt, $J = 7,6, 3,9$ Hz, 1H),

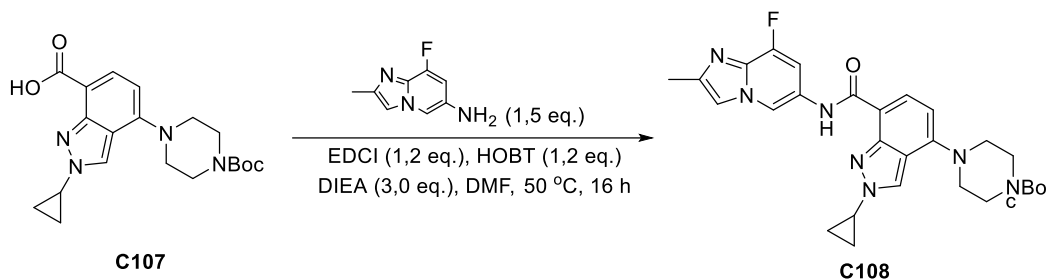
3,80 (s, 3H), 3,57 - 3,50 (m, 4H), 3,36 (dd, $J = 6,4, 3,8$ Hz, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,31 (td, $J = 4,7, 4,3, 3,1$ Hz, 2H), 1,19 - 1,07 (m, 2H).

Síntesis del intermedio C107



Se combinaron a temperatura ambiente 4-[4-(terc-butoxicarbonil) piperazin-1-il]-2-ciclopropilindazol-7-carboxilato de metilo (60 mg, 0,15 mmol, 1,00 eqv.), LiOH (14,35 mg, 0,6 mmol, 4,00 eqv.) y THF (2 mL). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno, después se acidificó a pH 6 con HCl (acuoso) y se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3x20 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el ácido 4-[4-(terc-butoxicarbonilo) piperazin-1-il]-2-ciclopropilindazol-7-carboxílico (54 mg, 93%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):387 [M+H]⁺.

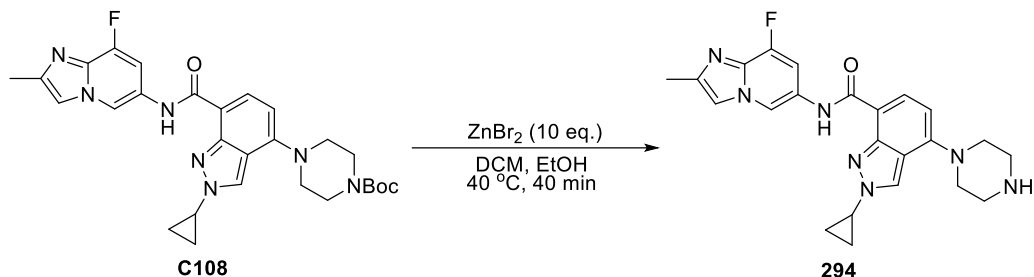
Síntesis del intermedio C108



Una mezcla de ácido 4-[4-(terc-butoxicarbonilo) piperazin-1-il]-2-ciclopropilindazol-7-carboxílico (30 mg, 0,08 mmol, 1,00 eqv.), 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a] piridin-6-amina (19,23 mg, 0,12 mmol, 1,50 eqv.), EDCI (17,86 mg, 0,09 mmol, 1,20 eqv.), HOBT (12,59 mg, 0,09 mmol, 1,20 eqv.), DIEA (30,1 mg, 0,23 mmol, 3,00 eqv.), y DMF (1 mL) se agitó durante 16 h a 50 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3x20 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 4-[2-ciclopropil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a] piridin-6-

il} carbamoil)indazol-4-il] piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (35 mg, 84%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):534 $[M+H]^+$.

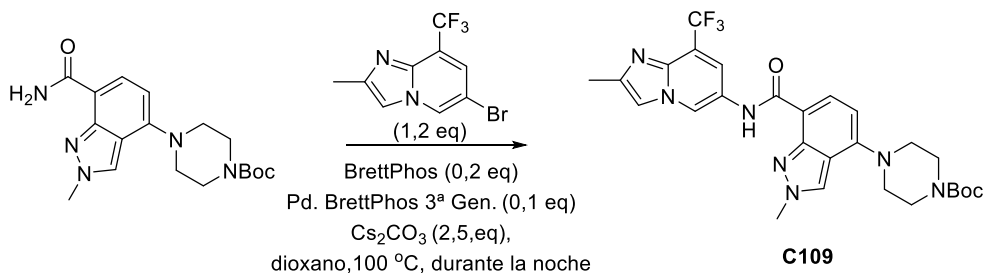
Síntesis del compuesto 294



Una mezcla de 4-[2-ciclopropil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a] piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (33 mg, 0,06 mmol, 1,00 eqv.) y ZnBr_2 (139,28 mg, 0,62 mmol, 10,00 eqv.) en DCM (0,5 mL) se agitó durante 30 min a 40 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se añadió etanol (0,5 mL), y la mezcla resultante se agitó durante 10 min más. El producto resultante se purificó por HPLC preparativa (Condición 6, Gradiente 1) para obtener 2-ciclopropil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a] piridin-6-il}-4-(piperazin-1-il) indazol-7-carboxamida (16,5 mg, 60,93%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):434 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,93 (s, 1H), 9,18 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 12,2, 1,7$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,28 (tt, $J = 7,6, 3,9$ Hz, 1H), 3,34 (d, $J = 9,9$ Hz, 4H), 2,91 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,35 (d, $J = 0,9$ Hz, 3H), 1,47 (td, $J = 5,2, 4,4, 3,1$ Hz, 2H), 1,25 - 1,12 (m, 2H).

Ejemplo 87: Síntesis del compuesto 275

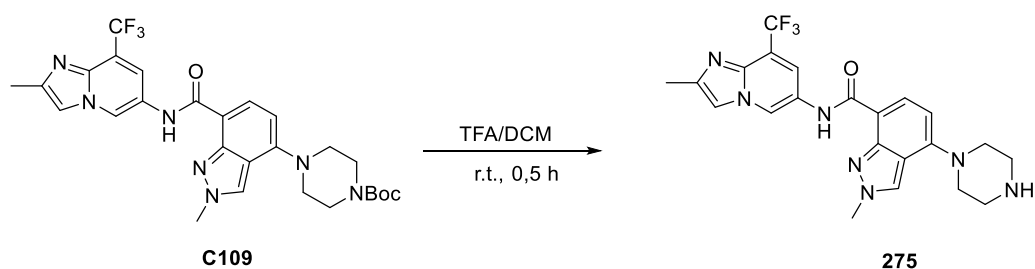
Síntesis del intermedio C109



Una mezcla de 4-(7-carbamoil-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100,0 mg, 0,27 mmol, 1,00 eqv.), 6-bromo-2-metil-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina

(93,1 mg, 0,33 mmol, 12 eqv.), Cs₂CO₃ (226,6 mg, 0,69 mmol, 2,50 eqv.), BrettPhos (29,8 mg, 0,05 mmol, 0,2 eqv.), BrettPhos-Pd-G₃ (25,2 mg, 0,02 mmol, 0,1 eqv.) y se evacuó el dioxano (5 mL) y se enjuagó tres veces con nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 16 h a 100°C, luego se neutralizó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaCl acuoso saturado (1x50 mL), se secaron con sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo para obtener 4-(2-metil-7-{[2-metil-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]carbamoil}indazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 64%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 558 [M+H]⁺.

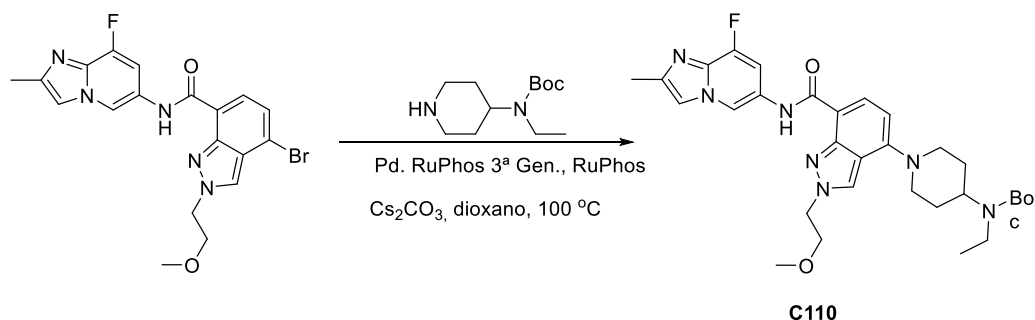
Síntesis del compuesto 275



Una mezcla de 4-(2-metil-7-{[2-metil-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]carbamoil}indazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100,0 mg, 0,18 mmol, 1,00 eqv.), DCM (2,0 mL) y TFA (0,5 mL) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 6, gradiente 2) para obtener 2-metil-N-[2-metil-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (36,7 mg, 44,2%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 458 [M+H]⁺. **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,09 (s, 1H), 9,51 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,02 - 7,94 (m, 2H), 7,83 - 7,78 (m, 1H), 6,49 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,29 (s, 3H), 3,39 - 3,32 (m, 4H), 2,95 - 2,88 (m, 4H), 2,39 (s, 3H).

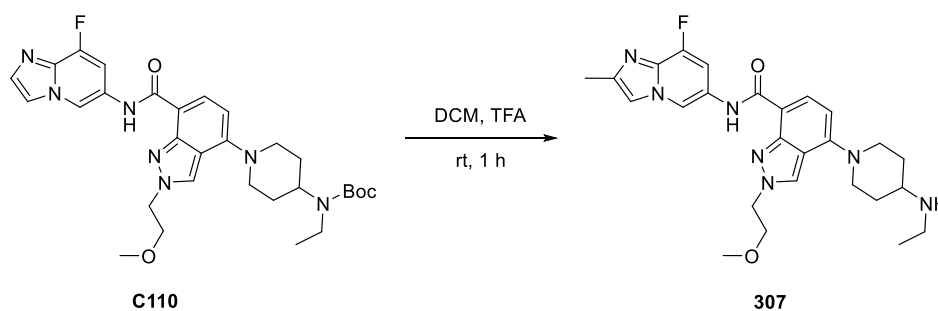
Ejemplo 88: Síntesis del compuesto 307

Síntesis del intermedio C110



A una mezcla agitada de 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-(2-metoxietil)indazol-7-carboxamida (100 mg, 0,224 mmol, 1 eqv.), N-etil-N-(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (102 mg, 0,448 mmol, 2 eqv.), y Cs_2CO_3 (219 mg, 0,672 mmol, 3 eqv.) en dioxano (6 mL) se añadió RuPhos (21 mg, 0,045 mmol, 0,2 eqv.) y Pd. Ruphos 3ª Gen. (18 mg, 0,022 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 80°C bajo atmósfera de nitrógeno, luego se neutralizó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 5 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (3:1) para obtener N-etil-N-{1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(2-metoxietil)indazol-4-il]piperidin-4-il} carbamato de terc-butilo (45 mg, 34%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):594,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto 307

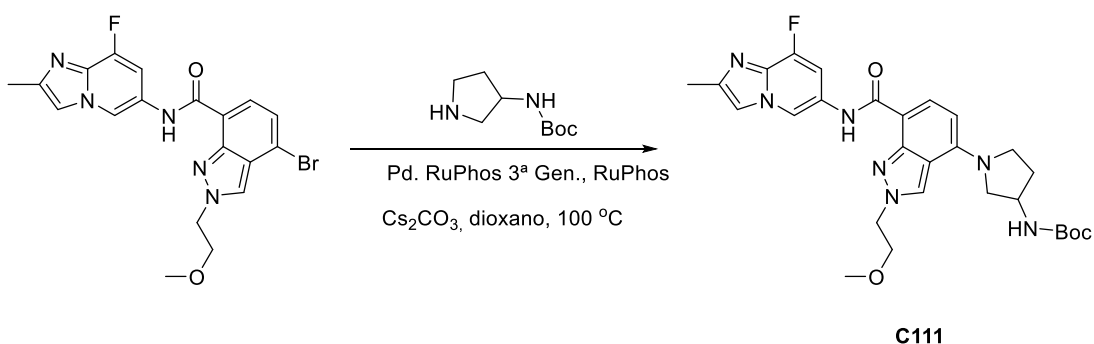


Una mezcla de N-etil-N-{1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(2-metoxietil)indazol-4-il]piperidin-4-il} carbamato de terc-butilo (50 mg, 0,084 mmol, 1 eqv.) y TFA (2 mL) en DCM (4 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se neutralizó a pH 8 con 7 N NH_3 (g) en metanol, y luego se purificó por HPLC preparativa (Condición 2,

gradiente 6) para obtener 4-[4-(etilamino)piperidin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-(2-metoxietil)indazol-7-carboxamida (15 mg, 36%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):494 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,11 (s, 1H), 9,23 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 12,4, 1,7 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,73 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,95 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,86 (s, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,07 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 2,72 – 2,54 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,97 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,61 (s, 1H), 1,44 (q, J = 10,1 Hz, 2H), 1,04 (t, J = 7,1 Hz, 3H). **NMR de ^{19}F** (282 MHz, DMSO- d_6) δ -132,01, -132,02.

Ejemplo 89: Síntesis de los compuestos 310 y 330

Síntesis del intermedio C111

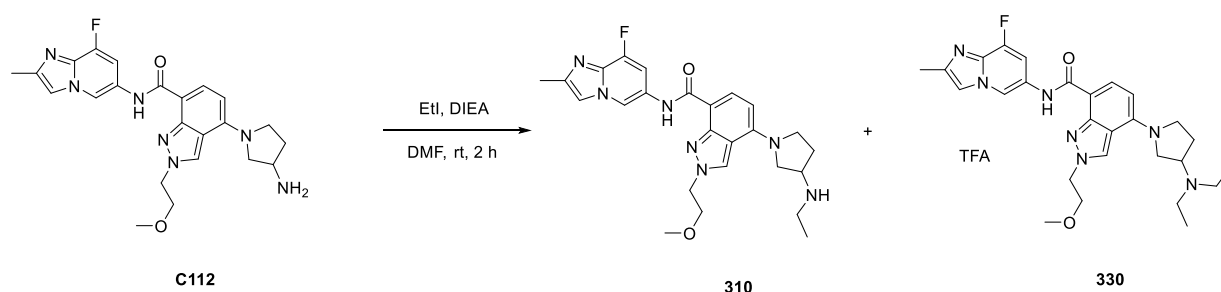


A una mezcla agitada de 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-(2-metoxietil)indazol-7-carboxamida (100 mg, 0,224 mmol, 1 eqv.), pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (83 mg, 0,448 mmol, 2 eqv.), y Cs_2CO_3 (219 mg, 0,672 mmol, 3 eqv.) en 1,4-dioxano (6 mL) se añadió RuPhos (21 mg, 0,045 mmol, 0,2 eqv.) y Pd. Ruphos 3ª Gen. (19 mg, 0,022 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 80°C bajo atmósfera de nitrógeno, luego se neutralizó con agua (10 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 5 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (1:1) para obtener el (1-(7-((8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoyl)-2-(2-metoxietil)-2H-indazol-4-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (50 mg, 40%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):552,0 $[M+H]^+$.

Síntesis del intermedio C112

Una mezcla de N-{1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(2-metoxietil)indazol-4-il]pirrolidin-3-il} carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,181 mmol, 1 eqv.) y TFA (0,8 mL) en DCM (2 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se basificó a pH 8 con 7 M de NH₃ (g) en metanol, y luego se purificó por cromatografía flash inversa (Condición 1, gradiente 4) para obtener 4-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-(2-metoxietil)indazol-7-carboxamida (36 mg, 44%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):452 [M+H]⁺.

Síntesis de los compuestos 310 y 330

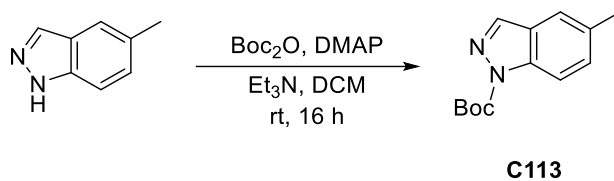


A una solución agitada de 4-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-(2-metoxietil)indazol-7-carboxamida (100 mg, 0,221 mmol, 1 eqv.) y DIEA (129 mg, 0,996 mmol, 4,5 eqv.) en DMF (5 mL) se añadió yodoetano (62 mg, 0,398 mmol, 1,8 eqv.) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, luego se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 5, gradiente 6) para obtener 4-(3-(etilamino)pirrolidin-1-il)-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(2-metoxietil)-2H-indazol-7-carboxamida (6 mg, 5%) y 4-(3-(dietilamino)pirrolidin-1-il)-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(2-metoxietil)-2H-indazol-7-carboxamida como sólidos. La 4-(3-(dietilamino)pirrolidin-1-il)-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(2-metoxietil)-2H-indazol-7-carboxamida se purificó aún más por HPLC preparativa (Condición 7, Gradiente 1) para obtener el compuesto 4-(3-(dietilamino)pirrolidin-1-il)-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(2-metoxietil)-2H-indazol-7-carboxamida con 2,2,2-trifluoro-113-etano-1-ona (5 mg, 4%) como un sólido. **Compuesto 310:** **LCMS** (ES, *m/z*):480 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,07 (s, 1H), 9,22 (d, J = 1,7 Hz,

1H), 8,84 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 12,4, 1,7$ Hz, 1H), 6,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,72 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,95 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,82 (d, $J = 16,1$ Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,83 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,07 (s, 1H), 1,13 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). **NMR de ^{19}F** (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -132,117. **Compuesto 330: LCMS:** (ES, m/z):508 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, metanol- d_4) δ 9,46 - 9,36 (m, 1H), 8,71 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,12 - 7,93 (m, 3H), 7,85 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 6,23 - 6,12 (m, 1H), 4,75 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 4,29 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,18 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,02 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,95 - 3,79 (m, 2H), 3,42 (dd, $J = 11,0, 5,1$ Hz, 7H), 2,73 - 2,63 (m, 1H), 2,53 (d, $J = 3,2$ Hz, 3H), 2,40 (q, $J = 10,8, 10,2$ Hz, 1H), 1,41 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H). **NMR de ^{19}F** (282 MHz, metanol- d_4) δ -76,86, -133,40 - -134,87 (m).

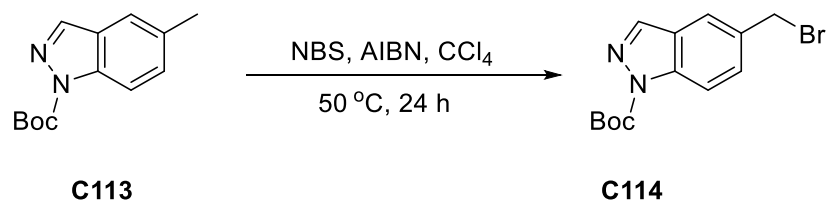
Ejemplo 90: Síntesis del compuesto 340

Síntesis del intermedio C113



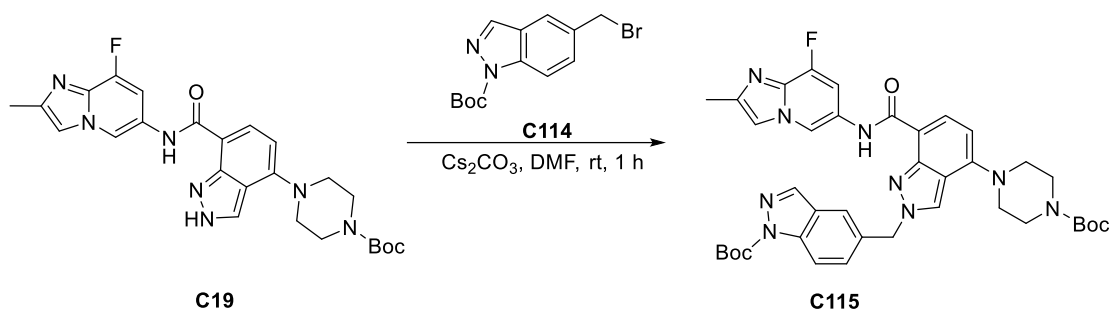
A una solución agitada de 5-metil-1H-indazol (500 mg, 3,783 mmol, 1 eqv.) en DCM (10 mL) se añadió Et_3N (1,15 g, 11,349 mmol, 3 eqv.), Boc_2O (908,2 mg, 4,161 mmol, 1,1 eqv.) y DMAP (46,2 mg, 0,378 mmol, 0,1 eqv.) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y luego se lavó con agua (2x10 mL). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se filtró. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (2:1) para obtener 5metilindazol-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 57%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):233 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del intermedio C114



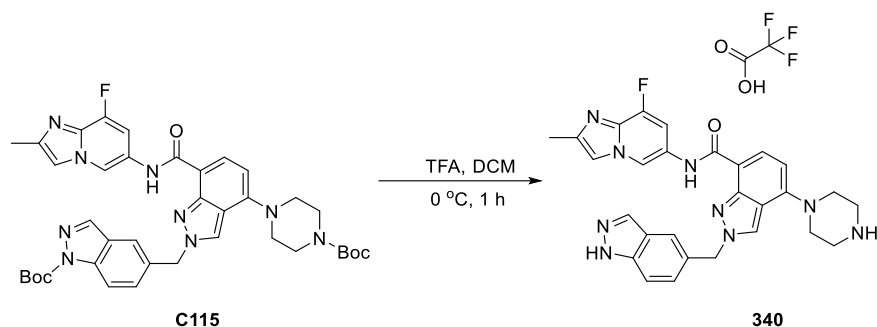
A una solución agitada de 5-metilindazol-1-carboxilato de terc-butilo (200,0 mg, 0,861 mmol, 1 eqv.) en CCl₄ (6 mL) se añadió NBS (183,9 mg, 1,033 mmol, 1,2 eqv.) y AIBN (14,1 mg, 0,086 mmol, 0,1 eqv.) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 24 h a 50 °C y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener el 5-(bromometil)indazol-1-carboxilato de terc-butilo (65 mg, 24%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):311 [M+H]⁺.

Síntesis del intermedio C115



A una solución agitada de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2H-indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (70,0 mg, 0,142 mmol, 10 eqv.) y 5-(bromometil)indazol-1-carboxilato de terc-butilo (66,2 mg, 0,213 mmol, 1,5 eqv.) en DMF (1,7 mL) se añadió Cs₂CO₃ (138,6 mg, 0,426 mmol, 3 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (6 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 6 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3x10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para obtener 5-({4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-2-il} metil)indazol-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 39%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):724 [M+H]⁺.

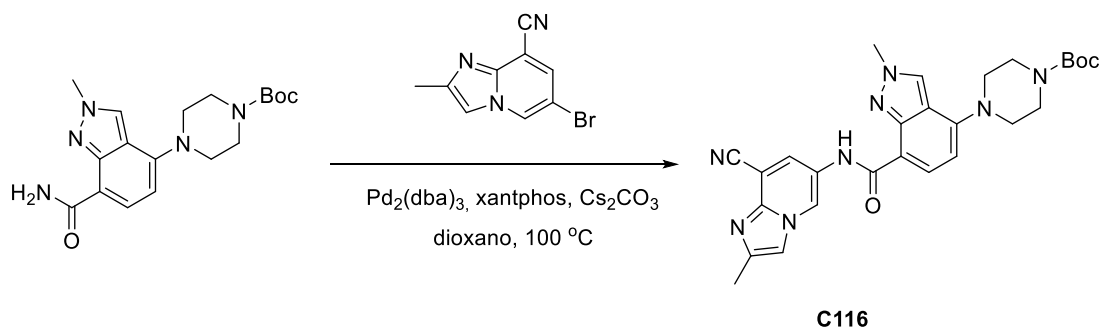
Síntesis del compuesto 340



A una solución agitada de 5-({4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-2-il} metil)indazol-1-carboxilato (35,0 mg, 0,048 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió TFA (0,3 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 3, Gradiente 2) para obtener N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-(1H-indazol-5-ilmetilo)-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida trifluoroacetato (7,8 mg, 31%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):524 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,15 -13,14(m, 1H), 11,25 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,99-8,98 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,61-7,51 (m, 2H), 7,48 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,89 (s, 2H), 3,64-3,57 (m, 4H), 3,36-3,35 (m, 4H), 2,42 (s, 3H).

Ejemplo 91: Síntesis del compuesto 314

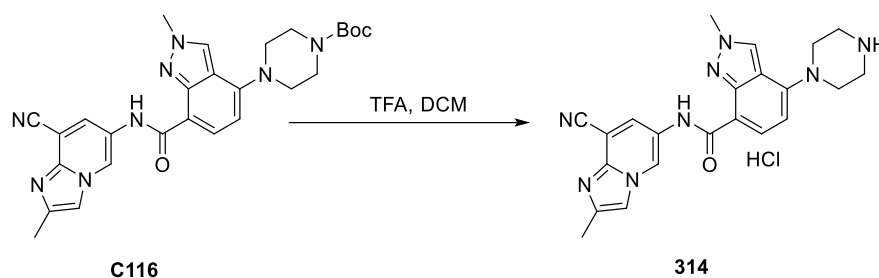
Síntesis del intermedio C116



A una mezcla de 4-[4-(2,2-dimetilpropanoyl)piperazin-1-il]-2-metilindazol-7-carboxamida (60 mg, 0,167 mmol, 1 eqv.), 6-bromo-2,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazina (45,34 mg, 0,200 mmol, 1,2 eqv.), y Cs_2CO_3 (108,91 mg, 0,334 mmol, 2,0 eqv.) en dioxano (2 mL) se añadió Xantphos (9,67 mg, 0,017 mmol, 0,1 eqv.) y $Pd_2(dba)_3$ (7,65 mg, 0,008 mmol, 0,05 eqv.). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno y

luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:2) para obtener N-{2,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-4-[4-(2,2-dimetilpropanoyl)piperazin-1-il]-2-metilindazol-7-carboxamida (40 mg, 49%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 515 $[M+H]^+$.

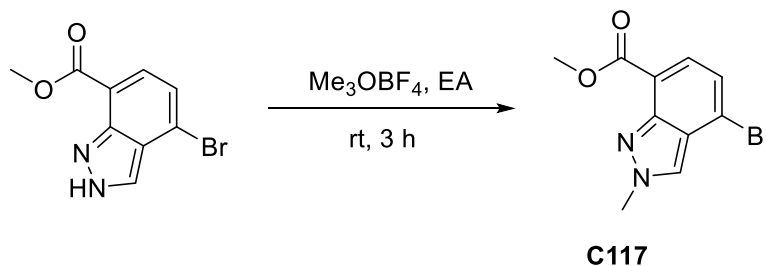
Síntesis del compuesto 314



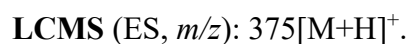
Una solución de 4-[7-({8-ciano-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato (40 mg, 0,078 mmol, 1 eqv.) en DCM se trató con TFA (0,5 mL, 6,732 mmol, 86,60 eqv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 8, Gradiente 1) para obtener clorhidrato de N-{8-ciano-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metil-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (20,7 mg, 58%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 415 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,37 (s, 1H), 9,92 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 9,60 (s, 2H), 8,95 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,33 (s, 3H), 3,66 (t, 4H), 3,31 (t, 4H), 2,45 (s, 3H).

Ejemplo 92: Síntesis del compuesto 359

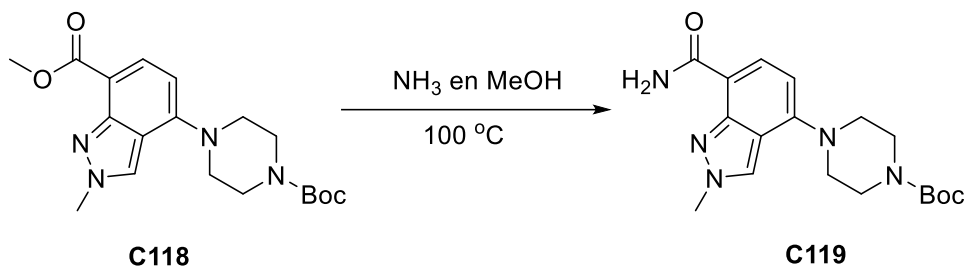
Síntesis del intermedio C117



Síntesis del intermedio C118

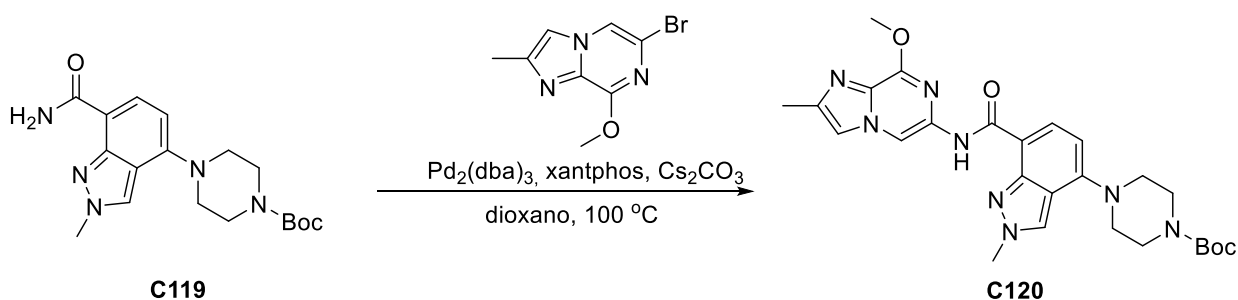


500



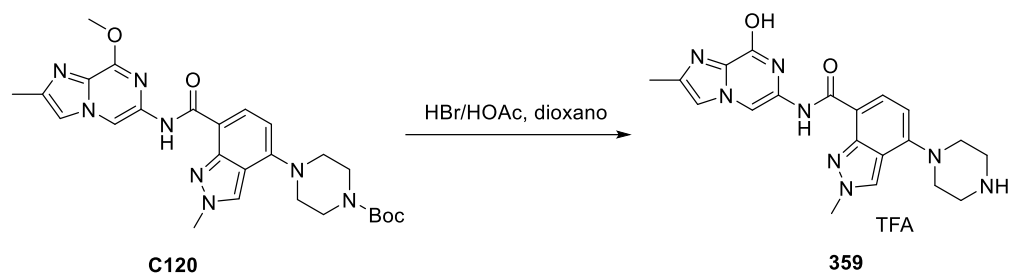
Una mezcla de 4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (2,5 g, 6,677 mmol, 1 eqv.) y NH_3 (g) en metanol (70 mL) se agitó durante 2 días a 100 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener 4-(7-carbamoil-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,35 g, 56%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 360 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del intermedio C120



A una mezcla de 4-(7-carbamoil-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,167 mmol, 1 eqv.), 6-bromo-8-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]pirazina (48,49 mg, 0,200 mmol, 1,2 eqv.), y Cs_2CO_3 (108,78 mg, 0,334 mmol, 2 eqv.) en dioxano (2 mL) se añadió Xantphos (19,32 mg, 0,033 mmol, 0,2 eqv.) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15,29 mg, 0,017 mmol, 0,1 eqv.). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:2) para obtener 4-[7-(8-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)carbamoil]-2-metilindazol-4-ilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (35 mg, 40%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 521 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

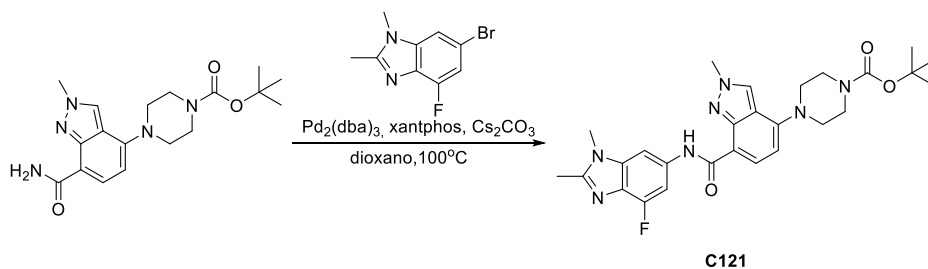
Síntesis del compuesto 359



Una solución de 4-[7-({8-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato (20 mg, 0,038 mmol, 1 eqv.) en 1,4-dioxano se trató con HBr en AcOH (0,5 mL, 17,117 mmol, 445,56 eqv.). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 80 °C y después se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 9, Gradiente 1) para obtener N-{8-hidroxi-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida; ácido trifluoroacético (6,5 mg, 31%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 407 $[M+H]^+$. **¹RMN H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,94 (s, 1H), 8,90 (s, 3H), 8,33 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,61 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,62 (t, 4H), 3,35 (t, 4H), 2,34 (s, 3H). **NMR de ¹⁹F** (400 MHz, DMSO- d_6) δ -73,89.

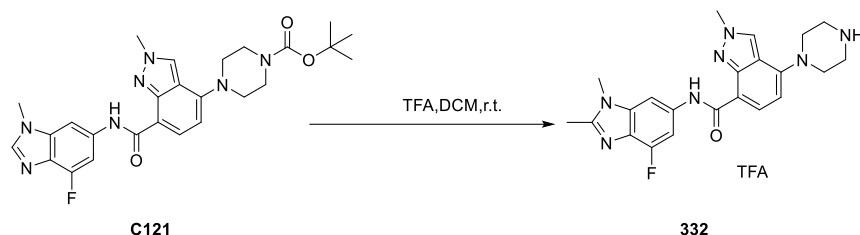
Ejemplo 93: Síntesis del compuesto 332

Síntesis del intermedio C121



A una mezcla de 4-(7-carbamoil-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,167 mmol, 1 eqv.), 6-bromo-4-fluoro-1,2-dimetil-1,3-benzodiazol (48,69 mg, 0,200 mmol, 1,2 eqv.), y Cs_2CO_3 (108,78 mg, 0,334 mmol, 2 eqv.) en dioxano (2 mL) se añadió Xantphos (19,32 mg, 0,033 mmol, 0,2 eqv.) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15,29 mg, 0,017 mmol, 0,1 eqv.). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:2) para obtener 4-{7-[(7-fluoro-2,3-dimetil-1,3-benzodiazol-5-il)carbamoil]-2-metilindazol-4-il}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (43 mg, 49%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 522 $[M+H]^+$.

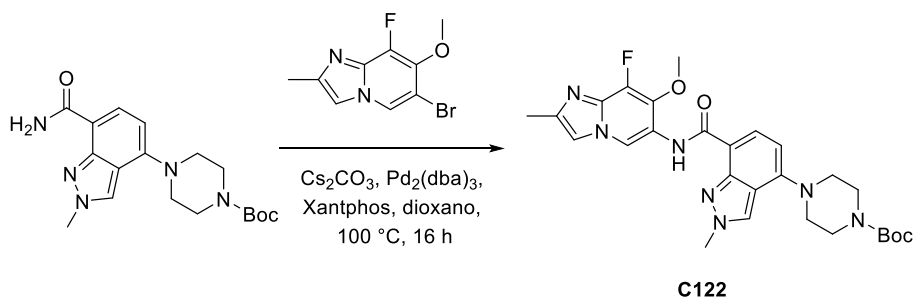
Síntesis del compuesto 332



Una solución de 4-{7-[(7-fluoro-2,3-dimetil-1,3-benzodiazol-5-il)carbamoil]-2-metilindazol-4-il}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (41 mg, 0,079 mmol, 1 eqv.) en DCM se añadió TFA (0,5 mL, 6,732 mmol, 85,64 eqv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 1, Gradiente 2) para obtener N-(7-fluoro-2,3-dimetil-1,3-benzodiazol-5-il)-2-metil-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida; ácido trifluoroacético (26,9 mg, 64%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 422 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,34 (s, 1H), 8,96 (s, 2H), 8,91 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,34 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,59 (t, 4H), 3,36 (t, 4H), 2,63 (s, 3H). **NMR de ^{19}F** (300 MHz, DMSO- d_6) δ -74,09, -128,50.

Ejemplo 94: Síntesis del compuesto 343

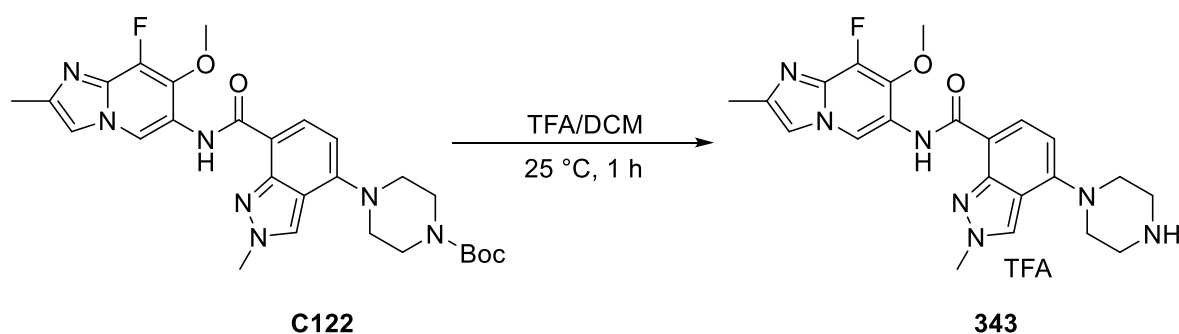
Síntesis del intermedio C122



A una mezcla de 4-(7-carbamoil-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,278 mmol, 1 eqv.) y 6-bromo-8-fluoro-7-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (86,50 mg, 0,334 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (2 mL) se añadió Cs_2CO_3 (271,95 mg, 0,834 mmol, 3 eqv.), XantPhos (16,10 mg, 0,028 mmol, 0,1 eqv.) y $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (14,40 mg, 0,014 mmol, 0,05 eqv.). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno y después se concentró a presión reducida para dar un residuo. El

residuo se purificó mediante cromatografía en columna de TLC preparativa/gel de sílice, eluyendo con PE/THF (60%) para obtener 4-[7-({8-fluoro-7-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 33%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 538 $[M+H]^+$.

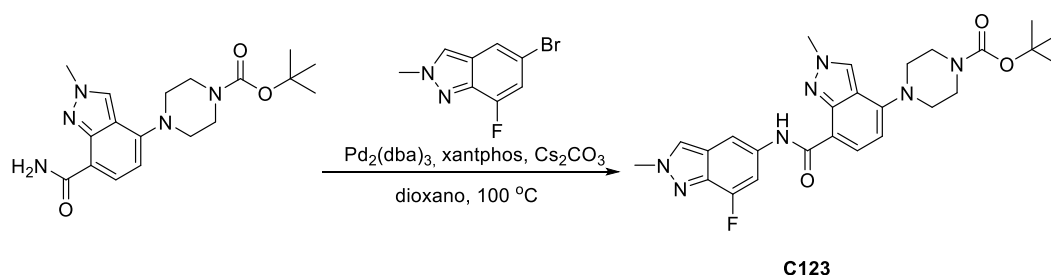
Síntesis del compuesto 343



Una mezcla de 4-[7-({8-fluoro-7-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato (50 mg, 0,093 mmol, 1 eqv.), TFA (1 mL, 13,463 mmol) y DCM (3 mL) se agitó durante 1 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 1, Gradiente 2) para obtener N-{8-fluoro-7-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metil-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (35 mg, 86%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 438 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,73 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,15 - 8,04 (m, 2H), 6,64-6,62 (m, 1H), 4,71 (s, 3H), 4,32 (s, 3H), 3,76-6,60 (m, 4H), 3,42-3,19 (m, 4H), 2,44 (s, 3H).

Ejemplo 95: Síntesis del compuesto 319

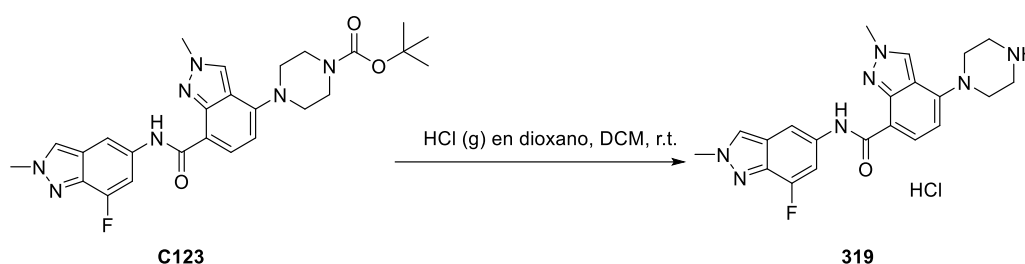
Síntesis del intermedio C123



A una mezcla de 4-(7-carbamoil-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,167 mmol, 1 eqv.) y 5-bromo-7-fluoro-2-metilindazol (45,88 mg, 0,200 mmol, 1,2

eqv.) en dioxano (2 mL) se añadió Cs_2CO_3 (108,78 mg, 0,334 mmol, 2 eqv.) y Xantphos (19,32 mg, 0,033 mmol, 0,2 eqv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:2) para obtener 4-{7-[(7-fluoro-2-metilindazol-5-il)carbamoil]-2-metilindazol-4-il}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (35 mg, 41%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 508 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

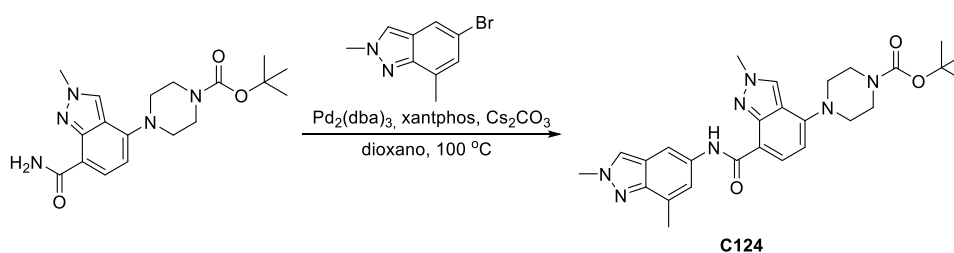
Síntesis del compuesto 319



A una solución de 4-{7-[(7-fluoro-2-metilindazol-5-il)carbamoil]-2-metil-octahidroindazol-4-il}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,058 mmol, 1 eqv.) en DCM se añadió HCl (gas) en 1,4-dioxano (0,5 mL, 16,456 mmol, 282,85 eqv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 11, Gradiente 1) para obtener clorhidrato de N-(7-fluoro-2-metilindazol-5-il)-2-metil-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (12,7 mg, 49%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,17 (s, 1H), 9,27 (s, 2H), 8,90 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 13,2, 1,6$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,32 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 3,60 (t, 4H), 3,33 (t, 4H). **NMR de ^{19}F** (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,029.

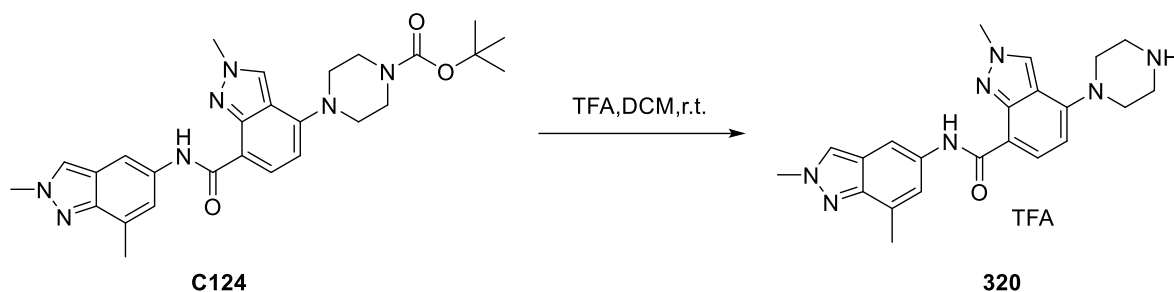
Ejemplo 96: Síntesis del compuesto 320

Síntesis del intermedio C124



A una solución de 4-(7-carbamoyl-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,167 mmol, 1 eqv.) y 5-bromo-2,7-dimetilindazol (45,09 mg, 0,200 mmol, 12 eqv.) en dioxano (2 mL) se añadió Cs₂CO₃ (108,78 mg, 0,334 mmol, 2 eqv.), Xantphos (19,32 mg, 0,033 mmol, 0,2 eqv.) y Pd₂(dba)₃ (15,29 mg, 0,017 mmol, 0,1 eqv.). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de TLC preparativa/gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:2) para obtener 4-{7-[(2,7-dimetilindazol-5-il)carbamoyl]-2-metilindazol-4-il}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (36 mg, 43%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 504[M+H]⁺.

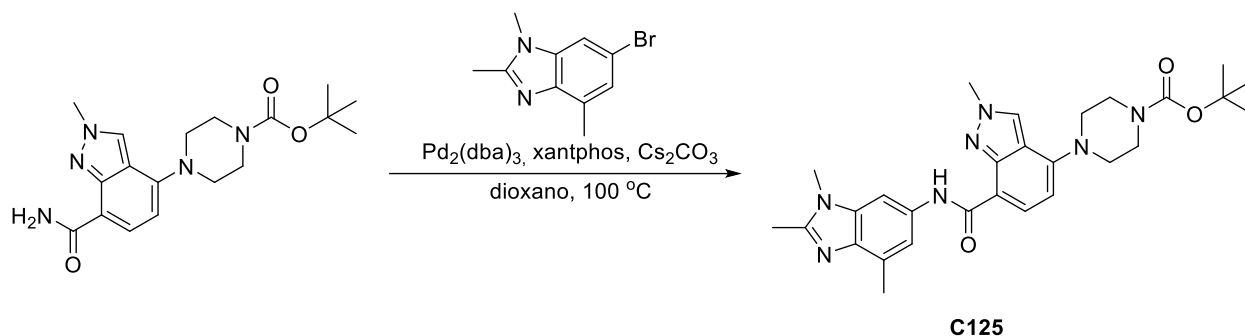
Síntesis del compuesto 320



Una solución de 4-{7-[(2,7-dimetilindazol-5-il)carbamoyl]-2-metilindazol-4-il}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (35 mg, 0,069 mmol, 1 eqv.) en DCM se trató con TFA (0,5 mL, 6,732 mmol, 96,86 eqv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 3) para obtener N-(2,7-dimetilindazol-5-il)-2-metil-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida; ácido trifluoroacético (19,3 mg, 53%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 404 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,07 (s, 1H), 8,88 (m, 3H), 8,27 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,33 (s, 3H), 4,16 (s, 3H), 3,57 (t, 4H), 3,36 (t, 4H), 2,54 (s, 3H). **NMR de ¹⁹F** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ -74,21.

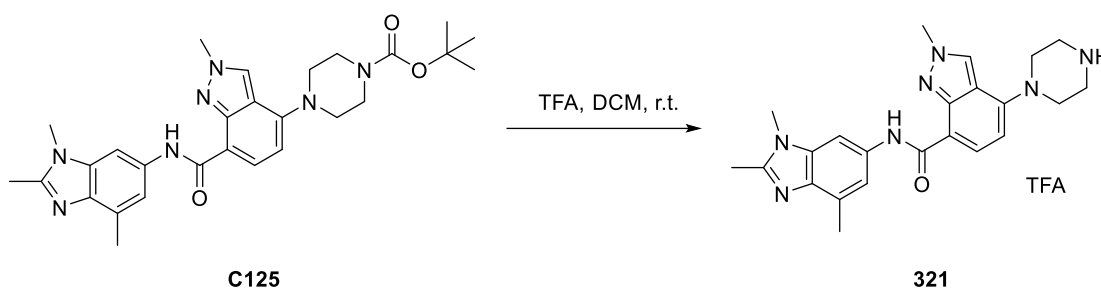
Ejemplo 97: Síntesis del compuesto 321

Síntesis del intermedio C125



A una mezcla de 4-(7-carbamoyl-2-methylindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,167 mmol, 1 eqv.) y 6-bromo-1,2,4-trimetil-1,3-benzodiazol (47,90 mg, 0,200 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (2 mL) se añadió Cs_2CO_3 (108,78 mg, 0,334 mmol, 2 eqv.), Xantphos (19,32 mg, 0,033 mmol, 0,2 eqv.) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15,29 mg, 0,017 mmol, 0,1 eqv.). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:2) para obtener 4-{2-metil-7-[(2,3,7-trimetil-1,3-benzodiazol-5-il)carbamoil]indazol-4-il}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (51 mg, 59%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 518 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto 321

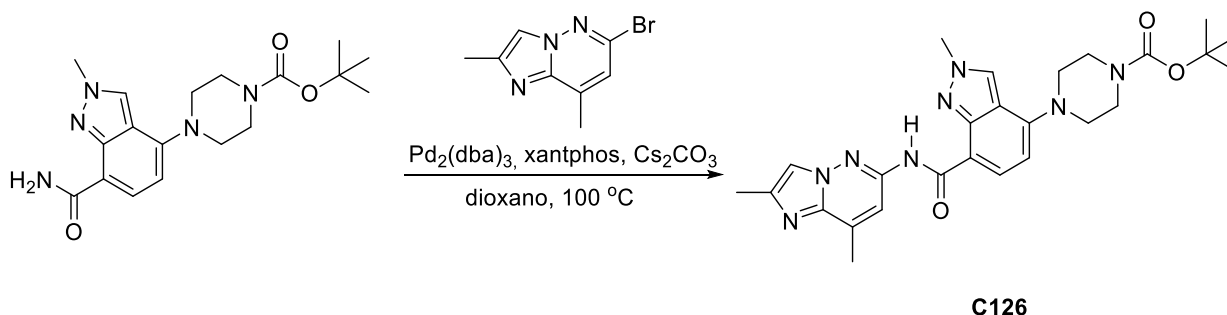


Una solución de 4-{metil-7-[(2,3,7-trimetil-1,3-benzodiazol-5-il)carbamoil]indazol-4-il}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,097 mmol, 1 eqv.) en DCM (1,0 mL) se trató con TFA (0,5 mL, 6,732 mmol, 69,69 eqv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 3) para obtener 2-metil-4-(piperazin-1-il)-N-(2,3,7-trimetil-1,3-benzodiazol-5-il)indazol-7-carboxamida trifluoroacetato (26,6 mg, 51%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 418 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,38 (s, 1H), 9,00 (s, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H),

7,51 (s, 1H), 6,63 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,34 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,59 (t, 4H), 3,34 (t, 4H), 2,81 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

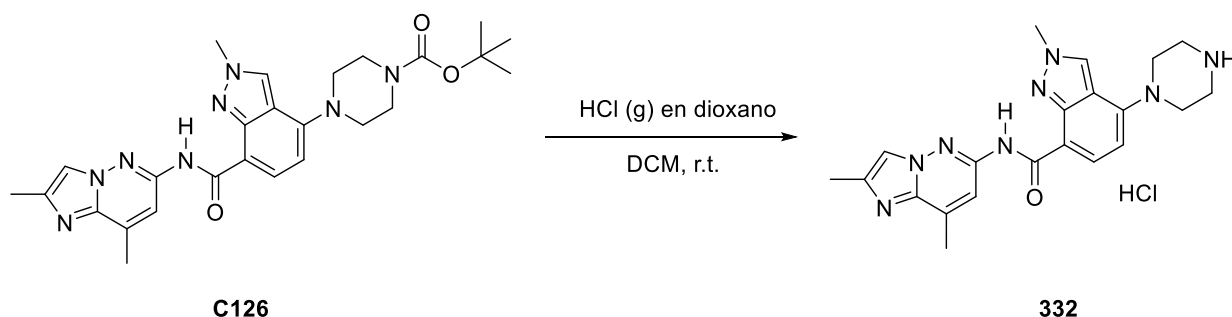
Ejemplo 98: Síntesis del compuesto 322

Síntesis del intermedio C126



A una mezcla de 4-(7-carbamoyl-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,167 mmol, 1 eqv.) y 6-bromo-2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridazina (45,29 mg, 0,200 mmol, 12 eqv.) en dioxano (2 mL, 23,608 mmol, 141,42 eqv.) se añadió Cs_2CO_3 (108,78 mg, 0,334 mmol, 2 eqv.), Xantphos (19,32 mg, 0,033 mmol, 0,2 eqv.) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15,29 mg, 0,017 mmol, 0,1 eqv.). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:2) para obtener 4-[7-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il} carbamoyl)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (28 mg, 33%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 505 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto 322

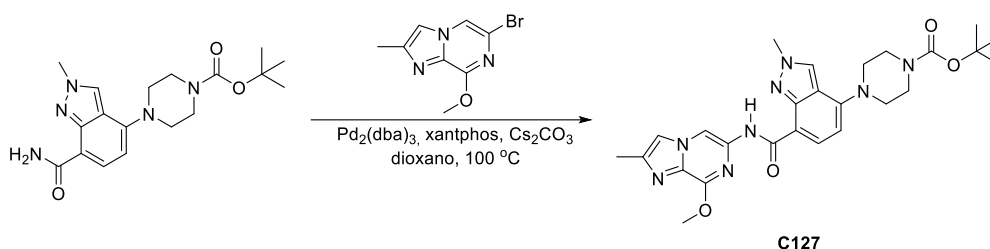


Una solución de 4-[7-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il} carbamoyl)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (28 mg, 0,055 mmol, 1 eqv.) en DCM se trató con HCl (gas) en 1,4-dioxano (0,5 mL, 54,855 mmol, 988,55 eqv.). La mezcla de reacción se agitó

durante 1 h a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 11, Gradiente 1) para obtener clorhidrato de N-{2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2-metil-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (14,2 mg, 58%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 405 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,79 (s, 1H), 9,56 (s, 2H), 9,00 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,29 (s, 3H), 3,70 (t, 4H), 3,32 (t, 4H), 2,72 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

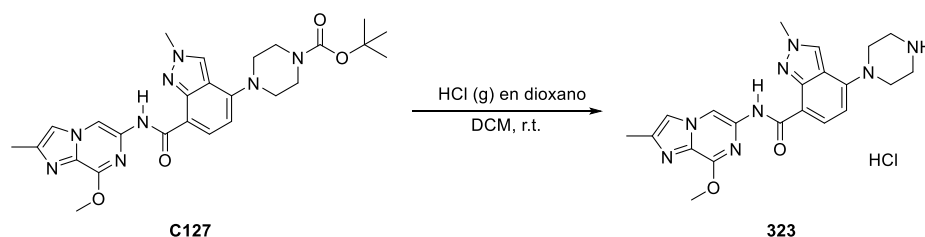
Ejemplo 99: Síntesis del compuesto 323

Síntesis del intermedio C127



A una mezcla de 4-(7-carbamoyl-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,167 mmol, 1 eqv.) y 6-bromo-8-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]pirazina (48,49 mg, 0,200 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (2 mL) se añadió Cs_2CO_3 (108,78 mg, 0,334 mmol, 2 eqv.), Xantphos (19,32 mg, 0,033 mmol, 0,2 eqv.) y $Pd_2(dba)_3$ (15,29 mg, 0,017 mmol, 0,1 eqv.). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:2) para obtener 4-[7-(8-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il} carbamoyl)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (35 mg, 40 %) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 521 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 323

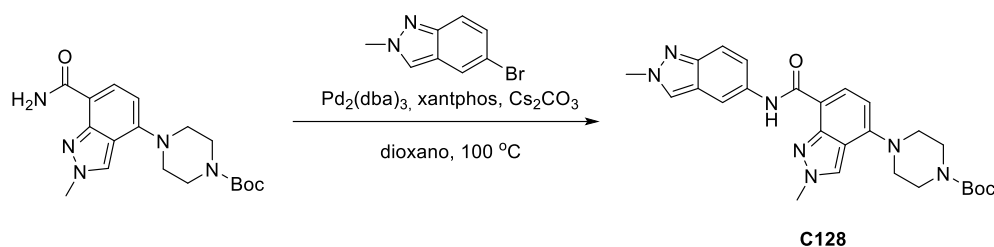


Una solución de 4-[7-(8-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il} carbamoyl)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 0,038 mmol, 1 eqv.) en 1,4-

dioxano se trató con HBr en AcOH (0,5 mL, 17,117 mmol, 445,56 eqv.). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 80 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 11, Gradiente 1) para obtener N-{8-hidroxi-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida; ácido trifluoroacético (6,5 mg, 31%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 421 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,48 (s, 1H), 9,40 (brs, 2H), 9,23 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 80$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,29 (s, 3H), 4,21 (s, 3H), 3,66 (t, 4H), 3,32 (t, 4H), 2,46 (s, 3H).

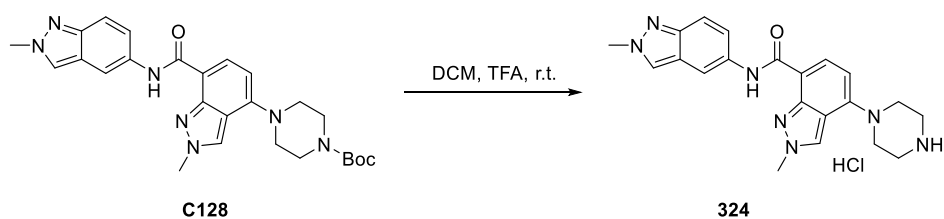
Ejemplo 100: Síntesis del compuesto 324

Síntesis del intermedio C128



A una solución de 4-(7-carbamoyl-2-metilindazol-4-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,167 mmol, 1 eqv.), 5-bromo-2-metilindazol (52,85 mg, 0,251 mmol, 15 eqv.) y Cs_2CO_3 (108,78 mg, 0,334 mmol, 2 eqv.) en dioxano (2 mL) se añadió XantPhos (19,32 mg, 0,033 mmol, 0,2 eqv.) y $Pd_2(dba)_3$ (15,29 mg, 0,017 mmol, 0,1 eqv.). La mezcla de reacción se agitó durante 30 segundos a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, y luego durante toda la noche a 100°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (2:1) para obtener 4-{2-metil-7-[(2-metilindazol-5-il) carbamoil] indazol-4-il} piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 33%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 490 $[M+H]^+$.

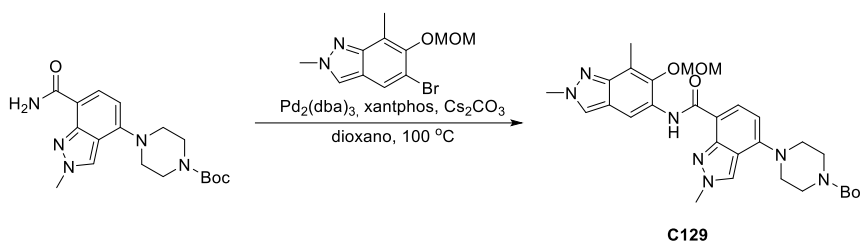
Síntesis del compuesto 324



A una mezcla de 4-{2-metil-7-[(2-metilindazol-5-il)carbamoil]indazol-4-il}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,061 mmol, 1 eqv.) en DCM (1,0 mL) se añadió TFA (0,5 mL, 6,732 mmol, 109,85 eqv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 11, Gradiente 1) para obtener clorhidrato de 2-metil-N-(2-metilindazol-5-il)-4-(piperazin-1-il) indazol-7-carboxamida (7,6 mg, 28%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 390 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,15 (s, 1H), 9,40 (s, 2H), 8,90 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 9,1, 2,0$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,32 (s, 3H), 4,16 (s, 3H), 3,60 (t, 4H), 3,32 (t, 4H).

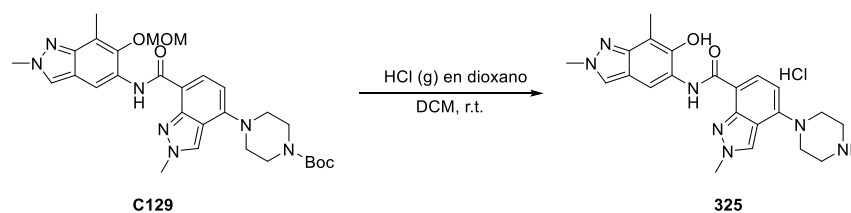
Ejemplo 101: Síntesis del compuesto 325

Síntesis del intermedio C129



A una solución de 4-(7-carbamoyl-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,167 mmol, 1,00 eqv.), 5-bromo-6-(metoximetaxi)-2,7-dimetilindazol (57,12 mg, 0,200 mmol, 1,2 eqv.), y Cs_2CO_3 (108,78 mg, 0,334 mmol, 2,0 eqv.) en dioxano (2 mL) se añadió XantPhos (19,32 mg, 0,033 mmol, 0,2 eqv.) y $Pd_2(dba)_3$ (15,29 mg, 0,017 mmol, 0,10 eqv.). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:2) para obtener 4-(7-{[6-(metoximetoxi)-2,7-dimetilindazol-5-il]carbamoil}-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 43%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 564 $[M+H]^+$.

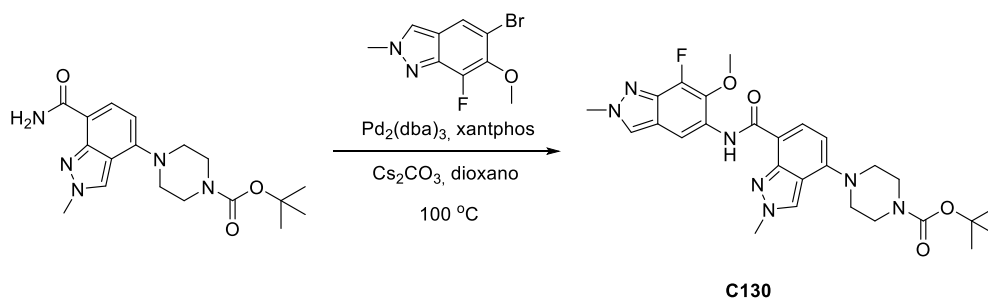
Síntesis del compuesto 325



Una solución de 4-(7-{[6-(metoximetoxi)-2,7-dimetilindazol-5-il]carbamoil}-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 0,071 mmol, 1 eqv.) en DCM se trató con HCl (gas) en 1,4-dioxano (0,3 mL, 32,913 mmol, 463,79 eqv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 11, Gradiente 1) para obtener clorhidrato de N-(6-hidroxi-2,7-dimetilindazol-5-il)-2-metil-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (12,1 mg, 36%). **LCMS** (ES, m/z): 420 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,60 (s, 1H), 9,22 (br, 3H), 8,86 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,29 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 3,44 (t, 4H), 3,34 (t, 4H), 2,43 (s, 3H).

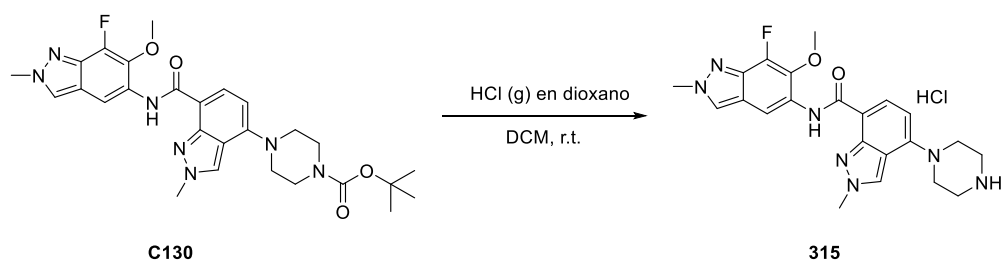
Ejemplo 102: Síntesis del compuesto 315

Síntesis del intermedio C130



A una mezcla de 4-(7-carbamoyl-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,167 mmol, 1 eqv.) y 5-bromo-7-fluoro-6-metoxi-2-metilindazol (51,90 mg, 0,200 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (2 mL) se añadió Cs₂CO₃ (108,78 mg, 0,334 mmol, 2 eqv.), Xantphos (19,32 mg, 0,033 mmol, 0,2 eqv.) y Pd₂(dba)₃ (15,29 mg, 0,017 mmol, 0,1 eqv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:2) para obtener 4-{7-[(7-fluoro-6-metoxi-2-metilindazol-5-il)carbamoil]-2-metilindazol-4-il}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (32 mg, 36%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 538 $[M+H]^+$.

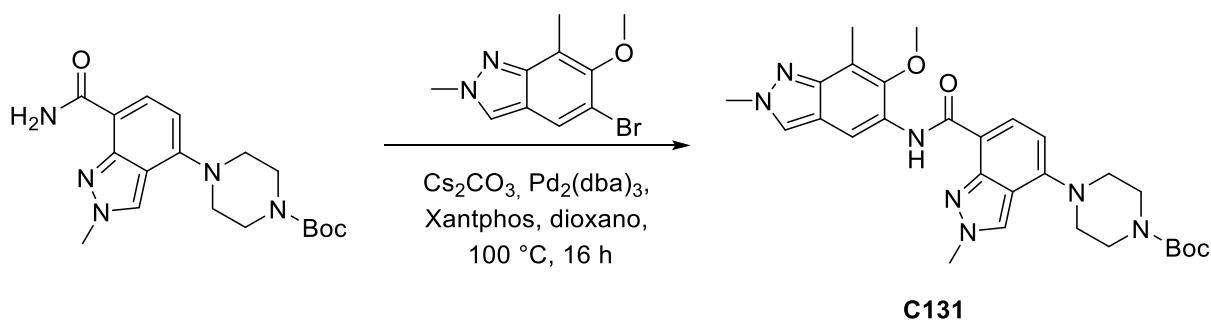
Síntesis del compuesto 315



Una solución de 4-{7-[(7-fluoro-6-metoxi-2-metilindazol-5-il)carbamoil]-2-metilindazol-4-il}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (32 mg, 0,060 mmol, 1 eqv.) en DCM se trató con HCl (gas) en 1,4-dioxano (0,5 mL, 16,456 mmol, 276,47 eqv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 11, Gradiente 1) para obtener clorhidrato de N-(7-fluoro-6-metoxi-2-metilindazol-5-il)-2-metil-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (13,5 mg, 47%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 438 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,58 (s, 1H), 9,29 (s, 2H), 8,90 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,31 (s, 3H), 4,18 - 4,11 (m, 6H), 3,60 (t, 4H), 3,32 (t, 4H). **NMR de ^{19}F** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 149,08.

Ejemplo 103: Síntesis del compuesto 344

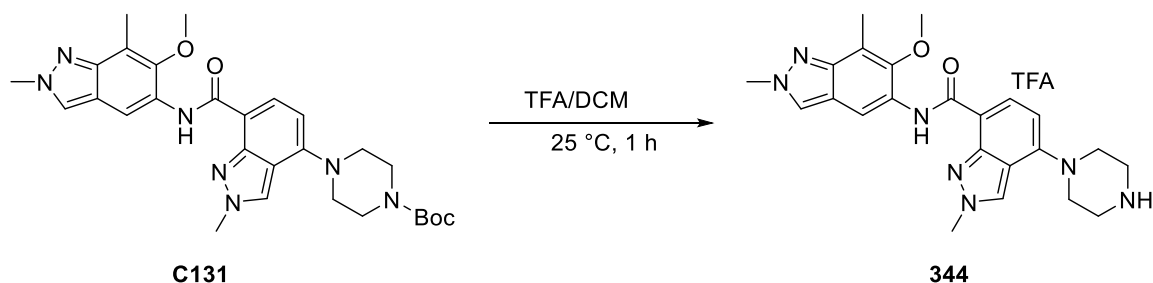
Síntesis del intermedio C131



A una mezcla de 4-(7-carbamoyl-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,278 mmol, 1 eqv.) y 6-bromo-8-fluoro-7-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (86,50 mg, 0,334 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (2 mL) se añadió Cs_2CO_3 (271,95 mg, 0,834 mmol, 3 eqv.), XantPhos (16,10 mg, 0,028 mmol, 0,1 eqv.) y $Pd_2(dba)_3CHCl_3$ (14,40 mg, 0,014 mmol, 0,05 eqv.). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno y después se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de TLC preparativa/gel de sílice, eluyendo con PE/THF (60%) para obtener 4-{7-[(6-metoxi-2,7-dimetilindazol-5-

il)carbamoil]-2-metilindazol-4-il}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (53 mg, 36%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 534 $[M+H]^+$.

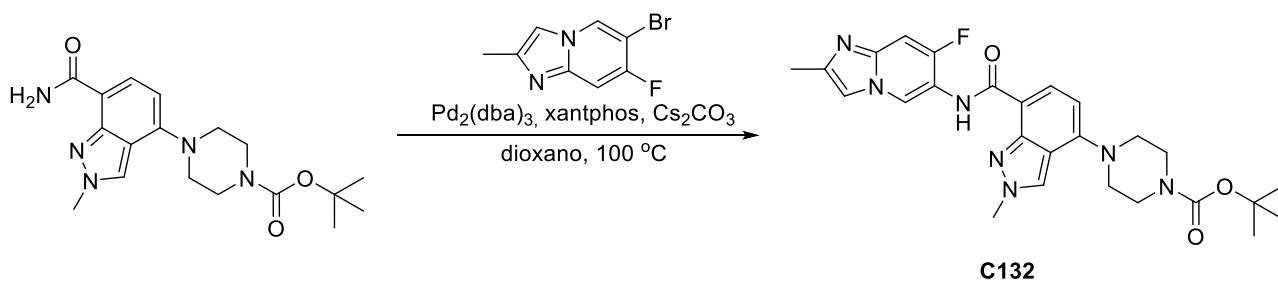
Síntesis del compuesto 344



Una mezcla de 4-{7-[(6-metoxi-2,7-dimetilindazol-5-il)carbamoil]-2-metilindazol-4-il}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,094 mmol, 1 eqv.) y TFA (1 mL, 13,463 mmol, 143,69 eqv.) en DCM (3 mL) se agitó durante 1 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 1, Gradiente 2, Gradiente 4) para obtener trifluoroacetato de N-(6-metoxi-2,7-dimetilindazol-5-il)-2-metil-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (37 mg, 91%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 434 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,51 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,32 (s, 3H), 4,14 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,62 - 3,53 (m, 4H), 3,43 - 3,19 (m, 4H), 2,50 (s, 3H).

Ejemplo 104: Síntesis del compuesto 333

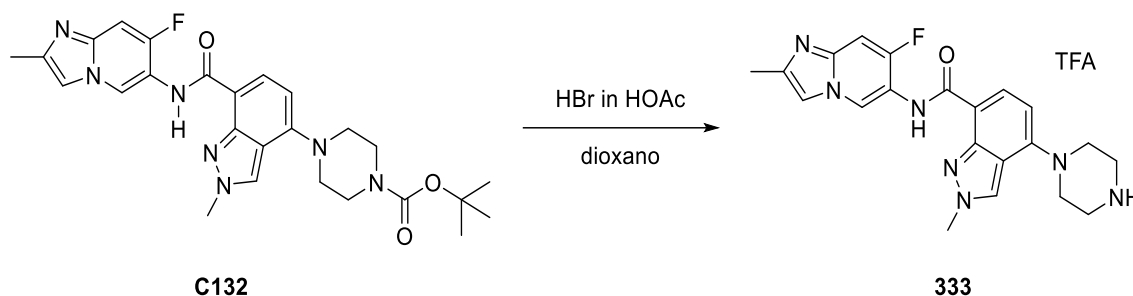
Síntesis del intermedio C132



A una mezcla de Cs_2CO_3 (108,78 mg, 0,334 mmol, 2 eqv.) y 6-bromo-7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (45,88 mg, 0,200 mmol, 12 eqv.) en dioxano (2 mL) se añadió Xantphos (19,32 mg, 0,033 mmol, 0,2 eqv.) y $Pd_2(dba)_3$ (15,29 mg, 0,017 mmol, 0,1 eqv.). La

mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:2) para obtener 4-[7-({7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (45 mg, 53%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 508 $[M+H]^+$.

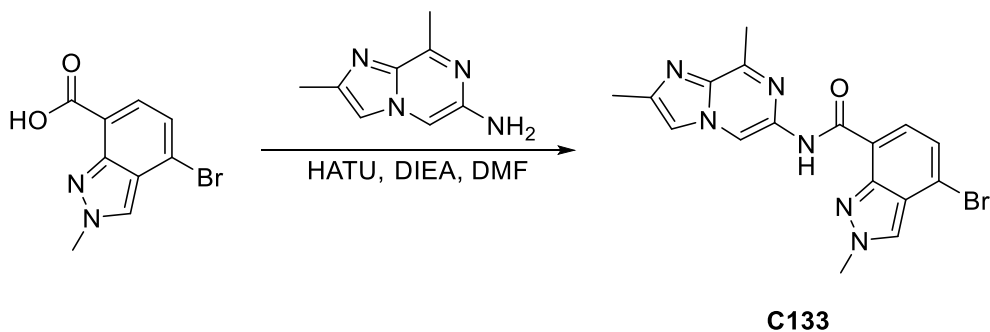
Síntesis del compuesto 333



Una solución de 4-[7-({7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (41 mg, 0,081 mmol, 1 eqv.) en DCM se trató con TFA (0,5 mL, 6,732 mmol, 83,33 eqv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 1, Gradiente 2) para obtener trifluoroacetato de N-{7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metil-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (25,6 mg, 61%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 408 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,59 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 9,98 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 9,04 (s, 2H), 8,96 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (dd, $J = 9,1, 5,1$ Hz, 2H), 6,64 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,64 (t, 4H), 3,27 (t, 4H), 2,45 (s, 3H). **NMR de ^{19}F** (300 MHz, DMSO- d_6) δ -73,71, -117,21.

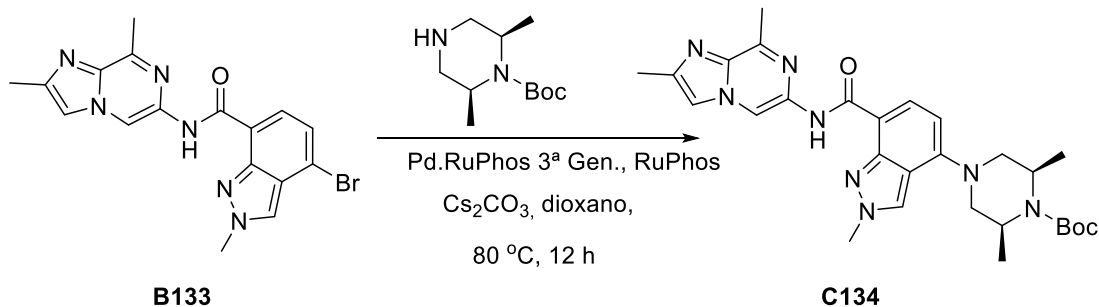
Ejemplo 105: Síntesis del compuesto 334

Síntesis del intermedio C133



A una mezcla agitada de ácido 4-bromo-2-metilindazol-7-carboxílico (80 mg, 0,314 mmol, 1 eqv.) y HATU (155,03 mg, 0,408 mmol, 13 eqv.) en DMF (2 mL) se añadió DIEA (121,61 mg, 0,942 mmol, 3 eqv.) y 2,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-6-amina (66,13 mg, 0,408 mmol, 1,3 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se formó un precipitado que se recogió por filtración. El sólido resultante se secó bajo luz infrarroja para obtener la 4-bromo-N-{2,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (60 mg, 48%) como un sólido. LCMS (ES, m/z): 399[M+H]⁺.

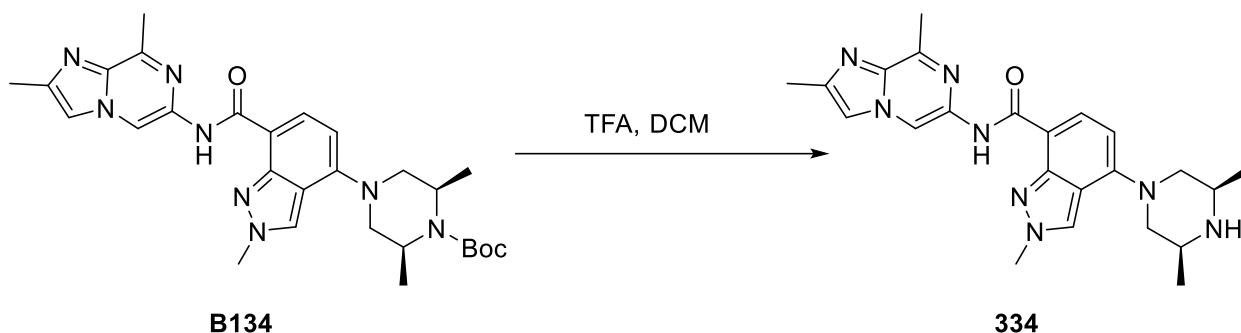
Síntesis del intermedio C134



A una mezcla agitada de 4-bromo-N-{2,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazina-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (60 mg, 0,150 mmol, 1 eqv.) y (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (38,65 mg, 0,180 mmol, 1,2 eqv.) en 1,4-dioxano (1,2 mL) se añadió Cs₂CO₃ (146,89 mg, 0,450 mmol, 3 eqv.), RuPhos (14,03 mg, 0,030 mmol, 0,2 eqv.), y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (12,57 mg, 0,015 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (20:1) para obtener el (2R,6S)-4-[7-({2,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}carbamoil)-2-metilindazol-4-il]-2,6-

dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 66%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 533[M+H]⁺.

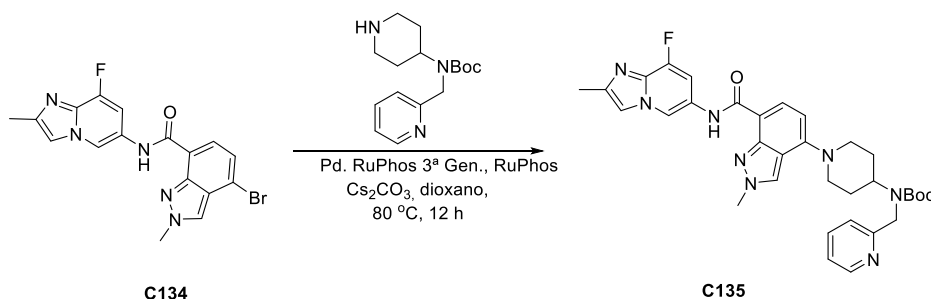
Síntesis del compuesto 334



A una solución agitada de (2R,6S)-4-[7-({2,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il} carbamoyl)-2-metilindazol-4-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,131 mmol, 1 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió TFA (1 mL, 13,463 mmol, 102,44 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, gradiente 4) para obtener N-{2,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-metilindazol-7-carboxamida (11,3 mg, 20%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 433 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,34 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,17 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 8,11 - 8,05 (m, 2H), 6,66 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,31 (s, 3H), 4,03 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 3,00 - 2,89 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,33 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 106: Síntesis del compuesto 347

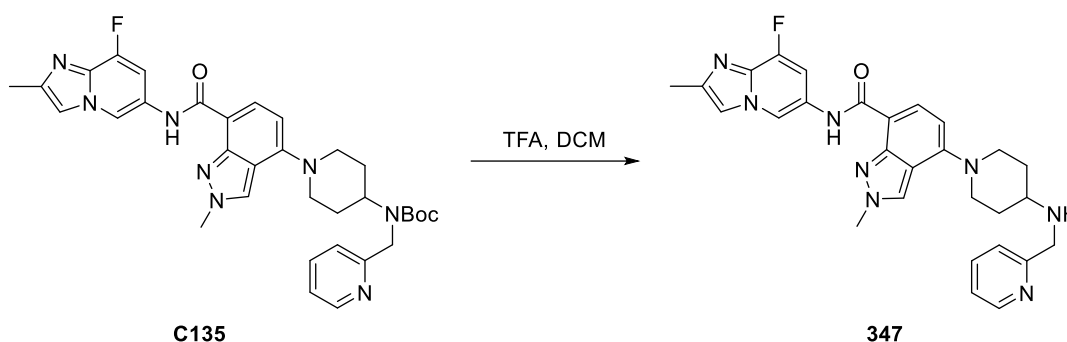
Síntesis del intermedio C135



A una mezcla agitada de 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (60 mg, 0,149 mmol, 1 eqv.) y N-(piperidin-4-il)-N-(piridin-2-

ilmetil)carbamato de terc-butilo (52,16 mg, 0,179 mmol, 1,2 eqv.) en 1,4-dioxano (1,2 mL) se añadió Cs₂CO₃ (145,81 mg, 0,447 mmol, 3 eqv.), RuPhos (13,92 mg, 0,030 mmol, 0,2 eqv.), y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (12,48 mg, 0,015 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (20:1) para obtener N-{1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperidin-4-il}-N-(piridin-2-ilmetil)carbamato de terc-butilo (70 mg, 77%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 613[M+H]⁺.

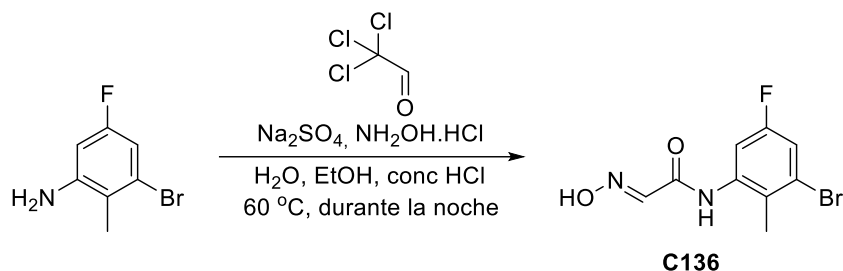
Síntesis del compuesto 347



A una solución agitada de N-{1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperidin-4-il}-N-(piridin-2-ilmetil)carbamato de terc-butilo (70 mg, 0,114 mmol, 1 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió TFA (1 mL, 13,463 mmol, 117,84 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 2, gradiente 7) para obtener N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metil-4-{4-[(piridin-2-ilmetil)amino]piperidin-1-il}indazol-7-carboxamida (13,1 mg, 22%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 513 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,07 (s, 1H), 9,21 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 81 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,77 (td, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 12,4, 1,7 Hz, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 6,49 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,89 (d, *J* = 9,2 Hz, 4H), 3,06 (t, *J* = 11,8 Hz, 2H), 2,79 - 2,63 (m, 1H), 2,38 - 2,33 (m, 3H), 2,01 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 1,52 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H).

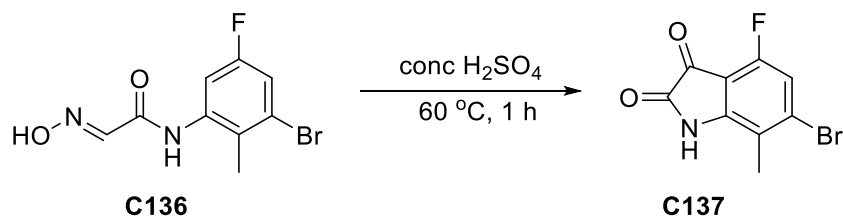
Ejemplo 107: Síntesis del compuesto 360

Síntesis del intermedio C136



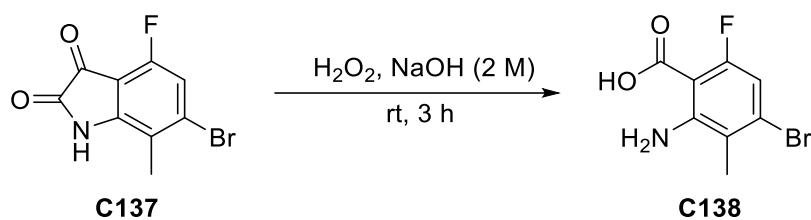
Se disolvió en agua (500 mL) una mezcla de sulfato de sodio (111,38 g, 784,152 mmol, 8 eqv.), clorhidrato de hidroxilamina (23,84 g, 343,067 mmol, 3,5 eqv.) y cloral (21,67 g, 147,029 mmol, 1,5 eqv.). A la mezcla de reacción se añadió una solución de 3-bromo-5-fluoro-2-metilanilina (20 g, 98,019 mmol, 1 eqv.) en una mezcla de agua (540 mL), etanol (70 mL) y HCl concentrado (17 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 °C y luego se neutralizó a temperatura ambiente. Se formó un precipitado que se recogió por filtración y se lavó con agua (2x50 mL). El sólido resultante se secó en un horno a presión reducida para obtener (2E)-N-(3-bromo-5-fluoro-2-metilfenilo)-2-(N-hidroxiimino)acetamida (22 g, 82%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 275[M+H]⁺.

Síntesis del intermedio C137



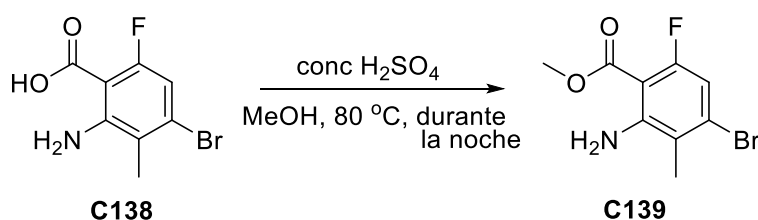
Se añadió (2E)-N-(3-bromo-5-fluoro-2-metilfenilo)-2-(N-hidroxiimino)acetamida (22 g, 79,978 mmol, 1 eqv.) al ácido sulfúrico (170 mL) en porciones a 60 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 60 °C, después se neutralizó a temperatura ambiente y se añadió lentamente a agua helada. Se formó un precipitado que se recogió por filtración y se lavó con agua (2x20 mL). El sólido resultante se secó al vacío para obtener la 6-bromo-4-fluoro-7-metil-1H-indol-2,3-diona (18,5 g, 90%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 258[M+H]⁺.

Síntesis del intermedio C138



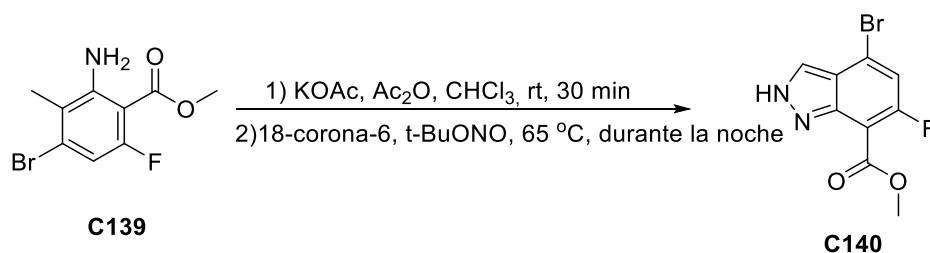
A una mezcla de 6-bromo-4-fluoro-7-metil-1H-indol-2,3-diona (18,5 g, 71,693 mmol, 1 eqv.) y NaOH (2 M) (91 mL, 645,237 mmol, 9 eqv.) se añadió H₂O₂ (15,4 mL, 358,465 mmol, 5 eqv.) gota a gota durante 15 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h más a temperatura ambiente, luego se neutralizó con sulfito sódico saturado (acuoso) a temperatura ambiente y se neutralizó a pH 7 con HCl (2 M). La mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con agua (2x20 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se acidificó a pH 4 con HCl (2 M). Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con agua (2x20 mL). El sólido resultante se secó bajo luz infrarroja para obtener ácido 2-amino-4-bromo-6-fluoro-3-metilbenzoico (16 g, 90%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 249[M+H]⁺.

Síntesis del intermedio C139



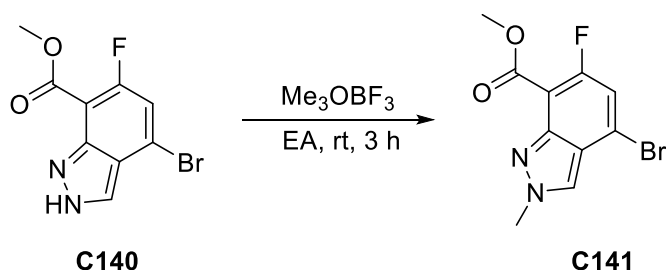
A una solución agitada de ácido 2-amino-4-bromo-6-fluoro-3-metilbenzoico (6 g, 24,189 mmol, 1 eqv.) en metanol (60 mL) se añadió ácido sulfúrico (23,72 g, 241,890 mmol, 10 eqv.) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 80 °C y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se neutralizó con una mezcla de agua y hielo (50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1x 50mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener 2-amino-4-bromo-6-fluoro-3-metilbenzoato de metilo (2,48 g, 39%) como un aceite. **LCMS** (ES, *m/z*): 262[M+H]⁺.

Síntesis del intermedio C140



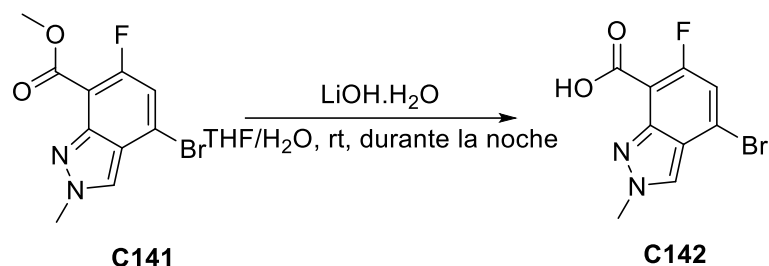
A una solución agitada de 2-amino-4-bromo-6-fluoro-3-metilbenzoato de metilo (2,35 g, 8,967 mmol, 1 eqv.) y KOAc (0,97 g, 9,864 mmol, 1,1 eqv.) en CHCl_3 (50 mL) se añadió Ac_2O (1,83 g, 17,934 mmol, 2 eqv.) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió 18-Corona-6 (0,43 g, 1,614 mmol, 0,18 eqv.) y $t\text{BuONO}$ (2,03 g, 19,727 mmol, 2,2 eqv.). La mezcla resultante se agitó durante 2 h adicionales a 65 °C. La mezcla resultante se diluyó con NaHCO_3 (ac.) saturado (20 mL) y se extrajo con DCM (2x50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se trituroó con éter dietílico (10 mL) para obtener 4-bromo-6-fluoro-2H-indazol-7-carboxilato de metilo (1,8 g, 74%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): $273[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del intermedio C141



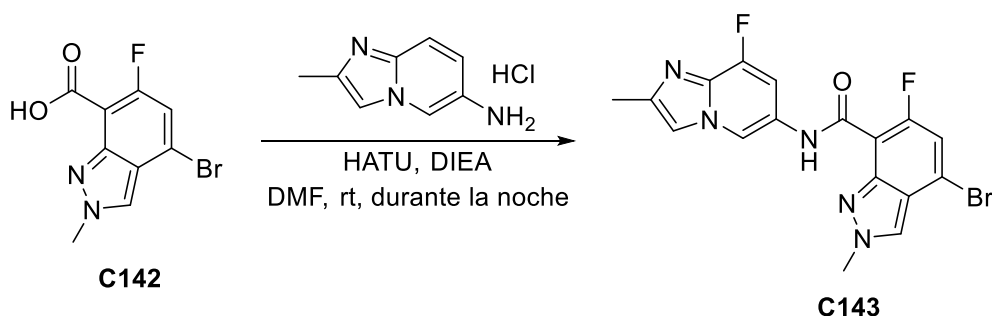
A una solución agitada de 4-bromo-6-fluoro-2H-indazol-7-carboxilato de metilo (1,7 g, 6,226 mmol, 1 eqv.) en acetato de etilo (50 mL) se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (1,38 g, 9,339 mmol, 1,5 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, después se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con salmuera (3x50 mL). La fase orgánica se concentró a presión reducida para obtener el 4-bromo-6-fluoro-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (1,7 g, 95%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): $287[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del intermedio C142



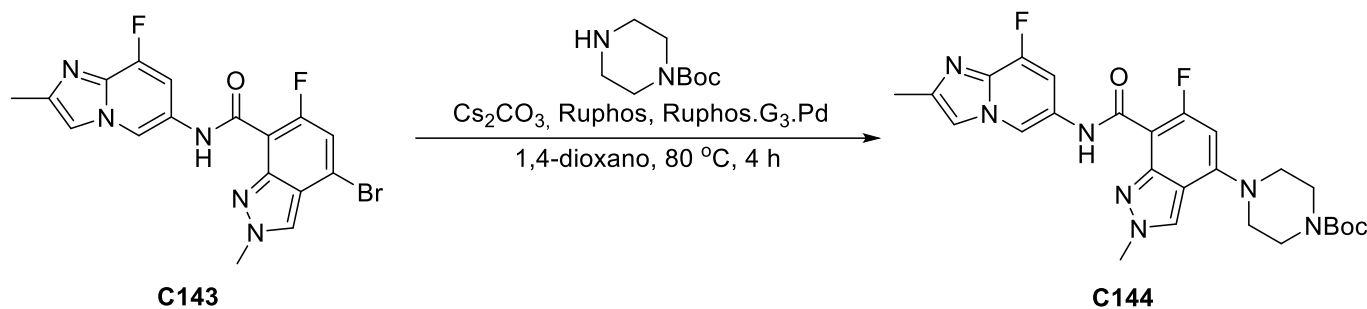
A una mezcla agitada de 4-bromo-6-fluoro-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (1,6 g, 5,573 mmol, 1 eqv.) en THF (12 mL) y agua (4 mL) se añadió hidrato de litio (0,47 g, 11,146 mmol, 2 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (20 mL) y se acidificó a pH 3 con ácido cítrico. Se formó un precipitado que se recogió por filtración y se lavó con agua (2x10 mL) para obtener el ácido 4-bromo-6-fluoro-2-metilindazol-7-carboxílico (1,5 g, 99%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 273[M+H]⁺.

Síntesis del intermedio C143



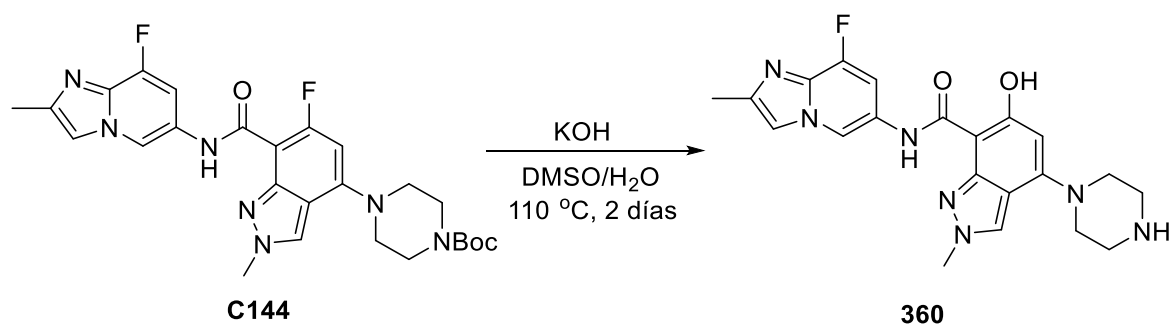
A una mezcla agitada de ácido 4-bromo-6-fluoro-2-metilindazol-7-carboxílico (500 mg, 1,831 mmol, 1 eqv.) y HATU (835,49 mg, 2,197 mmol, 1,2 eqv.) en DMF (15 mL) se añadió DIEA (946,65 mg, 7,324 mmol, 4 eqv.) y clorhidrato de 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (369,20 mg, 1,831 mmol, 1 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se diluyó con éter metílico de terc-butilo (40 mL). Se formó un precipitado que se recogió por filtración y se lavó con éter metílico de terc-butilo (2x10 mL) para obtener 4-bromo-6-fluoro-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (530 mg, 69%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 420[M+H]⁺.

Síntesis del intermedio C144



A una mezcla de 4-bromo-6-fluoro-N-{{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (200 mg, 0,476 mmol, 1 eqv.) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (17729 mg, 0,952 mmol, 2 eqv.) en 1,4-dioxano (6 mL) se añadió Cs_2CO_3 (465,21 mg, 1,428 mmol, 3 eqv.), Ruphos (44,42 mg, 0,095 mmol, 0,2 eqv.), y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (39,81 mg, 0,048 mmol, 0,1 eqv.). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener 4-[6-fluoro-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoi)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (230 mg, 92%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 526[M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 360

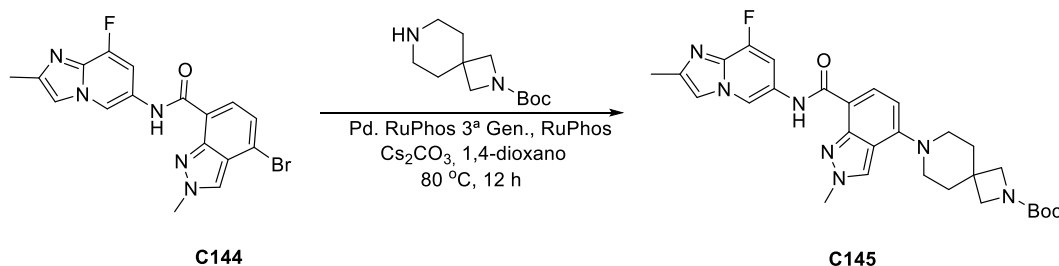


A una solución agitada de 4-{{6-fluoro-7-({8-fluoro-2-metil-octahidroimidazo[1,2-a]piridin-6-il} amino)(hidroxi)metil]-2-metil-octahidroindazol-4-il}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,129 mmol, 1 eqv.) en DMSO (28 mL) y agua (0,7 mL) se añadió hidróxido de potasio (72,23 mg, 1,290 mmol, 10 eqv.). La mezcla resultante se agitó durante 2 días a 110 °C. El producto se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, gradiente 4) para obtener 7-[({{8-fluoro-2-metil-octahidroimidazo[1,2-a]piridin-6-il} amino)(hidroxi)metil]-2-metil-4-(piperazin-1-il)-octahidroindazol-6-ol (3,1 mg, 5%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 424 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,37 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,99 (s,

1H), 7,82 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,64 (d, $J = 5,5$ Hz, 4H), 3,47 (d, $J = 5,4$ Hz, 4H), 2,54 (s, 3H).

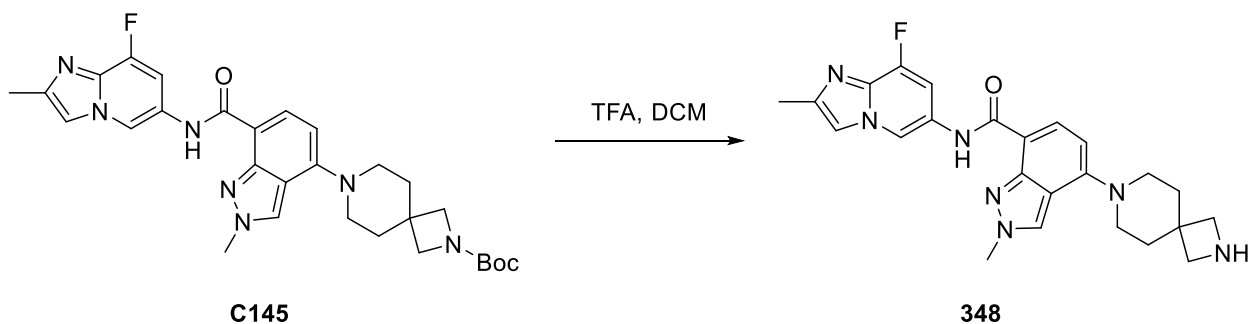
Ejemplo 108: Síntesis del compuesto 348

Síntesis del intermedio C145



A una mezcla agitada de 4-bromo-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metilindazol-7-carboxamida (60 mg, 0,149 mmol, 1 eqv.) y 2,7-diazaspiro[3,5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (40,51 mg, 0,179 mmol, 1,2 eqv.) en 1,4-dioxano (1,2 mL) se añadió Cs_2CO_3 (145,81 mg, 0,447 mmol, 3 eqv.), RuPhos (13,92 mg, 0,030 mmol, 0,2 eqv.), y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (12,48 mg, 0,015 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 / MeOH (20:1) para obtener 4-{2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (60 mg, 81%) como un sólido. LCMS (ES, m/z): 548[M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 348

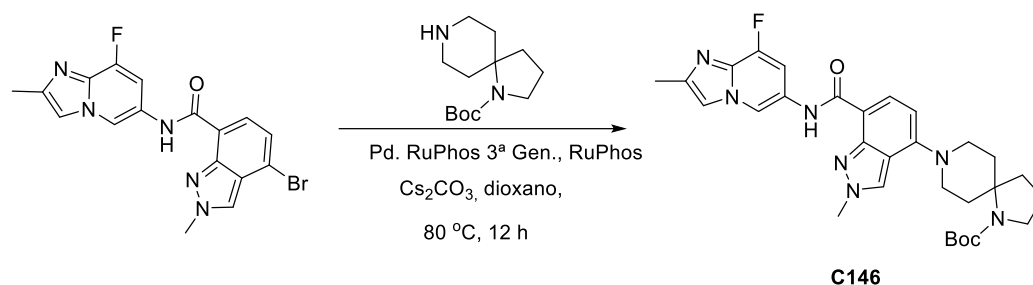


A una solución agitada de 7-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metilindazol-4-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,110 mmol, 1 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió TFA (1 mL, 13,463 mmol, 122,88 eqv.) a

temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 5, Gradiente 1) para obtener 4-{2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (22,1 mg, 45%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 448 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,06 (s, 1H), 9,21 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 12,4, 1,7$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,40 - 3,35 (m, 6H), 2,35 (s, 3H), 1,89 (t, $J = 5,5$ Hz, 4H).

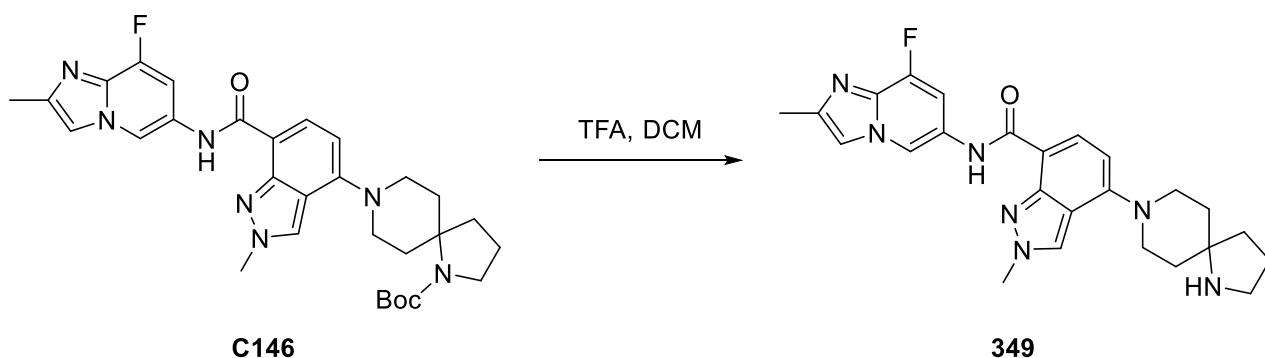
Ejemplo 109: Síntesis del compuesto 349

Síntesis del intermedio C146



A una mezcla agitada de 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (60 mg, 0,149 mmol, 1 eqv.) y 1,8-diazaspiro[4,5]decane-1-carboxilato de terc-butilo (43,02 mg, 0,179 mmol, 1,2 eqv.) en 1,4-dioxano (1,2 mL) se añadió Cs_2CO_3 (145,81 mg, 0,447 mmol, 3 eqv.), RuPhos (13,92 mg, 0,030 mmol, 0,2 eqv.), y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (12,48 mg, 0,015 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 / MeOH (20:1) para obtener 8-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metilindazol-4-il]-1,8-diazaspiro[4,5]decane-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 84%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 562 $[M+H]^+$.

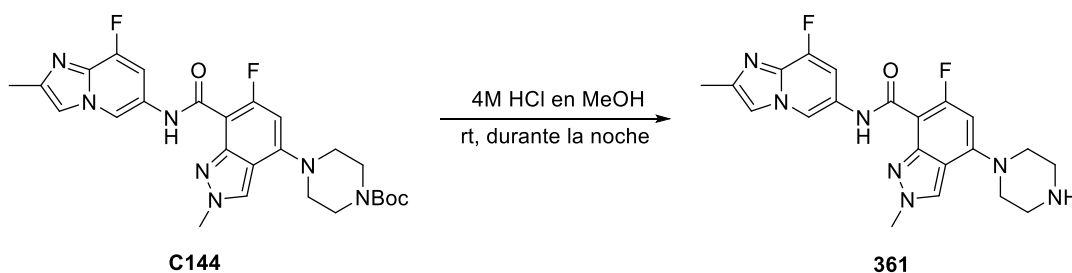
Síntesis del compuesto 349



A una solución agitada de 8-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]-1,8-diazaspiro[4,5]decane-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,125 mmol, 1 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió TFA (1 mL, 13,463 mmol, 108,02 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 5, Gradiente 1) para obtener 4-{1,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il}-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (23,8 mg, 41%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 462 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,06 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,29 (s, 3H), 3,59 - 3,42 (m, 4H), 2,91 - 2,83 (m, 3H), 1,76 - 1,65 (m, 6H), 1,56 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H).

Ejemplo 110: Síntesis del compuesto 361

Síntesis del compuesto 361

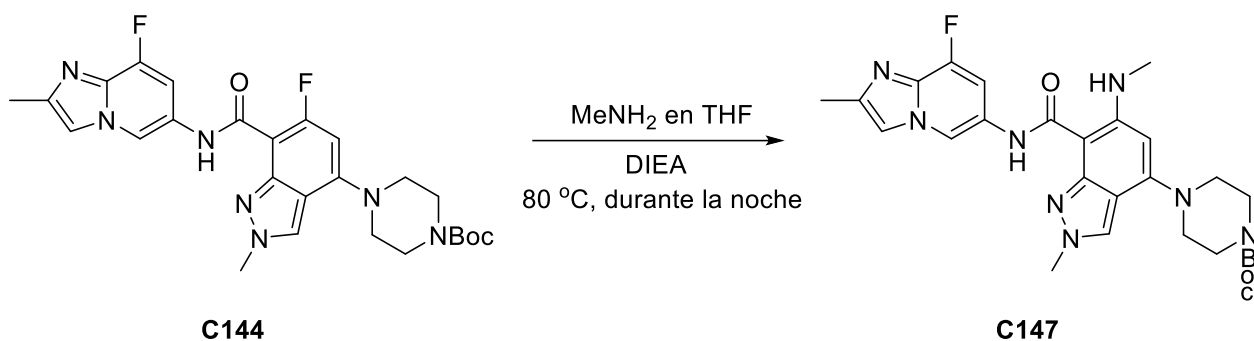


A una solución agitada de 4-[6-fluoro-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,095 mmol, 1 eqv.) en metanol (1 mL) se añadió HCl (g) en metanol (1 mL, 32,913 mmol, 345,95 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones (Condición 5, Gradiente 1) para obtener 6-fluoro-

N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metil-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (18,7 mg, 46%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 426 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,90 (s, 1H), 9,19 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 6,24 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,31 (s, 4H), 2,90 (s, 4H), 2,35 (s, 3H).

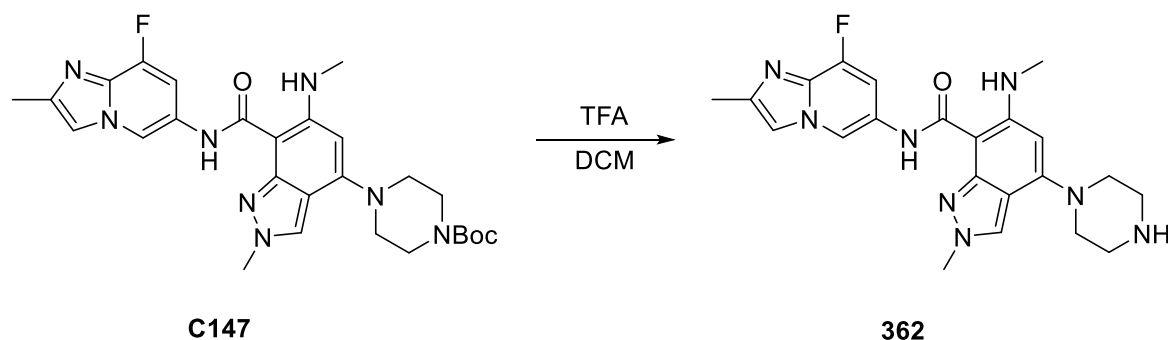
Ejemplo 111: Síntesis del compuesto 362

Síntesis del intermedio C147



Una solución de 4-[6-fluoro-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,114 mmol, 1 eqv.) y DIEA (29,51 mg, 0,228 mmol, 2 eqv.) en metilamina (2M en THF, 5 mL) se agitó durante la noche a 80 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metil-6-(metilamino)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 98%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 537 $[M+H]^+$.

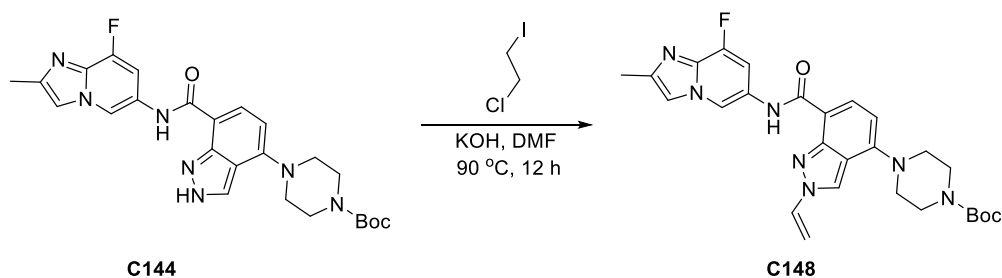
Síntesis del compuesto 362



A una solución agitada de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metil-6-(metilamino)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,112 mmol, 1 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió TFA (1 mL, 10,202 mmol, 91,24 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, gradiente 4) para obtener N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metil-6-(metilamino)-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (27,2 mg, 56%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 437 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,58 (s, 1H), 9,56 (q, $J = 4,9$ Hz, 1H), 9,10 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 12,5, 1,7$ Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,45 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 3,14 (d, $J = 6,0$ Hz, 4H), 2,98 (d, $J = 5,0$ Hz, 3H), 2,34 (s, 3H).

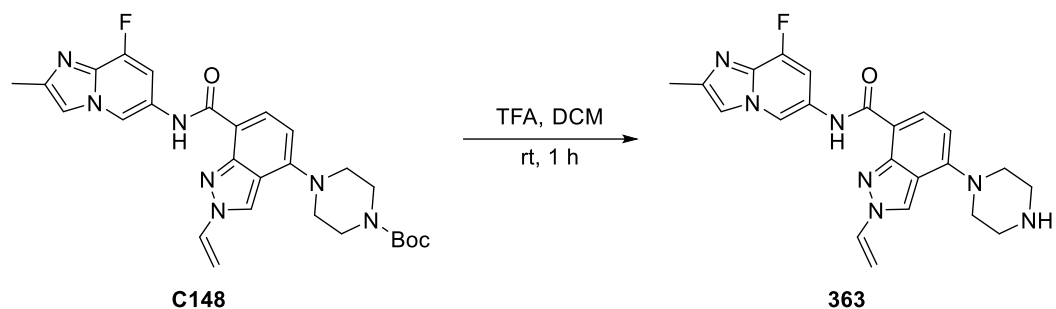
Ejemplo 112: Síntesis del compuesto 363

Síntesis del intermedio C148



Una mezcla de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2H-indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,203 mmol, 1 eqv.), 1-cloro-2-yodoetano (57,87 mg, 0,304 mmol, 1,5 eqv.) y KOH (68,21 mg, 1,218 mmol, 6,0 eqv.) en DMF (2 mL) se agitó durante 12 h a 90 °C. La mezcla se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 2, Gradiente 2) para obtener 4-[2-etenil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 520 $[M+H]^+$.

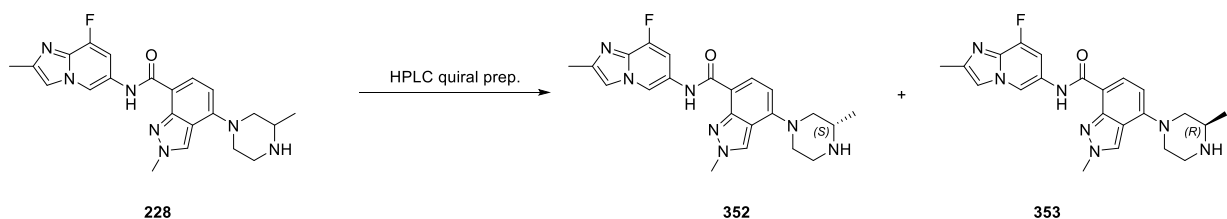
Síntesis del compuesto 363



Una mezcla de 4-[2-etenil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,192 mmol, 1 eqv.) y TFA (0,3 mL) en DCM (2 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se basificó a pH 8 con 7 M de NH₃ (gas) en metanol, y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 1, Gradiente 5) para obtener 2-etenil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (24 mg, 30%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 420 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,91 (s, 1H), 9,22 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 1H), 7,67 (dd, J = 15,5, 8,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 12,3, 1,6 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 5,3 Hz, 4H), 2,94 (s, 4H), 2,39 - 2,32 (m, 3H).

Ejemplo 113: Síntesis de los compuestos 352 y 353

Síntesis de los compuestos 352 y 353

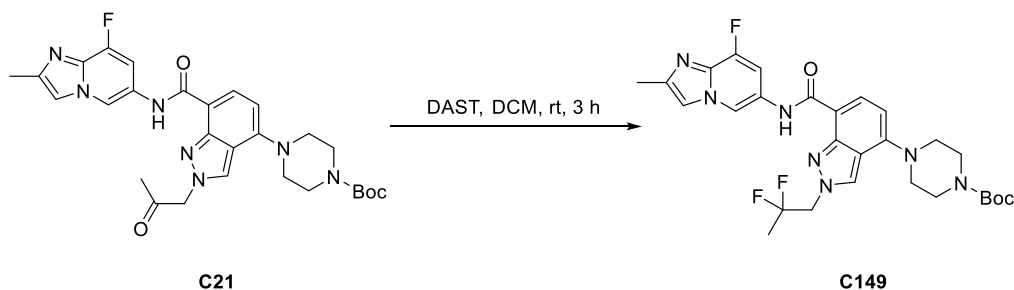


Los compuestos 352 y 353 se aislaron por HPLC quiral preparativa (Condición 3, Gradiente 1) **Compuesto 352**: RT=4,680 min. **LCMS** (ES, m/z):422 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,06 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,22 (dq, J = 11,8, 17 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 4,32 (s, 3H), 3,82 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,20-2,93 (m, 4H), 2,66 (dd, J = 12,3, 10,3 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,21 (d, J = 6,4 Hz, 3H). **Compuesto 353**: RT=5,317 min. **LCMS** (ES, m/z):422 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,04 (s, 1H), 8,47 (d, J = 3,8 Hz,

1H), 8,06 (dd, $J = 8,9, 1,8$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,22-7,18 (m, 1H), 6,51 (dd, $J = 8,2, 3,0$ Hz, 1H), 4,31 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H), 3,81 (dd, $J = 11,0, 5,2$ Hz, 2H), 3,15-2,96 (m, 4H), 2,65 (dd, $J = 12,5, 10,3$ Hz, 1H), 2,43 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 1,21 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

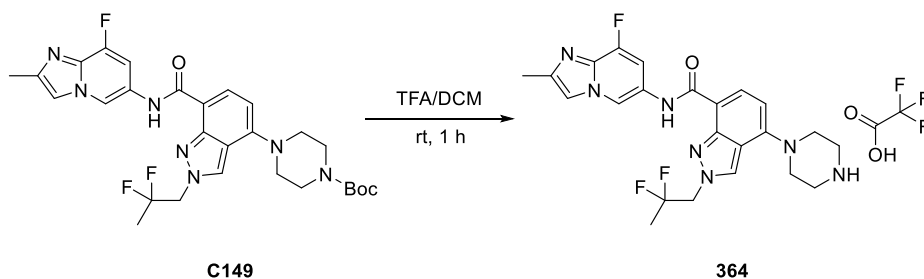
Ejemplo 114: Síntesis del compuesto 364

Síntesis del intermedio C149



Una mezcla de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(2-oxopropil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60,0 mg, 0,10 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (2 mL) se trató con DAST (35,1 mg, 0,21 mmol, 2,0 eqv.) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y luego se neutralizó con agua helada a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1x10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EA para obtener 4-[2-(2,2-difluoropropil)-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (29 mg, 46%) como un sólido. LCMS (ES, m/z): 572 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 364

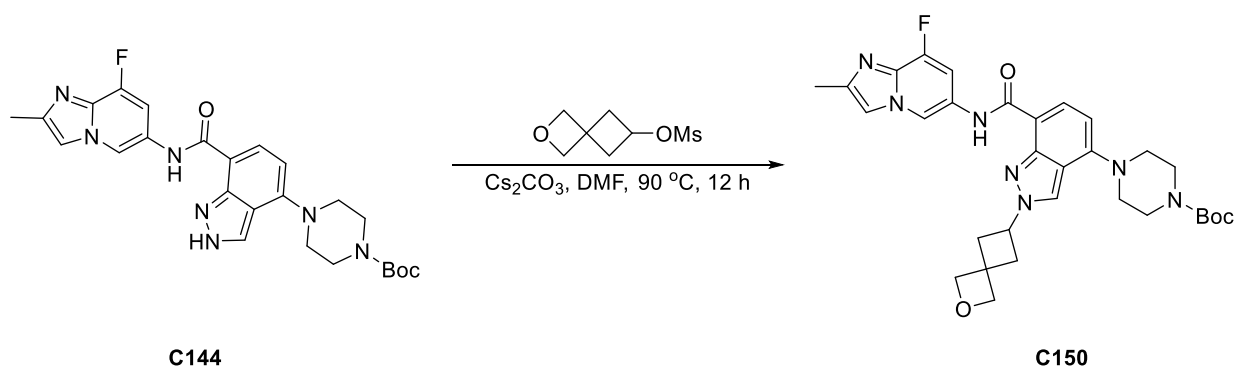


Una solución de 4-[2-(2,2-difluoropropil)-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (29,0 mg, 0,05 mmol, 1,0

eqv.) en DCM (0,5 mL) se trató con TFA (0,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 3, Gradiente 1) para obtener 2-(2,2-difluoropropil)-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida; ácido trifluoroacético (8 mg, 27%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 472 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,19 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,86-8,85 (m, 2H), 8,08-8,06 (m, 2H), 7,53 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,17 (t, $J = 13,1$ Hz, 2H), 3,60-3,59 (m, 4H), 3,37-3,35 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 1,78 (t, $J = 19,2$ Hz, 3H).

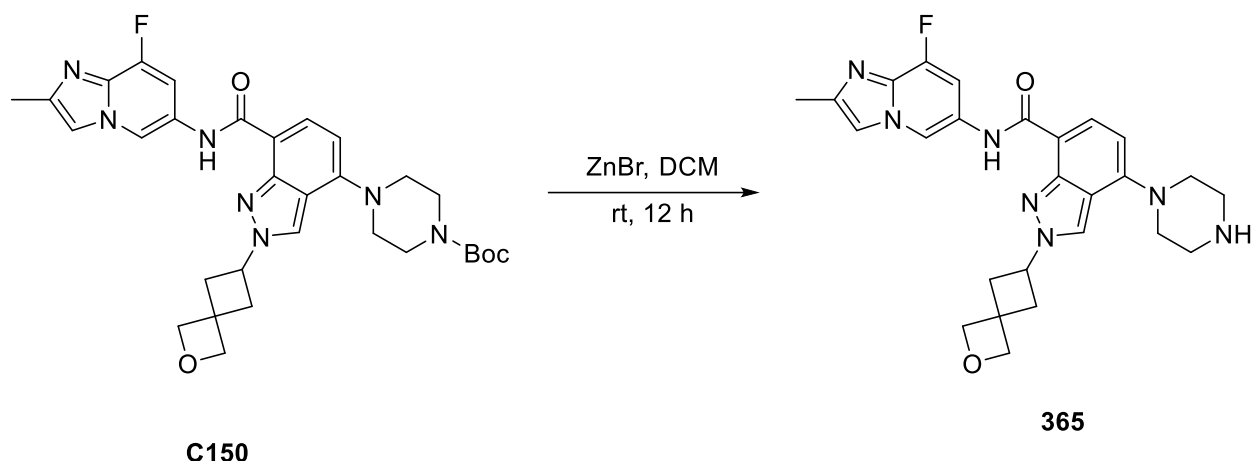
Ejemplo 115: Síntesis del compuesto 365

Síntesis del intermedio C150



Una solución de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2H-indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,1 mmol, 1 eqv.), 2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il metanosulfonato (50 mg, 0,26 mmol, 2,57 eqv.), y Cs_2CO_3 (99 mg, 0,3 mmol, 3,0 eqv.) en DMF (2 mL) se agitó durante 12 h a 90 °C. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 2, Gradiente 3) para obtener 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-{2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il}indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 84%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 590 $[M+H]^+$.

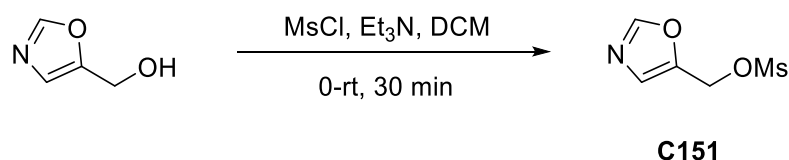
Síntesis del compuesto 365



Una mezcla de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-{2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il}indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,05 mmol, 1 eqv.) y ZnBr₂ (30 mg, 0,133 mmol, 2,62 eqv.) en DCM (1 mL) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 1, Gradiente 5) para obtener N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-{2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il}-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (2 mg, 8%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 490 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,01 (s, 1H), 9,20 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 12,3, 1,7 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,19 (p, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,32-3,26 (m, 4H), 2,96-2,91 (m, 8H), 2,39-2,33 (m, 3H).

Ejemplo 116: Síntesis del compuesto 366

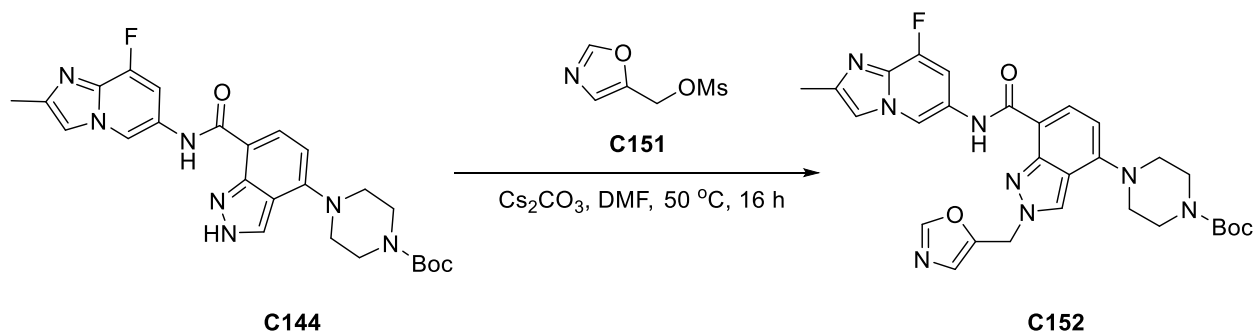
Síntesis del intermedio C151



A una solución agitada de 1,3-oxazol-5-ilmetanol (600,0 mg, 6,055 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (12 mL) se añadió Et₃N (919,1 mg, 9,082 mmol, 1,5 eqv.) y MsCl (762,9 mg, 6,660 mmol, 1,1 eqv.) gota a gota a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante

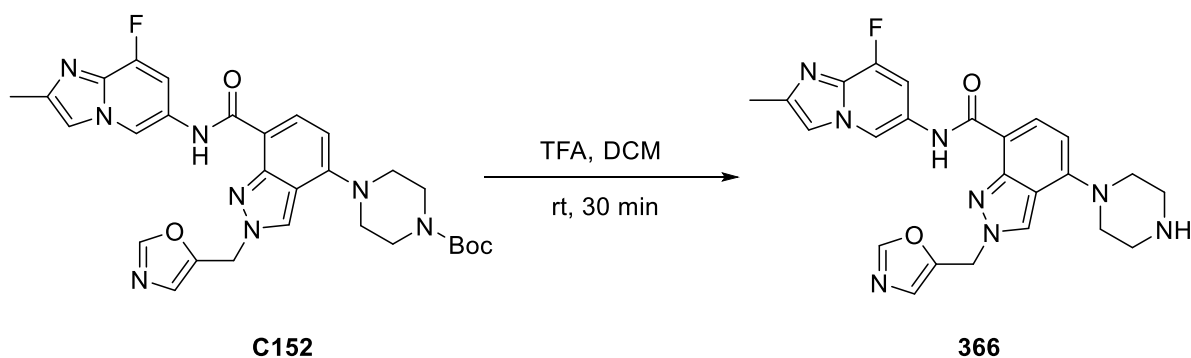
30 min a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno y luego se concentró al vacío para dar un residuo.

Síntesis del intermedio C152



A una mezcla agitada de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2H-indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (600,0 mg, 1,216 mmol, 1,0 eqv.) en DMF (12 mL) se añadió Cs₂CO₃ (1,18 g, 3,648 mmol, 3,0 eqv.) y metanosulfonato de 1,3-oxazol-5-ilmetilo (215,4 mg, 1,216 mmol, 1,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 50 °C y luego se neutralizó a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3x20 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para obtener 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(1,3-oxazol-5-ilmetil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 11%) como un sólido. LCMS (ES, *m/z*):575 [M+H]⁺.

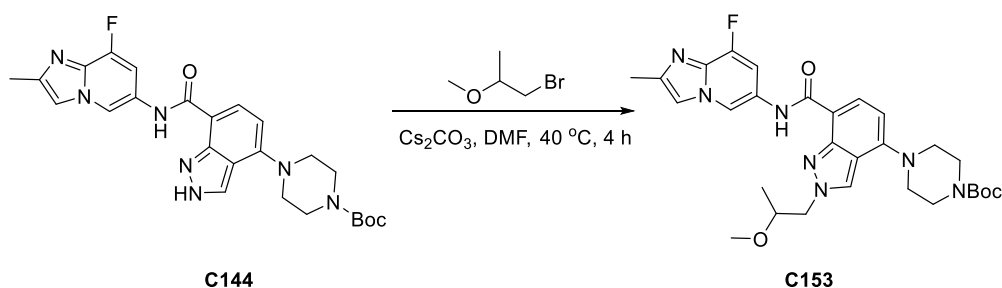
Síntesis del compuesto 366



A una mezcla agitada de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(1,3-oxazol-5-ilmetil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (75,0 mg, 0,131 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (2 mL) se añadió TFA (0,2 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 2, Gradiente 8) para obtener N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-(1,3-oxazol-5-ilmetil)-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (20,2 mg, 33%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 475 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,02 (s, 1H), 9,21 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 31$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,14 (dd, $J = 12,2, 1,7$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 3,38 (t, 4H), 2,93 (t, 4H), 2,36 (s, 3H).

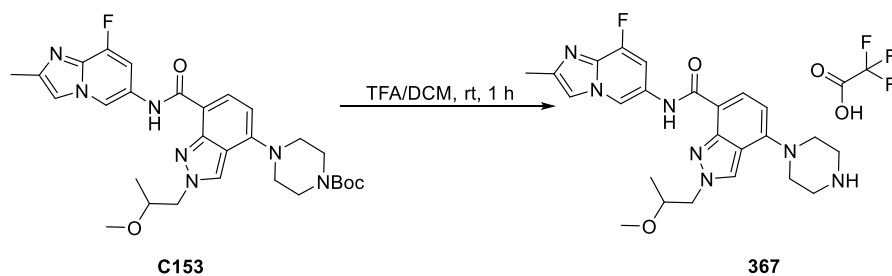
Ejemplo 117: Síntesis del compuesto 367

Síntesis del intermedio C153



A una mezcla agitada de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2H-indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (120,0 mg, 0,24 mmol, 10 eqv.) y 1-bromo-2-metoxipropano (55,8 mg, 0,36 mmol, 1,5 eqv.) en DMF (1,5 mL) se añadió Cs_2CO_3 (237,6 mg, 0,73 mmol, 3,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 4 h a 40 °C, después se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1x10 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EA para obtener 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(2-metoxipropil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 51%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 566 $[M+H]^+$.

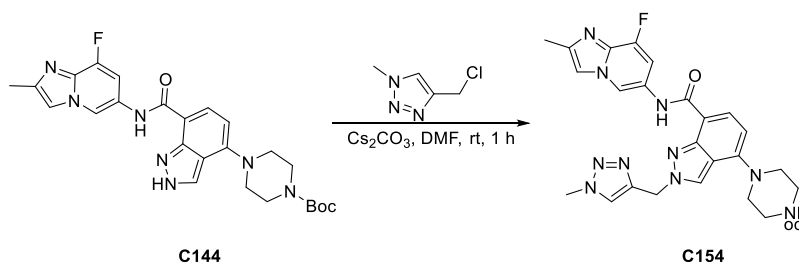
Síntesis del compuesto 367



Una solución de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(2-metoxipropil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butylo (70,0 mg, 0,12 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (0,7 mL) se trató con TFA (0,7 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 3, Gradiente 15) para obtener N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-(2-metoxipropil)-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida; ácido trifluoroacético (28 mg, 39%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 466 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,24 (s, 1H), 9,41 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,90-8,88 (m, 3H), 8,08 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,76-4,50 (m, 2H), 4,03 (td, *J* = 6,8, 4,5 Hz, 1H), 3,60 (t, *J* = 5,0 Hz, 4H), 3,37-3,35 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,21 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

Ejemplo 118: Síntesis del compuesto 368

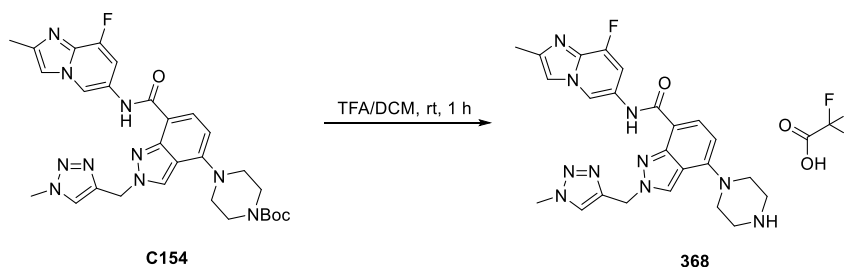
Síntesis del intermedio C154



A una mezcla agitada de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2H-indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100,0 mg, 0,20 mmol, 1,0 eqv.) y 4-(clorometil)-1-metil-1,2,3-triazol (31,9 mg, 0,24 mmol, 1,2 eqv.) en DMF (1 mL) se añadió Cs₂CO₃ (198,0 mg, 0,60 mmol, 3,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1x10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en

columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para obtener 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-[(1-metil-1,2,3-triazol-4-il)metil]indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (65 mg, 55%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 589 [M+H]⁺.

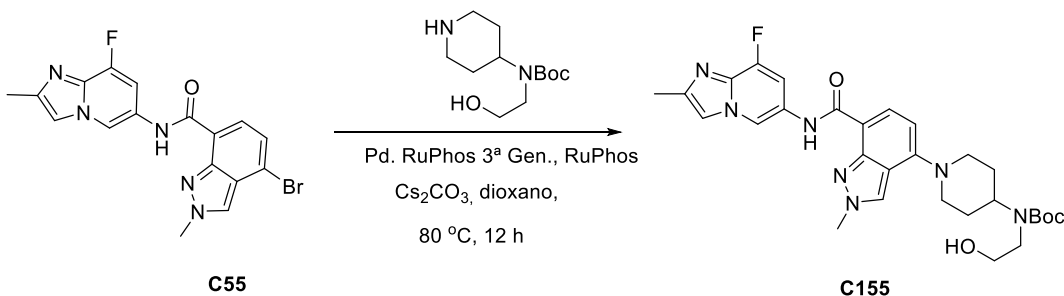
Síntesis del compuesto 368



Una solución de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-[(1-metil-1,2,3-triazol-4-il)metil]indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (65,0 mg, 0,11 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (0,3 mL) se trató con TFA (0,3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 3, Gradiente 7) para obtener N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-[(1-metil-1,2,3-triazol-4-il)metil]-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida; ácido trifluoroacético (25,8 mg, 39%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 489 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,22 (s, 1H), 9,40 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,90-8,89 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,89 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,60-3,59 (m, 4H), 3,36-3,34 (m, 4H), 2,42 (s, 3H).

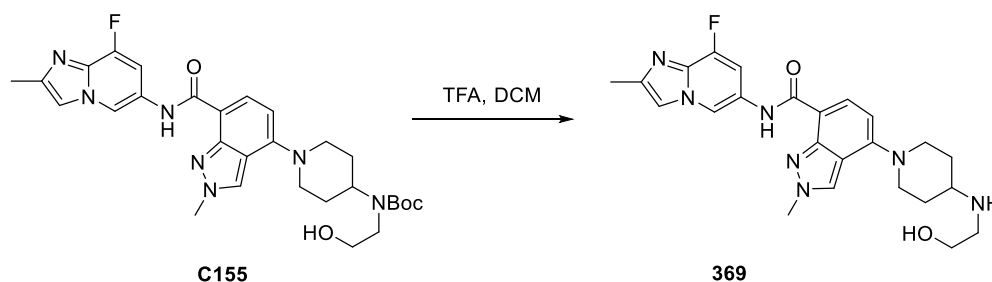
Ejemplo 119: Síntesis del compuesto 369

Síntesis del intermedio C155



A una mezcla agitada de 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (60 mg, 0,149 mmol, 1 eqv.) y N-(2-hidroxietil)-N-(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (43,74 mg, 0,179 mmol, 1,2 eqv.) en 1,4-dioxano (1,2 mL) se añadió Cs₂CO₃ (145,81 mg, 0,447 mmol, 3 eqv.), RuPhos (13,92 mg, 0,030 mmol, 0,2 eqv.), y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (12,48 mg, 0,015 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (20:1) para obtener N-{1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperidin-4-il}-N-(2-hidroxietil)carbamato de terc-butilo (70 mg, 83%) como un aceite. **LCMS** (ES, *m/z*): 566[M+H]⁺.

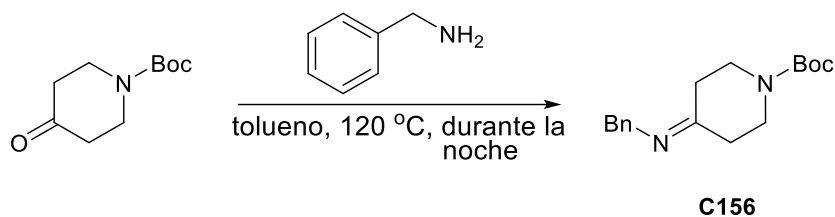
Síntesis del compuesto 369



A una solución agitada de N-{1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperidin-4-il}-N-(2-hidroxietil)carbamato de terc-butilo (70 mg, 0,124 mmol, 1 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió TFA (1 mL, 13,463 mmol, 108,79 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 2, Gradiente 8) para obtener N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-{4-[(2-hidroxietil)amino]piperidin-1-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (14,1 mg, 24%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 466[M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,07 (s, 1H), 9,21 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 12,4, 1,7 Hz, 1H), 6,56 - 6,45 (m, 2H), 4,57 (s, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,91 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,06 (t, *J* = 11,8 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,99 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 1,47 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H).

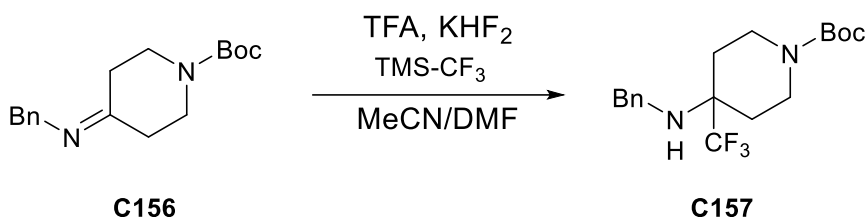
Ejemplo 120: Síntesis del compuesto 370

Síntesis del intermedio C156



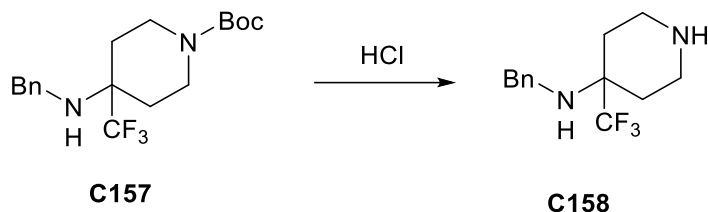
Una mezcla de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 10,038 mmol, 1 eqv.) y bencilamina (1,08 g, 10,038 mmol, 1 eqv.) en tolueno (30 mL) se agitó durante la noche a $120\text{ }^\circ\text{C}$ con una trampa Dean-Stark acoplada. La mezcla resultante se neutralizó a temperatura ambiente y se concentró al vacío para obtener 4-(bencilimino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,05 g, crudo) como un aceite. LCMS (ES, m/z): 289 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del intermedio C157



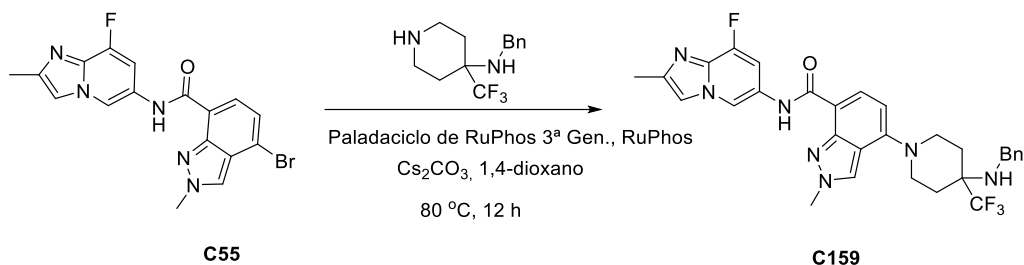
A una solución agitada de 4-(bencilimino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,05 g, 10,576 mmol, 1 eqv.), DMF (2,32 g, 31,728 mmol, 3 eqv.) y KHF_2 (0,66 g, 8,461 mmol, 0,8 eqv.) en acetonitrilo (30 mL) se añadió TFA (1,51 g, 13,220 mmol, 1,25 eqv.) gota a gota a $0\text{ }^\circ\text{C}$ bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 20 min a $0\text{ }^\circ\text{C}$ bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se añadió trifluorometiltrimetilsilano (2,26 g, 15,864 mmol, 1,5 eqv.) gota a gota a $0\text{ }^\circ\text{C}$ bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno y luego se neutralizó con NaHCO_3 saturado (50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 50 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 4-(bencilamino)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (820 mg, 22%) como un aceite. LCMS (ES, m/z): 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del intermedio C158



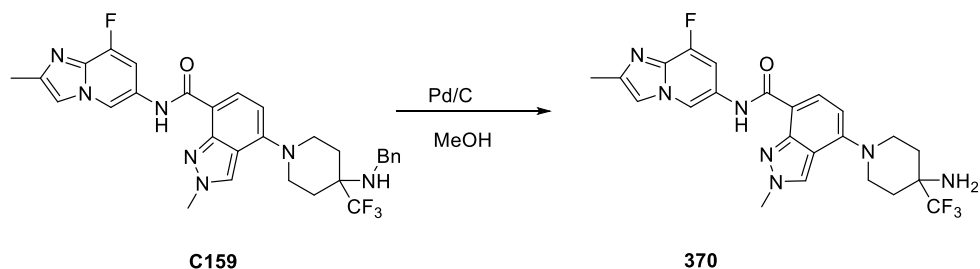
Una mezcla de 4-(bencilamino)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,558 mmol, 1 eqv.) y HCl (gas) en 1,4-dioxano (2 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío para obtener diclorhidrato de N-bencil-4-(trifluorometil)piperidin-4-amina (180 mg, 97%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 259[M+H]⁺.

Síntesis del intermedio C159



A una mezcla agitada de 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (60 mg, 0,149 mmol, 1 eqv.) y N-bencil-4-(trifluorometil)piperidin-4-amina (46,23 mg, 0,179 mmol, 1,2 eqv.) en 1,4-dioxano (1,2 mL) se añadió Cs₂CO₃ (145,81 mg, 0,447 mmol, 3 eqv.), RuPhos (13,92 mg, 0,030 mmol, 0,2 eqv.), y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (12,48 mg, 0,015 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (20:1) para obtener 4-[4-(bencilamino)-4-(trifluorometil)piperidin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (70 mg, 81%) como un aceite. **LCMS** (ES, m/z): 580[M+H]⁺.

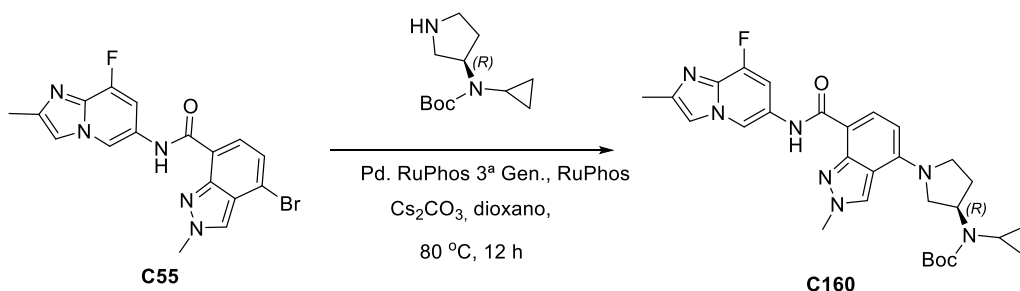
Síntesis del compuesto 370



A una solución de 4-[4-(bencilamino)-4-(trifluorometil)piperidin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (70 mg, 0,121 mmol, 1 eqv.) en metanol (5 mL) se añadió Pd/C (10%, 10 mg) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se hidrogenó a temperatura ambiente durante 1 h utilizando un globo de hidrógeno. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 2, Gradiente 2) para obtener 4-[4-amino-4-(trifluorometil)piperidin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (7,9 mg, 13%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 490[M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,09 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,75 - 7,70 (m, 1H), 7,26 (dd, J = 11,8, 1,7 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 82 Hz, 1H), 4,85 (s, 3H), 4,33 (s, 2H), 3,85 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 3,49 - 3,39 (m, 2H), 2,44 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,17 - 2,03 (m, 2H), 1,76 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,31 (s, 1H).

Ejemplo 121: Síntesis del compuesto 371

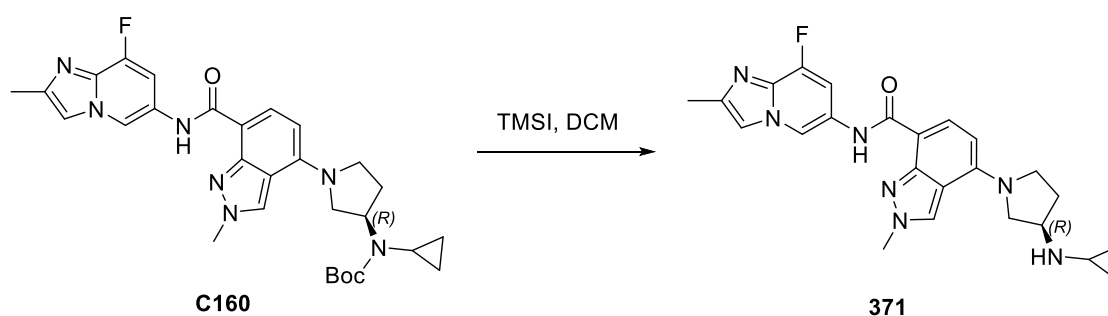
Síntesis del intermedio C160



A una mezcla agitada de 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (60 mg, 0,149 mmol, 1 eqv.) y N-ciclopropil-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (4051 mg, 0,179 mmol, 1,2 eqv.) en 1,4-dioxano (2 mL) se añadió Cs₂CO₃ (145,81 mg, 0,447 mmol, 3 eqv.), RuPhos (13,92 mg, 0,030 mmol, 0,2 eqv.),

y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (12,48 mg, 0,015 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (20:1) para obtener N-ciclopropil-N-[(3R)-1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (60 mg, 73%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 548[M+H]⁺.

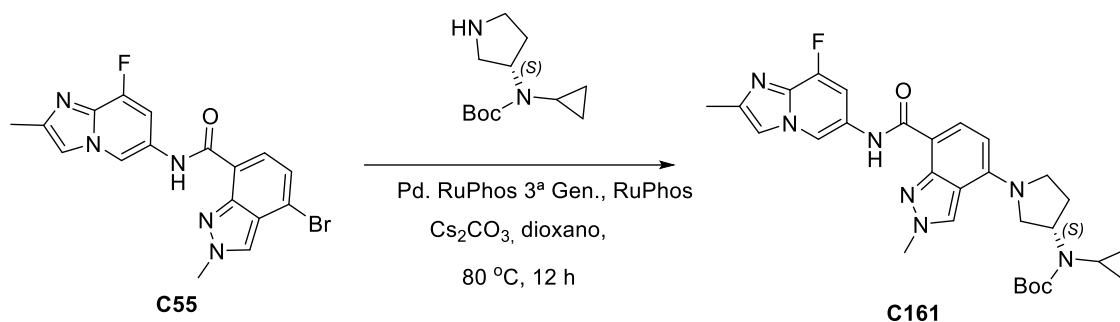
Síntesis del compuesto 371



A una solución agitada de N-ciclopropil-N-[(3R)-1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (60 mg, 0,110 mmol, 1 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió TMSI (109,61 mg, 0,550 mmol, 5 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se neutralizó con trietilamina. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 2, gradiente 2), seguido de SFC quiral (Condición 4, Gradiente 1) para obtener 4-[(3R)-3-(ciclopropilamino)pirrolidin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (17,8 mg, 36%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 448[M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,02 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 11,9, 1,6 Hz, 1H), 6,07 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,29 (s, 3H), 3,93 - 3,81 (m, 2H), 3,70 (dq, *J* = 12,0, 6,8, 6,1 Hz, 2H), 3,53 (dd, *J* = 10,3, 5,5 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,40 - 2,26 (m, 2H), 2,15 - 2,02 (m, 1H), 0,58 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 0,45 (q, *J* = 3,7 Hz, 2H).

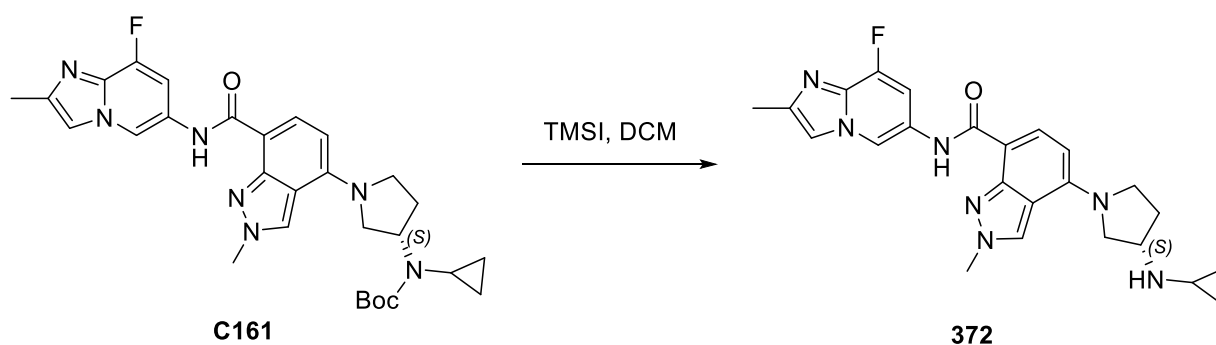
Ejemplo 122: Síntesis del compuesto 372

Síntesis del intermedio C161



A una mezcla agitada de 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (60 mg, 0,149 mmol, 1 eqv.) y N-ciclopropil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (40,51 mg, 0,179 mmol, 1,2 eqv.) en 1,4-dioxano (1,2 mL) se añadió Cs₂CO₃ (145,81 mg, 0,447 mmol, 3 eqv.), RuPhos (13,92 mg, 0,030 mmol, 0,2 eqv.), y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (12,48 mg, 0,015 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (20:1) para obtener N-ciclopropil-N-[(3S)-1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (60 mg, 73%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 548[M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 372

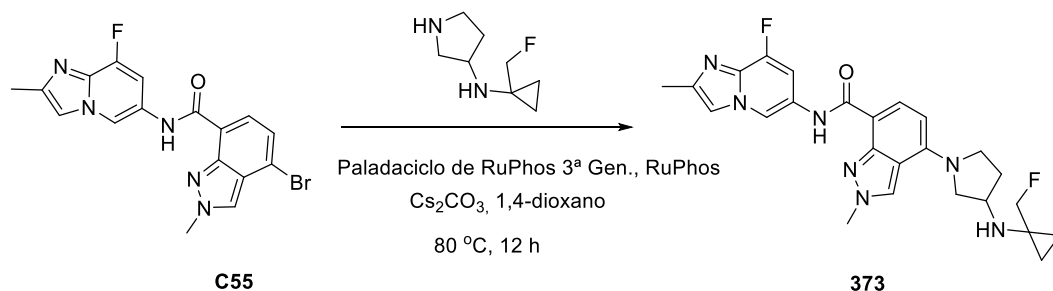


A una solución agitada de N-ciclopropil-N-[(3R)-1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (60 mg, 0,110 mmol, 1 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió TMSI (109,61 mg, 0,550 mmol, 5 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se neutralizó con trietilamina. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para

dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 12, Gradiente 1). El producto se purificó además por SFC quiral (Condición 4, Gradiente 1) para obtener 4-[(3S)-3-(ciclopropilamino)pirrolidin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (9,3 mg, 19%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 448[M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,02 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 11,9, 1,7 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,29 (s, 3H), 3,92 - 3,80 (m, 2H), 3,69 (dq, J = 12,1, 6,7, 6,0 Hz, 2H), 3,57 - 3,50 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,40 - 2,26 (m, 2H), 2,12 - 2,04 (m, 2H), 0,61 - 0,52 (m, 2H), 0,44 (h, J = 4,5, 3,9 Hz, 2H).

Ejemplo 123: Síntesis del compuesto 373

Síntesis del compuesto 373

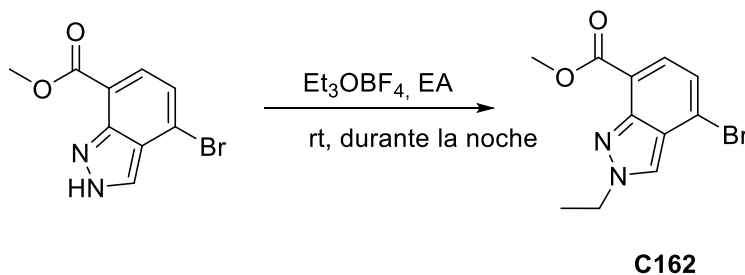


A una mezcla agitada de 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (100 mg, 0,249 mmol, 1 eqv.) y N-[1-(fluorometil)ciclopropil]pirrolidin-3-amina (47,20 mg, 0,299 mmol, 1,2 eqv.) en 1,4-dioxano (2 mL) se añadió Cs₂CO₃ (243,01 mg, 0,747 mmol, 3 eqv.), RuPhos (23,20 mg, 0,050 mmol, 0,2 eqv.), y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (20,79 mg, 0,025 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (20:1), seguido de HPLC preparativa (Condición 12, Gradiente 1) para obtener N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-(3-{[1-(fluorometil)ciclopropil]amino}pirrolidin-1-il)-2-metilindazol-7-carboxamida (5,1 mg, 4%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 480[M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,04 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 1H), 7,21 (dd, J = 11,9, 1,6 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,89 (q, J = 7,8, 6,7 Hz, 3H), 3,85 - 3,78 (m,

1H), 3,71 (q, $J = 7,7$ Hz, 1H), 2,44 (d, $J = 0,9$ Hz, 3H), 2,34 (dd, $J = 12,1, 6,3$ Hz, 1H), 2,04 (dt, $J = 13,9, 6,9$ Hz, 1H), 1,31 (s, 2H), 0,84 - 0,67 (m, 4H).

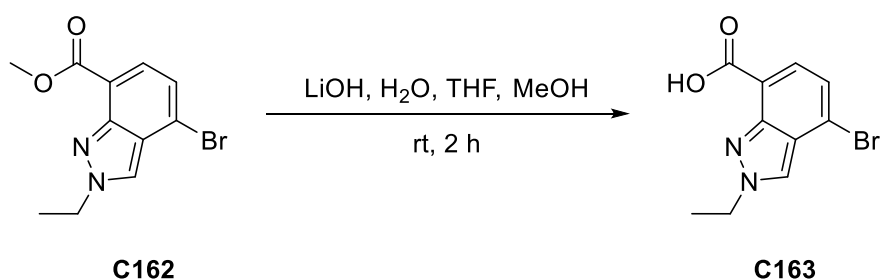
Ejemplo 124: Síntesis del compuesto 374

Síntesis del intermedio C162



Una mezcla de 4-bromo-2H-indazol-7-carboxilato de metilo (8 g, 31,36 mmol, 1 eqv.) y tetrafluoroboranuido; trietiloxidanio (17,9 g, 94,09 mmol, 3 eqv.) en acetato de etilo (100 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con agua (200 mL) a temperatura ambiente y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 100 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el 4-bromo-2-etilindazol-7-carboxilato de metilo (6,36 g, 72%) como un sólido. LCMS (ES, m/z): 283 [M+H]⁺.

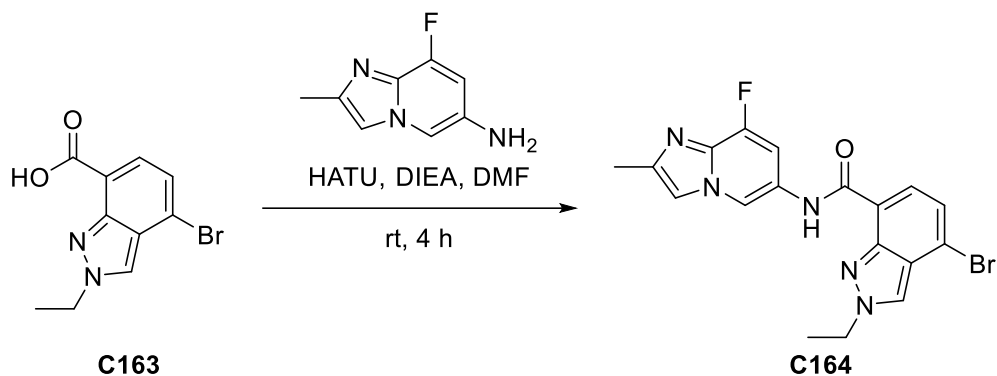
Síntesis del intermedio C163



Una mezcla de 4-bromo-2-etilindazol-7-carboxilato de metilo (5,4 g, 18,93 mmol, 1 eqv.) y LiOH.H₂O (7,9 g, 189,3 mmol, 10 eqv.) en THF (50 mL), metanol (50 mL) y agua (25 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL) y se diluyó con agua (200 mL). La mezcla resultante se acidificó a pH 2 con 1M de HCl (acuoso) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con

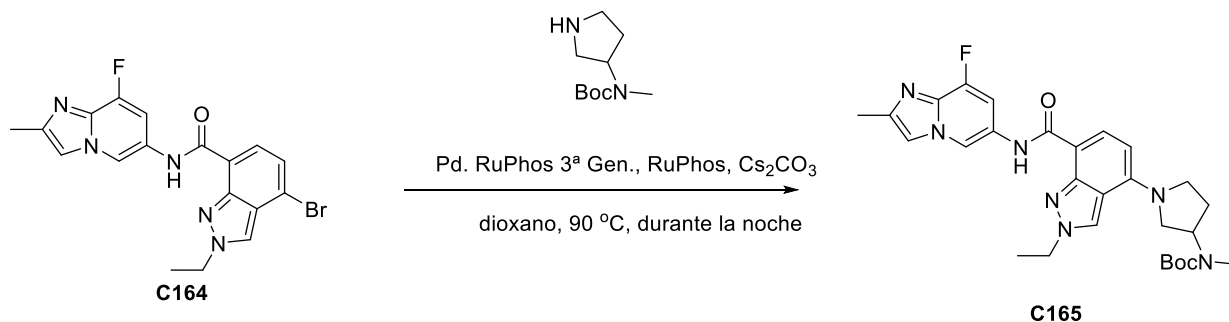
salmuera (1 x 100 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el ácido 4-bromo-2-etilindazol-7-carboxílico (5 g, 98%) como un sólido. LCMS (ES, *m/z*): 269 [M+H]⁺.

Síntesis del intermedio C164



A una mezcla agitada de ácido 4-bromo-2-etilindazol-7-carboxílico (5,8 g, 21,55 mmol, 1 eqv.) y 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (5,3 g, 32,33 mmol, 1,5 eqv.) en DMF (20 mL) se añadió HATU (9,8 g, 25,86 mmol, 1,2 eqv.) y DIEA (13,9 g, 107,76 mmol, 5 eqv.) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y luego se neutralizó con agua (50 mL). Se formó un precipitado que se recogió por filtración y se lavó con agua (2 x 50 mL) para obtener 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (8,1 g, 90%) como un sólido. LCMS (ES, *m/z*): 416 [M+H]⁺.

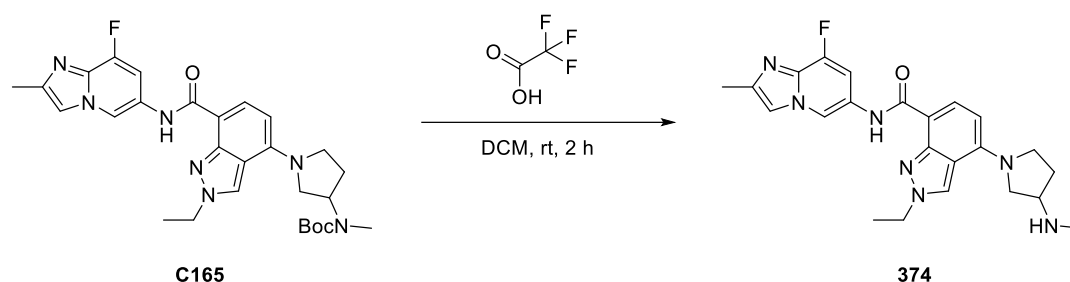
Síntesis del intermedio C165



A una mezcla agitada de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (180 mg, 0,43 mmol, 1 eqv.) y N-metil-N-(pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (87 mg, 0,43 mmol, 1 eqv.) en dioxano (10 mL) se añadió Cs₂CO₃ (423 mg, 1,29 mmol, 3 eqv.), RuPhos (41 mg, 0,086 mmol, 0,2 eqv.), y Paladaciclo de

RuPhos 3^a Gen. (36 mg, 0,043 mmol, 0,1 eqv.) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 90°C bajo atmósfera de nitrógeno, y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se tomó en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 30 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 2, Gradiente 2) para obtener N-{1-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]pirrolidin-3-il}-N-metilcarbamato de terc-butilo (160 mg, 69%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 536 [M+H]⁺.

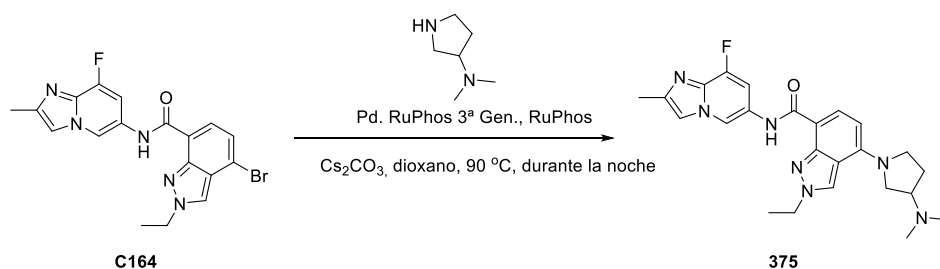
Síntesis del compuesto 374



Una mezcla de N-{1-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]pirrolidin-3-il}-N-metilcarbamato (135 mg, 0,25 mmol, 1 eqv.) en ácido trifluoroacético (2 mL) y DCM (2 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se basificó a pH 8 con 7 M de NH₃ (g) en metanol. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 13, Gradiente 1) para obtener 2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]indazol-7-carboxamida (30 mg, 27%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 436 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,05 (s, 1H), 9,19 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,97 - 7,85 (m, 2H), 7,26 (dd, *J* = 12,4, 1,6 Hz, 1H), 6,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,57 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,76 (dq, *J* = 13,7, 7,1, 6,3 Hz, 1H), 3,65 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 3,42 (dd, *J* = 10,2, 4,0 Hz, 2H), 2,35 (s, 6H), 2,14 (dd, *J* = 11,2, 4,5 Hz, 1H), 1,92 (dd, *J* = 11,8, 6,1 Hz, 1H), 1,61 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 125: Síntesis del compuesto 375

Síntesis del compuesto 375

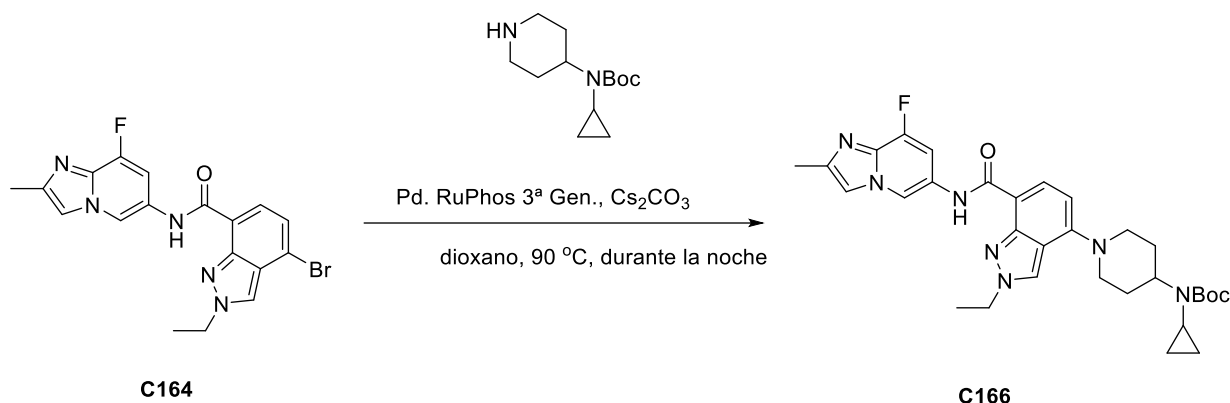


A una mezcla agitada de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (90 mg, 0,22 mmol, 1 eqv.) y N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (25 mg, 0,22 mmol, 1 eqv.) en dioxano (5 mL) se añadió Cs_2CO_3 (211 mg, 0,66 mmol, 3 eqv.), RuPhos (20 mg, 0,044 mmol, 0,2 eqv.), y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (18 mg, 0,022 mmol, 0,1 eqv.) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno, y luego se neutralizó a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se disolvió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x5 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 10 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 13, Gradiente 2) para obtener 4-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (17,4 mg, 18%) como un sólido.

LCMS (ES, m/z): 450 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,06 (s, 1H), 9,19 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,98 - 7,86 (m, 2H), 7,27 (dd, $J = 12,4, 1,7$ Hz, 1H), 6,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,57 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,81 (dt, $J = 19,0, 9,0$ Hz, 2H), 3,65 (q, $J = 9,5, 9,0$ Hz, 1H), 3,46 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,23 (s, 1H), 1,93 (q, $J = 11,6, 10,7$ Hz, 1H), 1,61 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

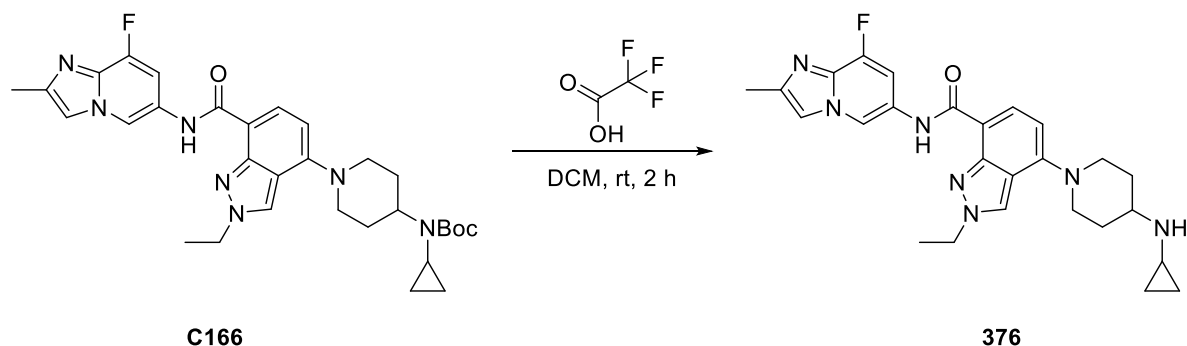
Ejemplo 126: Síntesis del compuesto 376

Síntesis del intermedio C166



A una solución agitada de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (190 mg, 0,46 mmol, 1 eqv.) y N-ciclopropil-N-(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (110 mg, 0,46 mmol, 1 eqv.) en dioxano (10 mL) se añadió Cs_2CO_3 (446 mg, 1,38 mmol, 3 eqv.), RuPhos (43 mg, 0,092 mmol, 0,2 eqv.), y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (38 mg, 0,046 mmol, 0,1 eqv.) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno y luego se neutralizó a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se disolvió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 10 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 2, Gradiente 2) para obtener N-ciclopropil-N-{1-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoyl)indazol-4-il]piperidin-4-il}carbamato de terc-butilo (150 mg, 57%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 576 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto 376

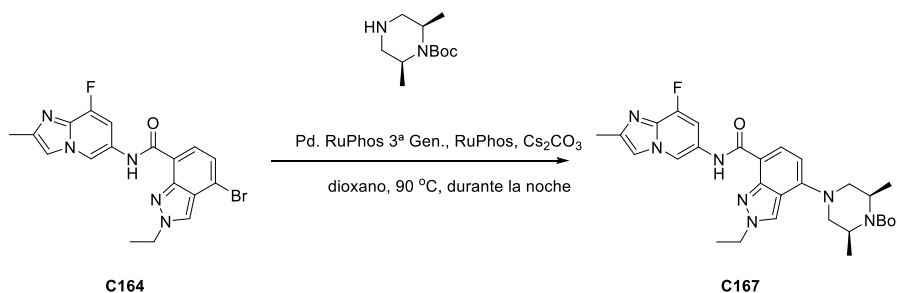


Una mezcla de N-ciclopropil-N-{1-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoyl)indazol-4-il]piperidin-4-il}carbamato (60 mg, 0,104 mmol, 1 eqv.) en ácido

trifluoroacético (2 mL) y DCM (2 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se basificó a pH 8 con 7 M de NH₃ (g) en metanol, y luego se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 13, Gradiente 3) para obtener 4-[4-(ciclopropilamino) piperidin-1-il]-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (20 mg, 40%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 476 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,10 (s, 1H), 9,21 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 31 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 12,3, 1,7 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,60 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,88 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 3,13 - 2,99 (m, 2H), 2,77 (dd, *J* = 9,2, 5,0 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,13 (tt, *J* = 6,8, 3,6 Hz, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 2H), 1,62 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,48 (q, *J* = 10,2 Hz, 2H), 0,40 (dt, *J* = 6,2, 3,0 Hz, 2H), 0,24 (p, *J* = 3,9 Hz, 2H).

Ejemplo 127: Síntesis del compuesto 377

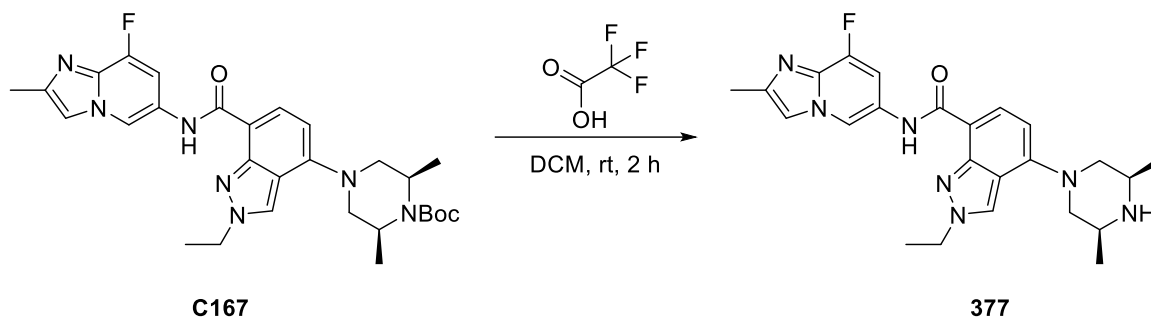
Síntesis del intermedio C167



A una mezcla agitada de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (90 mg, 0,22 mmol, 1 eqv.) y (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,24 mmol, 1,0 eqv.) en dioxano (5 mL) se añadió Cs₂CO₃ (211 mg, 0,648 mmol, 3 eqv.), RuPhos (20 mg, 0,044 mmol, 0,2 eqv.), y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (18 mg, 0,022 mmol, 0,1 eqv.) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno y luego se neutralizó a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se disolvió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante

cromatografía flash inversa (Condición 2, Gradiente 2) para obtener (2R,6S)-4-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (65 mg, 55%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 550 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 377

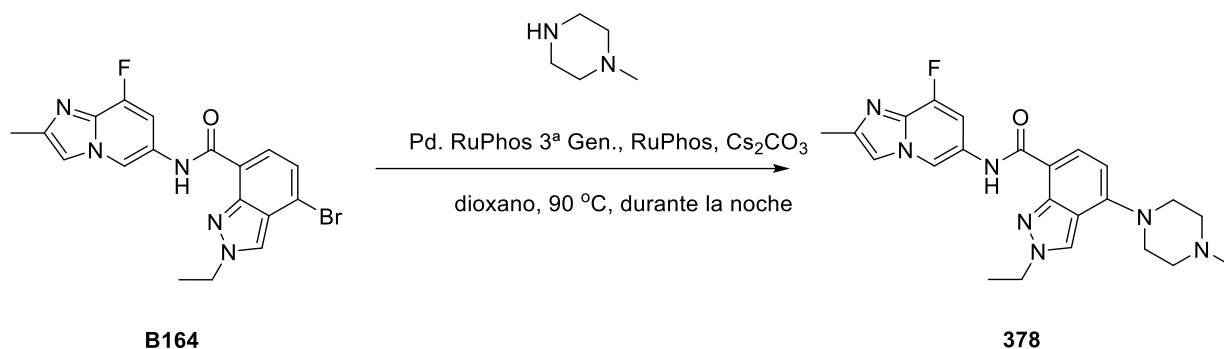


Una mezcla de (2R,6S)-4-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (10 mg, 0,018 mmol, 1 eqv.) en ácido trifluoroacético (2 mL) y DCM (2 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida, luego se basificó a pH 8 con 7 M de NH_3 (g) en metanol, y se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 13, gradiente 4) para obtener 4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (12 mg, 27%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 450 $[M+H]^+$.

NMR de ^1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,11 (s, 1H), 9,20 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 12,3, 1,7$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,60 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,78 (dd, $J = 12,2, 2,7$ Hz, 2H), 2,96 (tt, $J = 8,0, 5,5$ Hz, 2H), 2,44 (d, $J = 11,0$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,62 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,07 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H).

Ejemplo 128: Síntesis del compuesto 378

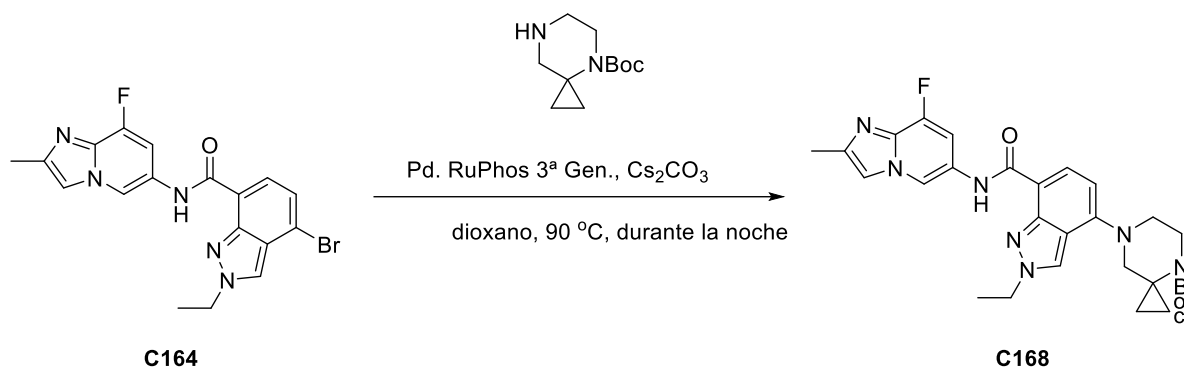
Síntesis del compuesto 378



A una mezcla agitada de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (90 mg, 0,22 mmol, 1 eqv.) y 1-metilpiperazina (22 mg, 0,22 mmol, 1 eqv.) en dioxano (5 mL) se añadió Cs_2CO_3 (211 mg, 0,66 mmol, 3 eqv.), RuPhos (20 mg, 0,044 mmol, 0,2 eqv.), y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (18 mg, 0,022 mmol, 0,1 eqv.) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 90°C bajo atmósfera de nitrógeno, después se neutralizó a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se disolvió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 10 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 13, Gradiente 2) para obtener la 2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (15 mg, 16%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,11 (s, 1H), 9,21 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J = 3,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 12,4, 17$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,60 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,43 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,55 (d, $J = 4,9$ Hz, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,62 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

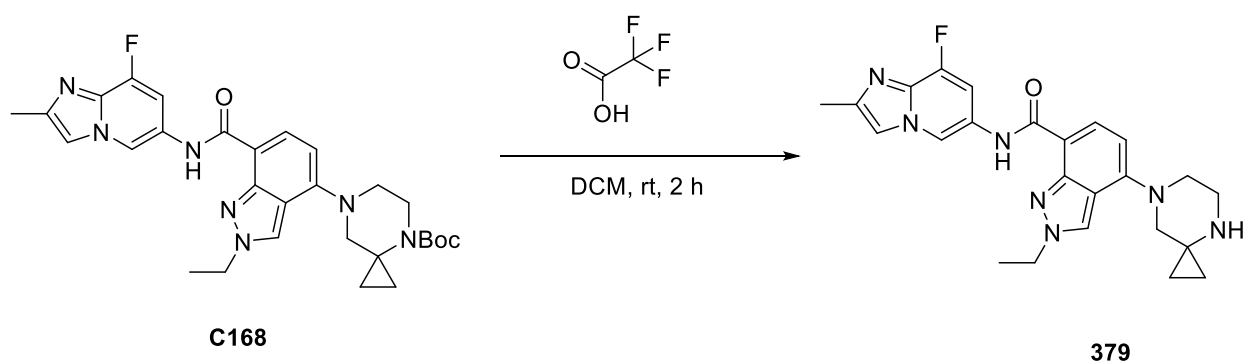
Ejemplo 129: Síntesis del compuesto 379

Síntesis del intermedio C168



A una mezcla agitada de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (90 mg, 0,22 mmol, 1 eqv.) y 4,7-diazaspiro[2.5]octano-4-carboxilato de terc-butilo (46 mg, 0,22 mmol, 1 eqv.) en dioxano (5 mL) se añadió Cs_2CO_3 (211 mg, 0,66 mmol, 3 eqv.), RuPhos (10 mg, 0,044 mmol, 0,2 eqv.), y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (18 mg, 0,022 mmol, 0,1 eqv.) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 90°C bajo atmósfera de nitrógeno, luego se neutralizó a temperatura ambiente y se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se disolvió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 10 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 2, Gradiente 2) para obtener 7-[2-etil-7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-6-il}carbamoil)indazol-4-il]-4,7-diazaspiro[2.5]octano-4-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 42%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 548 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto 379

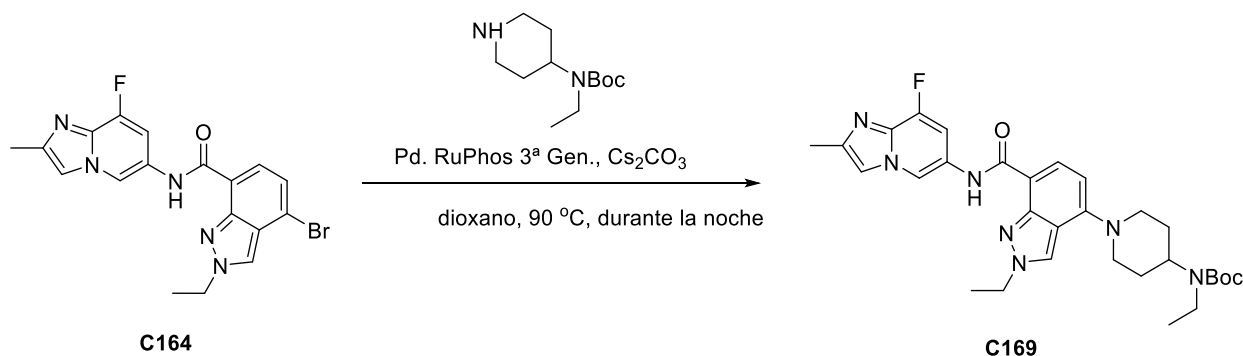


Una mezcla de 7-[2-etil-7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]-4,7-diazaspiro[2.5]octano-4-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 0,073 mmol, 1 eqv.) en

ácido trifluoroacético (2 mL) y DCM (2 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío, se basificó a pH 8 con 7 M de NH₃ (g) en metanol, y se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 13, Gradiente 3) para obtener 4-{4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-il}-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (20 mg, 61%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 448 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,11 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 1H), 7,30 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 82 Hz, 1H), 4,59 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,25 (s, 2H), 2,99 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,62 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 0,61 (s, 2H), 0,54 (s, 2H).

Ejemplo 130: Síntesis del compuesto 380

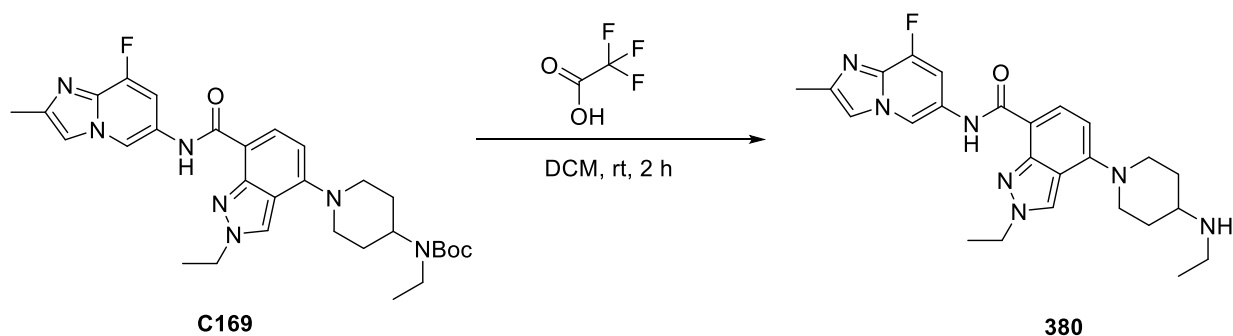
Síntesis del intermedio C169



A una solución agitada de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (90 mg, 0,216 mmol, 1 eqv.) y N-etil-N-(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (49 mg, 0,216 mmol, 1 eqv.) en dioxano (5 mL) se añadió Cs₂CO₃ (211 mg, 0,648 mmol, 3 eqv.), RuPhos (11 mg, 0,044 mmol, 0,2 eqv.), y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (10 mg, 0,022 mmol, 0,1 eqv.) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno, después se neutralizó a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se disolvió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 2, Gradiente 2) para obtener N-etil-N-{1-[2-etil-7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-

a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]piperidin-4-il}carbamato de terc-butilo (45 mg, 37%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 564 $[M+H]^+$.

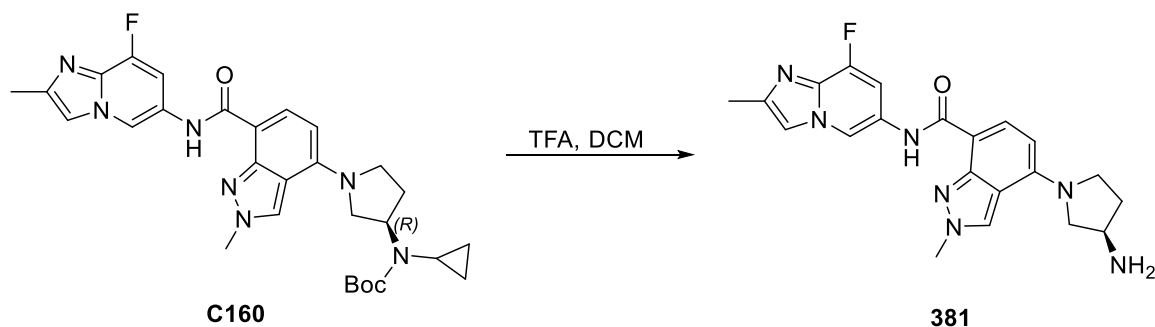
Síntesis del compuesto 380



Una mezcla de N-etil-N-{1-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]piperidin-4-il}carbamato de terc-butilo (35 mg, 0,062 mmol, 1 eqv.) en ácido trifluoroacético (1 mL) y DCM (1 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida, se basificó a pH 8 con 7 M de NH_3 (g) en metanol y se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 13, Gradiente 3) para obtener 2-etil-4-[4-(etilamino)piperidin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (15 mg, 52%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 464 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,10 (s, 1H), 9,21 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 12,3, 1,7$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,60 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,89 (d, $J = 12,7$ Hz, 2H), 3,06 (t, $J = 11,4$ Hz, 2H), 2,75 - 2,55 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,96 (d, $J = 12,1$ Hz, 2H), 1,62 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,45 (q, $J = 10,0, 9,6$ Hz, 2H), 1,04 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ejemplo 131: Síntesis del compuesto 381

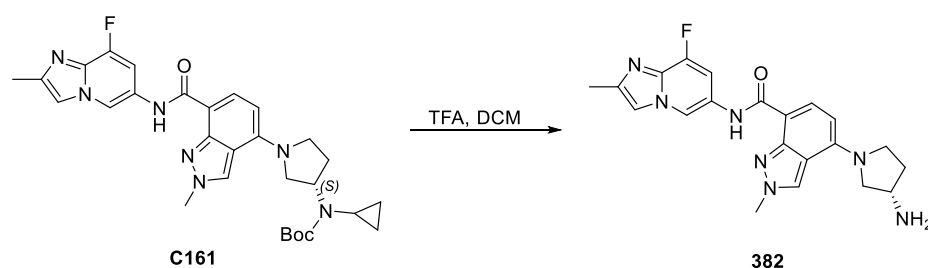
Síntesis del compuesto 381



A una solución agitada de N-ciclopropil-N-[(3R)-1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metilindazol-4-il]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (60 mg, 0,110 mmol, 1 eqv.) en DCM (1 mL, 143,58 eqv.) se añadió TFA (1 mL, 122,88 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 4) para obtener 4-[(3R)-3-aminopirrolidina-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (10,4 mg, 23%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 408[M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,39 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,32 (s, 3H), 4,15 (s, 1H), 4,02 (dt, J = 17,0, 9,3 Hz, 2H), 3,95 - 3,85 (m, 1H), 3,77 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,31 (s, 1H).

Ejemplo 132: Síntesis del compuesto 382

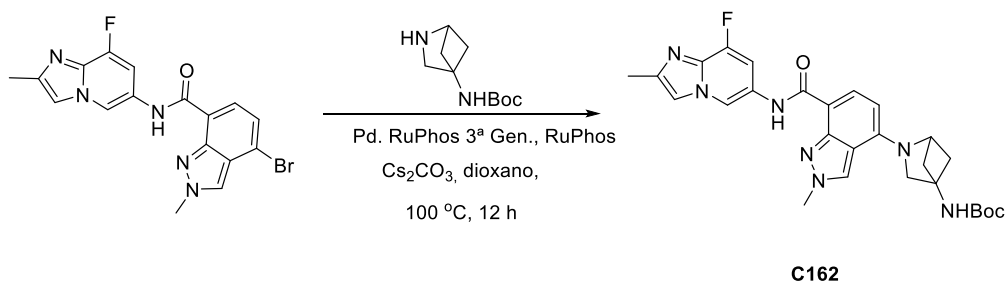
Síntesis del compuesto 382



A una solución agitada de N-ciclopropil-N-[(3S)-1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metilindazol-4-il]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (60 mg, 0,110 mmol, 1 eqv.) en DCM (1 mL, 143,58 eqv.) se añadió TFA (1 mL, 122,88 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 4) para obtener 4-[(3S)-3-aminopirrolidina-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (22,1 mg, 50%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 408[M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,39 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,32 (s, 3H), 4,15 (s, 1H), 4,02 (dt, J = 17,0, 9,3 Hz, 2H), 3,95 - 3,85 (m, 1H), 3,77 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,31 (s, 1H).

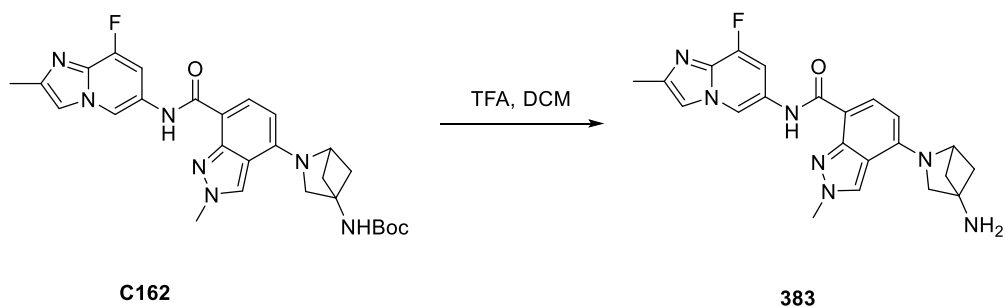
Ejemplo 133: Síntesis del compuesto 383

Síntesis del intermedio C162



A una mezcla agitada de 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (60 mg, 0,149 mmol, 1 eqv.) y N-{2-azabicyclo[2,1,1]hexan-4-il}carbamato (35,49 mg, 0,179 mmol, 1,2 eqv.) en 1,4-dioxano (1,2 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (145,81 mg, 0,447 mmol, 3 eqv.), RuPhos (13,92 mg, 0,030 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (12,48 mg, 0,015 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 horas a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (20:1) para obtener N-{2-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metilindazol-4-il]-2-azabicyclo[2,1,1]hexan-4-il}carbamato de terc-butilo (C162, 70 mg, 90%) como un sólido. LCMS (ES, *m/z*): 520 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 383

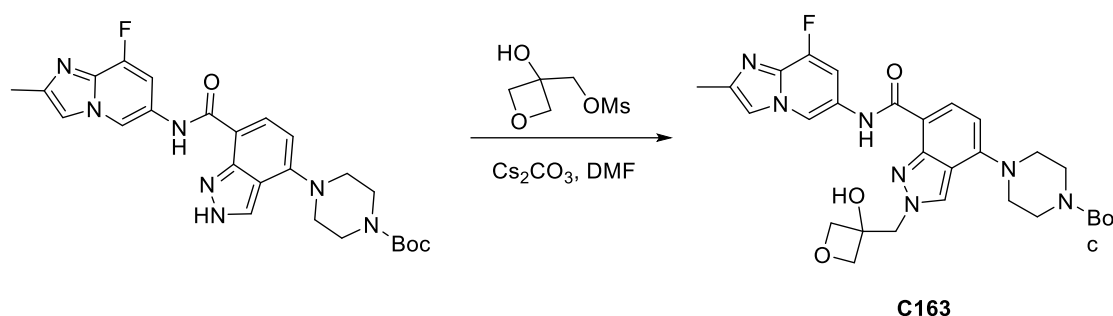


A una solución agitada de N-{2-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metilindazol-4-il]-2-azabicyclo[2,1,1]hexan-4-il}carbamato de terc-butilo (70 mg, 0,135 mmol, 1 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió TFA (1 mL, 13,463 mmol, 99,93 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La

mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 1) para obtener 4-{4-amino-2-azabicyclo[2,1,1]hexan-2-il}-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (compuesto 383, 14 mg, 24%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 420 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,97 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 2H), 7,32 (d, J = 124 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,28 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,85 (s, 2H), 1,61 (s, 2H).

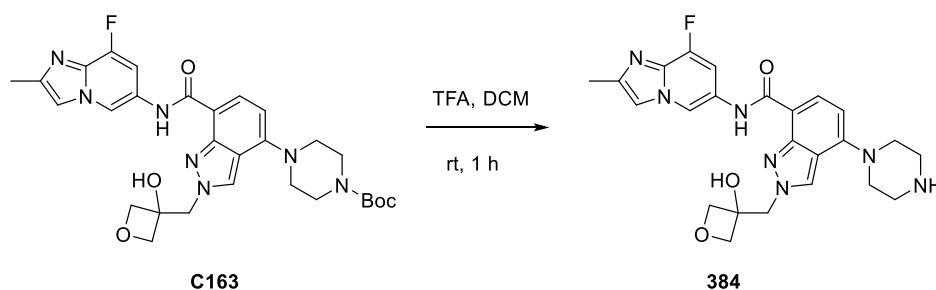
Ejemplo 134: Síntesis del compuesto 384

Síntesis del intermedio C163



Una solución de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2H-indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,203 mmol, 1 eqv.), (3-hidroxi-2-metilo-2-oxo-1,3-dioxolano)metanosulfonato de metilo (55 mg, 0,304 mmol, 1,5 eqv.) y Cs_2CO_3 (198 mg, 0,609 mmol, 3,0 eqv.) en DMF (2 mL) se agitó durante 12 h a 90 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 1) para obtener 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-[(3-hidroxi-2-metilo-2-oxo-1,3-dioxolano)metil]indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C163, 35 mg, 29%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 580 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto 384

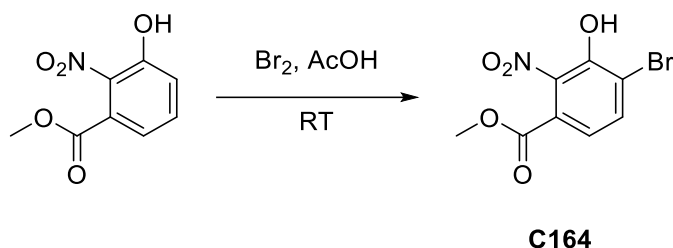


Una solución de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-[(3-hidroxi-2-metilo-2-oxo-1,3-dioxolano)metil]indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,052 mmol, 1 eqv.) y TFA (0,2 mL) en DCM (2 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente.

La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 2) para obtener la N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} -2-[(3-hidroxietán-3-il)metil]-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (compuesto 384, 10 mg, 40%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 480 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,03 (s, 1H), 9,24 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 12,4, 1,7$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,84-4,70 (m, 2H), 4,51 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,45-3,37 (m, 4H), 2,91-2,73 (m, 4H), 2,35 (s, 3H).

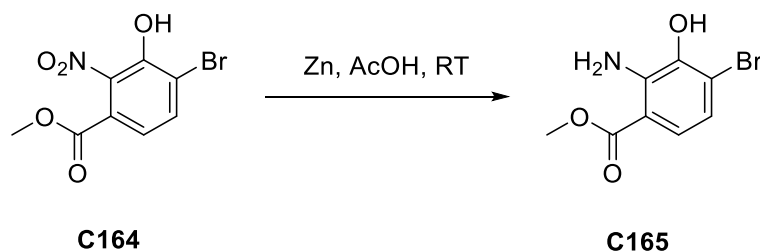
Ejemplo 135: Síntesis del compuesto 385

Síntesis del intermedio C164



En un matraz de fondo redondo de 40 mL se añadieron 3-hidroxi-2-nitrobenzoato de metilo (700 mg, 3,551 mmol, 1 eqv.), ácido acético (10 mL) y Br_2 (851,14 mg, 5,327 mmol, 1,5 eqv.) a 25 grados C. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (3:1) para obtener el 4-bromo-3-hidroxi-2-nitrobenzoato de metilo (C164, 730 mg, 74%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 274 $[M-H]^-$

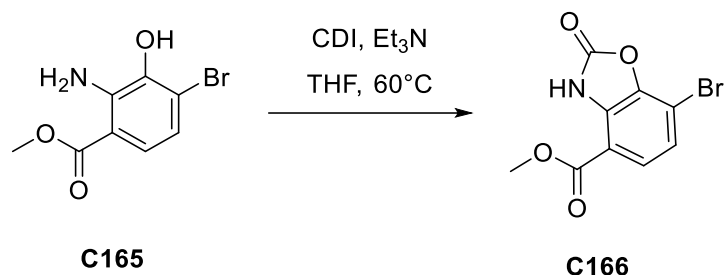
Síntesis del intermedio C165



En un matraz de fondo redondo de 40 mL se añadieron 4-bromo-3-hidroxi-2-nitrobenzoato de metilo (300 mg, 1,087 mmol, 1 eqv.), ácido acético (6 mL) y zinc (213,16 mg, 3,260 mmol, 3,00 eqv.) a 25 grados C. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 25 grados C. La reacción se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato sódico (50 mL) a 25 grados C. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo

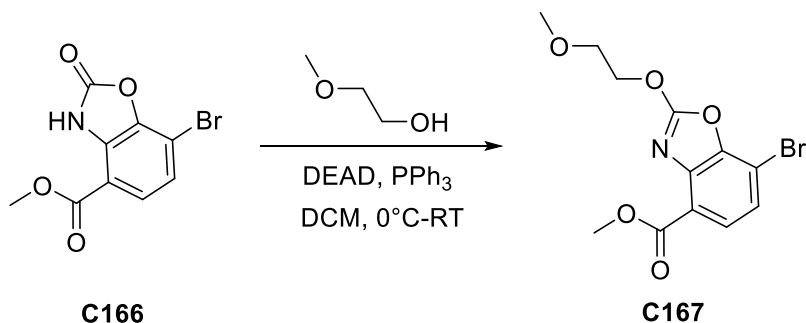
(3x20 mL). La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener 2-amino-4-bromo-3-hidroxibenzoato de metilo (C165, 200 mg, 74%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 246 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C166



En un matraz de fondo redondo de 40 mL se añadieron 2-amino-4-bromo-3-hidroxibenzoato de metilo (200 mg, 0,813 mmol, 1 eqv.) THF (10 mL) carbonildiimidazol (197,70 mg, 1,220 mmol, 1,5 eqv.) y trietilamina (246,75 mg, 2,439 mmol, 3 eqv.) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 60 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener el 7-bromo-2-oxo-3H-1,3-benz oxazol-4-carboxilato de metilo (C166, 200 mg, 90%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 272 $[M-H]^-$

Síntesis del intermedio C167

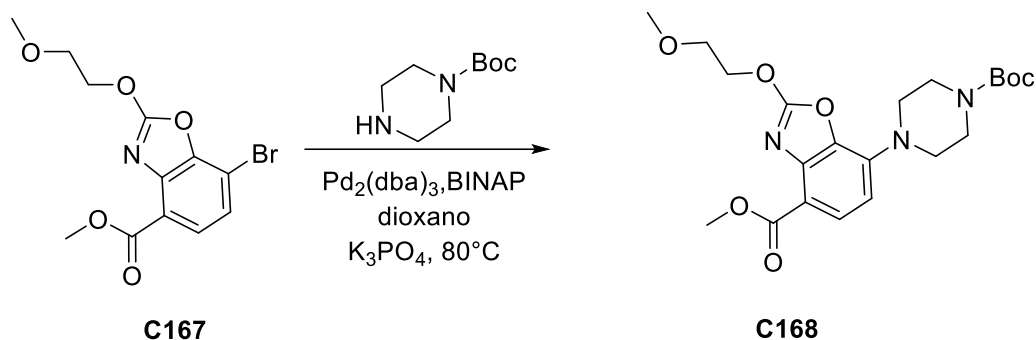


En un vial de 40 mL se añadieron 7-bromo-2-oxo-3H-1,3-benzoxazol-4-carboxilato de metilo (200 mg, 0,735 mmol, 1 eqv.), trifenilfosfina (289,24 mg, 1,103 mmol, 1,5 eqv.), DCM (4mL) y 2-metoxietanol (67,13 mg, 0,882 mmol, 1,2 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se añadió DEAD (192,05 mg, 1,103 mmol, 1,5 eqv.). La mezcla resultante se agitó durante 2 h adicionales a 25 °C. La reacción se neutralizó mediante la adición de agua (10 mL) a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). El líquido

resultante se secó con Na₂SO₄. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (3:1) para obtener el 7-bromo-2-(2- metoxietoxi)-1,3-benzoxazol-4-carboxilato de metilo (C167, 160 mg, 65%) como un sólido.

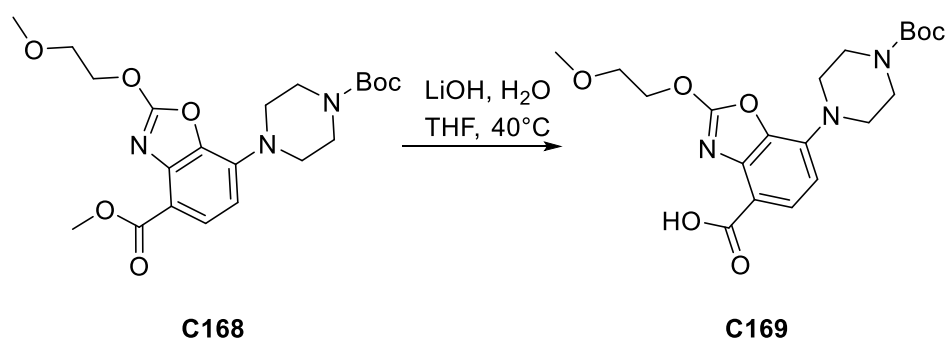
LCMS (ES, m/z): 330 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C168



En un vial de 40 mL se añadió 7-bromo-2-(2-metoxietoxi)-1,3-benzoxazol-4-carboxilato de metilo (150 mg, 0,454 mmol, 1 eqv.), piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (101,55 mg, 0,545 mmol, 1,2 eqv.) BINAP (56,59 mg, 0,091 mmol, 0,2 eqv.), K₃PO₄ (289,33 mg, 1,362 mmol, 3 eqv.), Pd₂(dba)₃ (41,61 mg, 0,045 mmol, 0,1 eqv.) y dioxano (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con THF/ EA (1:1) para obtener el 7-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-(2-metoxietoxi)-1,3-benzoxazol-4-carboxilato de metilo (C168, 120 mg, 60%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 436 [M+H]⁺

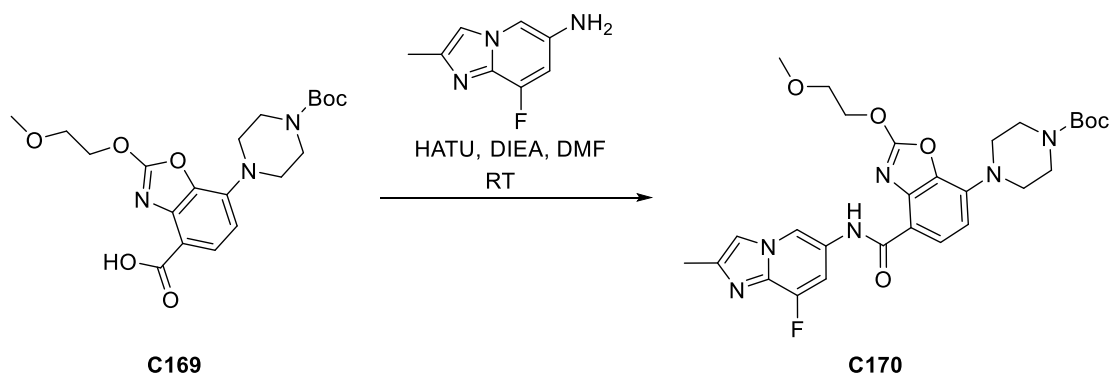
Síntesis del intermedio C169



En un vial de 40 mL se añadió 7-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-(2-metietoxi) - 1,3-benzoxazol-4-carboxilato de metilo (120 mg, 0,276 mmol, 1 eqv.), tetrahidrofurano (2 mL), agua (2 mL) y LiOH (9,90 mg, 0,414 mmol, 1,5 eqv.) a temperatura ambiente. La

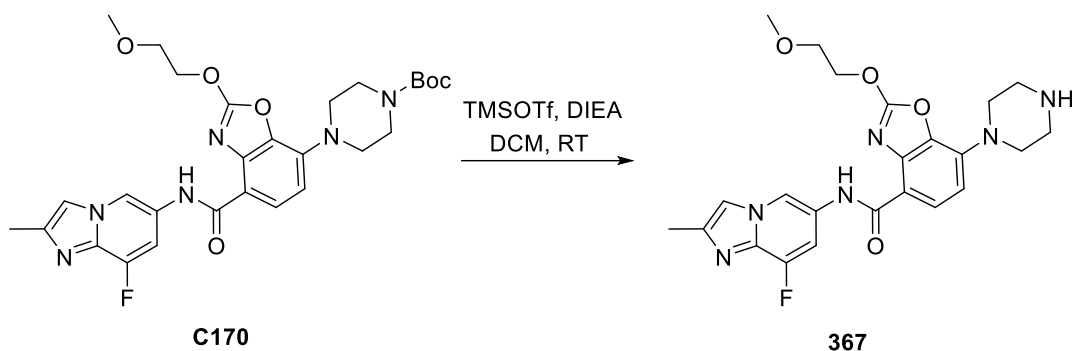
mezcla resultante se agitó durante 3 h a 40°C. La mezcla resultante se diluyó con agua (30 mL). La mezcla se acidificó a pH 5 con HCl (acuoso). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). La mezcla resultante se concentró a presión reducida. Se obtuvo el ácido 7-[4-(terc-butoxicarbonilo)piperazin-1-il]-2-(2-metoxietoxi)-1,3-benzoxazol-4-carboxílico (C169, 100 mg, 86%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 422 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C170



En un vial de 40 mL se añadió ácido 7-[4-(terc-butoxicarbonilo)piperazin-1-il]-2-(2-metoxietoxi)-1,3-benzoxazol-4-carboxílico (100 mg, 0,237 mmol, 1 eqv.), 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (47,03 mg, 0,284 mmol, 1,2 eqv.), HATU (85,79 mg, 0,355 mmol, 1,5 eqv.), dimetilformamida (3 mL) y DIEA (92,00 mg, 0,711 mmol, 3 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con la adición de agua (10 mL) a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). El líquido resultante se secó con Na₂SO₄. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (3:1) para obtener 4-[4-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil]-2-(2-metoxietoxi)-1,3-benzoxazol-7-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C170, 63mg, 46%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 569 $[M+H]^+$

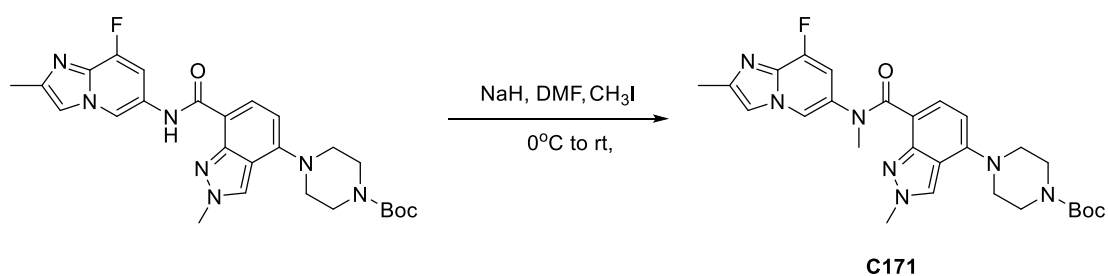
Síntesis del compuesto 367



En un vial de 8 mL se añadió 4-[4-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(2-metoxietoxi)-1,3-benzoxazol-7-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 0,070 mmol, 1 eqv.), DCM (1 mL), triflato de trimetilsililo (156,35 mg, 0,700 mmol, 10 eqv.) y DIEA (90,92 mg, 0,700 mmol, 10 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 11, Gradiente 1) para obtener la N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-(2-metoxietoxi)-7-(piperazin-1-il)-1,3-benzoxazol-4-carboxamida (compuesto 367, 7,7 mg, 23%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 469 $[M+H]^+$ **NMR de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,62 (s, 1H), 9,06 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 12,6, 1,6$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,20 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,45 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,21 (dd, $J = 6,4, 3,5$ Hz, 4H), 3,09 (s, 3H), 2,88 (dd, $J = 6,2, 3,5$ Hz, 4H), 2,34 (s, 2H).

Ejemplo 136: Síntesis del compuesto 386

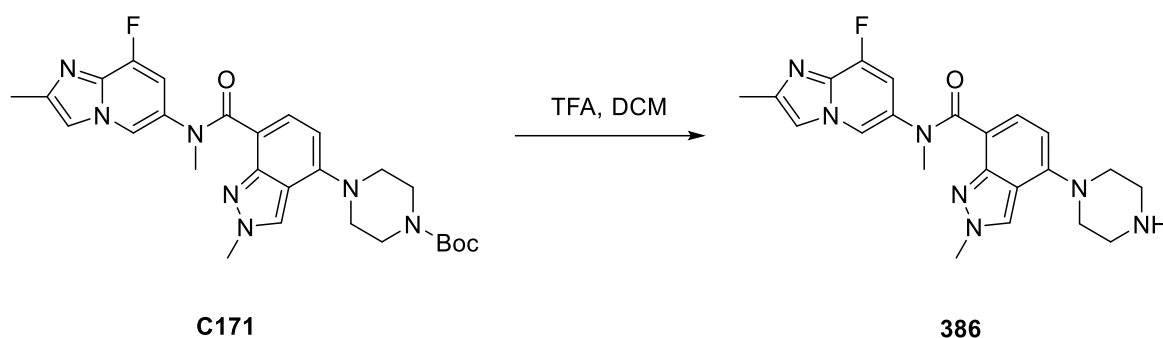
Síntesis del intermedio C171



A una solución de 4-[7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,099 mmol, 1 eqv.) en DMF (1 mL) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 7,88 mg, 2 eqv.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió CH₃ I (13,28 mg, 0,094 mmol, 0,95 eqv.) y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se

neutralizó con agua y se extrajo con DCM (3 x 25 mL). La fase orgánica se concentró a presión reducida para obtener 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}(metil)carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C171, 40 mg, 77%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 522 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto 386



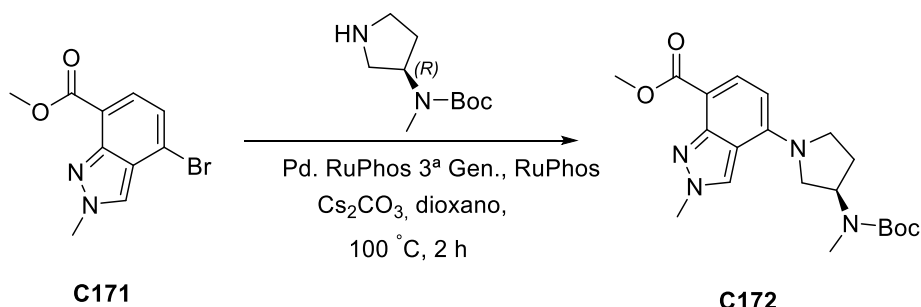
A una solución agitada de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}(metil)carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 0,077 mmol, 1 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió TFA (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 2) para obtener N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-N,2-dimetil-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (Compuesto 386, 8,8 mg, 27%) como un sólido.

LCMS (ES, m/z): 422 $[M+H]^+$

NMR de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,38 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,19 - 7,11 (m, 2H), 6,22 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,14 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 2,93 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 2,26 (s, 3H).

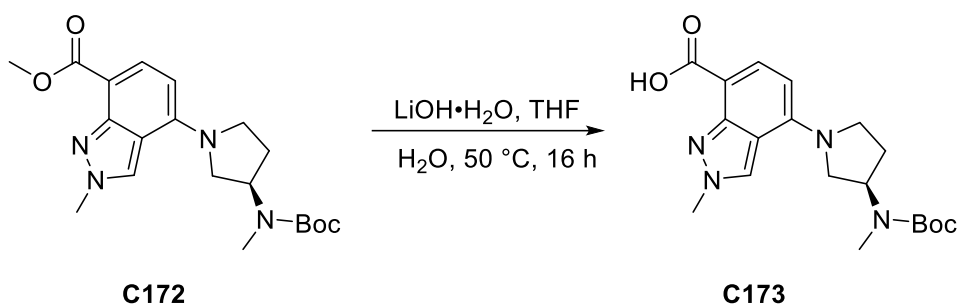
Ejemplo 137: Síntesis del compuesto 387

Síntesis del intermedio C172



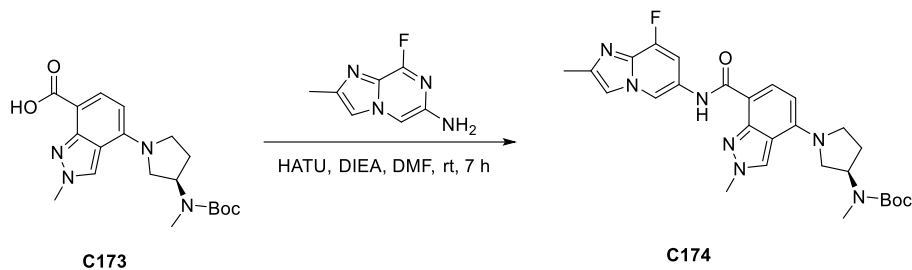
A una solución agitada de 4-bromo-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (350 mg, 1,30 mmol, 1,0 eqv.) y N-metil-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (286,5 mg, 1,43 mmol, 1,1 eqv.) en dioxano (4 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (1,27 g, 3,90 mmol, 3,0 eqv.), RuPhos (121,3 mg, 0,26 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (108,7 mg, 0,13 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (10:1) para obtener 4-[(3R)-3-[(terc-butoxicarbonilo)(metil)amino]pirrolidin-1-il]-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (C172, 398 mg, 78%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 389 [M+H]⁺.

Síntesis del intermedio C173



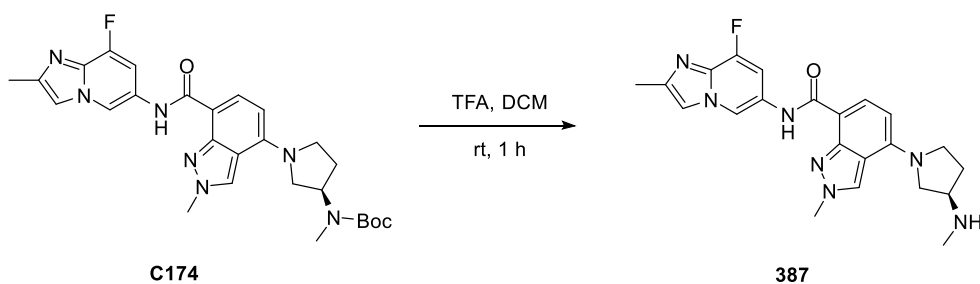
A una solución agitada de 4-[(3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]pirrolidin-1-il]-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (398,0 mg, 1,02 mmol, 1,0 eqv.) en THF (4 mL) se añadieron H₂O (4 mL) y LiOH (214,9 mg, 5,12 mmol, 5,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 50 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío y se diluyó con agua (10 mL). La mezcla se acidificó a pH 7 con HCl (2 M) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener ácido 4-[(3R)-3-[(terc-butoxicarbonilo)(metil)amino]pirrolidin-1-il]-2-metilindazol-7-carboxílico (C173, 312 mg, 81%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 375 [M+H]⁺.

Síntesis del intermedio C174



A una solución agitada de ácido 4-[(3R)-3-[(terc-butoxicarbonilo)(metil)amino]pirrolidin-1-il]-2-metilindazol-7-carboxílico (312,0 mg, 0,83 mmol, 1,0 eqv.) y 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-amina (152,3 mg, 0,91 mmol, 1,1 eqv.) en DMF (4 mL) se añadieron HATU (475,2 mg, 1,24 mmol, 1,5 eqv.) y DIEA (323,0 mg, 2,49 mmol, 3,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 7 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo (100%) para obtener N-[(3R)-1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]pirrolidin-3-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo (C174, 210 mg, 48%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 522 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 387

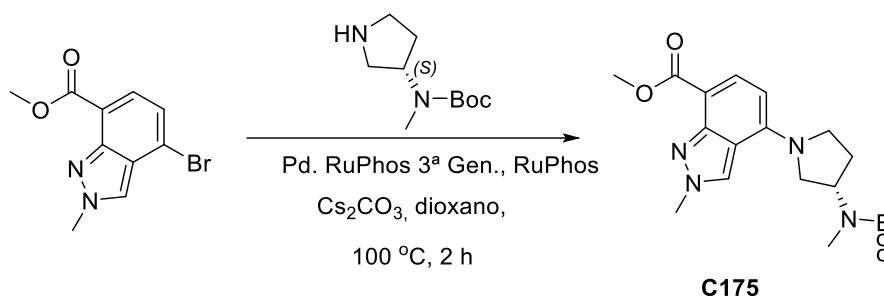


A una solución agitada de N-[(3R)-1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]pirrolidin-3-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo (210 mg, 0,40 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (3 mL) se añadió TFA (1 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 1) para obtener N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metil-4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]indazol-7-carboxamida (Compuesto 387, 32,4 mg, 19%) como un

sólido. **LCMS** (ES, m/z): 422 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,01 (s, 1H), 9,19 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,11-7,79 (m, 2H), 7,31 (dd, $J = 12,4, 1,7$ Hz, 1H), 6,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,76 (t, $J = 15,2, 6,5$ Hz, 2H), 3,66 (s, 1H), 3,43 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,36 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 2,35 (d, $J = 1,5$ Hz, 6H), 2,15 (dt, $J = 12,8, 6,5$ Hz, 1H), 1,93 (dd, $J = 12,0, 6,3$ Hz, 1H).

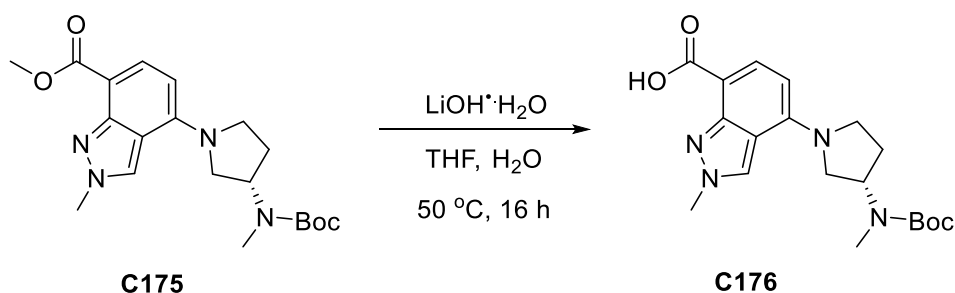
Ejemplo 138: Síntesis del compuesto 388

Síntesis del intermedio C175



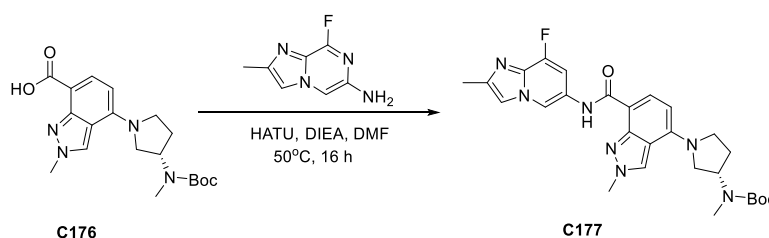
A una mezcla agitada de 4-bromo-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (400 mg, 1,486 mmol, 1 eqv.) y N-metil-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (357,3 mg, 1,783 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (8 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (1,45 g, 4,458 mmol, 3,0 eqv.) y RuPhos (138,7 mg, 0,297 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (124,3 mg, 0,149 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener el (S)-4-(3-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-7-carboxilato de metilo (C175, 650 mg, 112%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 389 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C176



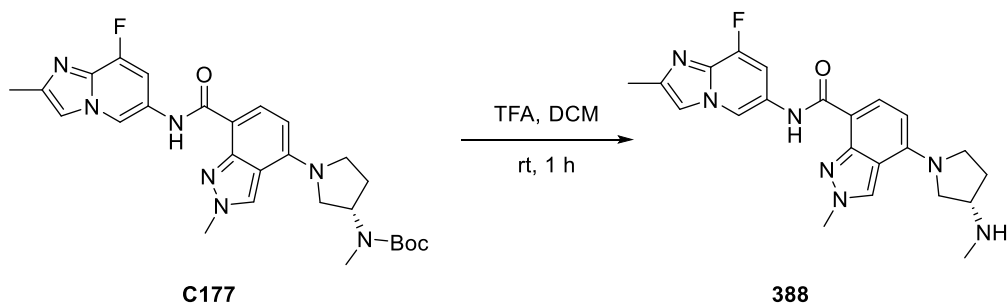
A una mezcla agitada de (S)-4-(3-((terc-butoxicarbonilo)(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-7-carboxilato de metilo (650,0 mg, 1,673 mmol, 1 eqv.) en THF (8 mL) se añadieron H₂O (8 mL) e hidróxido de litio (561,7 mg, 13,384 mmol, 8,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 50 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. La mezcla resultante se diluyó con agua (10 mL). La mezcla se acidificó a pH 6 con HCl (2 M). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el ácido (S)-4-(3-((terc-butoxicarbonilo)(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-7-carboxílico (C176, 570 mg, 90%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):375 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C177



A una mezcla agitada de ácido (S)-4-(3-((terc-butoxicarbonilo)(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2-metil-2H-indazol-7-carboxílico (200,0 mg, 0,534 mmol, 1,0 eqv.) y 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (132,3 mg, 0,801 mmol, 1,5 eqv.) en DMF (2,5 mL) se añadieron DIEA (276,1 mg, 2,136 mmol, 4,0 eqv.) y HATU (243,7 mg, 0,641 mmol, 1,2 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 50 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EA para obtener el (S)-(1-(7-((8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)-2-metil-2H-indazol-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo (C177, 130 mg, 46%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):522 [M+H]⁺

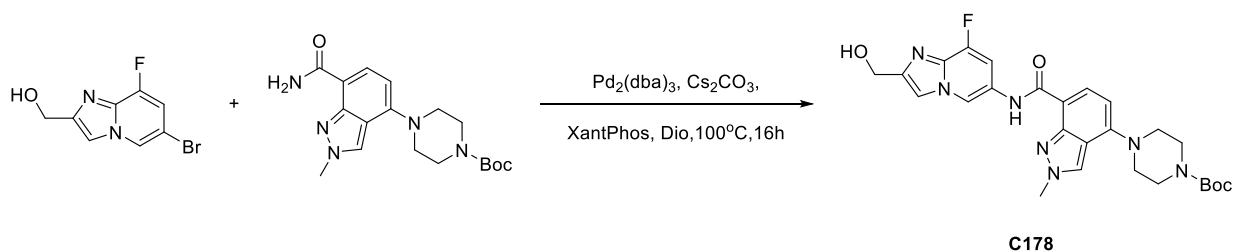
Síntesis del compuesto 388



A una mezcla agitada de (S)-1-(7-((8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoyl)-2-metil-2H-indazol-4-il)pirrolidin-3-il(metil)carbamato de terc-butilo (110 mg, 0,211 mmol, 1 eqv.) en DCM (2,5 mL) se añadió TFA (0,5 mL) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 1) para obtener (S)-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metil-4-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)-2H-indazol-7-carboxamida (Compuesto 388, 55 mg, 61%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):422 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,01 (s, 1H), 9,19 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,96-7,86 (m, 2H), 7,29 (dd, $J = 12,4, 1,7$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,27 (t, 3H), 3,75 (dq, $J = 21,5, 7,5, 6,8$ Hz, 2H), 3,64 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,42 (dd, $J = 10,6, 4,0$ Hz, 1H), 3,35 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 2,35 (s, 6H), 2,21-2,11 (m, 1H), 1,92 (dq, $J = 12,3, 6,2$ Hz, 1H).

Ejemplo 139: Síntesis del compuesto 389

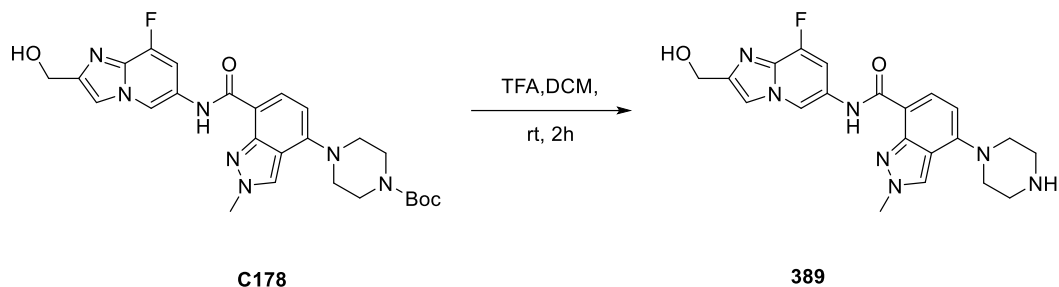
Síntesis del intermedio C178



A una solución agitada de {6-bromo-8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il}metanol (60 mg, 0,245 mmol, 1 eqv.) y 4-(7-carbamoyl-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (88,01 mg, 0,245 mmol, 1 eqv.) y Cs_2CO_3 (239,33 mg, 0,735 mmol, 3,0 eqv.) en Dioxano (2 mL) se añadieron XantPhos (14,17 mg, 0,025 mmol, 0,1 eqv.) y $Pd_2(dba)_3$ (11,21 mg, 0,012 mmol, 0,05 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 3) para obtener 4-(7-

{[8-fluoro-2-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]carbamoil}-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C178, 40 mg, 31%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 524 $[M+H]^+$

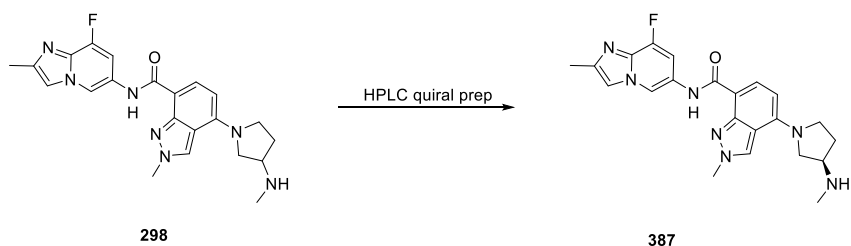
Síntesis del compuesto 389



Una mezcla de 4-(7-{[8-fluoro-2-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]carbamoil}-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (35 mg, 0,067 mmol, 1 eqv.) en DCM (2 mL) y TFA (1 mL) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 4, Gradiente 1) para obtener N-[8-fluoro-2-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2-metil-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida; ácido trifluoroacético (compuesto 389, 18 mg, 50%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 424 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,12 (s, 1H), 9,35(s, 1H), 8,89-8,82(m, 3H), 8,10 (s, 1H), 8,03-8,01(d, $J=8$ Hz, 1H), 7,54-7,53 (br, 1H), 6,62-6,60 (d, $J=8$ Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,32 (s, 3H), 3,60-3,52 (m, 4H), 3,40-3,25 (m, 4H).

Ejemplo 140: Síntesis del compuesto 387

Síntesis del compuesto 387



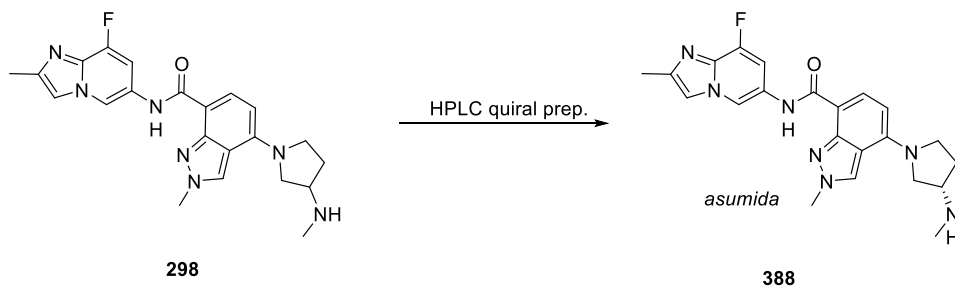
El compuesto 298 se separó por HPLC quiral preparativa (Condición 2, Gradiente 1) para producir (R)-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metil-4-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)-2H-indazol-7-carboxamida (5,9 mg, 25%) como un sólido.

LCMS (ES, m/z): 422 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,00 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,03 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J=12,4$ Hz, 1H), 6,07 (d, $J=$

8,4 Hz, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,90-3,77 (m, 2H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,53-3,52 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,41-2,33 (m, 1H), 2,09-2,03 (m, 1H).

Ejemplo 141: Síntesis del compuesto 388

Síntesis del compuesto 388



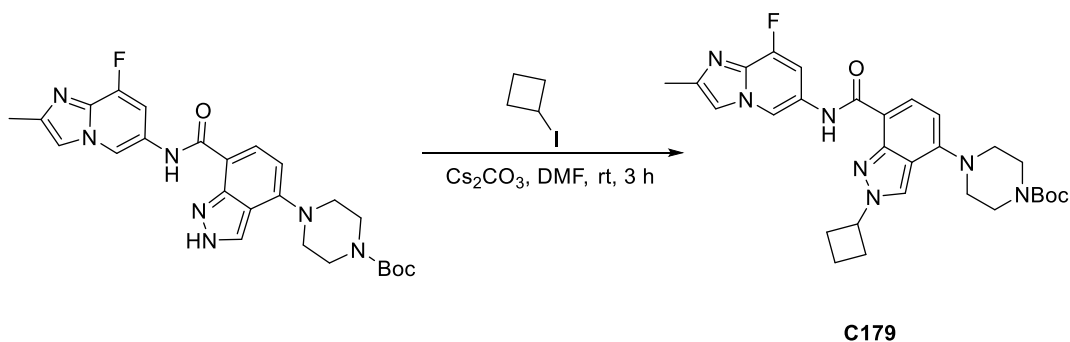
El compuesto 298 se separó por HPLC quiral preparativa (Condición 2, Gradiente 1) para producir (S)-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metil-4-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)-2H-indazol-7-carboxamida (5,2 mg, 23%) como un sólido.

LCMS (ES, m/z): 422 $[M+H]^+$

NMR de ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,99 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J = 11,9, 1,6$ Hz, 1H), 6,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,29 (s, 3H), 3,94-3,76 (m, 2H), 3,72-3,66 (m, 1H), 3,54-3,53 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,40-2,34 (m, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H).

Ejemplo 142: Síntesis del compuesto 391

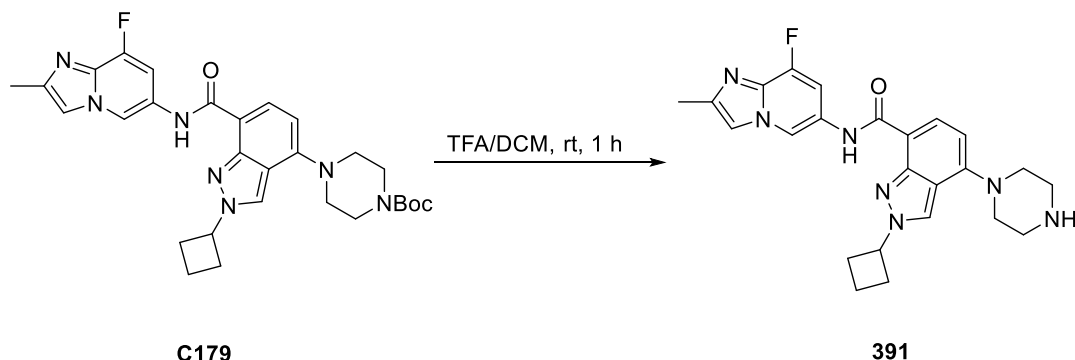
Síntesis del intermedio C179



A una mezcla agitada de 4-[7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoyl]-2H-indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100,0 mg, 0,20 mmol, 1,0 eqv.) y yodociclobutano (55,3 mg, 0,30 mmol, 1,5 eqv.) en DMF (2 mL) se añadió Cs_2CO_3 (198,0 mg, 0,60 mmol, 3,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera (1 x 10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:4) para obtener 4-[2-ciclobutil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il] piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C179, 59 mg, 53%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 548 [M+H]⁺

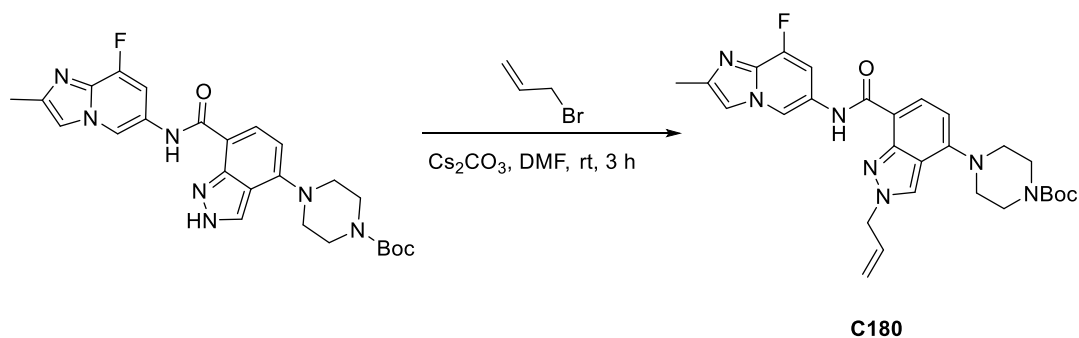
Síntesis del compuesto 391



Una solución de 4-[2-ciclobutil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (59,0 mg, 0,10 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (0,6 mL) se trató con TFA (0,6 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 3) para obtener 2-ciclobutil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (Compuesto 391, 9,7 mg, 20%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 448 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,12 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,35-5,28 (m, 1H), 3,37-3,34 (m, 5H), 2,95-2,93 (m, 4H), 2,82-2,71 (m, 2H), 2,60-2,59 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,96 (q, *J* = 11,5, 11,1 Hz, 2H).

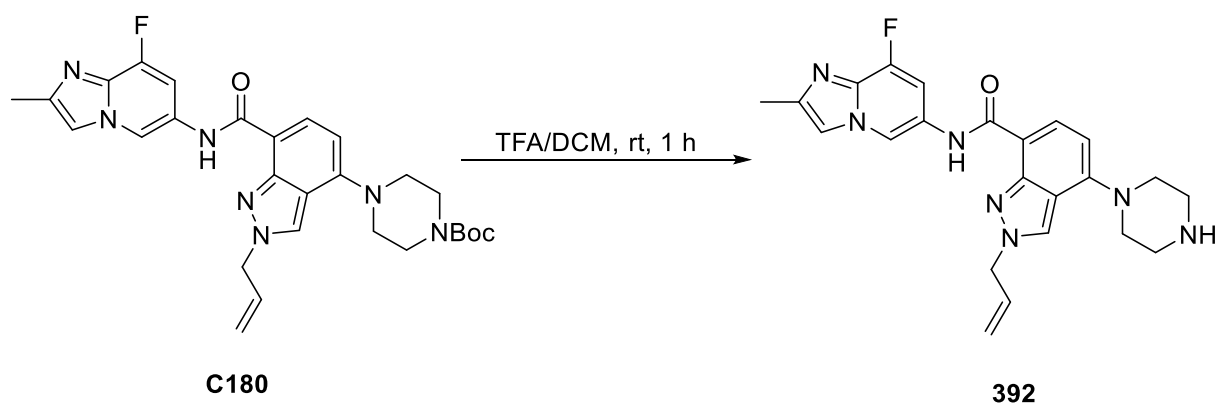
Ejemplo 143: Síntesis del compuesto 392

Síntesis del intermedio C180



A una mezcla agitada de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2H-indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100,0 mg, 0,20 mmol, 1,0 eqv.) y bromuro de alilo (36,7 mg, 0,30 mmol, 1,5 eqv.) en DMF (2 mL) se añadió Cs₂CO₃ (198,0 mg, 0,61 mmol, 3,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:4) para obtener 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(prop-2-en-1-il)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C180, 52 mg, 48%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 534 [M+H]⁺

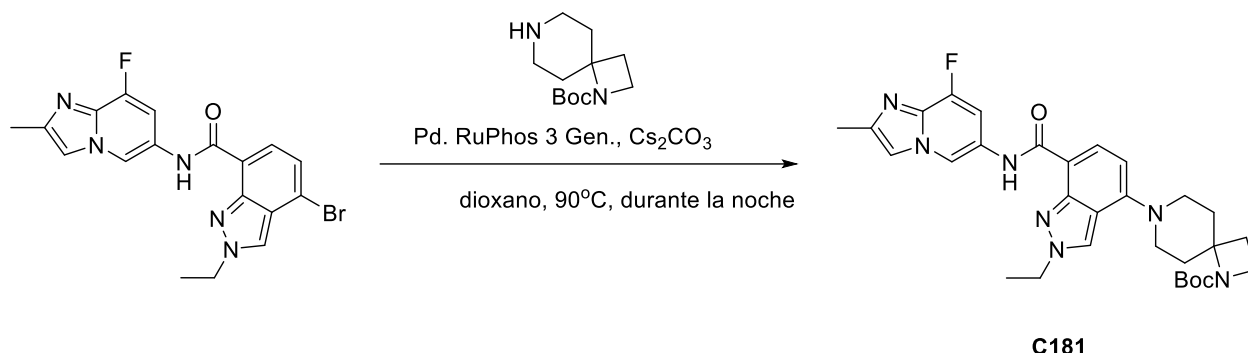
Síntesis del compuesto 392



Una solución de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(prop-2-en-1-il)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (52 mg, 0,10 mmol, 1 eqv.) en DCM (0,5 mL) se trató con TFA (0,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 3) para obtener la N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-(piperazin-1-il)-2-(prop-2-en-1-il)indazol-7-carboxamida (compuesto 392, 12,7 mg, 30%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 434 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,13 (s, 1H), 9,22 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 12,3, 1,7 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,26 (ddd, *J* = 16,4, 10,3, 6,0 Hz, 1H), 5,45-5,29 (m, 2H), 5,22 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,36 (t, *J* = 5,0 Hz, 4H), 2,92 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 2,35 (s, 3H).

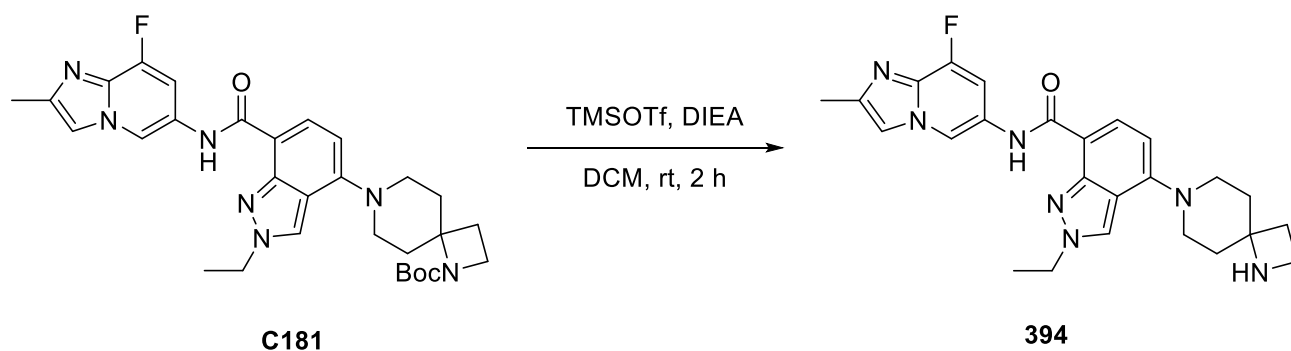
Ejemplo 144: Síntesis del compuesto 394

Síntesis del intermedio C181



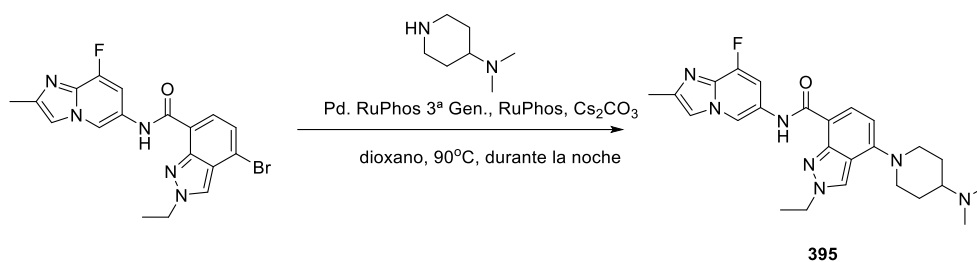
A una solución agitada de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (90 mg, 0,22 mmol, 1 eqv.) y 1,7-diazaspiro[3,5]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (49 mg, 0,22 mmol, 1 eqv.) en dioxano (10 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (211 mg, 0,66 mmol, 3 eqv.), RuPhos (20 mg, 0,044 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (18 mg, 0,022 mmol, 0,1 eqv.) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 5, Gradiente 1) para obtener el 7-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]-1,7-diazaspiro[3,5]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (75 mg, 61 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 562 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 394



A una solución agitada de 7-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]-1,7-diazaspiro[3,5]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 0,16 mmol, 1 eqv.) y DIEA (31 mg, 0,24 mmol, 1,5 eqv.) en DCM (5 mL) se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (107 mg, 0,48 mmol, 3 eqv.) gota a gota a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con agua (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 12, Gradiente 1) para obtener 4-{1,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (compuesto 394, 30 mg, 40%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 462 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,10 (s, 1H), 9,21 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 12,4, 1,7$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,60 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,99-3,70 (m, 1H), 3,60-3,40 (m, 3H), 3,29 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,07 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,96-1,77 (m, 4H), 1,62 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 145: Síntesis del compuesto 395

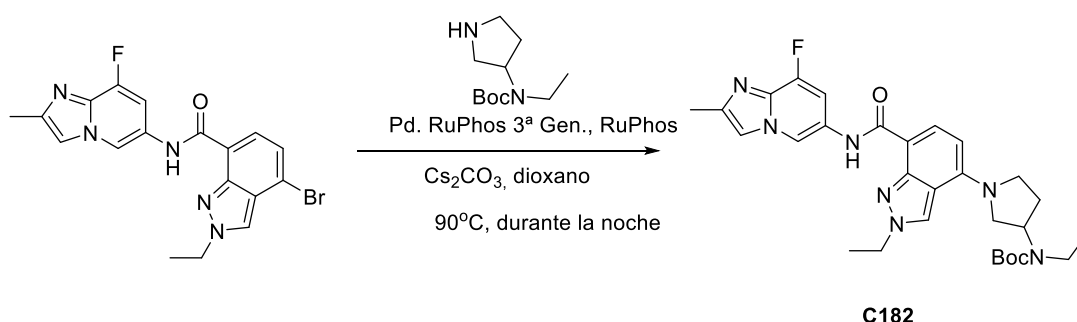


A una solución agitada de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (90 mg, 0,22 mmol, 1 eqv.) y N,N-dimetilpiperidin-4-amina (28 mg, 0,22 mmol, 1 eqv.) en dioxano (10 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (211 mg, 0,66 mmol, 3 eqv.), RuPhos (20 mg, 0,044 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (18 mg, 0,022 mmol, 0,1 eqv.) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 90°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x10 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 12, Gradiente 1) para obtener 4-[4-

(dimetilamino) piperidin-1-il]-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (Compuesto 395, 30 mg, 29%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 464 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,10 (s, 1H), 9,21 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 12,4, 1,7$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,60 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,96 (d, $J = 12,5$ Hz, 2H), 2,97 (t, $J = 11,8$ Hz, 2H), 2,35 (s, 4H), 2,22 (s, 6H), 1,90 (d, $J = 12,2$ Hz, 2H), 1,62 (t, $J = 7,2$ Hz, 4H).

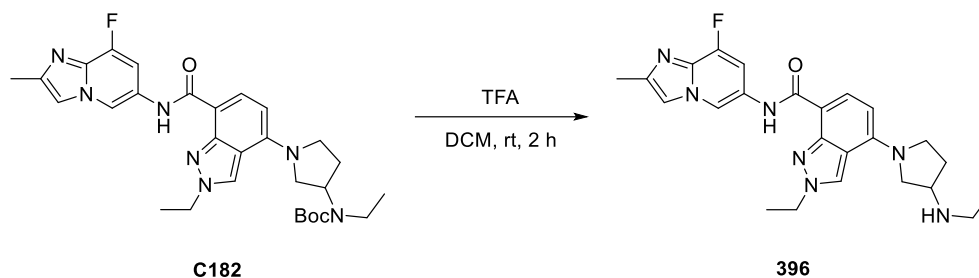
Ejemplo 146: Síntesis del compuesto 396

Síntesis del intermedio C182



A una solución agitada de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (180 mg, 0,43 mmol, 1 eqv.) y N-etil-N-(pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (93 mg, 0,43 mmol, 1 eqv.) en dioxano (10 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (423 mg, 1,29 mmol, 3 eqv.), RuPhos (40 mg, 0,086 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (36 mg, 0,043 mmol, 0,1 eqv.) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 10 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 5, Gradiente 2) para obtener N-etil-N-{1-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]pirrolidin-3-il}carbamato de terc-butilo (C182, 100 mg, 42%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 550 $[M+H]^+$

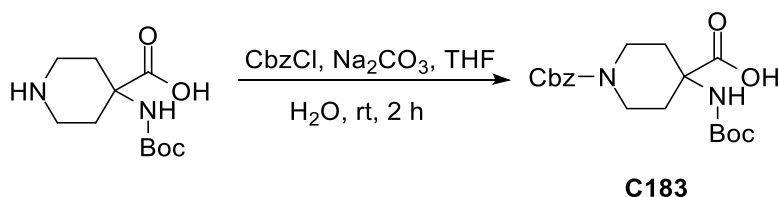
Síntesis del compuesto 396



Una solución de N-etil-N-{1-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]pirrolidin-3-il}carbamato de terc-butilo (140 mg, 0,255 mmol, 1 eqv.) en ácido trifluoroacético (3 mL) y DCM (3 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se basificó a pH 8 con 7 M de NH₃ (g) en MeOH. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 12, Gradiente 1) para obtener 2-etil-4-[3-(etilamino)pirrolidin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (Compuesto 396, 60 mg, 52%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 450 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,05 (s, 1H), 9,19 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 12,4, 1,7 Hz, 1H), 6,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,57 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,77 (dd, *J* = 13,6, 7,0 Hz, 2H), 3,70 - 3,57 (m, 1H), 3,53-3,37 (m, 2H), 2,63 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,16 (dd, *J* = 12,3, 6,0 Hz, 1H), 1,90 (dd, *J* = 12,1, 6,3 Hz, 1H), 1,61 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,05 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 147: Síntesis del compuesto 397

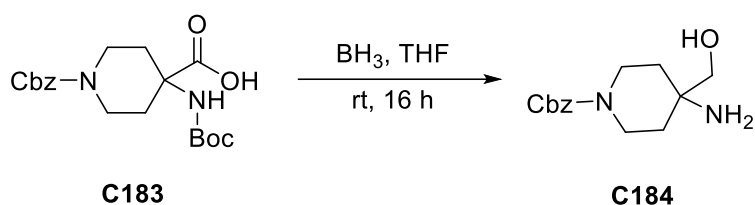
Síntesis del intermedio C183



A una solución agitada de ácido 4-[(terc-butoxicarbonilo)amino]piperidina-4-carboxílico (1,5 g, 6,140 mmol, 1,0 eqv.) y metanoperoxoato sódico (1,3 g, 12,280 mmol, 2,0 eqv.) en tetrahidrofurano (15 mL), se añadió agua (15 mL) al cloroformato de bencilo (1,2 g, 7,368 mmol, 1,2 eqv.) gota a gota a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (30 mL). La mezcla se acidificó a PH 5 con HCl (ac.). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo

(2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 30 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (10:1) para obtener el ácido 1-[(benzoxi)carbonilo]-4-[(terc-butoxicarbonilo)amino]piperidina-4-carboxílico (C183, 1,4 g, 55%) como un aceite. **LCMS** (ES, *m/z*): 379 [M+H]⁺

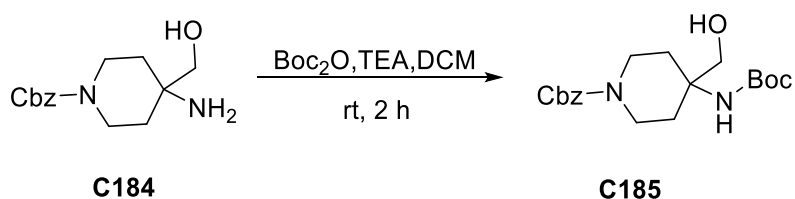
Síntesis del intermedio C184



A una solución agitada de ácido 1-[(benzoxi)carbonilo]-4-[(terc-butoxicarbonilo)amino]piperidina-4-carboxílico (1,4 g, 3,700 mmol, 1,0 eqv.) en tetrahidrofurano (15 mL) se añadió el complejo borano-tetrahidrofurano, 1M (40 mL) gota a gota a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se neutralizó con metanol a 0 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (10:1) para obtener 4-amino-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (C184, 0,78 g, 71%) como un aceite.

LCMS (ES, *m/z*): 265 [M+H]⁺

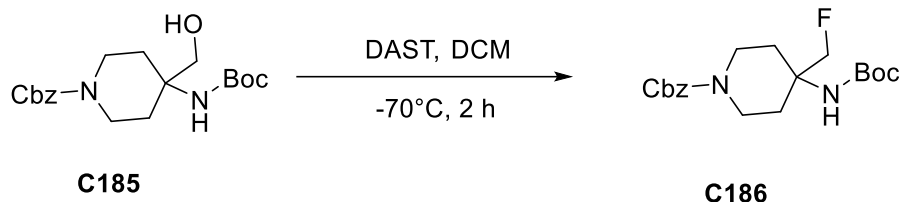
Síntesis del intermedio C185



A una mezcla agitada de 4-amino-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (0,7 g, 2,762 mmol, 1,0 eqv.) y trietilamina (0,8 g, 8,286 mmol, 3,0 eqv.) en DCM (10 mL) se añadió dicarbonato de dietilo (0,7 g, 3,314 mmol, 1,2 eqv.) en porciones a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener 4-[(terc-

butoxicarbonil) amino]-4-(hidroximetil) piperidina-1-carboxilato de bencilo (C185, 0,8 g, 71%) como un aceite. **LCMS** (ES, m/z): 365 $[M+H]^+$

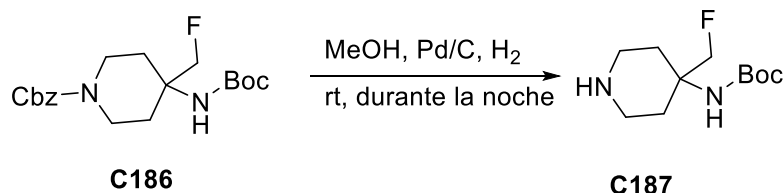
Síntesis del intermedio C186



A una solución agitada de 4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (700,0 mg, 1,921 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (8 mL) se añadió trifluoruro de dietilaminosulfuro (464,4 mg, 2,881 mmol, 1,5 eqv.) gota a gota a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se neutralizó con NaHCO_3 sat. (ac.) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 20 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida.

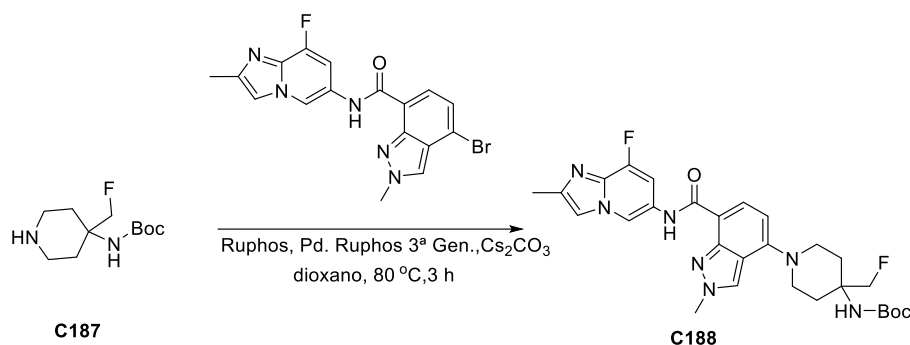
LCMS (ES, m/z): 367 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C187



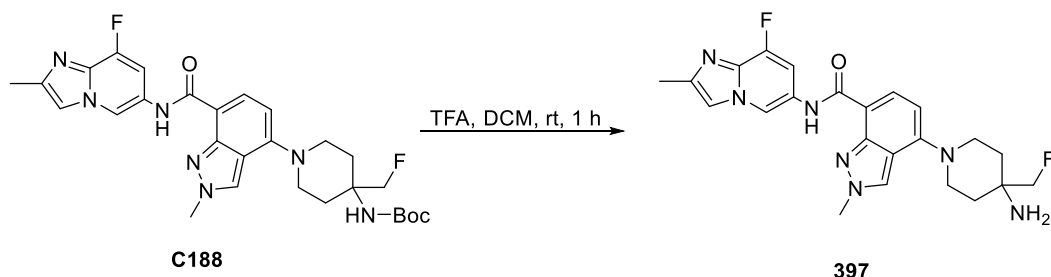
A una solución de 4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(fluorometil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (290,0 mg, 0,791 mmol, 1,0 eqv.) en 10 mL de metanol se añadió Pd/C (10%, 250 mg) bajo atmósfera de nitrógeno en un matraz de fondo redondo de mL. La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente durante la noche bajo atmósfera de hidrógeno utilizando un globo de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celita y se concentró a presión reducida para obtener el (4-(fluorometil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (C187, 130 mg, 65%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 233 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C188



A una solución de N-[4-(fluorometil) piperidin-4-il]carbamato de terc-butilo (80,0 mg, 0,344 mmol, 1 eqv.) y 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (138.5 mg, 0,344 mmol, 1,0 eqv.) en dioxano (4 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (280,5 mg, 0,860 mmol, 2,5 eqv.) y Ruphos (32,1 mg, 0,069 mmol, 0,2 eqv.), Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (28,8 mg, 0,034 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 3 horas a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 / MeOH (30:1) para obtener N-{1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metilindazol-4-il]-4-(fluorometil)piperidin-4-il}carbamato de terc-butilo (C188, 120 mg, 53,50%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 554 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntesis del compuesto intermedio 397

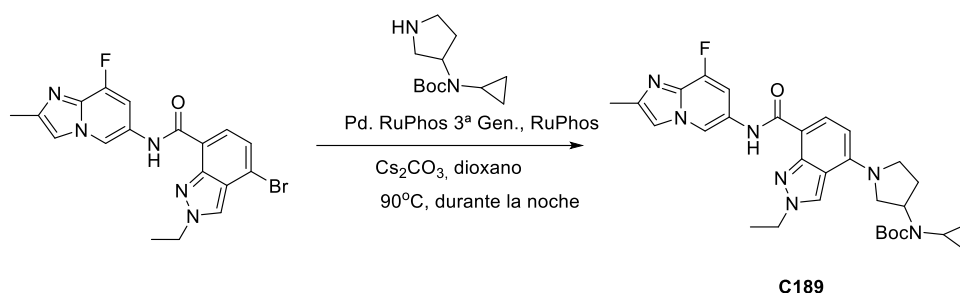


A una solución agitada de N-{1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metilindazol-4-il]-4-(fluorometil)piperidin-4-il}carbamato de terc-butilo (80.0 mg, 0,145 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió trifluoroacetaldehído (0,5 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 13, Gradiente 1) para obtener 4-[4-amino-4-(fluorometil)piperidin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (C187, 9 mg, 13%) como un sólido amarillo claro. **LCMS** (ES, m/z): 454 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,07 (s, 1H), 9,22 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,82 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,98 (d, J

= 8,1 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 12,3, 1,7 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,81 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 3,25-3,24 (m, 4H), 2,76 (d, J = 19,4 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,95-1,83 (m, 4H).

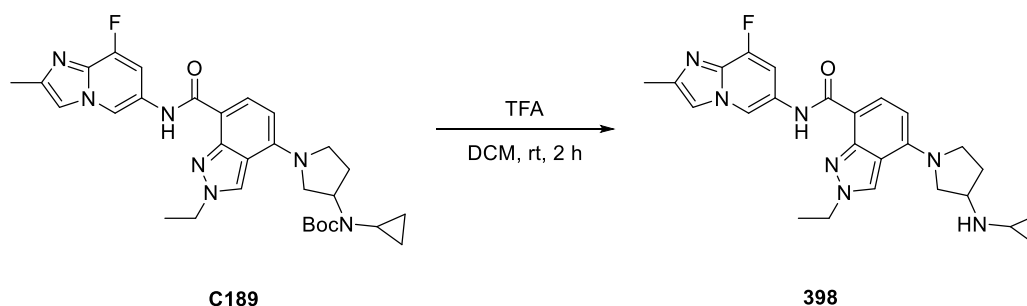
Ejemplo 148: Síntesis del compuesto 398

Síntesis del intermedio C189



A una solución agitada de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (190 mg, 0,456 mmol, 1 eqv.) y N-ciclopropil-N-(pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (103 mg, 0,456 mmol, 1 eqv.) en dioxano (10 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (446 mg, 1,368 mmol, 3 eqv.), RuPhos (43 mg, 0,091 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (21 mg, 0,046 mmol, 0,1 eqv.) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 5, Gradiente 2) para obtener N-ciclopropil-N-{1-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]pirrolidin-3-il}carbamato de terc-butilo (C189, 200 mg, 78%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 562 $[\text{M}+\text{H}]^+$

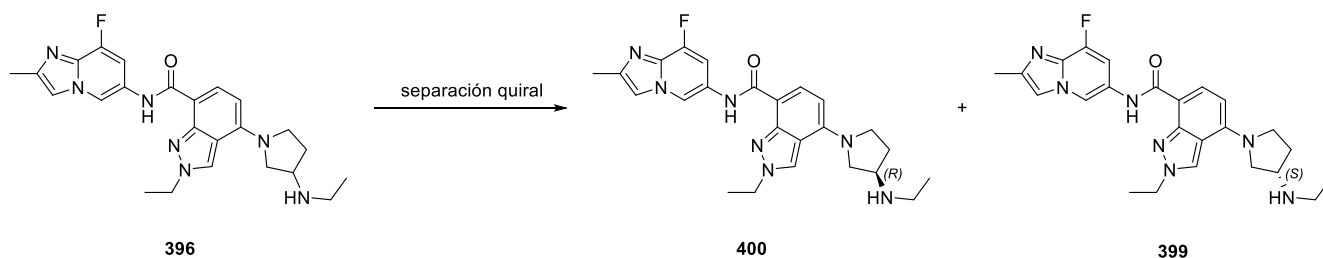
Síntesis del compuesto 398



Una solución de N-ciclopropil-N-{1-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]pirrolidin-3-il}carbamato de terc-butilo (90 mg, 0,160 mmol, 1

eqv.) en ácido trifluoroacético (2 mL) y DCM (2 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se basificó a pH 8 con 7 M de NH₃ (g) en metanol. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, gradiente 4) para obtener 4-[3-(ciclopropilamino)pirrolidin-1-il]-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (compuesto 398, 60 mg, 81%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 462 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,04 (s, 1H), 9,19 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,97-7,85 (m, 2H), 7,25 (dd, *J* = 12,4, 1,7 Hz, 1H), 6,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,57 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,77 (dd, *J* = 12,8, 6,6 Hz, 2H), 3,69-3,41 (m, 3H), 2,71 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (td, *J* = 7,1, 6,5, 3,9 Hz, 2H), 1,98 (dd, *J* = 12,3, 6,2 Hz, 1H), 1,61 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,42 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 0,25 (dq, *J* = 9,7, 6,2, 4,7 Hz, 2H).

Ejemplo 149: Síntesis de los compuestos 399 y 400

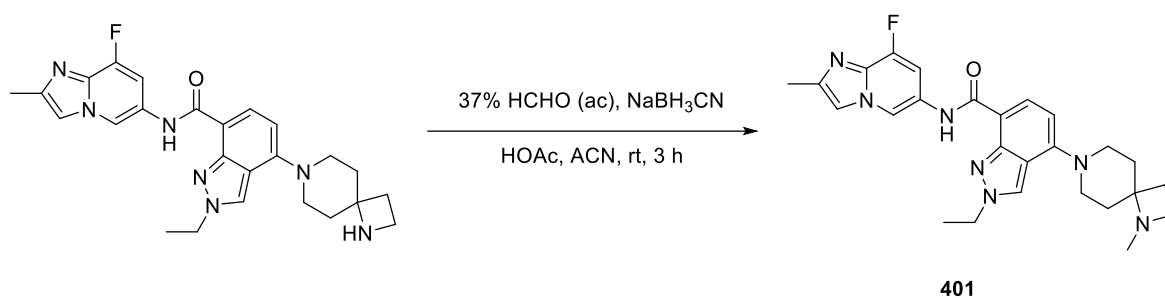


El compuesto 396 se separó por HPLC quiral preparativa (Condición 3, Gradiente 1) para obtener (R)-2-etil-4-(3-(etilamino)pirrolidin-1-il)-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2H-indazol-7-carboxamida (compuesto 400, 18,4 mg, 30%) como un sólido blanco y (S)-2-etil-4-(3-(etilamino)pirrolidin-1-il)-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2H-indazol-7-carboxamida (Compuesto 399, 18,4 mg, 30%) como un sólido.

Compuesto n.º	Datos de análisis
399	LCMS (ES, <i>m/z</i>): 450 [M+H]⁺ NMR de ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,05 (s, 1H), 9,19 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 3,1 Hz, 1H), 7,26 (dd, <i>J</i> = 12,4, 1,7 Hz, 1H), 6,01 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,57 (q, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 3,77 (dd, <i>J</i> = 13,6, 7,0 Hz, 2H), 3,70-3,57 (m, 1H), 3,53-3,37 (m, 2H), 2,63 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,16

	(dd, $J = 12,3, 6,0$ Hz, 1H), 1,90 (dd, $J = 12,1, 6,3$ Hz, 1H), 1,61 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,05 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).
400	LCMS (ES, m/z): 450 $[M+H]^+$ NMR de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,05 (s, 1H), 9,19 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 12,4, 1,7$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,57 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,77 (dd, $J = 13,6, 7,0$ Hz, 2H), 3,70-3,57 (m, 1H), 3,53-3,37 (m, 2H), 2,63 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,16 (dd, $J = 12,3, 6,0$ Hz, 1H), 1,90 (dd, $J = 12,1, 6,3$ Hz, 1H), 1,61 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,05 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ejemplo 150: Síntesis del compuesto 401

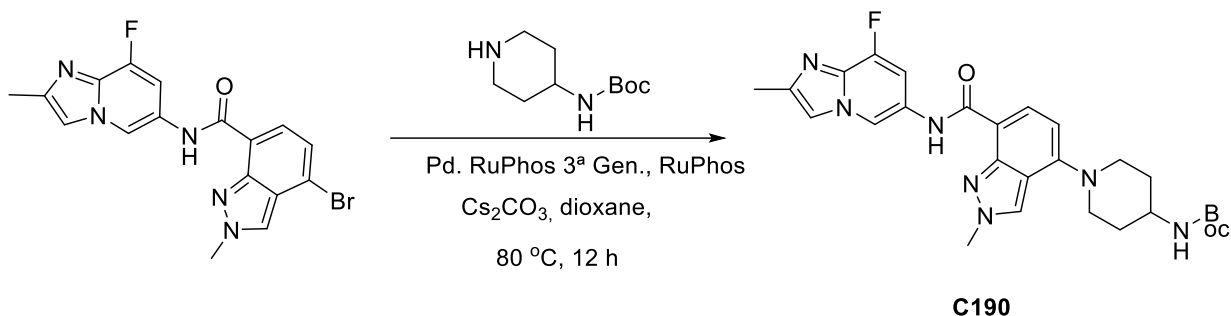


A una solución agitada de 4-{1,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (280 mg, 0,607 mmol, 1 eqv.) y 37% de HCHO (91 mg, 3,035 mmol, 5 eqv.) en ACN (5 mL) se añadió NaBH₃ CN (114,3 mg, 1,821 mmol, 3 eqv.) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A la mezcla anterior se añadió HOAc (364,3 mg, 6,070 mmol, 10 eqv.) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h adicionales a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con agua (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, gradiente 4) para obtener 2,2,2-trifluoroacetato de 2-etil-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4-(1-metil-1,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il)-2H-indazol-7-carboxamida (compuesto 401, 100 mg, 27%) como un sólido. LCMS (ES, m/z): 476 $[M+H]^+$. NMR de ^1H (300 MHz, metanol- d_4) δ 9,52 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,20-8,07 (m, 2H), 7,99 (dd, $J = 11,3, 1,6$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,67 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,33-4,21 (m, 1H), 4,16-4,01 (m, 2H), 3,96 (d, $J = 10,3$ Hz,

1H), 3,16 (q, $J = 12,5$ Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,68-2,56 (m, 5H), 2,44 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 2,37-2,23 (m, 3H), 1,73 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

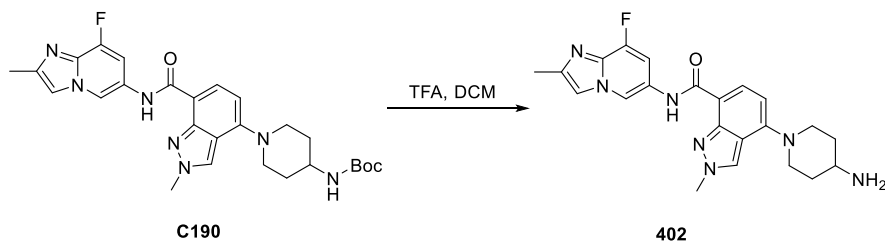
Ejemplo 151: Síntesis del compuesto 402

Síntesis del intermedio C190



A una mezcla agitada de 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (60 mg, 0,149 mmol, 1 eqv.) y N-(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (35,85 mg, 0,179 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (1 mL) se añadió Cs_2CO_3 (145,81 mg, 0,447 mmol, 3 eqv.), RuPhos (13,92 mg, 0,030 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (12,48 mg, 0,015 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 horas a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 / MeOH (10:1) para obtener N-{1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperidin-4-il}carbamato de terc-butilo (C190, 50 mg, 64%) como un sólido. LCMS (ES, m/z): 522 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntesis del compuesto 402

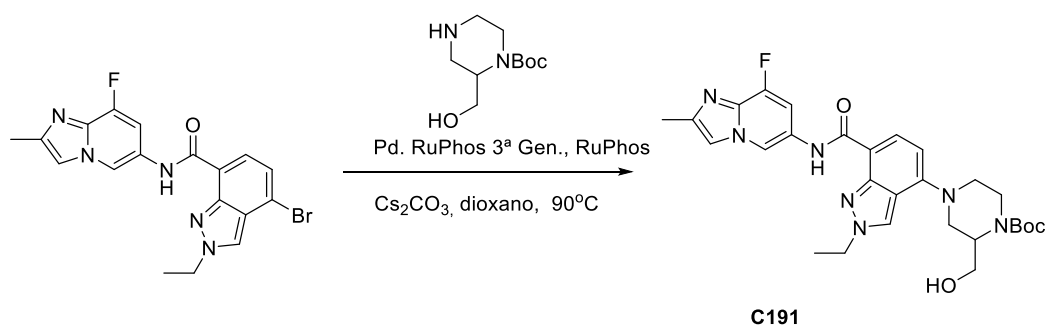


A una solución agitada de N-{1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperidin-4-il}carbamato de terc-butilo (50 mg, 0,096 mmol, 1 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió TFA (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla

resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 5) para obtener 4-(4-aminopiperidin-1-il)-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (compuesto 402, 8,6 mg, 21%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 422 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,07 (s, 1H), 9,21 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 12,4, 1,7 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,89 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 2,85 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,88 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,43 (q, J = 10,7, 10,3 Hz, 2H).

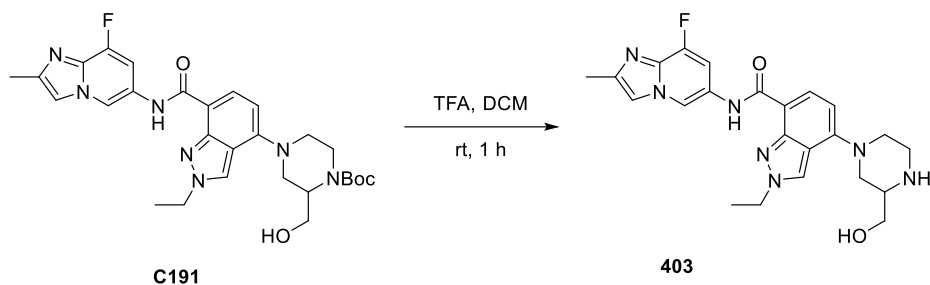
Ejemplo 152: Síntesis del compuesto 403

Síntesis del intermedio C191



A una solución de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (1 g, 2,402 mmol, 1 eqv.) y 2-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,57 g, 2,642 mmol, 1,1 eqv.) en dioxano (20 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (2,35 g, 7,206 mmol, 3,0 eqv.), Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (0,4 g, 0,480 mmol, 0,2 eqv.) y RuPhos (0,22 g, 0,480 mmol, 0,2 eqv.). Después de agitar durante 3 horas a 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con H_2O (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl (1 x 10 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 5, Gradiente 2) para obtener 4-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]-2-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C191, 500 mg, 37%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 552 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto 403

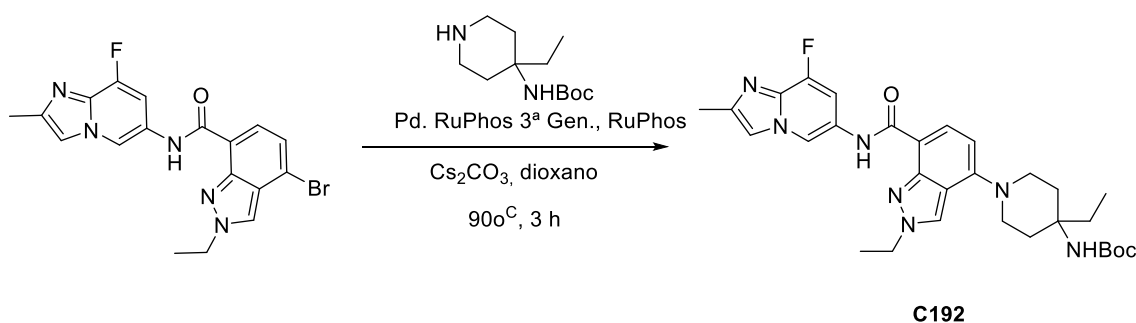


Una solución de 4-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]-2-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,091 mmol, 1 eqv.) y TFA (0,2 mL) en DCM (2 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó a pH 8 con amoníaco en metanol. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 5, Gradiente 3) para obtener la 2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-[3-(hidroximetil) piperazin-1-il]indazol-7-carboxamida (compuesto 403, 10 mg, 24%) como un sólido.

LCMS (ES, m/z): 452 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,11 (s, 1H), 9,21 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J = 3,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 12,3, 1,7$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,60 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,79 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,09-2,98 (m, 1H), 2,91 (q, $J = 10,3, 9,3$ Hz, 3H), 2,77-2,63 (m, 1H), 2,39-2,32 (m, 3H), 1,62 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 153: Síntesis del compuesto 404

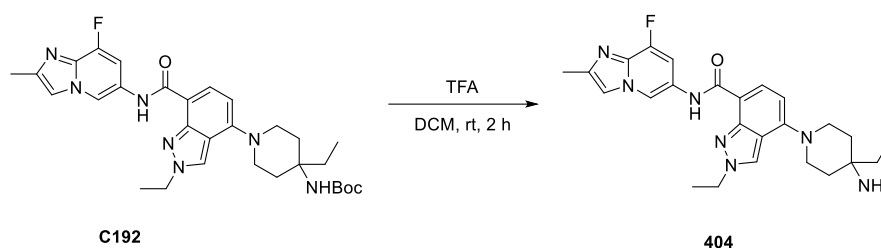
Síntesis del intermedio 192



A una solución agitada de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (172 mg, 0,413 mmol, 1 eqv.) y N-(4-etilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (94 mg, 0,413 mmol, 1 eqv.) en dioxano (10 mL) se añadieron CS_2CO_3 (404 mg, 1,239 mmol, 3 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (19 mg, 0,041 mmol, 0,1 eqv.) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó

durante 3 horas a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:5) para obtener N-{4-etil-1-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]piperidin-4-il} carbamato de terc-butilo (C192, 150 mg, 64%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 564 [M+H]⁺

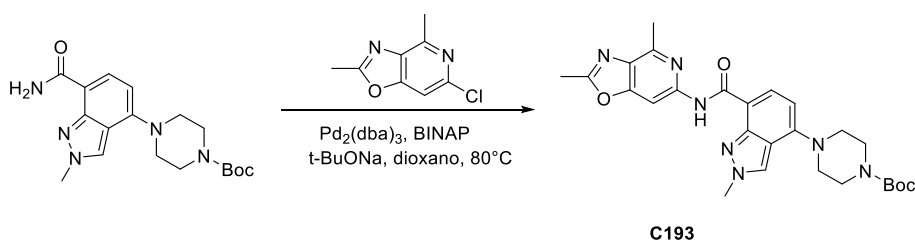
Síntesis del compuesto 404



Una solución de N-{4-etil-1-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]piperidin-4-il} carbamato de terc-butilo (140 mg, 0,248 mmol, 1 eqv.) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (5 mL) y DCM (5 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se basificó a pH 8 con 7 M de NH₃ (g) en metanol. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 4) para obtener 4-(4-amino-4-etilpiperidina-1-il)-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (compuesto 402, 30 mg, 26%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 464 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,10 (s, 1H), 9,20 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 12,4, 1,7 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,59 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,62 (dt, J = 13,1, 4,2 Hz, 2H), 3,51-3,36 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,62 (t, J = 7,2 Hz, 6H), 1,54-1,46 (m, 2H), 1,40 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

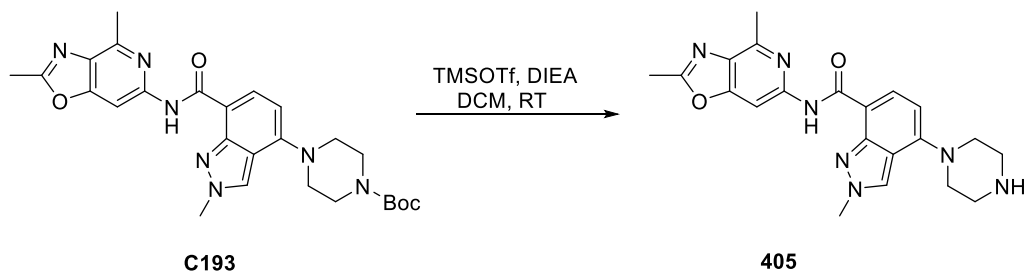
Ejemplo 154: Síntesis del compuesto 405

Síntesis del intermedio C193



Una solución de 4-(7-carbamoyl-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (35 mg, 0,097 mmol, 1 eqv.), 6-cloro-2,4-dimetil-[1,3]oxazolo[4,5-c]piridina (21,34 mg, 0,116 mmol, 1,2 eqv.), Pd₂(dba)₃ (8,92 mg, 0,010 mmol, 0,1 eqv.), BINAP (12,13 mg, 0,019 mmol, 0,2 eqv.) y terc-butoxisodio (28,08 mg, 0,291 mmol, 3 eqv.) en dioxano (1 mL) se agitó durante 3 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se extrajo con DCM y agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE:EA = 3:1 para obtener 4-[7-((2,4-dimetil-[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-6-il} carbamoyl)-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C193, 28 mg, 56%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 524 [M+H]⁺

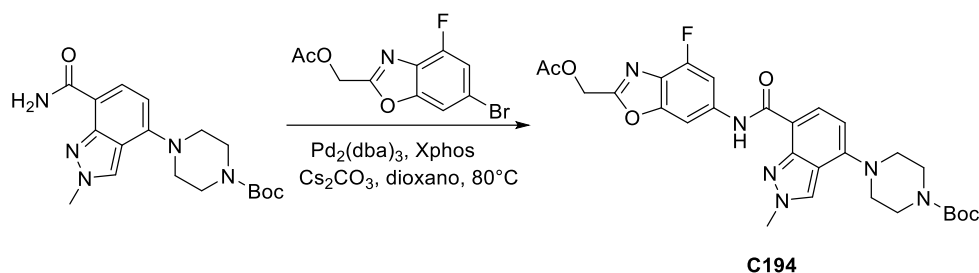
Síntesis del compuesto 405



Una solución de 4-[7-((2,4-dimetil-[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-6-il} carbamoyl)-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (28 mg, 0,055 mmol, 1 eqv.) en DCM (1 mL) se trató con DIEA (85,90 mg, 0,660 mmol, 12 eqv.) y triflato de trimetilsililo (123,09 mg, 0,550 mmol, 10 eqv.) durante 1h a temperatura ambiente. La mezcla se basificó a pH 9 con NaHCO₃. La mezcla resultante se extrajo con DCM y agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (Condición 1, Gradiente 1) para obtener N-{2,4-dimetil-[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-6-il}-2-metil-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (Compuesto 405, 7,3 mg, 32%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 406 [M+H]⁺
NMR de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,60 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,28 (s, 3H), 3,42 - 3,37 (m, 4H), 2,93 (t, *J* = 5,0 Hz, 4H), 2,66 (s, 3H), 2,64 (s, 3H).

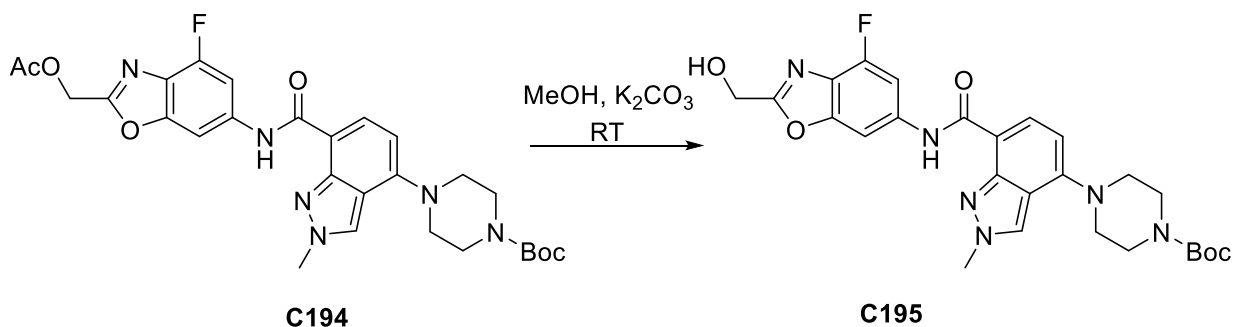
Ejemplo 155: Síntesis del compuesto 406

Síntesis del intermedio C194



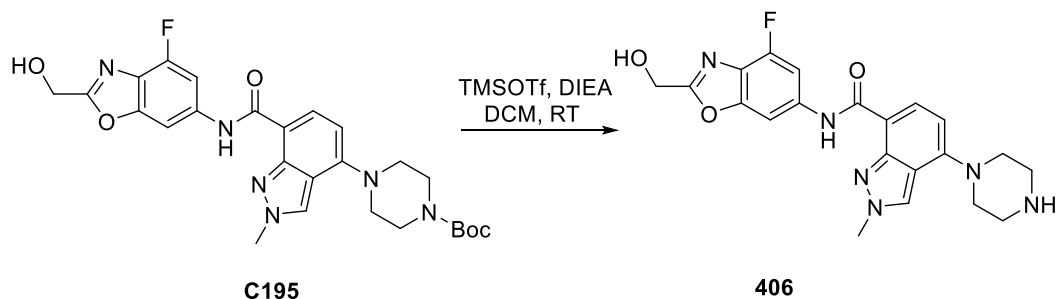
Una solución de acetato de (6-bromo-4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il) (100 mg, 0,347 mmol, 1 eqv.), 4-(7-carbamoyl-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (149,73 mg, 0,416 mmol, 1,2 eqv.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (31,79 mg, 0,035 mmol, 0,1 eqv.), Xantphos (40,17 mg, 0,069 mmol, 0,2 eqv.) y metanoperoxoato de cesio (340,36 mg, 1,041 mmol, 3 eqv.) en dioxano (2 mL) se agitó durante 4 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se extrajo con DCM y agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE:EA = 3:1 para obtener 4-[7-({2-[(acetil)metil]-4-fluoro-1,3-benzoxazol-6-il}carbamoil)-2-metilazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C194, 83 mg, 42%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 567 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntesis del intermedio C195



Una solución de 4-[7-({2-[(acetil)metil]-4-fluoro-1,3-benzoxazol-6-il}carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (63 mg, 0,111 mmol, 1 eqv.) en metanol (2 mL) se trató con metanoperoxoato potásico (46,44 mg, 0,333 mmol, 3 eqv.) durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con DCM. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE:EA = 1:1 para obtener 4-(7-{[4-fluoro-2-(hidroximetil)-1,3-benzoxazol-6-il]carbamoil}-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C195, 42 mg, 72%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 525 $[\text{M}+\text{H}]^+$

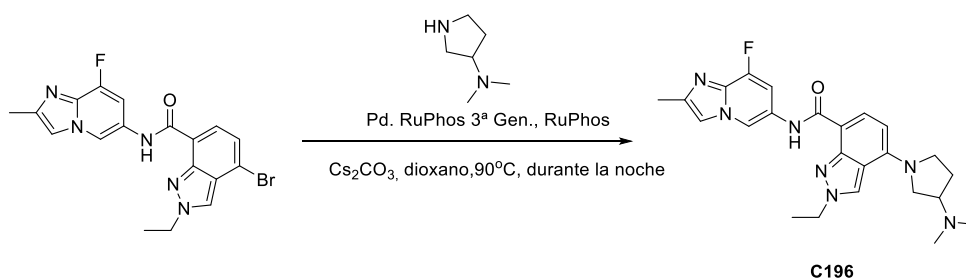
Síntesis del compuesto 406



Una solución de 4-(7-{[4-fluoro-2-(hidroximetil)-1,3-benzoxazol-6-il]carbamoi}-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (42 mg, 0,080 mmol, 1 eqv.) en DCM (1 mL) se trató con DIEA (124,18 mg, 0,960 mmol, 12 eqv.), triflato de trimetilsililo (177,95 mg, 0,800 mmol, 10 eqv.) durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se basificó a pH 9 con NaHCO₃. La mezcla resultante se extrajo con DCM y agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (Condición 1, Gradiente 1) para obtener N-[4-fluoro-2-(hidroximetil)-1,3-benzoxazol-6-il]-2-metil-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (Compuesto 406, 8,1 mg, 23%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 425 [M+H]⁺ **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,47 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 12,1, 1,7 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,30 (s, 3H), 2,91 (t, *J* = 5,0 Hz, 4H), 2,51 (t, *J* = 3,7 Hz, 4H).

Ejemplo 156: Síntesis de los compuestos 407 y 408

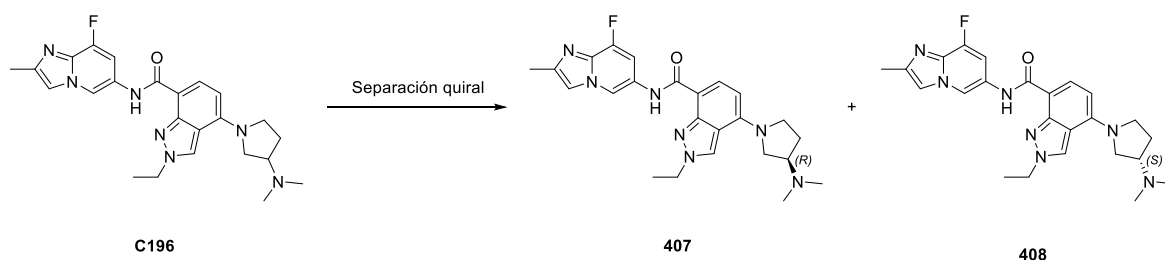
Síntesis del intermedio C196



A una solución agitada de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (90 mg, 0,22 mmol, 1 eqv.) y N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (25 mg, 0,22 mmol, 1 eqv.) en dioxano (5 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (211 mg, 0,66 mmol, 3 eqv.), RuPhos (20 mg, 0,044 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (18 mg, 0,022 mmol, 0,1 eqv.) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla

resultante se agitó durante la noche a 90°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 12, Gradiente 2) para obtener 4-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (70 mg, 71%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 450 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,06 (s, 1H), 9,19 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,98-7,86 (m, 2H), 7,27 (dd, *J* = 12,4, 1,7 Hz, 1H), 6,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,57 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,81 (dt, *J* = 19,0, 9,0 Hz, 2H), 3,65 (q, *J* = 9,5, 9,0 Hz, 1H), 3,46 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,23 (s, 1H), 1,93 (q, *J* = 11,6, 10,7 Hz, 1H), 1,61 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Síntesis de los compuestos 407 y 408



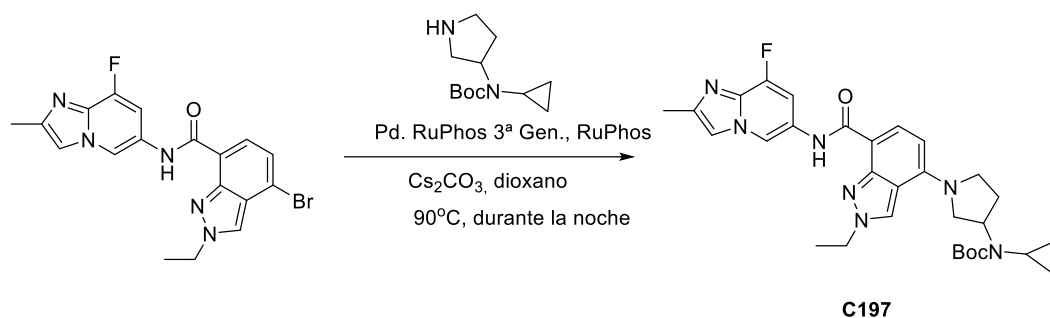
C196 se separó por HPLC quiral preparativa (Condición 4, Gradiente 1) para obtener (R)-4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-2-etil-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2H-indazol-7-carboxamida (Compuesto 407, 23,9 mg, 36%) como un sólido blanco y (S)-4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-2-etil-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2H-indazol-7-carboxamida (Compuesto 408, 25,7 mg, 39%) como un sólido.

Compuesto n.º	Datos de análisis
407	LCMS (ES, <i>m/z</i>): 450 [M+H] ⁺ NMR de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,06 (s, 1H), 9,19 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,98-7,86 (m, 2H), 7,27 (dd, <i>J</i> = 12,4, 1,7 Hz, 1H), 6,05 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,57 (q, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 3,81 (dt, <i>J</i> = 19,0, 9,0 Hz, 2H), 3,65 (q, <i>J</i> = 9,5, 9,0 Hz, 1H), 3,46 (t, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,35 (s,

	3H), 2,28 (s, 6H), 2,23 (s, 1H), 1,93 (q, $J = 11,6, 10,7$ Hz, 1H), 1,61 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).
408	LCMS (ES, m/z): 450 $[M+H]^+$ NMR de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,06 (s, 1H), 9,19 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,98-7,86 (m, 2H), 7,27 (dd, $J = 12,4, 1,7$ Hz, 1H), 6,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,57 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,81 (dt, $J = 19,0, 9,0$ Hz, 2H), 3,65 (q, $J = 9,5, 9,0$ Hz, 1H), 3,46 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,23 (s, 1H), 1,93 (q, $J = 11,6, 10,7$ Hz, 1H), 1,61 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

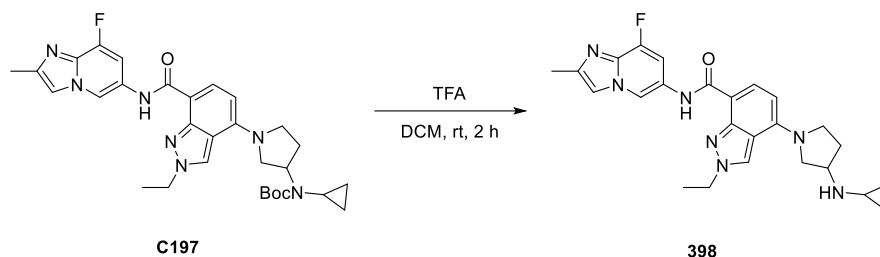
Ejemplo 157: Síntesis de los compuestos 398, 409 y 410

Síntesis del intermedio C197



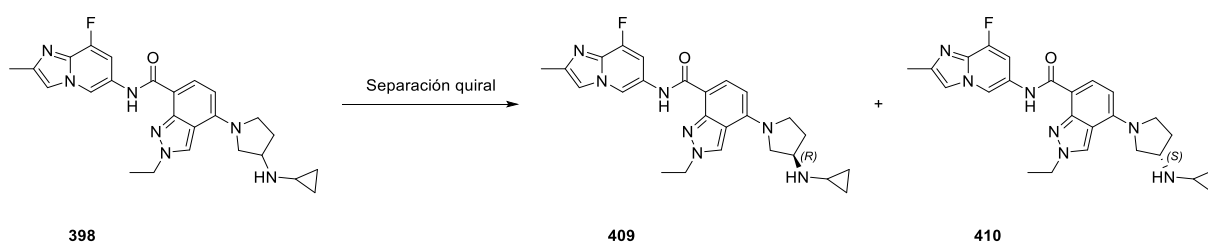
A una solución agitada de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (190 mg, 0,456 mmol, 1 eqv.) y N-ciclopropil-N-(pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (103 mg, 0,456 mmol, 1 eqv.) en dioxano (10 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (446 mg, 1,368 mmol, 3 eqv.), Ruphos (43 mg, 0,091 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (21 mg, 0,046 mmol, 0,1 eqv.) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 90°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 5, Gradiente 2) para obtener N-ciclopropil-N-{1-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]pirrolidin-3-il}carbamato de terc-butilo (C197, 200 mg, 78%) como un sólido. LCMS (ES, m/z): 562 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto 398



Una solución de N-ciclopropil-N-{1-[2-etil-7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il}pirrolidin-3-il} carbamato de terc-butilo (90 mg, 0,160 mmol, 1 eqv.) en ácido trifluoroacético (2 mL) y DCM (2 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se basificó a pH 8 con 7 M de NH₃ (g) en MeOH. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, gradiente 4) para obtener 4-[3-(ciclopropilamino)pirrolidin-1-il]-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (compuesto 398, 60 mg, 81,13%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 462 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,04 (s, 1H), 9,19 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,97-7,85 (m, 2H), 7,25 (dd, *J* = 12,4, 1,7 Hz, 1H), 6,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,57 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,77 (dd, *J* = 12,8, 6,6 Hz, 2H), 3,69-3,41 (m, 3H), 2,71 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (td, *J* = 7,1, 6,5, 3,9 Hz, 2H), 1,98 (dd, *J* = 12,3, 6,2 Hz, 1H), 1,61 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,42 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 0,25 (dq, *J* = 9,7, 6,2, 4,7 Hz, 2H).

Síntesis de los compuestos 409 y 410

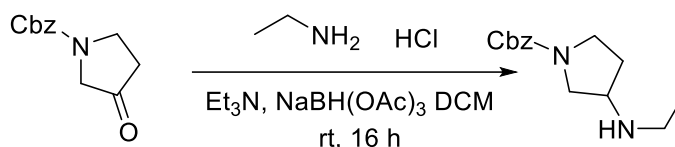


El compuesto 398 se separó quiralmente por HPLC quiral preparativa (Condición 5, Gradiente 1) para obtener (R)-4-(3-(ciclopropilamino)pirrolidin-1-il)-2-etil-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2H-indazol-7-carboxamida (Compuesto 409, 20 mg, 35%) como un sólido y (S)-4-(3-(ciclopropilamino)pirrolidina-1-il)-2-etil-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2H-indazol-7-carboxamida (Compuesto 410, 18 mg, 31%) como un sólido.

Compuesto n.º	Datos de análisis
409	LCMS (ES, m/z): 462 $[M+H]^+$ NMR de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,04 (s, 1H), 9,19 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,97-7,85 (m, 2H), 7,25 (dd, $J = 12,4, 1,7$ Hz, 1H), 6,00 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,57 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,77 (dd, $J = 12,8, 6,6$ Hz, 2H), 3,69 - 3,41 (m, 3H), 2,71 (m, 1H) 2,35 (s, 3H), 2,17 (td, $J = 7,1, 6,5, 3,9$ Hz, 2H), 1,98 (dd, $J = 12,3, 6,2$ Hz, 1H), 1,61 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,42 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 0,25 (dq, $J = 9,7, 6,2, 4,7$ Hz, 2H).
410	LCMS (ES, m/z): 462 $[M+H]^+$ NMR de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,04 (s, 1H), 9,19 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,97-7,85 (m, 2H), 7,25 (dd, $J = 12,4, 1,7$ Hz, 1H), 6,00 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,57 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,77 (dd, $J = 12,8, 6,6$ Hz, 2H), 3,69 - 3,41 (m, 3H), 2,71 (m, 1H) 2,35 (s, 3H), 2,17 (td, $J = 7,1, 6,5, 3,9$ Hz, 2H), 1,98 (dd, $J = 12,3, 6,2$ Hz, 1H), 1,61 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,42 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 0,25 (dq, $J = 9,7, 6,2, 4,7$ Hz, 2H).

Ejemplo 158: Síntesis de los compuestos 411 y 412

Síntesis del intermedio C198

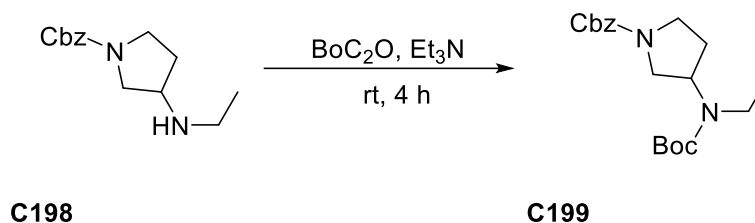


C198

A una solución agitada de clorhidrato de etanamina (22,32 g, 273,672 mmol, 3 eqv.) en DCM (300 mL) se añadió trietilamina (27,69 g, 273,672 mmol, 3,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. A la mezcla anterior se añadió 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de bencilo (20 g, 91,224 mmol, 1,0 eqv.), NaBH(OAc)₃ (29,00 g, 136,836 mmol, 1,5 eqv.) en porciones durante 10 min a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 h adicionales a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con agua a 0 °C y se diluyó con agua (200 mL). La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3x200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 200 mL), se secaron con Na₂SO₄

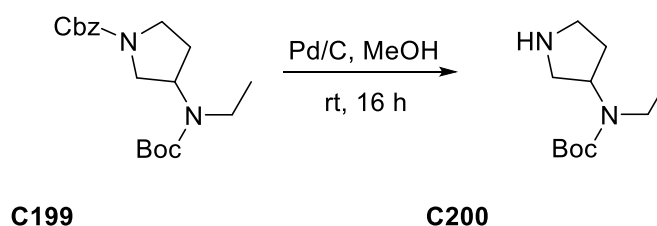
anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 3-(etilamino)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (C198, 47 g, 99%) como un aceite. **LCMS** (ES, m/z):249 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C199



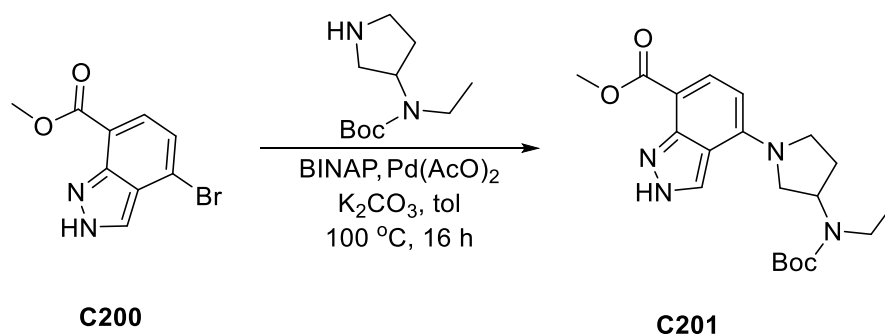
A una mezcla agitada de 3-(etilamino)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (47,00 g, 189,267 mmol, 1 eqv.) en DCM (940 mL) se añadieron Et₃N (57,46 g, 567,801 mmol, 3 eqv.) y Boc₂O (61,96 g, 283,900 mmol, 1,5 eqv.) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (900 mL). La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 400 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener 3-[(terc-butoxicarbonil)(etil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (C199, 27 mg, 40%) como un aceite. **LCMS** (ES, m/z):349 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C200



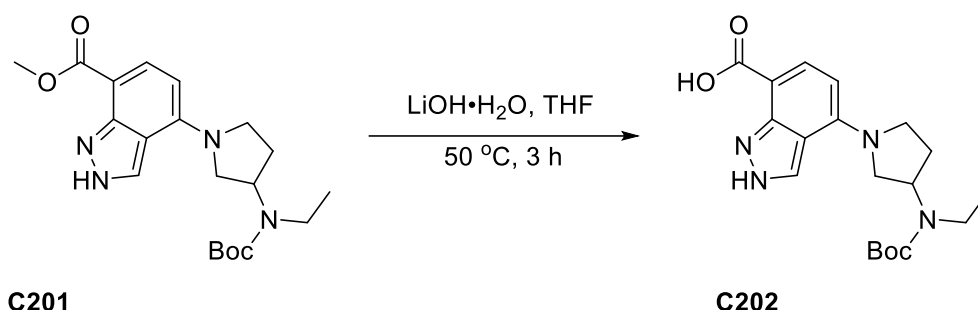
A una solución de 3-[(terc-butoxicarbonil)(etil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (10 g, 28,699 mmol, 1 eqv.) en metanol (100 mL) se añadió Pd/C (2 g 20%W) en un depósito a presión. La mezcla se hidrógeno a temperatura ambiente bajo 30 psi de presión de hidrógeno durante 16 h. La mezcla resultante se filtró y los sólidos precipitados se lavaron con MeOH (3x50 mL). El filtrado combinado se concentró al vacío para obtener N-etil-N-(pirrolidina-3-il)carbamato de terc-butilo (C200, 5,1 g, 82%) como un aceite. **LCMS** (ES, m/z):214 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C201



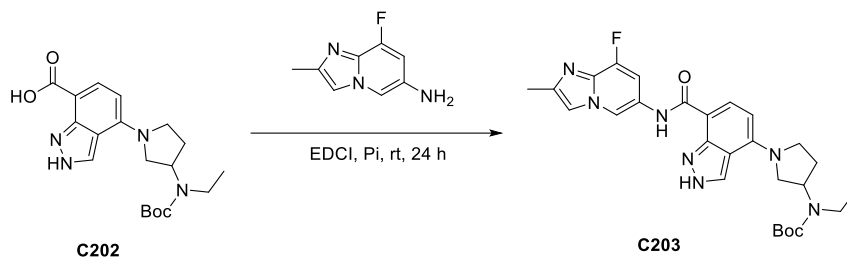
A una mezcla agitada de 4-bromo-2H-indazol-7-carboxilato de metilo (2,5 g, 9,801 mmol, 1 eqv.) y N-etil-N-(pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (3,15 g, 14,701 mmol, 15 eqv.) en tolueno (50 mL) se añadieron K_2CO_3 (4,06 g, 29,403 mmol, 3 eqv.) y BINAP (1,22 g, 1,960 mmol, 0,2 eqv.) y $Pd(AcO)_2$ (0,22 g, 0,980 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (2:1) para obtener 4-{3-[(terc-butoxicarbonil)(etil)amino]pirrolidina-1-il}-2H-indazol-7-carboxilato de metilo (C201, 3,2 g, 84%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):389 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C202



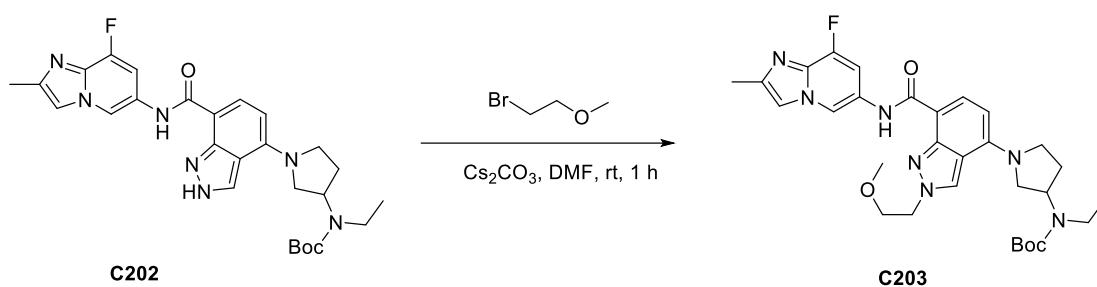
A una mezcla agitada de 4-{3-[(terc-butoxicarbonil)(etil)amino]pirrolidina-1-il}-2H-indazol-7-carboxilato de metilo (3,2 g, 8,237 mmol, 1 eqv.) en THF (32 mL) se añadieron H_2O (32 mL) y $LiOH \cdot H_2O$ (1,58 g, 65,896 mmol, 8 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 50 °C. La mezcla se acidificó a pH 6 con 1 N de HCl. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (4 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x30 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener ácido 4-{3-[(terc-butoxicarbonilo)(etil)amino]pirrolidin-1-il}-2H-indazol-7-carboxílico (C202, 2,48 g, 80%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):375 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C203



A una mezcla agitada de ácido 4-{3-[(terc-butoxicarbonilo)(etil)amino]pirrolidin-1-il}-2H-indazol-7-carboxílico (1,8 g, 4,807 mmol, 100 eqv.) y 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (0,95 g, 5,768 mmol, 1,2 eqv.) en piridina (36 mL) se añadió EDCI (1,38 g, 7,211 mmol, 1,5 eqv.) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (60 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener N-etil-N-{1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2H-indazol-4-il]pirrolidin-3-il}carbamato de terc-butilo (C203, 420 mg, 16%) como un sólido. LCMS (ES, *m/z*):522 [M+H]⁺

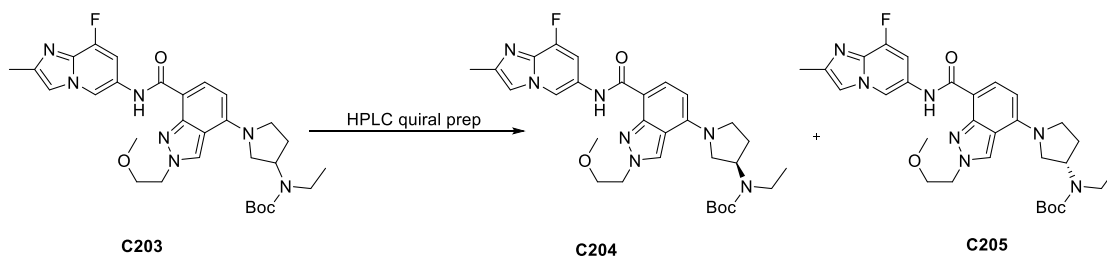
Síntesis del intermedio C203



A una mezcla agitada de N-etil-N-{1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2H-indazol-4-il]pirrolidin-3-il}carbamato de terc-butilo (400 mg, 0,767 mmol, 1 eqv.) y éter metílico de 2-bromoetilo (159,88 mg, 1,151 mmol, 1,5 eqv.) en DMF (8 mL, 103,372 mmol, 134,80 eqv.) se añadió Cs₂CO₃ (749,59 mg, 2,301 mmol, 3 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 20 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión

reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EA para obtener N-etil-N-{1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(2-metoxietil)indazol-4-il]pirrolidin-3-il} carbamato de terc-butilo (210 mg, 47,24%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):580[M+H]⁺

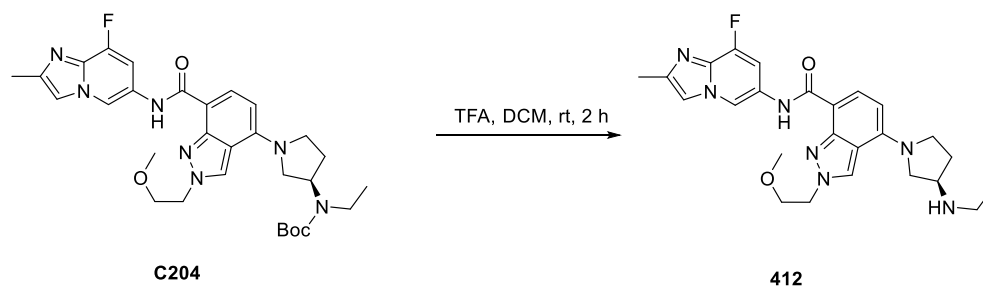
Síntesis de los intermedios C204 y C205



El intermedio C203 se separó por HPLC quiral preparativa (Condición 4, Gradiente 1) para producir los intermedios C204 y C205.

Intermedio n.º	Datos de análisis
C204	RT=8,054 min en la HPLC quiral LCMS (ES, m/z):422 [M+H] ⁺
C205	RT=9,404 min en la HPLC quiral LCMS (ES, m/z):422 [M+H] ⁺

Síntesis del compuesto 412



A una mezcla agitada de N-etil-N-[(3R)-1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(2-metoxietil)indazol-4-il]pirrolidin-3-il] carbamato de terc-butilo (65 mg, 0,112 mmol, 1 eqv.) en DCM (2 mL) se añadió TFA (0,4 mL) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 2) para obtener 4-[(3R)-3-(etilamino)pirrolidin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-(2-metoxietil)indazol-7-carboxamida (compuesto 412, 23,8 mg, 44%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):422 [M+H]⁺. **NMR de ¹H**

(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,05 (s, 1H), 9,21 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 12,4, 1,7 Hz, 1H), 6,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,71 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,94 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,83-3,73 (m, 2H), 3,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,52-3,42 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,65 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,18 (dd, *J* = 12,6, 6,3 Hz, 1H), 1,93 (dt, *J* = 12,3, 6,3 Hz, 1H), 1,06 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

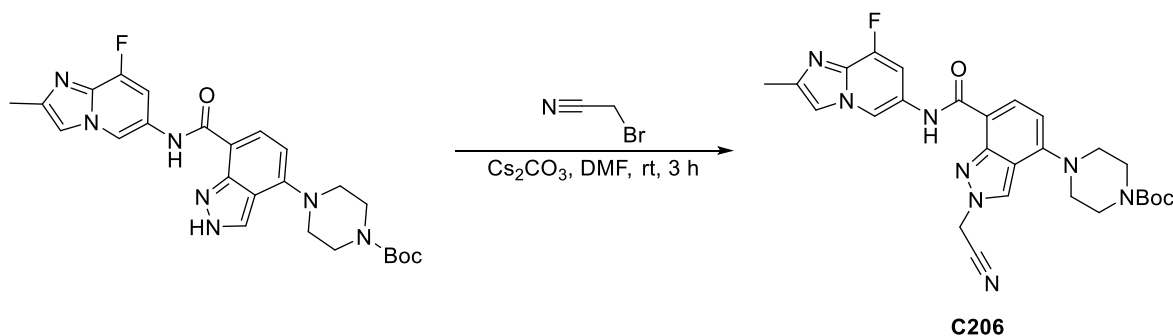
Síntesis del compuesto 411



A una mezcla agitada de N-etil-N-[(3*S*)-1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}carbamoil)-2-(2-metoxietil)indazol-4-il]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (70 mg, 0,121 mmol, 1 eqv.) en DCM (2 mL) se añadió TFA (0,4 mL) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 2) para obtener 4-[(3*S*)-3-(etilamino)pirrolidin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}-2-(2-metoxietil)indazol-7-carboxamida (compuesto 411, 28,4 mg, 49%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):422 [*M*+*H*]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,05 (s, 1H), 9,21 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 12,4, 1,7 Hz, 1H), 6,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,71 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,94 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,83-3,73 (m, 2H), 3,64 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,68-2,58 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (dt, *J* = 12,7, 6,1 Hz, 1H), 1,92 (dd, *J* = 12,1, 6,4 Hz, 1H), 1,05 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 159: Síntesis del compuesto 413

Síntesis del intermedio C206



A una mezcla agitada de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2H-indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100,0 mg, 0,20 mmol, 1,0 eqv.) y 2-bromoacetronitrilo (36,4 mg, 0,30 mmol, 1,5 eqv.) en DMF (1 mL) se añadió Cs₂CO₃ (198,0 mg, 0,61 mmol, 3,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 20 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EA para obtener 4-[2-(cianometil)-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C206, 56 mg, 51%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 533 [M+H]⁺

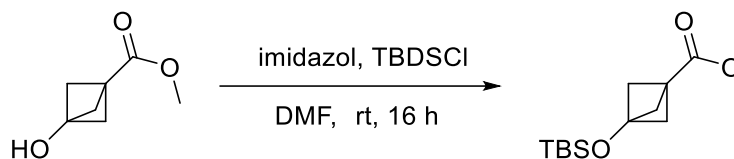
Síntesis del compuesto 413



Una solución de 4-[2-(cianometil)-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (56,0 mg, 0,10 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (0,5 mL) se trató con TFA (0,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, gradiente 6) para obtener 2-(cianometil)-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (compuesto 413, 6,1 mg, 13%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 433 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,94 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,94 (s, 2H), 3,33-3,32 (m, 4H), 2,92-2,94 (m, 4H), 2,35 (s, 3H).

Ejemplo 160: Síntesis del compuesto 414

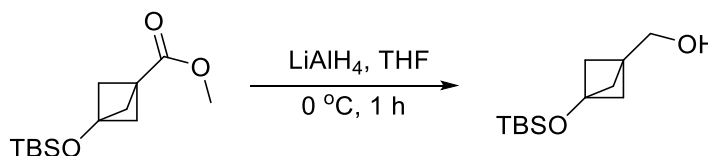
Síntesis del intermedio C207



C207

A una mezcla agitada de 3-hidroxibiciclo[1,1,1]pentano-1-carboxilato de metilo (500,0 mg, 3,51 mmol, 1,0 eqv.) y de imidazol (478,9 mg, 7,03 mmol, 2,0 eqv.) en DMF (5 mL) se añadió TBSCl (636,1 mg, 4,22 mmol, 1,2 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se supervisó por TLC. La mezcla resultante se diluyó con agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se utilizó en el siguiente paso directamente sin más purificación para obtener 3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]biciclo[1,1,1]pentano-1-carboxilato de metilo (C207, 900 mg, 99%) como un sólido. **NMR de ¹H** (400 MHz, Cloroformo-d) δ 3,69 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 0,12 (s, 6H).

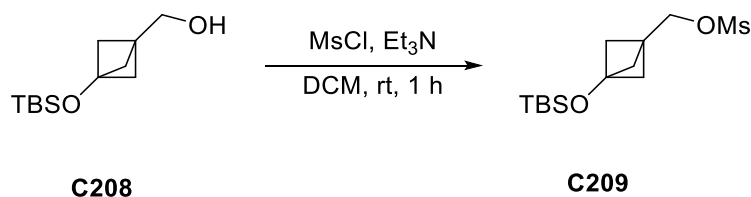
Síntesis del intermedio C208



C207

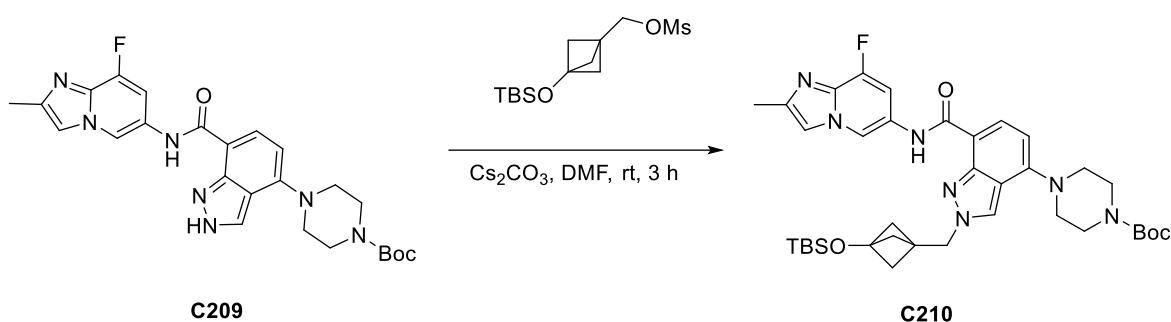
C208

A una solución agitada de LiAlH₄ (266,4 mg, 7,02 mmol, 2,0 eqv.) en THF (9 mL) se añadió 3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]biciclo[1,1,1]pentano-1-carboxilato de metilo (900 mg, 3,51 mmol, 1,0 eqv.) gota a gota a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se neutralizó con agua (0,3 mL) y NaOH (15%) (0,3mL) a 0 °C. La mezcla resultante se secó con MgSO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se utilizó en el siguiente paso directamente sin más purificación para obtener 3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]biciclo [1,1,1]pentan-1-il}metanol (C208, 700 mg, 87%) como un aceite. **NMR de ¹H** (400 MHz, Cloroformo-d) δ 3,76 (s, 2H), 1,88 (s, 6H), 0,91 (s, 8H), 0,12 (s, 6H). *Síntesis del intermedio C209*



A una mezcla agitada de {3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]biciclo[1,1,1]pentan-1-il}metanol (300 mg, 1,31 mmol, 1,0 eqv.) y Et₃N (199,3 mg, 1,97 mmol, 1,5 eqv.) en DCM (3 mL) se añadió MsCl (165,4 mg, 1,44 mmol, 1,1 eqv.) gota a gota a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se neutralizó con agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener {3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]biciclo[1,1,1]pentan-1-il} metilsulfonato de metilo (C209, 235 mg, 58%) como un aceite incoloro sin más purificación.

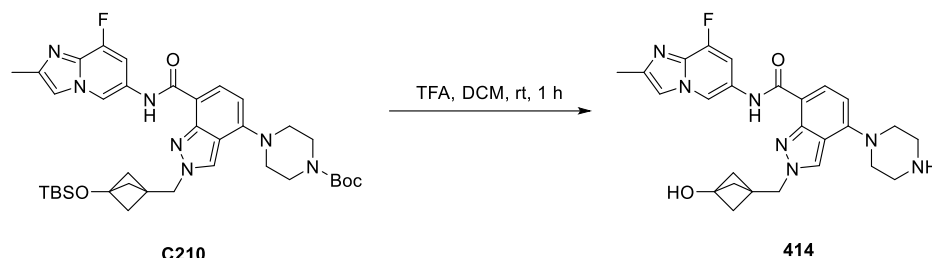
Síntesis del intermedio C210



A una mezcla agitada de 4-[7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil]-2H-indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (235,0 mg, 0,476 mmol, 1,0 eqv.) y metanosulfonato de {3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]biciclo[1,1,1]pentan-1-il}metilo (175,1 mg, 0,57 mmol, 1,2 eqv.) en DMF (1,5 mL) se añadió Cs₂CO₃ (465,4 mg, 1,42 mmol, 3,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EA para obtener fluorhidrato de 4-[2-(3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]biciclo[1,1,1]pentan-1-il)-7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil]indazol-4-il]piperazina-

1-carboxilato de terc-butilo (C210, 130 mg, 37%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 704 [M+H]⁺

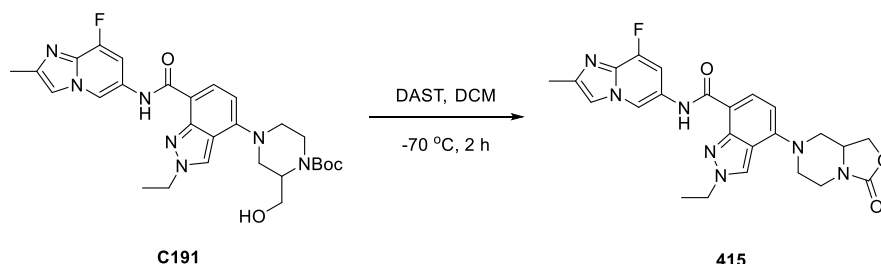
Síntesis del compuesto 414



Una solución de 4-[2-({3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]biciclo[1,1,1]pentan-1-il}metil)-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0,18 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (1 mL) se trató con TFA (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Condición 14, Gradiente 1) para obtener 2,2,2-trifluoroacetato de N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-({3-hidroxibiciclo[1.1]pentan-1-il}metil)-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (compuesto 414, 52 mg, 46%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 490 [M+H]⁺

NMR de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,35 (s, 1H), 9,48 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,97 (s, 2H), 8,89 (s, 1H), 8,18 (dd, *J* = 2,6, 1,2 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,61 (t, *J* = 5,1 Hz, 4H), 3,37-3,35 (m 4H), 2,45 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 1,80 (s, 6H).

Ejemplo 161: Síntesis del compuesto 415

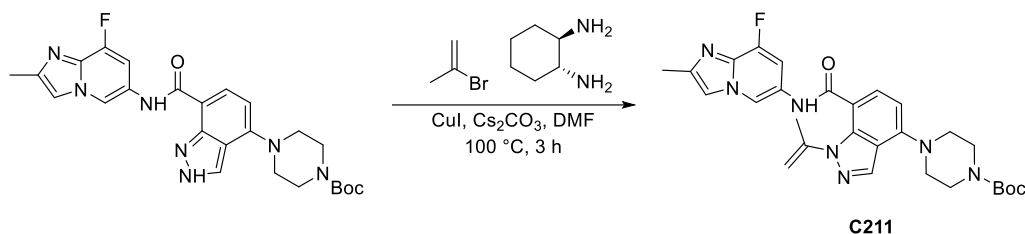


A una solución agitada de 4-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]-2-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato (100 mg, 0,181 mmol, 1 eqv.) en DCM (2 mL) se añadió DAST (60 mg, 0,372 mmol, 2,05 eqv.) gota a gota a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se basificó a pH 8 con NaHCO₃ ac. La mezcla resultante se extrajo con

EA (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl (1 x 5 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 2) para obtener 2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-{3-oxo-tetrahydro-1H-[1,3]oxazolo[3,4-a]pirazin-7-il}indazol-7-carboxamida (compuesto 415, 20 mg, 23%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 478 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,10 (s, 1H), 9,22 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 3,2, 1,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 12,4, 1,7 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,61 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,47 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,20-4,01 (m, 3H), 3,89 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 3,79-3,68 (m, 1H), 3,02- 2,82 (m, 2H), 2,36 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 1,64 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

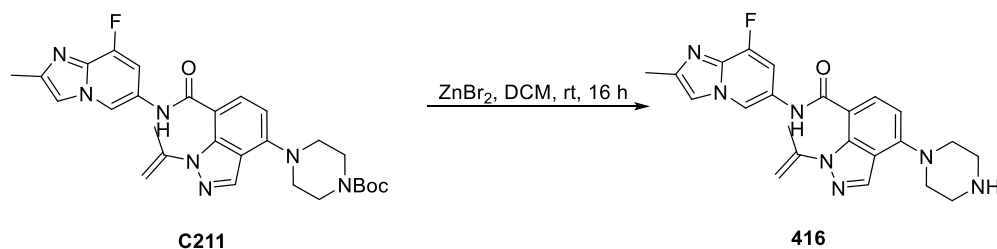
Ejemplo 162: Síntesis del compuesto 416

Síntesis del intermedio 211



A una mezcla agitada de 4-[7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2H-indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (200,0 mg, 0,40 mmol, 1,0 eqv.) y 2-bromo-1-propeno (73,5 mg, 0,60 mmol, 1,5 eqv.) en DMF (4 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (396,1 mg, 1,21 mmol, 3,0 eqv.), (1R,2R)-ciclohexano-1,2-diamina (9,2 mg, 0,08 mmol, 0,2 eqv.) y CuI (7,7 mg, 0,04 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1x10 mL), salmuera (1x10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EA para obtener 4-[7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-1-(prop-1-en-2-il)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C211, 108 mg, 49%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 534 [M+H]⁺

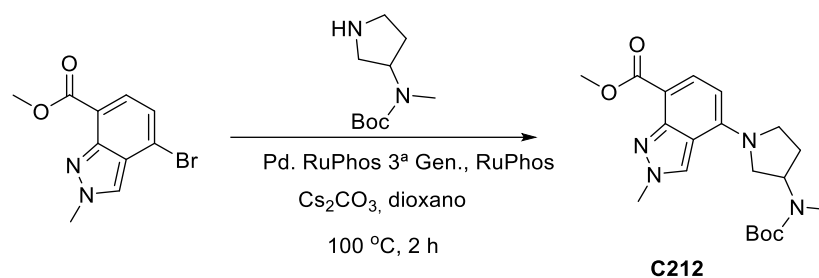
Síntesis del compuesto 416



A una mezcla agitada de 4-(7-((8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoyl)-1-(prop-1-en-2-il)-1H-indazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (65,0 mg, 0,122 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (2 mL) se añadió ZnBr₂ (270,7 mg, 1,220 mmol, 10,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 7) para obtener N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4-(piperazin-1-il)-1-(prop-1-en-2-il)-1H-indazol-7-carboxamida (Compuesto 416, 27,4 mg, 51%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 434 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,42 (s, 1H), 9,08 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 12,6, 1,6 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,01 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 3,27 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 2,94 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

Ejemplo 163: Síntesis del compuesto 417

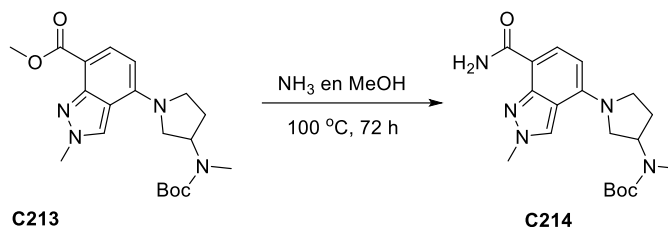
Síntesis del intermedio C212



A una mezcla agitada de 4-bromo-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (1,5 g, 5,574 mmol, 1 eqv.) y N-metil-N-(pirrolidina-3-il)carbamato de terc-butilo (1,34 g, 6,689 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (30 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (5,45 g, 16,722 mmol, 3 eqv.) y RuPhos (0,52 g, 1,115 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (0,47 g, 0,557 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (10:1) para obtener 4-{3-[(terc-butoxicarbonilo)(metil)amino] pirrolidin-

1-il}-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (C212, 2,45 g, 113%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):389 [M+H]⁺

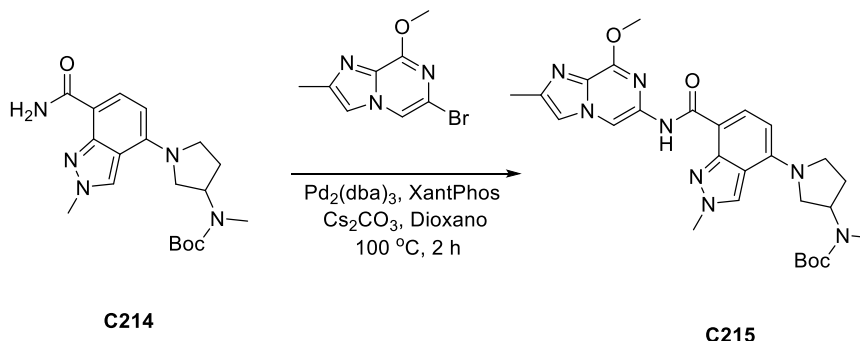
Síntesis del intermedio C213



A una mezcla agitada de 4-{3-[(terc-butoxicarbonilo)(metil)amino]pirrolidina-1-il}-2-metilindazol-7-carboxilato (2,4 g, 6,178 mmol, 1 eqv.) en NH₃ (g) (7 M en MeOH) (200 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 72 horas a 100 °C sellada bajo atmósfera de NH₃. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EA para obtener N-[1-(7-carbamoil-2-metilindazol-4-il)pirrolidin-3-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo (C214, 1,87 g, 62%) como un sólido.

LCMS (ES, m/z):374 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C215

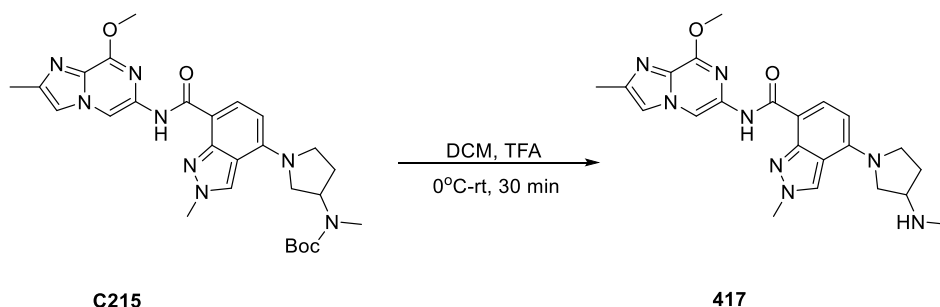


A una mezcla agitada de N-[1-(7-carbamoil-2-metilindazol-4-il)pirrolidin-3-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo (280,0 mg, 0,577 mmol, 1 eqv.) y 6-bromo-8-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]pirazina (209,6 mg, 0,865 mmol, 1,5 eqv.) en Dioxano (5,39 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (564,3 mg, 1,731 mmol, 3,0 eqv.) y XantPhos (66,8 mg, 0,115 mmol, 0,2 eqv.) y Pd₂(dba)₃ (52,9 mg, 0,058 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (5 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x 5 mL), se secaron con Na₂SO₄

anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EA para obtener N-{1-[7-({8-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]pirrolidin-3-il}-N-metilcarbamato de terc-butilo (C215, 170 mg, 55%) como un sólido.

LCMS (ES, m/z):535 $[M+H]^+$

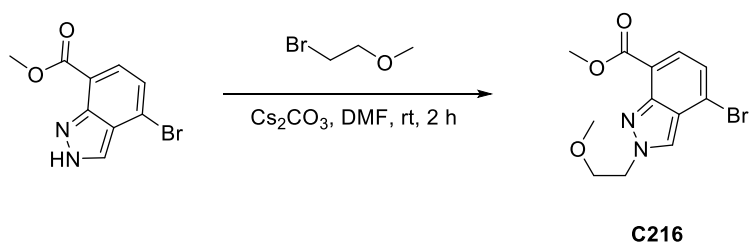
Síntesis del compuesto 417



A una mezcla agitada de N-[1-(7-{[8-(dimetilamino)-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]carbamoil}-2-metilindazol-4-il)pirrolidin-3-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo (160 mg, 0,292 mmol, 1 eqv.) en DCM (3 mL) se añadió TFA (0,6 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, gradiente 8) para obtener N-[8-(dimetilamino)-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2-metil-4-[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]indazol-7-carboxamida (85 mg, 65%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):435 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,20 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 3,80-3,73 (m, 2H), 3,69 (d, J = 27,8 Hz, 1H), 3,43 (dd, J = 10,2, 4,0 Hz, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,34 (d, J = 2,8 Hz, 6H), 2,15 (dp, J = 13,1, 7,2, 6,5 Hz, 1H), 1,92 (dd, J = 12,0, 6,5 Hz, 1H).

Ejemplo 164: Síntesis de los compuestos 418, 431 y 432

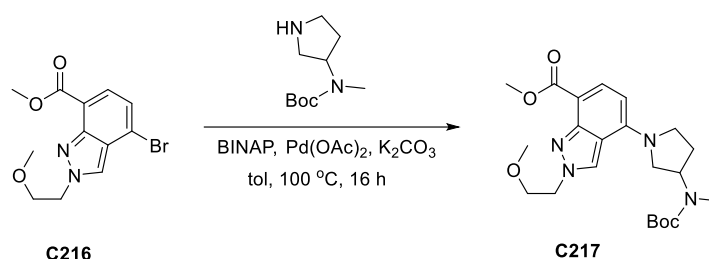
Síntesis del intermedio C216



A una solución/mezcla agitada de 4-bromo-2H-indazol-7-carboxilato de metilo (3,0 g, 11,761 mmol, 1,0 eqv.) y Cs_2CO_3 (7,6 g, 23,522 mmol, 2,0 eqv.) en dimetilformamida (50

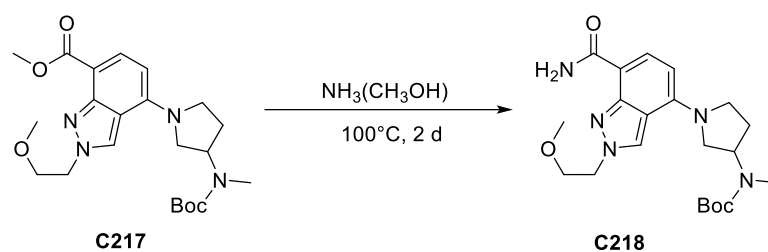
mL) se añadió éter metílico de 2-bromotilo (2,45 g, 17,642 mmol, 1,5 eqv.) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener el 4-bromo-2-(2-metoxietil) indazol-7-carboxilato de metilo (1,2 g, 29%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 313 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C217



A una solución de 4-bromo-2-(2-metoxietil)indazol-7-carboxilato de metilo (1,1 g, 3,513 mmol, 1,0 eqv.) y N-metil-N-(pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (1,4 g, 7,026 mmol, 2,0 eqv.) en tolueno (20 mL) se añadieron metanoperoxoato potásico (0,9 g, 7,026 mmol, 2,0 eqv.) y BINAP (0,4 g, 0,703 mmol, 0,2 eqv.), Pd(OAc)₂ (0,08 g, 0,351 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 16 horas a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (30:1) para obtener 4-{3-[(terc-butoxicarbonilo)(metil)amino]pirrolidin-1-il}-2-(2-metoxietil)indazol-7-carboxilato de metilo (C217, 1,5 g, 88%) como un aceite. **LCMS** (ES, *m/z*): 433 [M+H]⁺

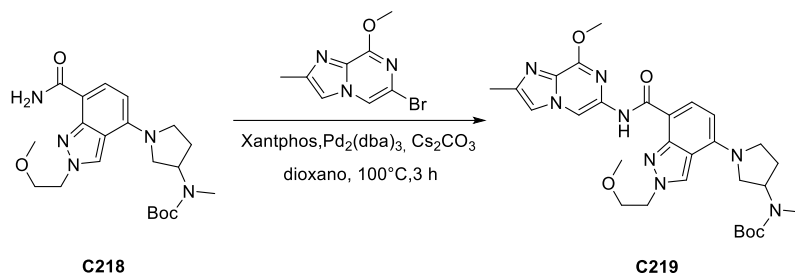
Síntesis del intermedio C218



A una solución de 4-{3-[(terc-butoxicarbonilo)(metil)amino]pirrolidin-1-il}-2-(2-metil)indazol-7-carboxilato de metilo (500,0 mg, 1,156 mmol, 1,0 eqv.) se añadió NH₃ (g) en metanol (50 mL) en un depósito a presión. La mezcla resultante se agitó durante 2 días a 100

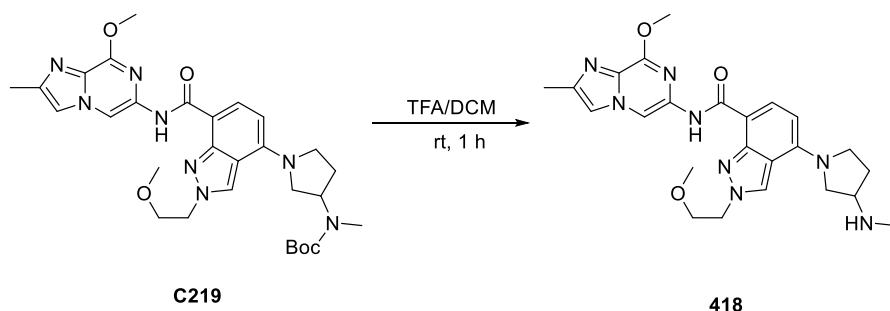
°C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (30:1) para obtener N-{1-[7-carbamoil-2-(2-metil)indazol-4-il]pirrolidin-3-il}-N-metilcarbamato (C218, 450 mg, 74%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 418 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C219



A una solución de N-{1-[7-carbamoil-2-(2-metoxietil)indazol-4-il]pirrolidin- 3-il}-N-metilcarbamato de terc-butilo (200,0 mg, 0,479 mmol, 1,0 eqv.) y 6-bromo-8-metoxi-2-metilimidazo[1,2- a]pirazina (150.7 mg, 0,623 mmol, 1,3 eqv.) en dioxano (5 mL) se añadieron metanoperoxoato de cesio (391,4 mg, 1,198 mmol, 2,5 eqv.) y Pd₂(dba)₃ (43,8 mg, 0,048 mmol, 0,1 eqv.), Xantphos (55,4 mg, 0,096 mmol, 0,2 eqv.). Luego de agitar durante 3 horas a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ /MeOH (40:1) para obtener N-{1-[7-({8-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}carbamoil)-2-(2-metoxietil)indazol-4-il]pirrolidin-3-il}-N-metilcarbamato de terc-butilo (C219, 200 mg, 57%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 579 [M+H]⁺

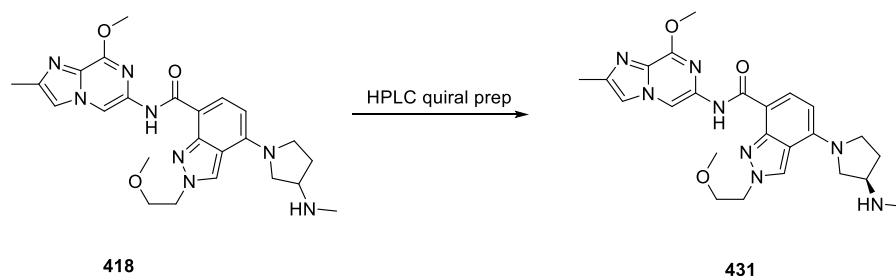
Síntesis del compuesto 418



A una solución/mezcla agitada de N-{1-[7-({8-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin- 6-il}carbamoil)-2-(2-metoxietil)indazol-4-il]pirrolidin-3-il}-N-metilcarbamato de terc-butilo (180,0 mg, 0,311 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (2 mL) se añadió TFA (1 mL) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC

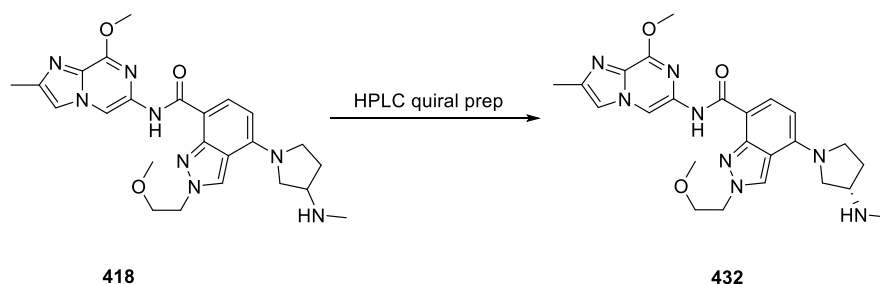
preparativa (Condición 3, Gradiente 1) para obtener N-{8-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-(2-metoxietil)-4-[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]indazol-7-carboxamida (Compuesto 418, 50 mg, 32%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 479 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,33 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 6,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,66 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,03 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,81-3,74 (m, 2H), 3,67-3,64 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,36 (d, $J = 19,5$ Hz, 6H), 2,24 -2,14 (m, 1H), 1,97-1,95 (m, 1H).

Síntesis del compuesto 431



El compuesto 418 se separó por HPLC quiral preparativa (Condición 2, Gradiente 2) para producir (R)-N-(8-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2-(2-metoxietil)-4-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)-2H-indazol-7-carboxamida (compuesto 431, 5,7 mg, 13%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 479 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,33 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 6,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,66 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,03 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,80-3,75 (m, 2H), 3,67-3,65 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,36 (d, $J = 19,5$ Hz, 6H), 2,24 -2,14 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 1H).

Síntesis del compuesto 432

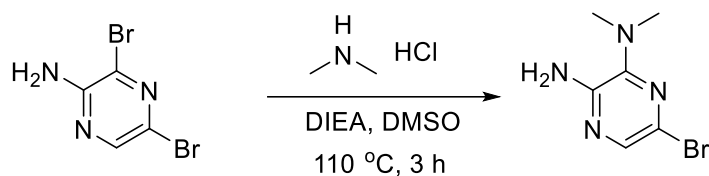


El compuesto 418 se separó por HPLC quiral preparativa (Condición 2, Gradiente 2) para producir (S)-N-(8-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2-(2-metoxietil)-4-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)-2H-indazol-7-carboxamida (compuesto 432, 6,7 mg, 15%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 479 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,33 (s, 1H),

8,98 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 6,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,66 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,03 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,84-3,78 (m, 2H), 3,67-3,65 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,36 (d, $J = 19,5$ Hz, 6H), 2,24 -2,14 (m, 1H), 1,97-1,95 (m, 1H).

Ejemplo 165: Síntesis del compuesto 419

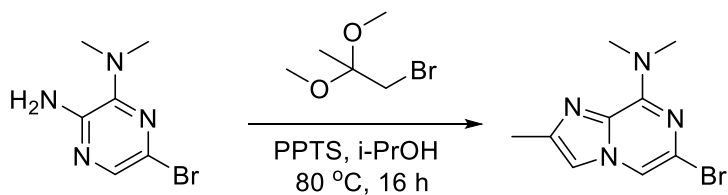
Síntesis del intermedio C220



C220

A una mezcla agitada de 3,5-dibromopirazina-2-amina (10,00 g, 39,542 mmol, 1 eqv.) y clorhidrato de dimetilamina (3,55 g, 43,496 mmol, 1,1 eqv.) en DMSO (100 mL) se añadió DIEA (15,33 g, 118,626 mmol, 3,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 110 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (200 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 200 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (3:1) para obtener 6-bromo-N₂, N₂-dimetilpirazina-2,3-diamina (C220, 6,5 g, 75%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):217 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C221



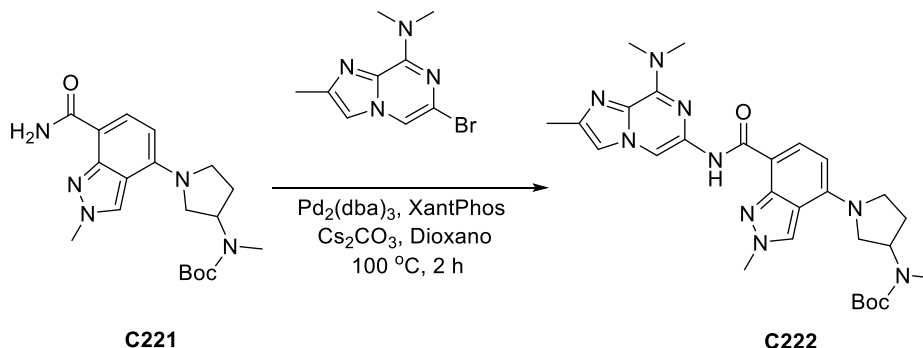
C220

C221

A una mezcla agitada de 6-bromo-N₂,N₂-dimetilpirazina-2,3-diamina (6,50 g, 29,944 mmol, 1 eqv.) y 1-bromo-1,1-dimetoxietano (6,07 g, 35,933 mmol, 1,2 eqv.) en i-PrOH (130 mL) se añadió PPTS (0,75 g, 2,994 mmol, 0,1 eqv.) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 80 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con i-PrOH

(3 x 100 mL). La torta de filtrado se secó para obtener 6-bromo-N,N,2-trimetilimidazo[1,2-a]pirazina-8-amina (C221, 5,1 g, 66%) como un sólido. LCMS (ES, m/z):255 $[M+H]^+$

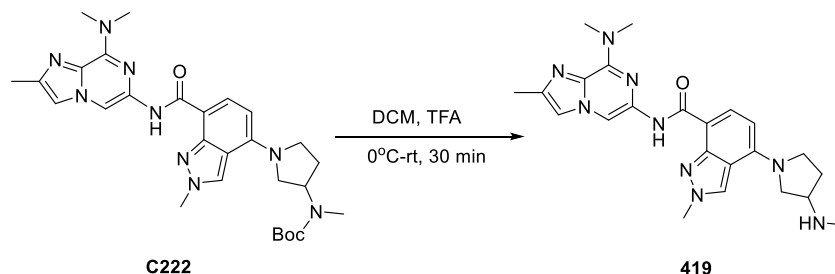
Síntesis del intermedio C222



A una mezcla agitada de N-[1-(7-carbamoyl-2-metilindazol-4-il)pirrolidin-3-il]-N-metilcarbamoilato de terc-butilo (280,0 mg, 0,577 mmol, 1,0 eqv.) y 6-bromo-N,N,2-trimetilimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (220,9 mg, 0,865 mmol, 1,5 eqv.) en dioxano (6 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (564,3 mg, 1,731 mmol, 3 eqv.) y XantPhos (66,8 mg, 0,115 mmol, 0,2 eqv.) y Pd₂(dba)₃ (52,9 mg, 0,058 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (5 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 5 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EA para obtener N-[1-(7-{[8-(dimetilamino)-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]carbamoil}-2-metilindazol-4-il)pirrolidin-3-il]-N-metilcarbamoilato de terc-butilo (C222, 170 mg, 53%) como un sólido.

LCMS (ES, m/z):548 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto 419



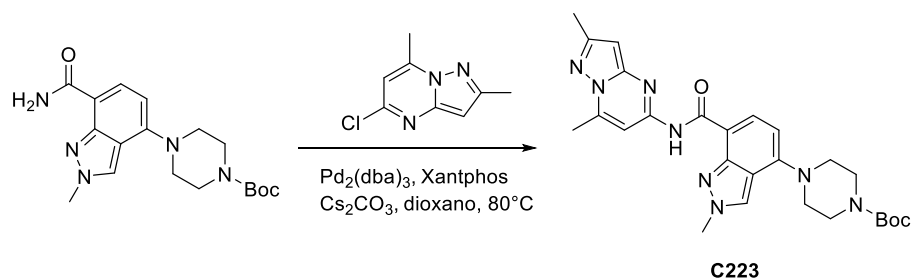
A una mezcla agitada de N-[1-(7-{[8-(dimetilamino)-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]carbamoil}-2-metilindazol-4-il)pirrolidin-3-il]-N-metilcarbamoilato de terc-butilo (160 mg,

0,292 mmol, 1 eqv.) en DCM (3 mL) se añadió TFA (0,6 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 5) para obtener N-[8-(dimetilamino)-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2-metil-4-[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]indazol-7-carboxamida (Compuesto 419, 85 mg, 65%) como un sólido.

LCMS (ES, m/z): 448 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,06 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 6,00 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,75 (dq, $J = 22,4, 7,9, 6,9$ Hz, 2H), 3,64 (q, $J = 8,4, 7,8$ Hz, 1H), 3,53 (s, 6H), 3,42 (dd, $J = 9,9, 4,1$ Hz, 1H), 3,35 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 2,33 (d, $J = 10,7$ Hz, 6H), 2,14 (dt, $J = 13,0, 6,5$ Hz, 1H), 1,92 (dt, $J = 11,6, 5,8$ Hz, 1H).

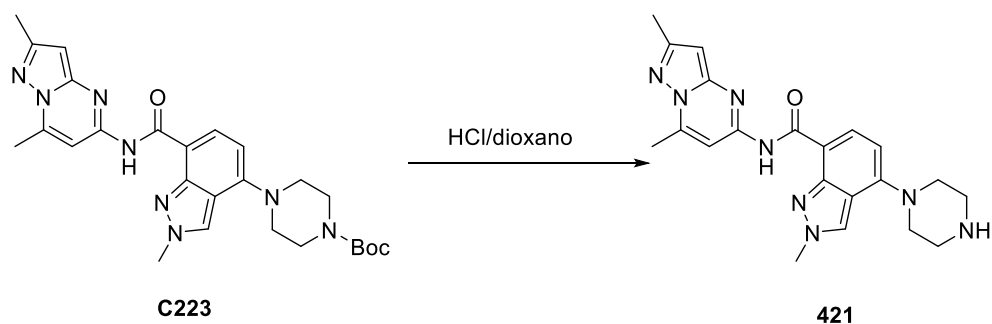
Ejemplo 166: Síntesis del compuesto 421

Síntesis del intermedio C223



Una solución de 4-(7-carbamoyl-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,167 mmol, 1 eqv.), 5-cloro-2,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina (36,38 mg, 0,200 mmol, 12 eqv.), $Pd_2(dba)_3$ (15,29 mg, 0,017 mmol, 0,1 eqv.), XantPhos (19,32 mg, 0,033 mmol, 0,2 eqv.) y Cs_2CO_3 (163,17 mg, 0,501 mmol, 3 eqv.) en dioxano (2 mL) se agitó durante 4h a 80°C bajo atmósfera N_2 . La mezcla resultante se extrajo con DCM y agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE:EA = 5:1 para obtener 4-[7-({2,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-5-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C223, 47 mg, 55%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 505 $[M+H]^+$

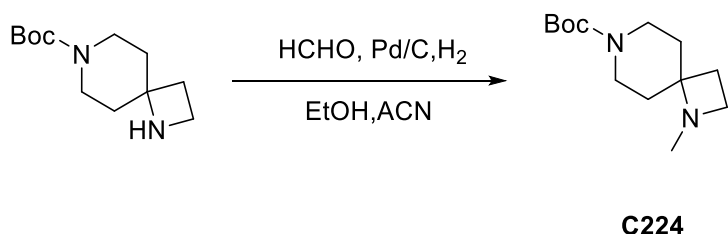
Síntesis del compuesto 421



Una solución de 4-[7-({2,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il}carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato (47 mg, 0,093 mmol, 1 eqv.) en HCl (gas) en 1,4-dioxano (1 mL) durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (Condición 1, Gradiente 2) para obtener N-{2,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il}-2-metil-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (C224, 18 mg, 47%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 405 $[M+H]^+$ **NMR de ^1H** (300 MHz, metanol- d_4) δ 8,54 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,54 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,38 (s, 3H), 3,58 - 3,49 (m, 4H), 3,09 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,57 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H).

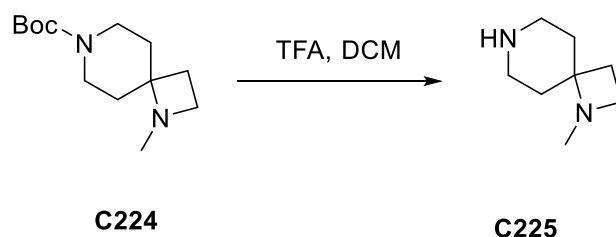
Ejemplo 167: Síntesis del compuesto 422

Síntesis del intermedio C224



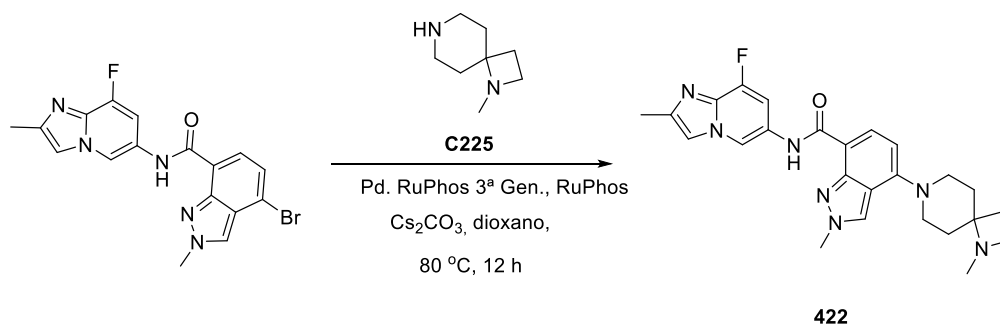
A una mezcla de 1,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (210 mg, 0,928 mmol, 1 eqv.) y HCHO (55,72 mg, 1,856 mmol, 2 eqv.) en EtOH/MeCN (2:1) (5 ml) se añadió Pd/C (100 mg, 0,094 mmol, 0,10 eqv., 10%) bajo atmósfera de nitrógeno en un matraz de fondo redondo de 50 mL. La mezcla se hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche bajo atmósfera de hidrógeno utilizando un globo de hidrógeno, se filtró con papel de filtro y se concentró a presión reducida para obtener el 1-metil-1,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (C224, 65 mg, 29%) como un aceite. **LCMS** (ES, m/z): 241 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C225



A una solución agitada de 1-metil-1,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (35 mg, 0,146 mmol, 1 eqv.) en DCM (0,5 mL) se añadió TFA (0,5 mL, 6,732 mmol, 46,23 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto crudo se utilizó en el siguiente paso directamente sin más purificación. **LCMS** (ES, m/z): 141 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto 422

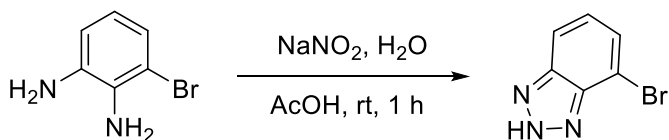


A una mezcla agitada de 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (65 mg, 0,162 mmol, 1 eqv.) y el intermedio C225 (27,19 mg, 0,194 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (1 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (157,96 mg, 0,486 mmol, 3 eqv.), RuPhos (15,08 mg, 0,032 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (13,52 mg, 0,016 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 15, Gradiente 1) para obtener N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metil-4-{1-metil-1,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}indazol-7-carboxamida; bis(ácido trifluoroacético) (compuesto 422, 1,9 mg, 10%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 462 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,47 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,07 - 8,02 (m, 1H), 7,92 (dd, $J = 11,5, 1,5$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,37 (s, 3H), 4,28 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,09 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 3,98 (t, $J = 14,2$ Hz, 2H), 3,23 - 3,12 (m, 2H), 2,86

(s, 3H), 2,61 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H), 2,57 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 2,44 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 2,31 (d, $J = 13,1$ Hz, 3H).

Ejemplo 168: Síntesis del compuesto 427

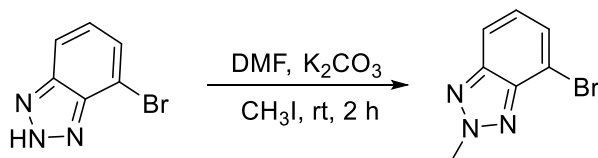
Síntesis del intermedio C226



C226

A una solución agitada de 3-bromobenceno-1,2-diamina (4,0 g, 21,386 mmol, 1,0 eqv.) en ácido acético (20 mL) y agua (20 mL) se añadió nitrito de sodio (1,6 g, 23,525 mmol, 1,1 eqv.) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con agua (2 x 20 mL). El sólido se secó y se obtuvo el 4-bromo-2H-1,2,3-benzotriazol (C226, 3,2 g, 71%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 198 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C227

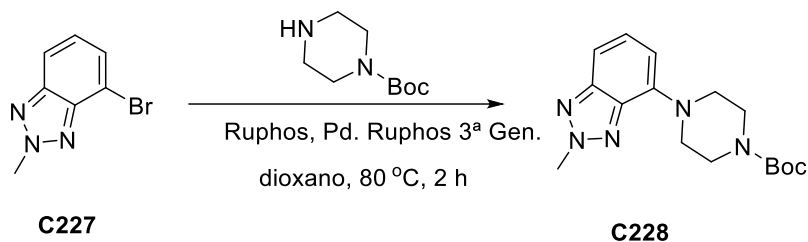


C226

C227

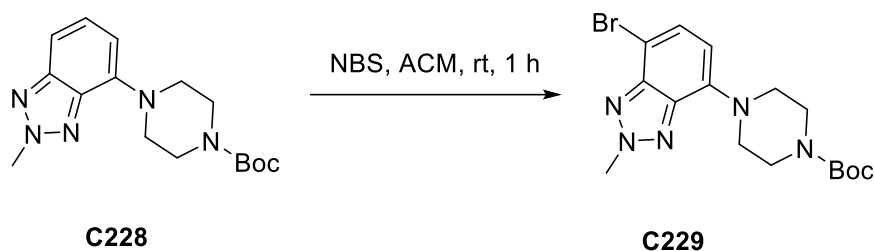
A una mezcla agitada de 4-bromo-2H-1,2,3-benzotriazol (2,7 g, 13,635 mmol, 1,0 eqv.) y K_2CO_3 (3,76 g, 27,270 mmol, 2,0 eqv.) en dimetilformamida (60 mL) se añadió yoduro de metilo (2,9 g, 20,453 mmol, 1,5 eqv.) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (200 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 200 mL), salmuera (1 x 200 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 /PE (5:1) para obtener 4-bromo-2-metil-1,2,3-benzotriazol (C227, 0,9 g, 28%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 212 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C228



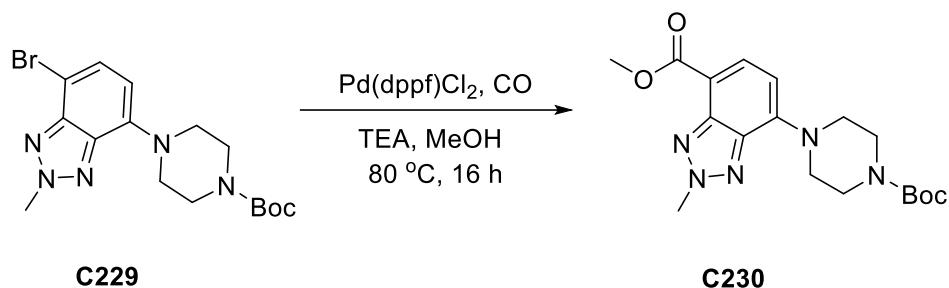
A una solución de 4-bromo-2-metil-1,2,3-benzotriazol (0,8 g, 3,773 mmol, 1,0 eqv.) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,9 g, 4,905 mmol, 13 eqv.) en dioxano (10 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (3,0 g, 9,433 mmol, 2,5 eqv.) y Ruphos (0,4 g, 0,755 mmol, 0,2 eqv.), Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (0,2 g, 0,377 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 2 horas a 80°C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener 4-(2-metil-1,2,3-benzotriazol-4-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C228, 1,2 g, 90%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 318 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntesis del intermedio C229



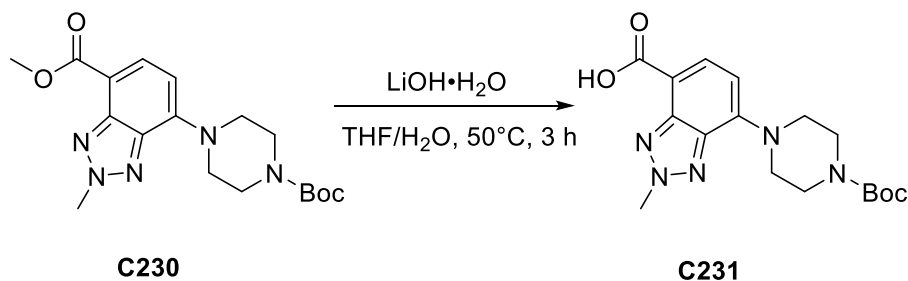
A una solución agitada de 4-(2-metil-1,2,3-benzotriazol-4-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (850,0 mg, 2,678 mmol, 1,0 eqv.) en ACN (15 mL) se añadió NBS (524,3 mg, 2,946 mmol, 1,1 eqv.) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 30 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener 4-(7-bromo-2-metil-1,2,3-benzotriazol-4-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C229, 820,0 mg, 73%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntesis del intermedio C230



A una solución de 4-(7-bromo-2-metil-1,2,3-benzotriazol-4-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (250,0 mg, 0,631 mmol, 10 eqv.) en MeOH (20 mL) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (46,1 mg, 0,063 mmol, 0,1 eqv.), TEA (191,5 mg, 1,893 mmol, 3,0 eqv.) en un depósito a presión. La mezcla se purgó con nitrógeno durante 2 min y luego se presurizó a 2 Mpa con monóxido de carbono a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se neutralizó a temperatura ambiente y se filtró para eliminar los sólidos insolubles. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (30:1) para obtener el 7-[4-(terc-butoxicarbonil) piperazin-1-il]-2-metil-1,2,3-benzotriazol-4- carboxilato de metilo como sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 376 [M+H]⁺

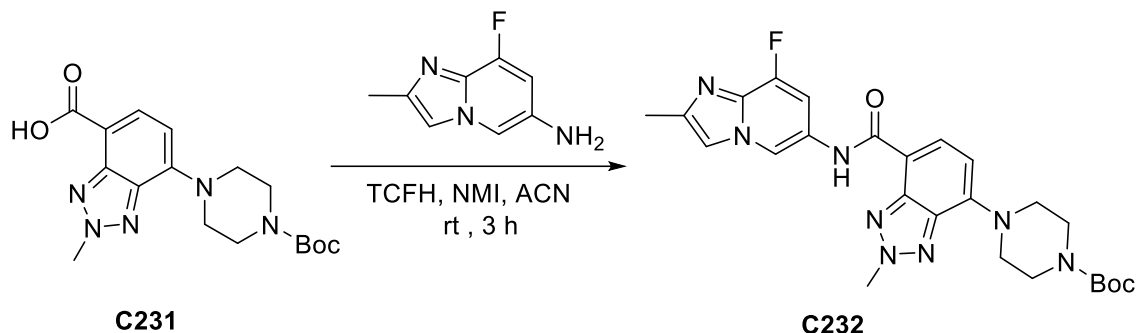
Síntesis del intermedio C231



A una mezcla agitada de 7-[4-(terc-butoxicarbonil) piperazin-1-il]-2-metil-1,2,3-benzotriazol- 4-carboxilato de metilo (170,0 mg, 0,453 mmol, 1,0 eqv.) en tetrahidrofurano (3 mL) y agua (3 mL) se añadió LiOH·H₂O (108,4 mg, 4,530 mmol, 10,0 eqv.) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 50°C. La mezcla resultante se diluyó con agua desionizada (20 mL). La mezcla se acidificó a pH 6 con HCl (1 N). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x20 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. Se obtuvo el ácido 7-[4-(terc-butoxicarbonilo) piperazin-1-il]-2-metil-1,2,3-

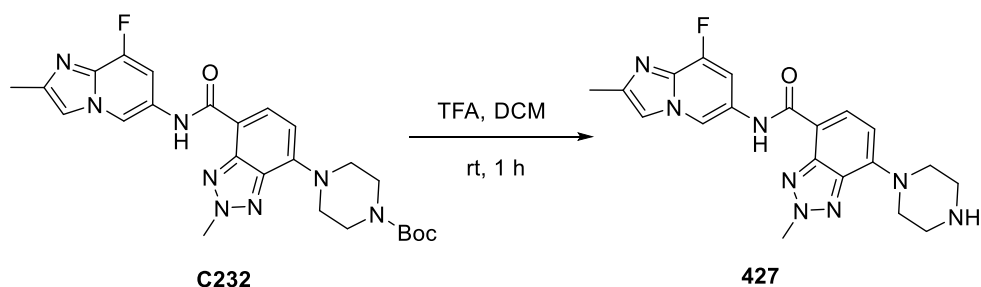
benzotriazol-4-carboxílico (C231, 130 mg, 73%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 362 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C232



A una solución agitada de ácido 7-[4-(terc-butoxicarbonilo)piperazin-1-il]-2-metil-1,2,3-benzotriazol-4-carboxílico (110,0 mg, 0,304 mmol, 1,0 eqv.) y 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (75,4 mg, 0,456 mmol, 1,5 eqv.) en ACN (3 mL) se añadieron TCFH (111,0 mg, 0,395 mmol, 1,3 eqv.) y NMI (64,8 mg, 0,790 mmol, 2,6 eqv.) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 20mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Se obtuvo el 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metil-1,2,3-benzotriazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C232, 100,0 mg, 58%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 509 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto 427

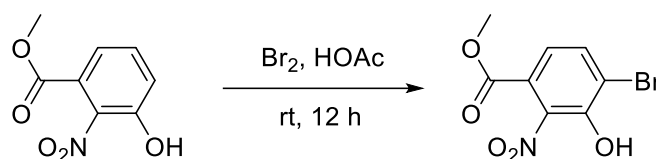


A una solución agitada de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metil-1,2,3-benzotriazol-4-il]piperazina-1-carboxilato (100,0 mg, 0,197 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (2 mL) se añadió TFA (0,5 mL) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a

presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Condición 13, Gradiente 1) para obtener N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metil-7-(piperazin-1-il)-1,2,3-benzotriazol-4-carboxamida (Compuesto 427, 19,7 mg, 23%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 409 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,18 (s, 1H), 9,19 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 12,5, 1,7$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,61 (s, 3H), 3,72 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,91 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 2,35 (s, 3H).

Ejemplo 169: Síntesis del compuesto 428

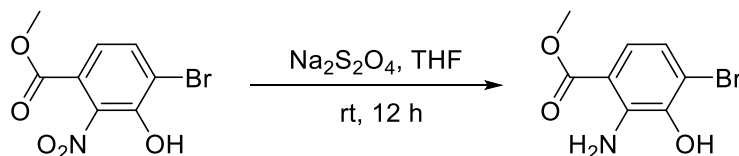
Síntesis del intermedio C233



C233

A una solución de 3-hidroxi-2-nitrobenzoato de metilo (2 g, 10,145 mmol, 1 eqv.) en HOAc (40 mL) se añadió con Br_2 (2,4 g, 15,018 mmol, 1,48 eqv.) gota a gota a 0 °C. La resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con $Na_2S_2O_3$ (50 mL) al ac. a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 20 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE:EA (4:1) para obtener el 4-bromo-3-hidroxi-2-nitrobenzoato de metilo (C233, 1 g, 35%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 276 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C234



C233

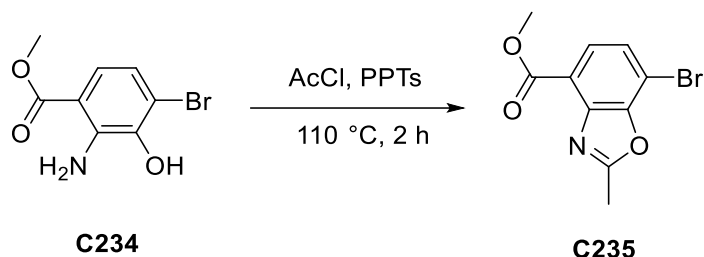
C234

A una solución agitada de 4-bromo-3-hidroxi-2-nitrobenzoato de metilo (1 g, 3,623 mmol, 1 eqv.) en THF (15 mL) se añadió una solución de $Na_2S_2O_4$ (3,15 g, 18,115 mmol, 5,0 eqv.) en H_2O (15 mL) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las

capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE:EA (4:1) para obtener 2-amino-4-bromo-3-hidroxibenzoato de metilo (C234, 500 mg, 56%) como un sólido.

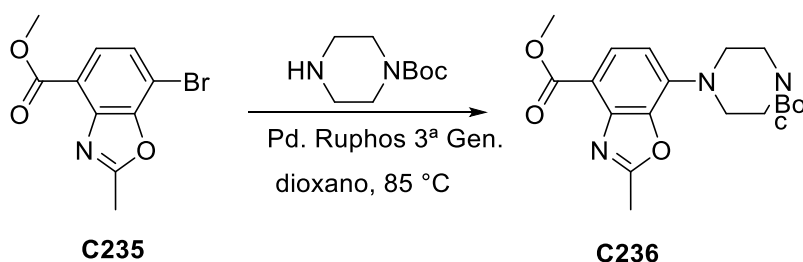
LCMS (ES, m/z): 246 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C235



Una solución de 2-amino-4-bromo-3-hidroxibenzoato de metilo (400 mg, 1,626 mmol, 1 eqv.) en tolueno (25 mL) se trató con AcCl (153 mg, 1,951 mmol, 1,2 eqv.), TEA (197,40 mg, 1,951 mmol, 1,2 eqv.) y PPTS (122 mg, 0,488 mmol, 0,3 eqv.) durante 2 h a 110 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con H₂O (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl (1 x 20 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE:EA (4:1) para obtener 7-bromo-2-metil-1,3-benzoxazol -4-carboxilato de metilo (C235, 280 mg, 63%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 270 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C236

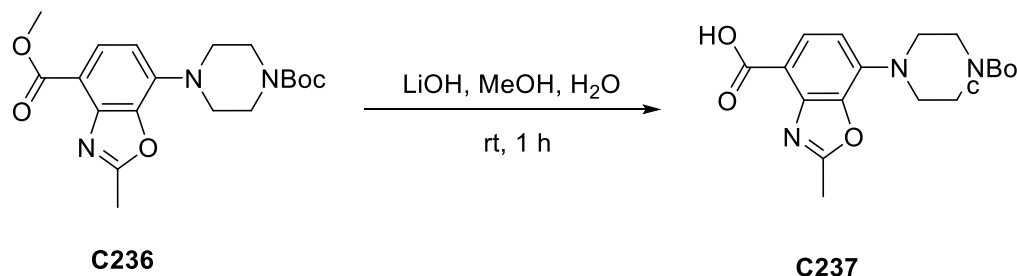


A una solución de 7-bromo-2-metil-1,3-benzoxazol-4-carboxilato de metilo (280 mg, 1,037 mmol, 1 eqv.) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (289 mg, 1,555 mmol, 1,5 eqv.) en dioxano (5 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (1,01 g, 3,111 mmol, 3,0 eqv.), RuPhos (96 mg, 0,207 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (48 mg, 0,104 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 1 hora a 85 °C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa

(Condición 3, Gradiente 1) para obtener el 7-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-metil-1,3-benzoxazol-4-carboxilato de metilo (C236, 200 mg, 51%) como un sólido.

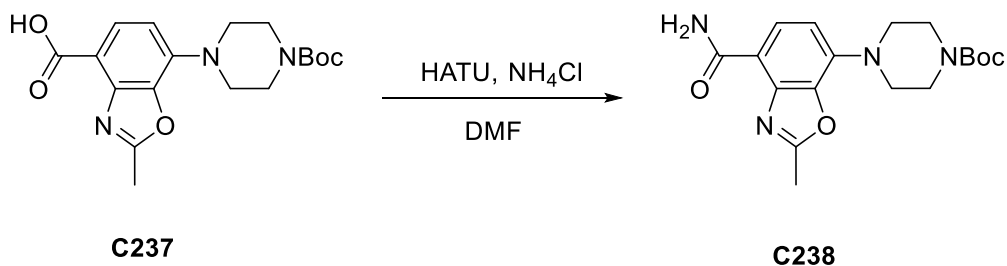
LCMS (ES, m/z): 376 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C237



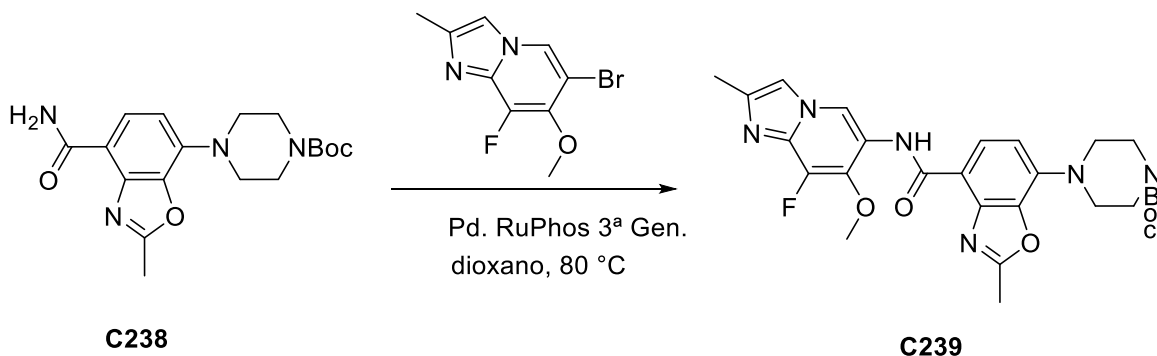
Una solución de 7-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-metil-1,3-benzoxazol-4-carboxilato de metilo (250 mg, 0,666 mmol, 1 eqv.) en MeOH (1 mL) y THF (1 mL) se trató con una solución de LiOH-H₂O (167 mg, 3,996 mmol, 6 eqv.) en H₂O (1 mL) durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó a pH 3 con 1 M de HCl. La mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 5 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 1) para obtener el ácido 7-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-metil-1,3-benzoxazol-4-carboxílico (C237, 200 mg, 83%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 362 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C238



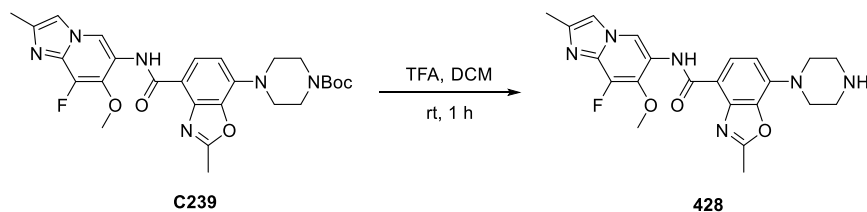
A una solución agitada de ácido 7-[4-(terc-butoxicarbonilo)piperazin-1-il]-2-metil-1,3-benzoxazol-4-carboxílico (240 mg, 0,664 mmol, 1 eqv.) y HATU (757 mg, 1,992 mmol, 3,0 eqv.) en DMF (7 mL) se añadieron DIEA (257 mg, 1,992 mmol, 3,0 eqv.) y NH₄Cl (355,22 mg, 6,640 mmol, 10 eqv.) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 1) para obtener 4-(4-carbamoyl-2-metil-1,3-benzoxazol-7-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C238, 150 mg, 62%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 361 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C239



A una solución de 4-(4-carbamoyl-2-metil-1,3-benzoxazol-7-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,139 mmol, 1 eqv.) y 6-bromo-8-fluoro-7-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (43 mg, 0,167 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (1 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (135 mg, 0,417 mmol, 3,0 eqv.), XantPhos (16 mg, 0,028 mmol, 0,2 eqv.) y Pd₂(dba)₃•CHCl₃ (14 mg, 0,014 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 1 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE:EA (1:1) para obtener 4-[4-(8-fluoro-7-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoyl)-2-metil-1,3-benzoxazol-7-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C239, 70 mg, 93%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 539 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 428

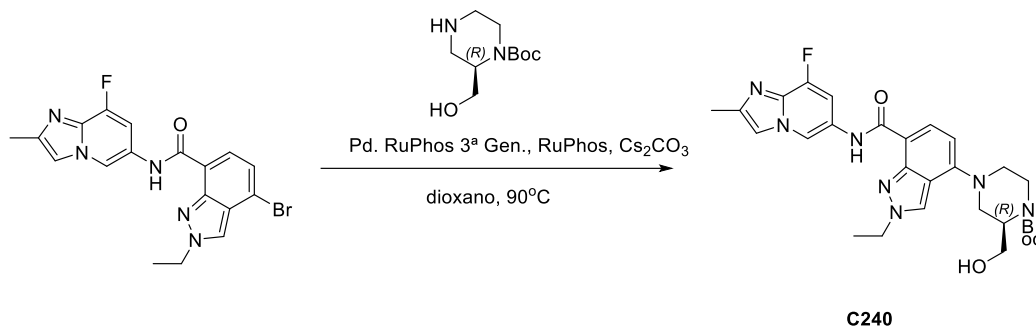


Una solución de 4-[4-(8-fluoro-7-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridina -6-il}carbamoyl)-2-metil-1,3-benzoxazol-7-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,111 mmol, 1 eqv.) y TFA (0,3 mL) en DCM (2 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se basificó a pH 8 con NH₃ en MeOH. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 5) para obtener la N-{8-fluoro-7-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metil-7-(piperazin-1-il)-1,3-benzoxazol-4-carboxamida (compuesto 428, 14 mg, 28%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 439 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,32 (s, 1H),

9,43 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,20 (d, $J = 2,0$ Hz, 3H), 3,48-3,39 (m, 4H), 2,90 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

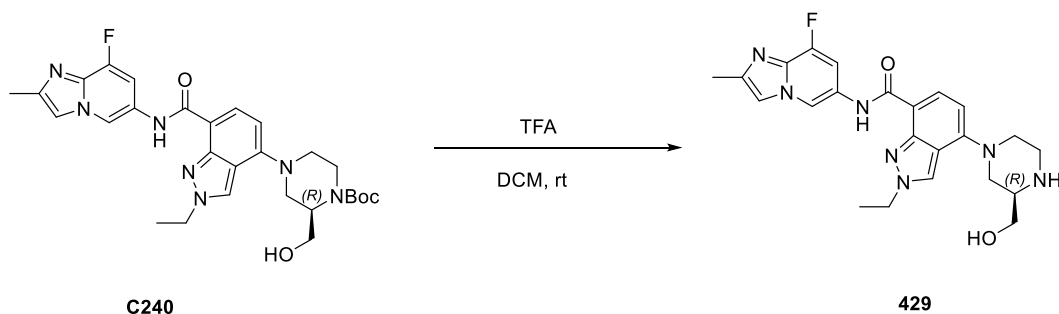
Ejemplo 170: Síntesis del compuesto 429

Síntesis del intermedio C240



A una solución de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (1 g, 2,402 mmol, 1 eqv.) y (R)-2-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0.57 g, 2,642 mmol, 1,1 eqv.) en dioxano (20 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (2,35 g, 7,206 mmol, 3,0 eqv.), Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (0,4 g, 0,480 mmol, 0,2 eqv.) y RuPhos (0,22 g, 0,480 mmol, 0,2 eqv.). Después de agitar durante 3 horas a 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con H_2O (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl (1 x 10 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 5, Gradiente 2) para obtener el (R)-4-(2-etil-7-((8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)-2H-indazol-4-il)-2-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C240, 500 mg, 37%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 552 $[\text{M}+\text{H}]$

Síntesis del intermedio C241

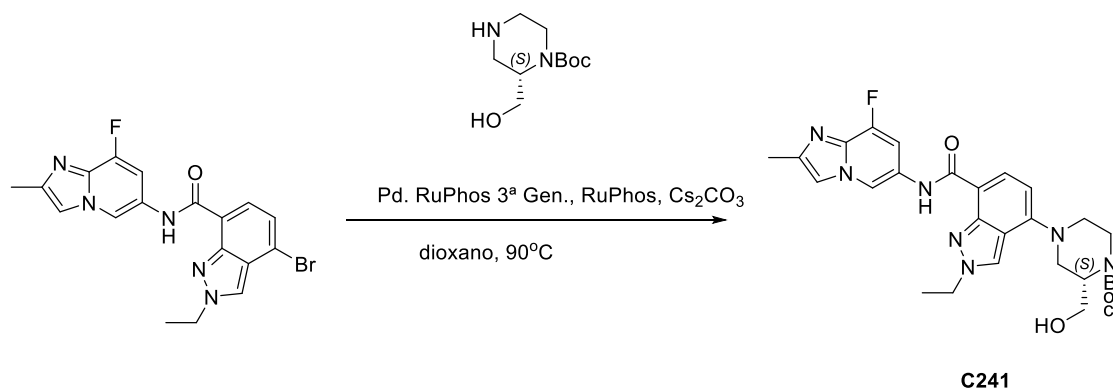


Una solución de (R)-4-(2-etil-7-((8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)-2H-indazol-4-il)-2-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,091 mmol, 1 eqv.) y TFA (0,2 mL) en DCM (2 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La

mezcla se neutralizó a pH 8 con amoníaco en metanol. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 6) para obtener (R)-2-etil-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4-(3-(hidroximetil) piperazin-1-il)-2H-indazol-7-carboxamida (compuesto 429, 10 mg, 24%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 452 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,11 (s, 1H), 9,21 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J = 3,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 12,3, 1,7$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,60 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,79 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,09-2,98 (m, 1H), 2,91 (q, $J = 10,3, 9,3$ Hz, 3H), 2,77-2,63 (m, 1H), 2,39-2,32 (m, 3H), 1,62 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

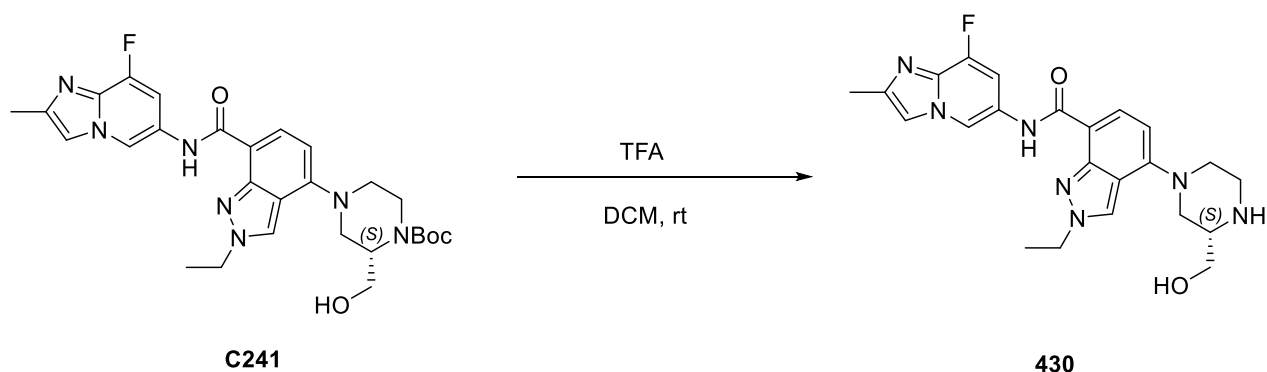
Ejemplo 171: Síntesis del compuesto 430

Síntesis del intermedio C241



A una solución de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (1 g, 2,402 mmol, 1 eqv.) y (S)-2-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,57 g, 2,642 mmol, 1,1 eqv.) en dioxano (20 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (2,35 g, 7,206 mmol, 3,0 eqv.), Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (0,4 g, 0,480 mmol, 0,2 eqv.) y RuPhos (0,22 g, 0,480 mmol, 0,2 eqv.). Después de agitar durante 3 horas a 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con H_2O (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl (1 x 10 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 5, Gradiente 2) para obtener (S)-4-(2-etil-7-((8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)-2H-indazol-4-il)-2-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 37,73%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 552 $[M+H]^+$

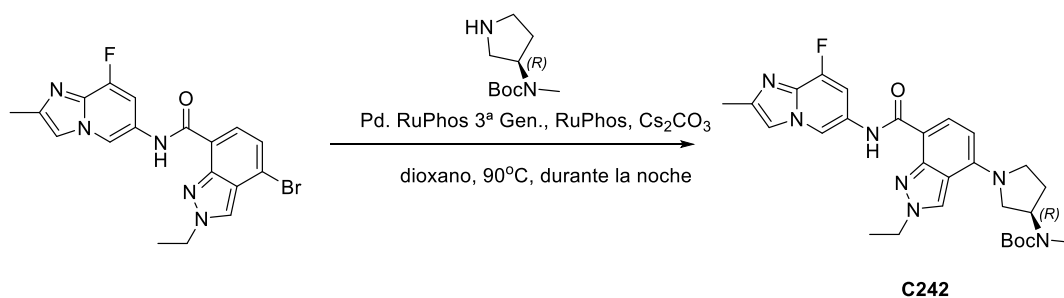
Síntesis del compuesto 430



Una solución de (S)-4-(2-etil-7-((8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)-2H-indazol-4-il)-2-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,091 mmol, 1 eqv.) y TFA (0,2 mL) en DCM (2 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó a pH 8 con amoníaco en metanol. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 5, Gradiente 3) para obtener (S)-2-etil-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4-(3-(hidroximetil)piperazin-1-il)-2H-indazol-7-carboxamida (compuesto 430, 11 mg, 25%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 452 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,11 (s, 1H), 9,21 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J = 3,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 12,3, 1,7$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,60 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,79 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,09-2,98 (m, 1H), 2,91 (q, $J = 10,3, 9,3$ Hz, 3H), 2,77-2,63 (m, 1H), 2,39-2,32 (m, 3H), 1,62 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 172: Síntesis del compuesto 469

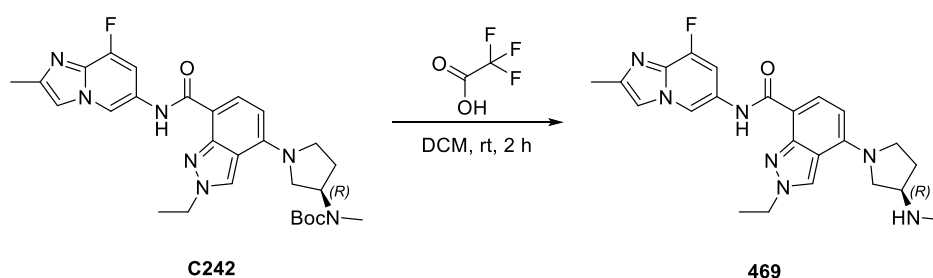
Síntesis del intermedio C242



A una solución agitada de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (180 mg, 0,43 mmol, 1 eqv.) y (R)-metil(pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (87 mg, 0,43 mmol, 1 eqv.) en dioxano (10 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (423 mg, 1,29 mmol, 3 eqv.), RuPhos (41 mg, 0,086 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (36 mg, 0,043 mmol, 0,1 eqv.) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de

nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 90°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. A la mezcla resultante se le añadió H₂O (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 30 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 5, Gradiente 2) para obtener (R)-(1-(2-etil-7-((8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)-2H-indazol-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo (C242, 160 mg, 69%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 536 [M+H]⁺

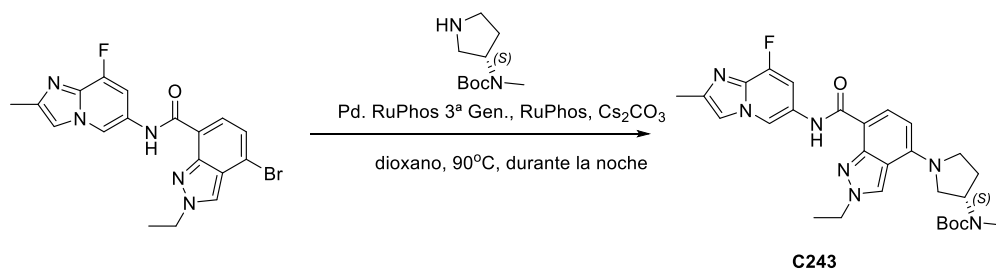
Síntesis del compuesto 469



Una solución de (R)-(1-(2-etil-7-((8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)-2H-indazol-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo (135 mg, 0,25 mmol, 1 eqv.) en ácido trifluoroacético (2 mL) y DCM (2 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se basificó a pH 8 con 7 M de NH₃ (g) en MeOH. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 12, Gradiente 3) para obtener (R)-2-etil-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)-2H-indazol-7-carboxamida (compuesto 469, 12 mg, 10%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 436 [M+H]⁺
NMR de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,05 (s, 1H), 9,19 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,97 – 7,85 (m, 2H), 7,26 (dd, *J* = 12,4, 1,6 Hz, 1H), 6,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,57 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,76 (dq, *J* = 13,7, 7,1, 6,3 Hz, 1H), 3,65 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 3,42 (dd, *J* = 10,2, 4,0 Hz, 2H), 2,35 (s, 6H), 2,14 (dd, *J* = 11,2, 4,5 Hz, 1H), 1,92 (dd, *J* = 11,8, 6,1 Hz, 1H), 1,61 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

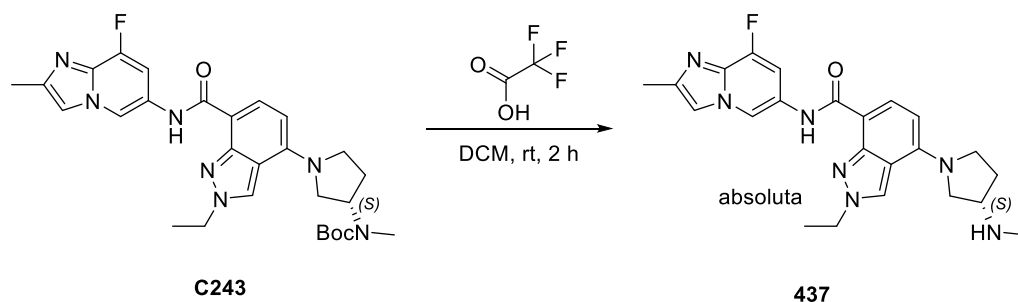
Ejemplo 173: Síntesis del compuesto 437

Síntesis del intermedio C243



A una solución agitada de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (180 mg, 0,43 mmol, 1 eqv.) y (S)-metil(pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (87 mg, 0,43 mmol, 1 eqv.) en dioxano (10 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (423 mg, 1,29 mmol, 3 eqv.), RuPhos (41 mg, 0,086 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (36 mg, 0,043 mmol, 0,1 eqv.) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. A la mezcla resultante se le añadió H₂O (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 30 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 5, Gradiente 2) para obtener (S)-(1-(2-etil-7-((8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)-2H-indazol-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo (C243, 160 mg, 69%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 536 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 437

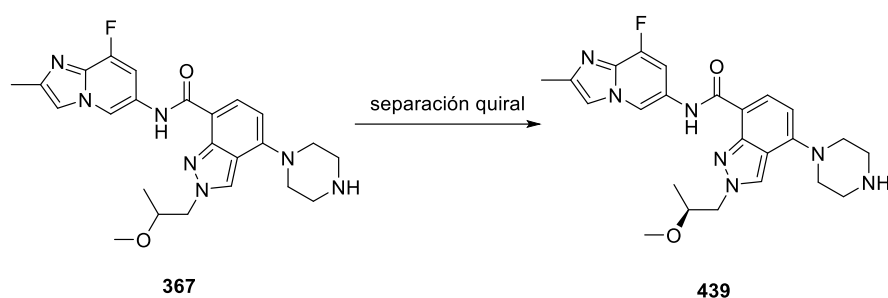


Una solución de (S)-(1-(2-etil-7-((8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)-2H-indazol-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo (135 mg, 0,25 mmol, 1 eqv.) en ácido trifluoroacético (2 mL) y DCM (2 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se basificó a pH 8 con 7 M de NH₃ (g) en MeOH. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 12, Gradiente 3) para obtener (S)-2-etil-N-(8-

fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)-2H-indazol-7-carboxamida (compuesto 437, 13 mg, 11%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 436 $[M+H]^+$
NMR de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,05 (s, 1H), 9,19 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,97 – 7,85 (m, 2H), 7,26 (dd, $J = 12,4, 1,6$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,57 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,76 (dq, $J = 13,7, 7,1, 6,3$ Hz, 1H), 3,65 (d, $J = 7,4$ Hz, 3H), 3,42 (dd, $J = 10,2, 4,0$ Hz, 2H), 2,35 (s, 6H), 2,14 (dd, $J = 11,2, 4,5$ Hz, 1H), 1,92 (dd, $J = 11,8, 6,1$ Hz, 1H), 1,61 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 174: Síntesis de los compuestos 438 y 439

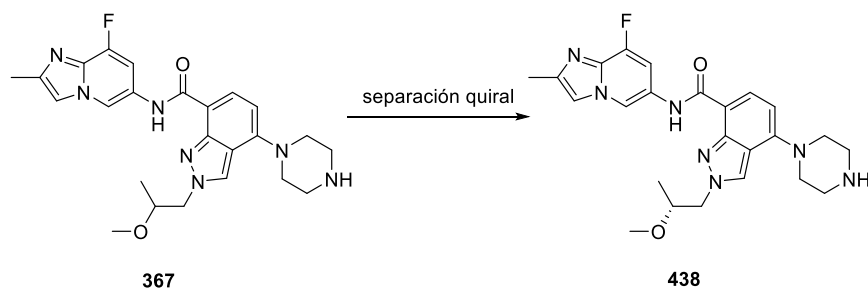
Síntesis del compuesto 439



El compuesto 367 se separó por HPLC quiral preparativa (Condición 6, Gradiente 1) para obtener (S)-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(2-metoxipropil)-4-(piperazin-1-il)-2H-indazol-7-carboxamida (compuesto 438, 1,7 mg) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 466 $[M+H]^+$

NMR de ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,10 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 11,8, 1,7$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,72-4,33 (m, 2H), 4,02 (qd, $J = 6,5, 3,7$ Hz, 1H), 3,46 (dd, $J = 6,3, 3,7$ Hz, 4H), 3,33 (p, $J = 1,6$ Hz, 3H), 3,08 (dd, $J = 6,1, 3,6$ Hz, 4H), 2,44 (s, 3H), 1,29 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

Síntesis del compuesto 438

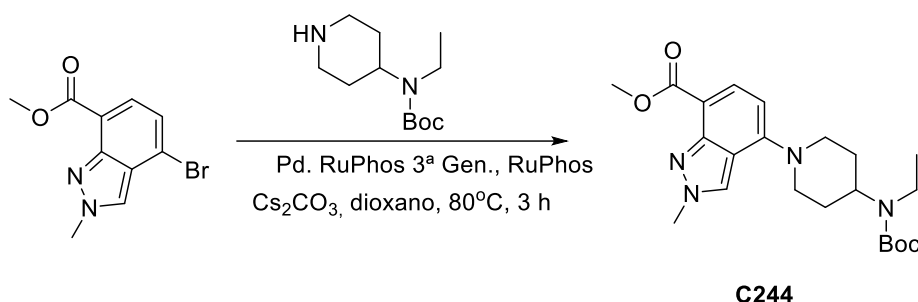


El compuesto 367 (17 mg) se separó por HPLC quiral preparativa (Condición 6, Gradiente 1) para obtener (R)-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(2-metoxipropil)-4-(piperazin-1-il)-2H-indazol-7-carboxamida (compuesto 438, 1,2 mg) como

un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 466 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,10 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 11,8, 1,7 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,72-4,33 (m, 2H), 4,02 (qd, J = 6,5, 3,7 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 6,3, 3,7 Hz, 4H), 3,33 (p, J = 1,6 Hz, 3H), 3,08 (dd, J = 6,1, 3,6 Hz, 4H), 2,44 (s, 3H), 1,29 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

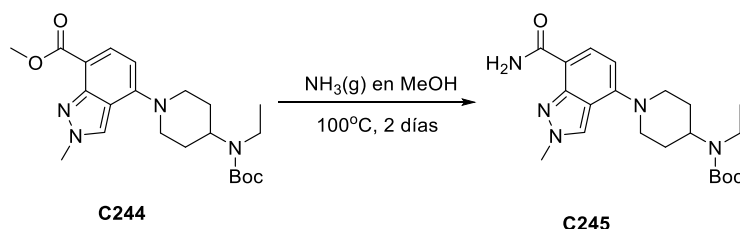
Ejemplo 175: Síntesis del compuesto 443

Síntesis del intermedio C244



A una solución de 4-bromo-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (300,0 mg, 1,115 mmol, 1,0 eqv.) y N-etil-N-(piperidin-4-il) carbamato de terc-butilo (305,4 mg, 1,338 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (10 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (910,9 mg, 2,788 mmol, 2,5 eqv.) y Ruphos (104,0 mg, 0,223 mmol, 0,2 eqv.), Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (93,2 mg, 0,112 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 3 h a 80°C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 / MeOH (20:1) para obtener 4-{4-[(terc-butoxicarbonilo) (etil)amino] piperidin-1-il}-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (C244, 320 mg, 63%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 417 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C245

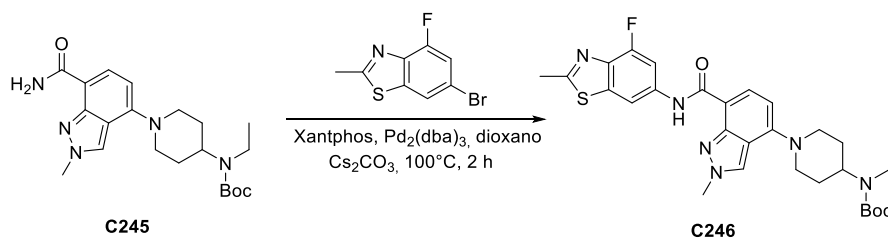


A una solución de 4-{4-[(terc-butoxicarbonilo) (etil)amino] piperidin-1-il}-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (300,0 mg, 0,720 mmol, 1,0 eqv.) se añadió $NH_3(g)$ en MeOH (50 mL) en un depósito a presión. La mezcla resultante se agitó durante 2 días a 100

°C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (30:1) para obtener N-[1-(7-carbamoil-2-metilindazol-4-il) piperidin-4-il]-N-etilcarbamato de terc-butilo (C245, 280 mg, 87%) como un sólido.

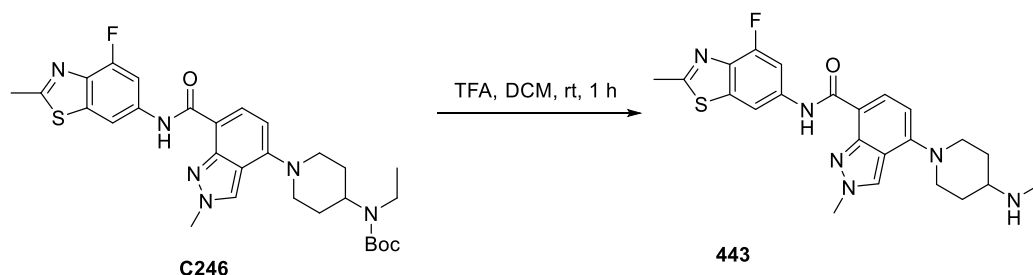
LCMS (ES, *m/z*): 402 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C246



A una solución de N-[1-(7-carbamoil-2-metilindazol-4-il) piperidin-4-il]-N-etilcarbamato de terc-butilo (130,0 mg, 0,324 mmol, 1,0 eqv.) y 6-bromo-4-fluoro-2-metil-1,3-benzotiazol (95,6 mg, 0,389 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (4 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (264,5 mg, 0,810 mmol, 2,5 eqv.) y Xantphos (37,4 mg, 0,065 mmol, 0,2 eqv.), Pd₂(dba)₃ (29,6 mg, 0,032 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 2 horas a 100°C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (30:1) para obtener N-etil-N-(1-{7-[(4-fluoro-2-metil-1,3-benzotiazol-6-il) carbamoil]-2-metilindazol-4-il} piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (C246, 100,0 mg, 54%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 567 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 443

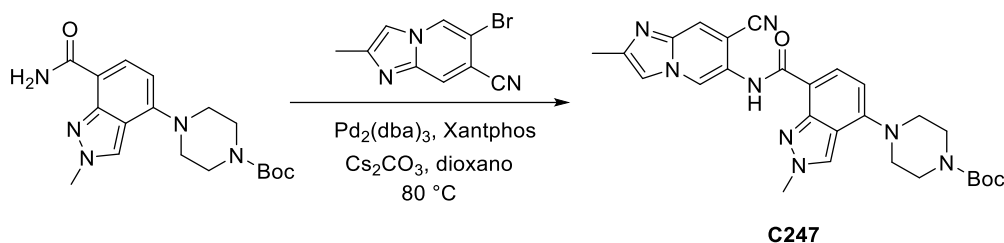


A una solución agitada de N-etil-N-(1-{7-[(4-fluoro-2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)carbamoil]-2-metilindazol-4-il}piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (110,0 mg, 0,194 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (2 mL) se añadió TFA (0,5 mL) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se supervisó por LCMS. El producto crudo se purificó por HPLC

preparativa (Condición 13, Gradiente 1) para obtener 4-[4-(etilamino) piperidin-1-il]-N-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-2-metilindazol-7-carboxamida (Compuesto 443, 27 mg, 29%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 467 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,43 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 12,9, 1,9$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,31 (s, 3H), 3,91 (d, $J = 12,9$ Hz, 2H), 3,07 (t, $J = 11,4$ Hz, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,73-2,72 (m, 1H), 2,63 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,97 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H), 1,46 (q, $J = 11,0$ Hz, 2H), 1,05 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

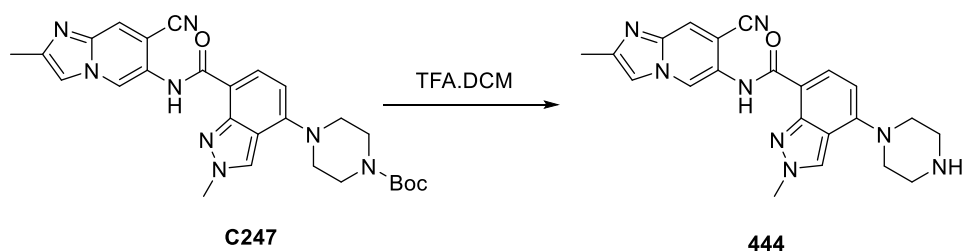
Ejemplo 176: Síntesis del compuesto 444

Síntesis del intermedio C247



A una solución de 4-(7-carbamoyl-2-metilindazol-4-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,835 mmol, 1 eqv.) y 6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-7-carbonitrilo (197,04 mg, 0,835 mmol, 1 eqv.) en dioxano (5 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (815,84 mg, 2,505 mmol, 3 eqv.), $Pd_2(dba)_3$ (76,43 mg, 0,084 mmol, 0,1 eqv.) y XantPhos (48,30 mg, 0,084 mmol, 0,1 eqv.). Después de agitar durante 2 horas a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE:EA (1:1-1:10) para obtener 4-[7-(7-ciano-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C247, 400 mg, 93%) como un sólido. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,47 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,06 - 7,96 (m, 2H), 6,52 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,26 (s, 3H), 3,57 (d, $J = 5,7$ Hz, 5H), 3,48 (d, $J = 5,7$ Hz, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

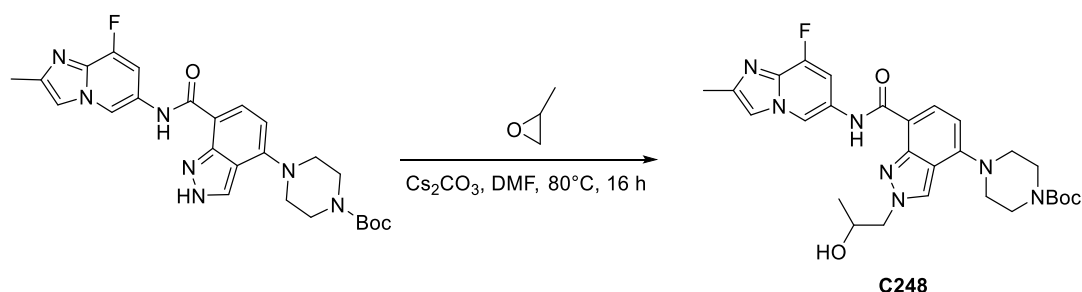
Síntesis del compuesto 444



Una solución de 4-[7-({7-ciano-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,155 mmol, 1 eqv.) en DCM (4 mL) se añadió TFA (1 mL) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 5, gradiente 4) para obtener la N-{7-ciano-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metil-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (compuesto 444, 4 mg, 6%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 515 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 11,48 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,08 – 7,97 (m, 2H), 6,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,39 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,91 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,40 (s, 3H).

Ejemplo 177: Síntesis del compuesto 445

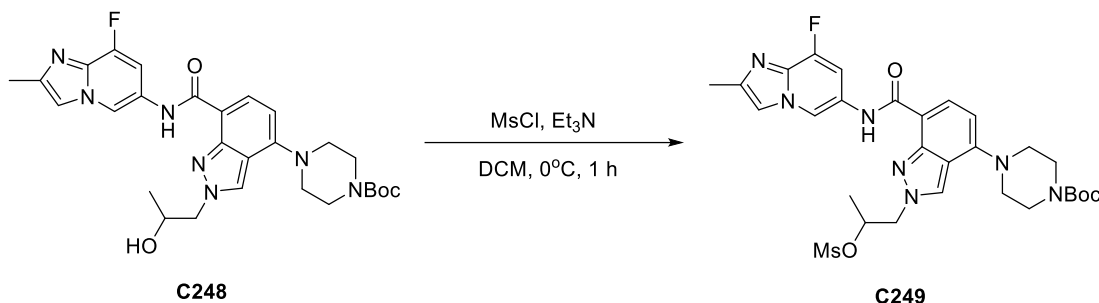
Síntesis del intermedio C248



A una mezcla agitada de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2H-indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (300,0 mg, 0,608 mmol, 1,0 eqv.) y Cs₂CO₃ (396,1 mg, 1,216 mmol, 2,0 eqv.) en DMF (6 mL) se añadió óxido de propileno (52,9 mg, 0,912 mmol, 1,5 eqv.) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 80 °C. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:9) para obtener 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-

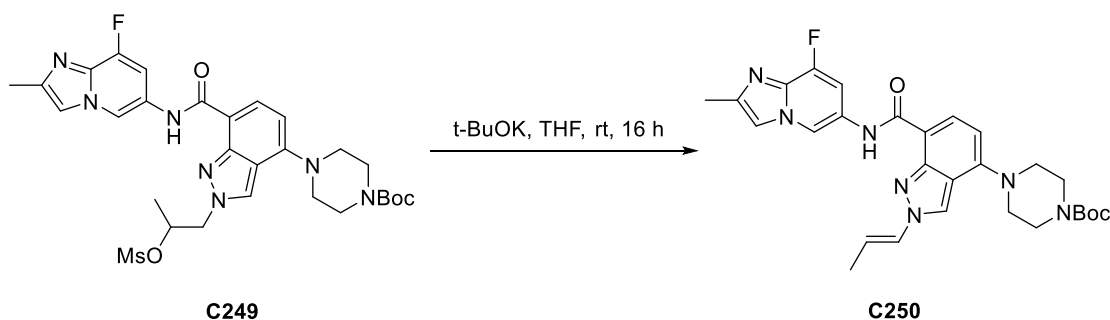
a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(2-hidroxipropil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C248, 200 mg, 59%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 552 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C249



A una mezcla agitada de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(2-hidroxipropil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (210,0 mg, 0,381 mmol, 1,0 eqv.) y Et₃N (77,0 mg, 0,762 mmol, 2,0 eqv.) en DCM (4 mL) se añadió MsCl (52,3 mg, 0,457 mmol, 1,2 eqv.) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C. La mezcla resultante se lavó con 1 x 4 mL de agua. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se concentró al vacío para obtener 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-[2-(metanosulfoniloxi)propil]indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C249, 200 mg, 83%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 630 [M+H]⁺

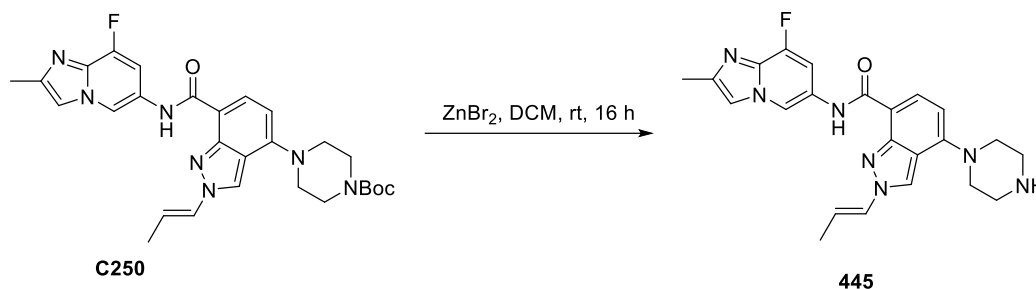
Síntesis del intermedio C250



A una mezcla agitada de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-[2-(metanosulfoniloxi)propil]indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (210,0 mg, 0,333 mmol, 1,0 eqv.) en THF (2 mL) se añadió t-BuOK (74,8 mg, 0,666 mmol, 2,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (4 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 4 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 4 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión

reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:9) para obtener 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-[(1E)-prop-1-en-1-il]indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C250, 130 mg, 73%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 534 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 445

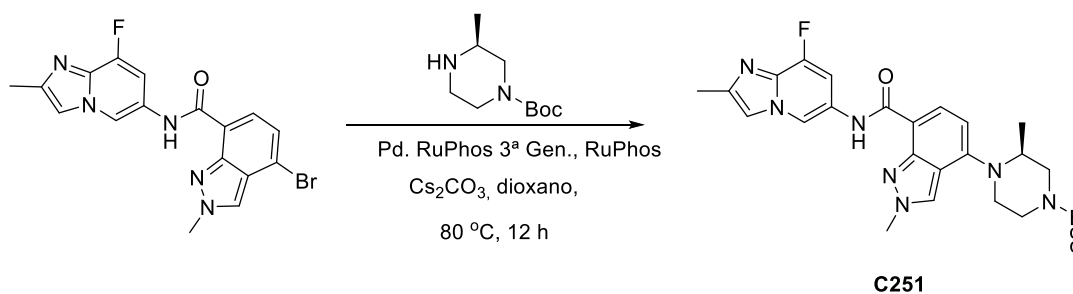


A una mezcla agitada de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-[(1E)-prop-1-en-1-il]indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (80,0 mg, 0,150 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (2 mL) se añadió ZnBr₂ (337,6 mg, 1,500 mmol, 10,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 9) para obtener N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-(piperazin-1-il)-2-[(1E)-prop-1-en-1-il]indazol-7-carboxamida (Compuesto 445, 18 mg, 27%) como un sólido.

LCMS (ES, m/z): 434 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,91 (s, 1H), 9,25-9,15 (m, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 14,1, 1,9 Hz, 1H), 7,38-7,29 (m, 1H), 6,78 (dq, *J* = 14,0, 6,9 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,37 (t, *J* = 5,1 Hz, 4H), 2,92 (t, *J* = 5,0 Hz, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,96 (dd, *J* = 7,0, 1,8 Hz, 3H).

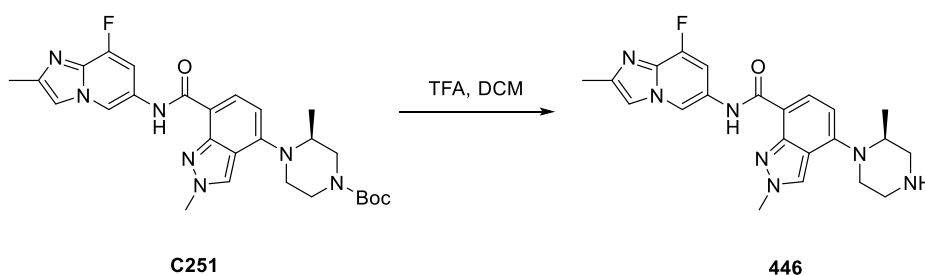
Ejemplo 178: síntesis del compuesto 446 y 447

Síntesis del intermedio C251



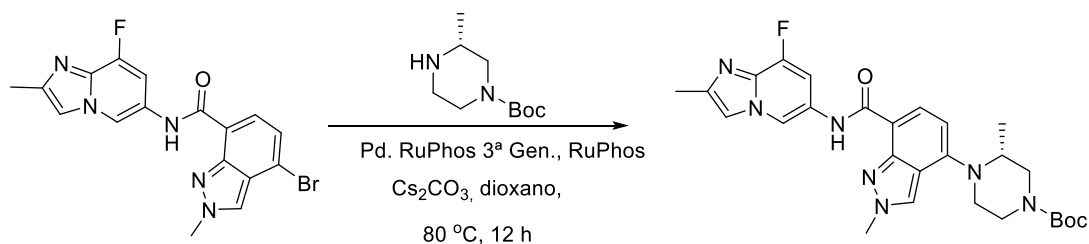
A una mezcla agitada de 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (100 mg, 0,249 mmol, 1 eqv.) y (3S)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (59,75 mg, 0,299 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (2 mL) se añadió Cs₂CO₃ (243,01 mg, 0,747 mmol, 3 eqv.), RuPhos (23,20 mg, 0,050 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (20,79 mg, 0,025 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 horas a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (10:1) para obtener el (3S)-4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C251, 70 mg, 53%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 522 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 446



A una solución agitada de (3S)-4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,134 mmol, 1 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió TFA (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 5) para obtener la N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metil-4-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]indazol-7-carboxamida (compuesto 446) 14,9 mg, 26%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 422 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,11 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 1H), 6,57 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,34 (s, 3H), 4,28 (dd, *J* = 6,8, 3,4 Hz, 1H), 3,49 - 3,37 (m, 2H), 3,25 (dd, *J* = 12,8, 3,9 Hz, 1H), 3,16 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 3,03 - 2,90 (m, 2H), 2,45 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 1,20 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

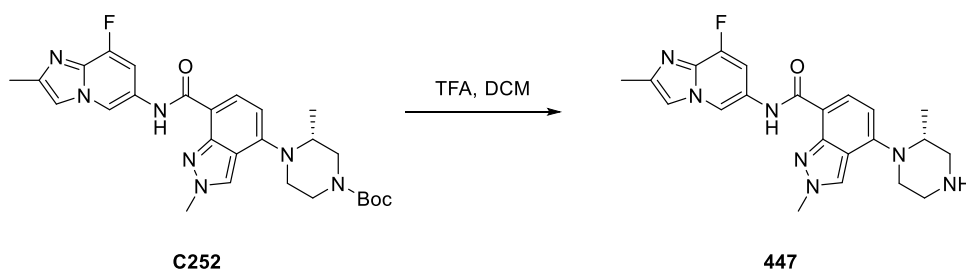
Síntesis del intermedio C252



C252

A una mezcla agitada de 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (100 mg, 0,249 mmol, 1 eqv.) y (3R)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (59,75 mg, 0,299 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (2 mL) se añadió Cs_2CO_3 (243,01 mg, 0,747 mmol, 3 eqv.), RuPhos (23,20 mg, 0,050 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (20,79 mg, 0,025 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 horas a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 / MeOH (10:1) para obtener el (3R)-4-[7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil]-2-metilindazol-4-il]-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C252, 80 mg, 61%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 522 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntesis del compuesto 447



C252

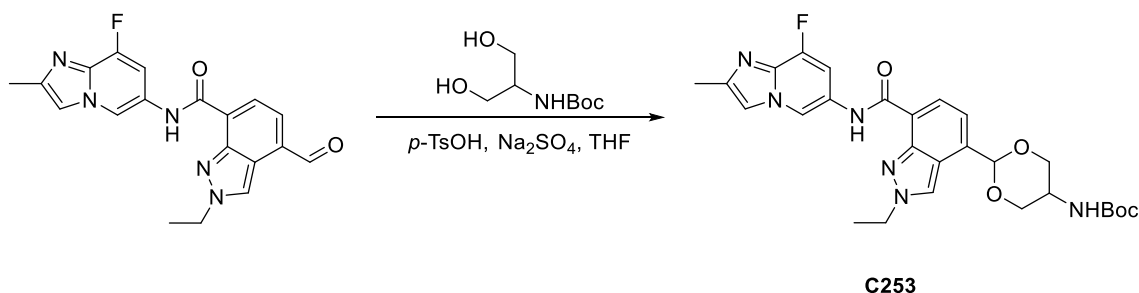
447

A una solución agitada de (3R)-4-[7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil]-2-metilindazol-4-il]-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,153 mmol, 1 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió TFA (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 5) para obtener la N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metil-4-[(2R)-2-metilpiperazin-1-il]indazol-7-carboxamida (compuesto 447, 21,6 mg, 33%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 422 $[\text{M}+\text{H}]^+$

NMR de ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,12 - 9,05 (m, 1H), 8,52 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,09 (dd, $J = 8,2, 3,1$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,30 - 7,21 (m, 1H), 6,55 (dd, $J = 8,1, 3,8$ Hz, 1H), 4,33 (d, $J = 2,1$ Hz, 3H), 4,26 (s, 1H), 3,43 (q, $J = 14,7, 13,4$ Hz, 2H), 3,28 - 3,19 (m, 1H), 3,15 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 3,03 - 2,89 (m, 2H), 2,46 - 2,41 (m, 3H), 1,19 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

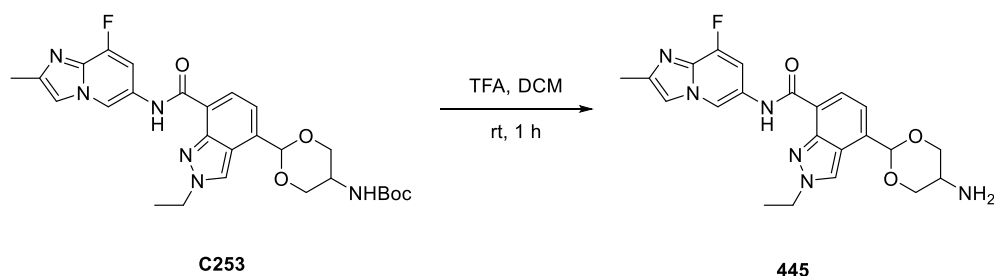
Ejemplo 179: síntesis del compuesto 455

Síntesis del intermedio C253



A una solución agitada de 2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-formilindazol-7-carboxamida (70 mg, 0,192 mmol, 1 eqv.) y N-(1,3-dihidroxiopropano-2-il)carbamato de terc-butilo (73 mg, 0,384 mmol, 2,0 eqv.) en DCM (3,5 mL) y THF (0,3 mL) se añadieron *p*-TsOH (50 mg, 0,288 mmol, 1,5 eqv.) y Na₂SO₄ (41 mg, 0,288 mmol, 1,5 eqv.) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con H₂O (5 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 5 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 1) para obtener N-{2-[2-etil-7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-(tert-butoxycarbonyl)indazol-1-yl]-1,3-dioxan-5-il}carbamato de terc-butilo (C253, 30 mg, 29%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 539 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 455

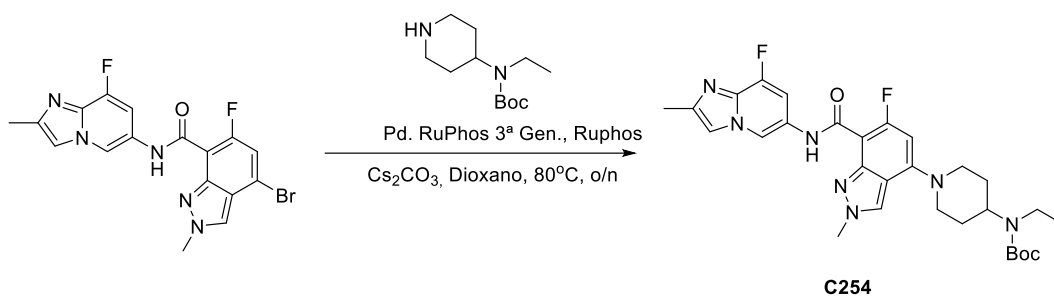


Una solución de N-{2-[2-etil-7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-(tert-butoxycarbonyl)indazol-1-yl]-1,3-dioxan-5-il}carbamato de terc-butilo (30 mg, 0,056 mmol, 1

eqv.) y TFA (0,2 mL) en DCM (2 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se basificó a pH 8 con NH₃ en MeOH. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 2) para obtener 4-(5-amino-1,3-dioxan-2-il)-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (compuesto 445, 10 mg, 40%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 439 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,22 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 9,25 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,08 (dd, *J* = 7,3, 4,0 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,41-7,28 (m, 2H), 5,87 (s, 1H), 4,76-4,62 (m, 2H), 4,18 (t, *J* = 9,7 Hz, 2H), 3,93 (d, *J* = 11,1 Hz, 2H), 3,51 (t, *J* = 10,6 Hz, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,69-1,58 (m, 3H).

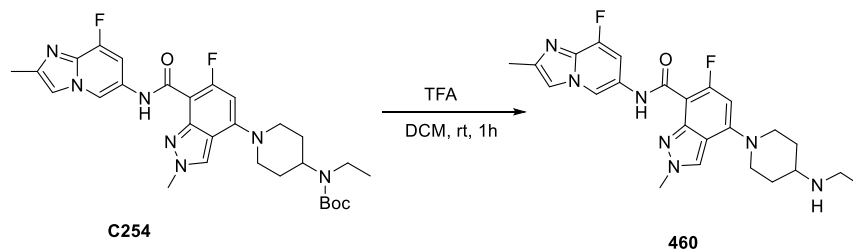
Ejemplo 180: Síntesis del compuesto 460

Síntesis del intermedio C254



A una mezcla agitada de 4-bromo-6-fluoro-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (100 mg, 0,238 mmol, 1 eqv.) y N-etil-N-(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (54,34 mg, 0,238 mmol, 1 eqv.), Cs₂CO₃ (227,19 mg, 0,696 mmol, 3 eqv.) en 1,4-dioxano (2 mL) se añadió Ruphos (11,10 mg, 0,024 mmol, 0,1 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (19,90 mg, 0,024 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (20:1) para obtener N-etil-N-{1-[6-fluoro-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperidin-4-il}carbamato de terc-butilo (C254, 80 mg, 59%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 568 [M+H]⁺

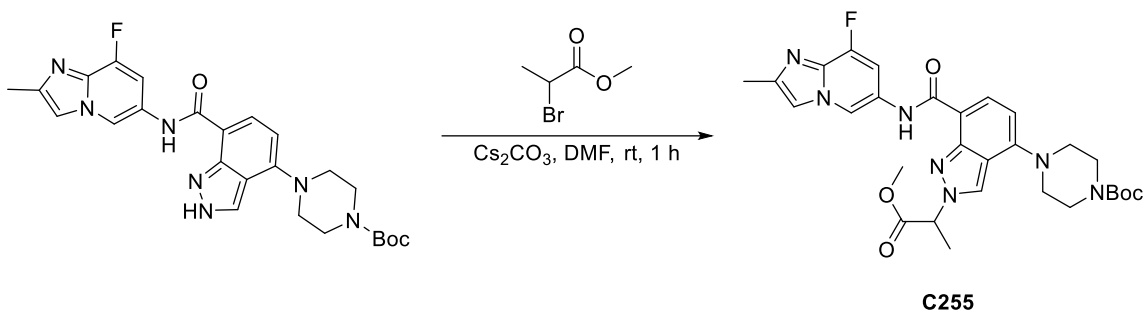
Síntesis del compuesto 460



A una solución agitada de N-etil-N-{1-[6-fluoro-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperidin-4-il}carbamato de terc-butilo (70 mg, 0,123 mmol, 1 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió TFA (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 15, Gradiente 2) para obtener 4-[4-(etilamino)piperidin-1-il]-6-fluoro-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida; bis(ácido trifluoroacético) (compuesto 460, 22,9 mg, 26%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 468 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,41 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,82 (t, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 4,30 (s, 3H), 4,17 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 3,50 - 3,39 (m, 1H), 3,24 - 3,11 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,28 (d, $J = 12,2$ Hz, 2H), 1,84 (tt, $J = 12,6, 6,4$ Hz, 2H), 1,42 - 1,28 (m, 3H).

Ejemplo 181: Síntesis del compuesto 440

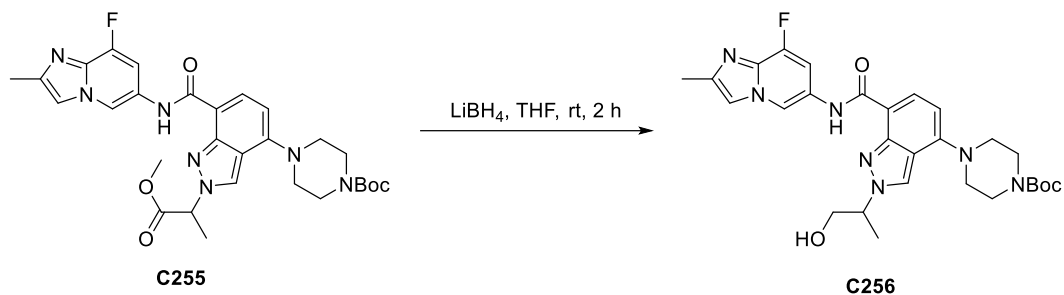
Síntesis del intermedio C255



A una mezcla agitada de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2H-indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (800,0 mg, 1,621 mmol, 1,0 eqv.) y 2-bromopropanoato de metilo (406,0 mg, 2,431 mmol, 1,5 eqv.) en DMF (20 mL) se añadió Cs_2CO_3 (1056,2 mg, 3,242 mmol, 2,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (60 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante

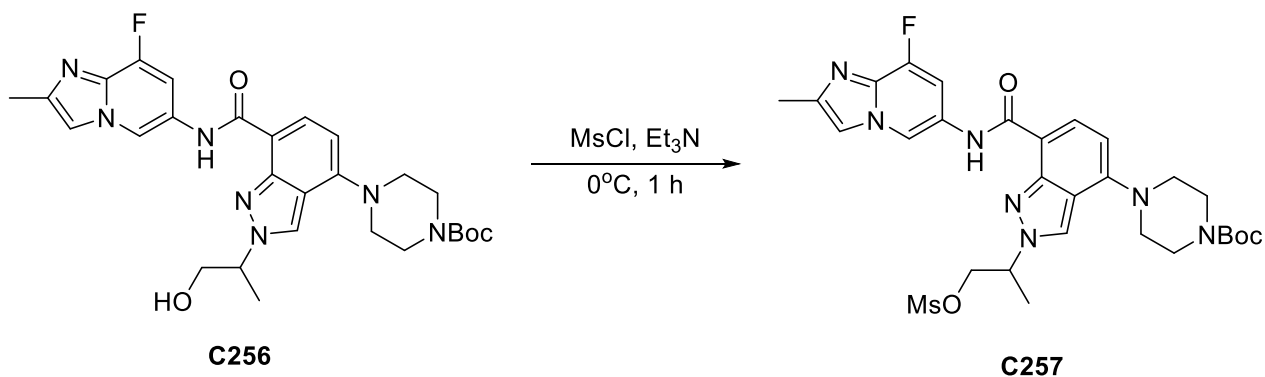
cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EA para obtener 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(1-metoxi-1-oxopropan-2-il)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C255, 520 mg, 55%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 580 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C256



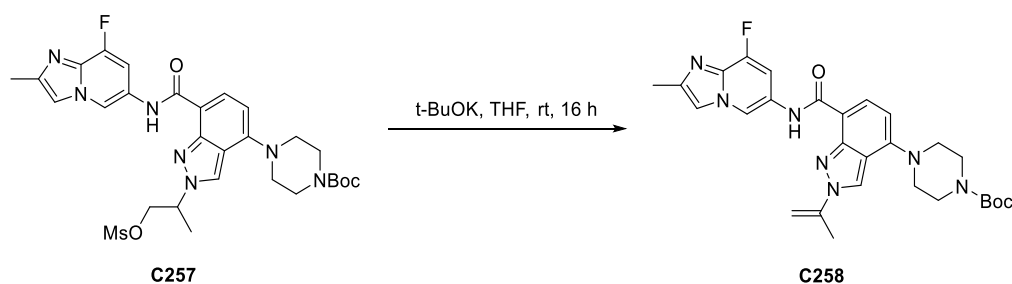
A una mezcla agitada de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(1-metoxi-1-oxopropan-2-il)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (520,0 mg, 0,897 mmol, 1,0 eqv.) en THF (10 mL) se añadió LiBH_4 (58,6 mg, 2,691 mmol, 3,0 eqv.) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se neutralizó con agua/hielo a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 30 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:9) para obtener 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(1-hidroxipropano-2-il)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C256, 420 mg, 84%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 552 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C257



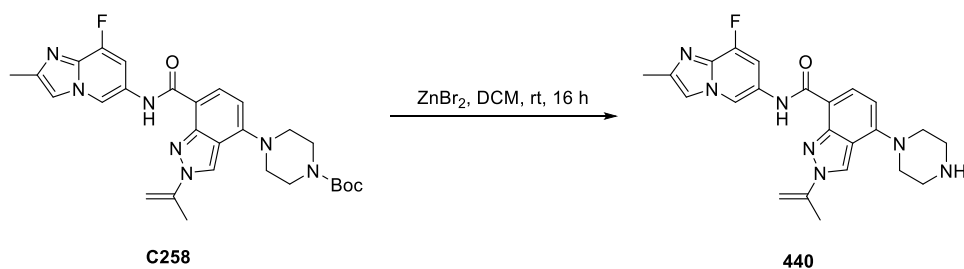
A una mezcla agitada de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-(1-hidroxipropano-2-il)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (420,0 mg, 0,761 mmol, 1,0 eqv.) y Et₃N (231,1 mg, 2,283 mmol, 3,0 eqv.) en DCM (8 mL) se añadió MsCl (104,6 mg, 0,913 mmol, 1,2 eqv.) gota a gota a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se neutralizó con agua/hielo a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (2x10mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 20mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:9) para obtener 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-[1-(metanosulfonilo)propan-2-il]indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C257, 450 mg, 93%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 630 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C258



A una mezcla agitada de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-[1-(metanosulfonilo)propan-2-il]indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (450,0 mg, 0,715 mmol, 1,0 eqv.) en THF (9 mL) se añadió terc-butoxipotasio (160,4 mg, 1,430 mmol, 2,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1x40 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:9) para obtener 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-(prop-1-en-2-il)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C258, 210 mg, 55%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 534 [M+H]⁺

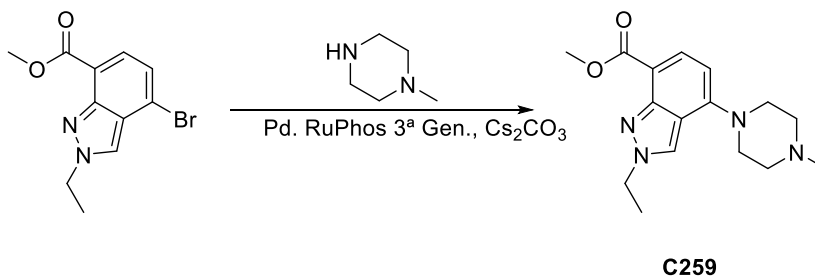
Síntesis del compuesto 440



A una mezcla agitada de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(prop-1-en-2-il)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,187 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (2 mL) se añadió ZnBr₂ (422,1 mg, 1,870 mmol, 10,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, gradiente 9) para obtener la N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-(piperazin-1-il)-2-(prop-1-en-2-il)indazol-7-carboxamida (compuesto 440, 6 mg, 7%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 434 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,93 (s, 1H), 9,20 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,97-7,83 (m, 1H), 7,20 (dd, *J* = 122, 1,7 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 3,39 (t, *J* = 5,0 Hz, 4H), 2,93 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

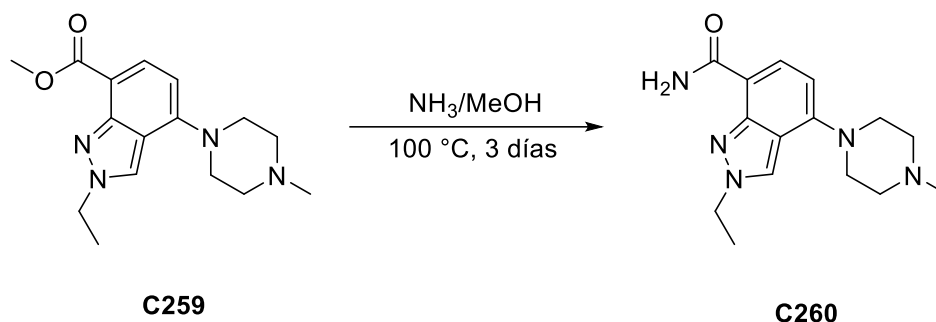
Ejemplo 182: Síntesis del compuesto 450

Síntesis del intermedio C259



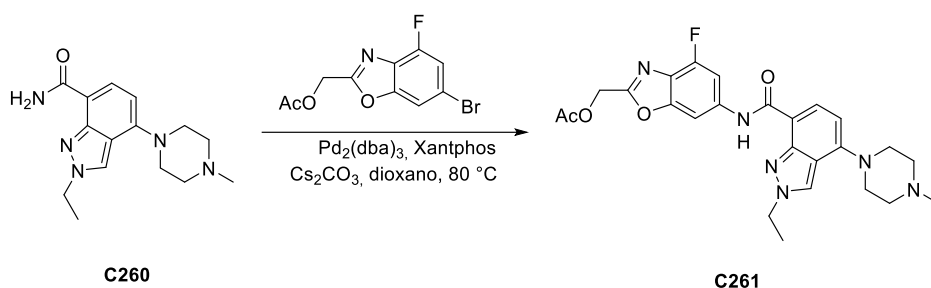
A una solución de 4-bromo-2-etilindazol-7-carboxilato de metilo (1 g, 3,532 mmol, 1 eqv.) y 1-metilpiperazina (0,42 g, 4,238 mmol, 12 eqv.) en dioxano (20 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (3,45 g, 10,596 mmol, 3,0 eqv.), RuPhos (0,16 g, 0,353 mmol, 0,1 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (0,3 g, 0,353 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 1 hora a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 1) para obtener el 2-etil-4-(4-metilpiperazin-1-il)indazol-7-carboxilato de metilo (C259, 1 g, 93%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 303 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C260



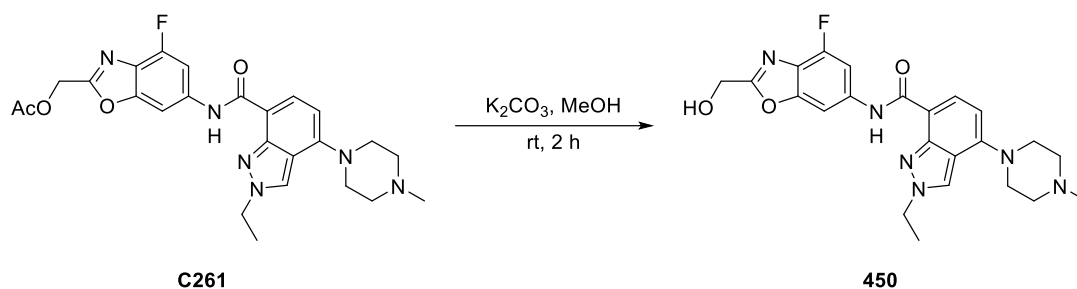
Una solución de 2-etil-4-(4-metilpiperazin-1-il)indazol-7-carboxilato de metilo (200 mg, 0,661 mmol, 1 eqv.) en 7 N NH₃(g) en MeOH (40 mL) se agitó durante 3 días a 100 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto crudo se utilizó en el siguiente paso directamente sin más purificación. **LCMS** (ES, *m/z*): 288 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C261



A una solución de 2-etil-4-(4-metilpiperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (200 mg, 0,696 mmol, 1 eqv.) y (6-bromo-4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)acetato de metilo (240 mg, 0,833 mmol, 1,20 eqv.) en dioxano (6 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (680 mg, 2,088 mmol, 3,0 eqv.), XantPhos (81 mg, 0,139 mmol, 0,2 eqv.) y Pd₂(dba)₃ (64 mg, 0,070 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 2 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 1) para obtener acetato de {6-[2-etil-4-(4-metilpiperazin-1-il)indazol-7-amido]-4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il}metilo (C261, 100 mg, 29%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 495 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 450

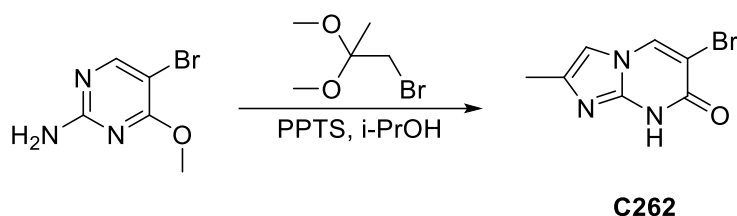


Una solución de acetato de {6-[2-etil-4-(4-metilpiperazin-1-il)indazol-7-amido]-4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il}metilo (100 mg, 0,202 mmol, 1 eqv.) y K_2CO_3 (167 mg, 1,212 mmol, 6,0 eqv.) en metanol (3 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 5) para obtener 2-etil-N-[4-fluoro-2-(hidroximetil)-1,3-benzoxazol-6-il]-

4-(4-metilpiperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (Compuesto 450, 24,8 mg, 27%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 453 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,53 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 12,1, 1,7$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,61 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,45 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 2,55 (d, $J = 4,9$ Hz, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,63 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

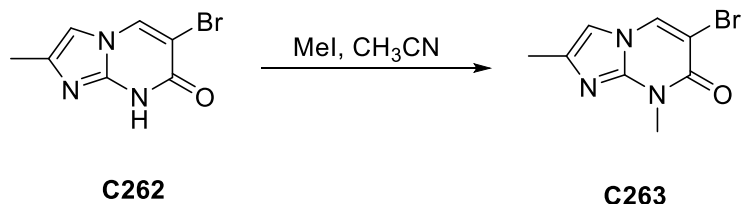
Ejemplo 183: Síntesis del compuesto 451

Síntesis del intermedio C262



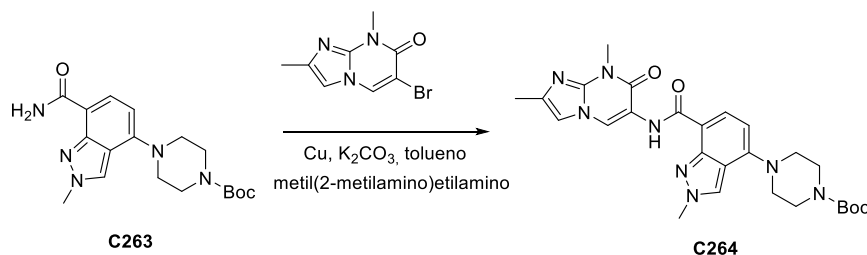
Una solución de 5-bromo-4-metoxipirimidina-2-amina (20 g, 98,026 mmol, 1 eqv.) en isopropanol (480 mL) se trató con 1-bromo-2,2-dimetoxipropano (26,91 g, 147,039 mmol, 1,5 eqv.) y PPTS (2,46 g, 9,803 mmol, 0,1 eqv.) durante 48 horas a 80 °C. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con isopropanol (50 mL). Se obtuvo 6-bromo-2-metil-8H-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ona (17,5 g, 69,32%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 228 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C263



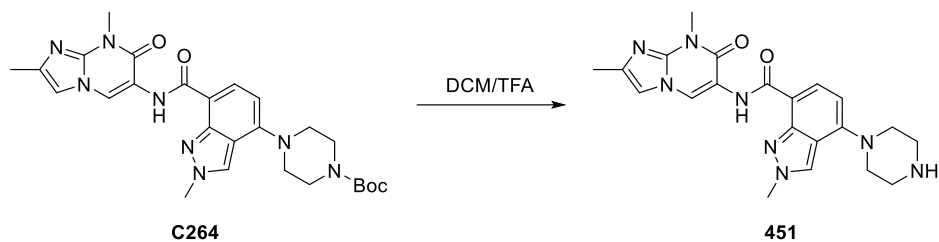
Una solución de 6-bromo-2-metil-8H-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ona (2 g, 8,770 mmol, 1 eqv.) en MeCN (40 mL) se trató con K_2CO_3 (3,64 g, 26,310 mmol, 3 eqv.), CH_3I (1,87 g, 13,155 mmol, 1,5 eqv.) durante 8 horas a 50 °C. La mezcla resultante se diluyó con MeOH (100 mL). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con DCM:MeOH (20/1) para obtener 6-bromo-2,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-ona (C263, 800 mg, 37%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 242 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,67 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 10,7, 1,4 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 3,37 (d, J = 14,2 Hz, 13H), 2,29 - 2,21 (m, 3H), 2,10 (d, J = 1,3 Hz, 1H)

Síntesis del intermedio C264



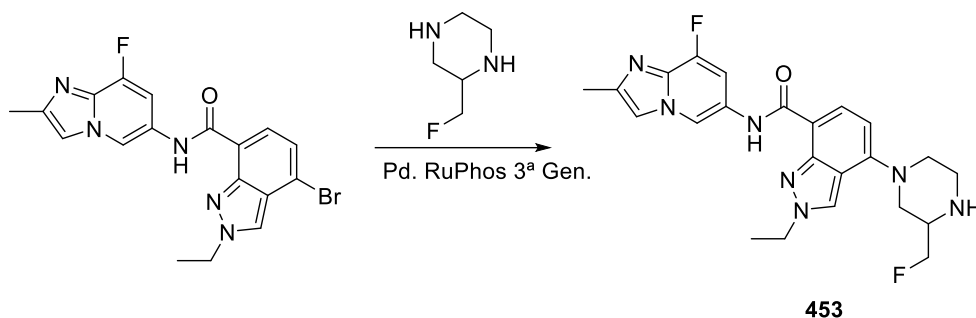
Una solución de 4-(7-carbamoyl-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (445 mg, 1,239 mmol, 1 eqv.) en tolueno (10 mL) tratada con 6-bromo-2,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-ona (300 mg, 1,239 mmol, 1,00 eqv.), metil[2-(metilamino)etil]amina (218 mg, 2,478 mmol, 2 eqv.), Cu (78 mg, 1,239 mmol, 1 eqv.), K_2CO_3 (342 mg, 2,478 mmol, 2 eqv.) durante 8 horas a 100°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con MeOH (100 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH/DCM (1/10) para obtener 4-[7-(2,8-dimetil-7-oxoimidazo[1,2-a]pirimidin-6-il}carbamoyl)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 15%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 521 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto 451



Una solución de 4-[7-({2,8-dimetil-7-oxoimidazo[1,2-a]pirimidin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,192 mmol, 1 eqv.) en DCM (20 mL) se trató con TFA (2 mL) durante 1 hora a 20 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 2, Gradiente 1) para obtener la N-{2,8-dimetil-7-oxoimidazo[1,2-a]pirimidin-6-il}-2-metil-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (compuesto 451, 10 mg, 12%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 421 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,47 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,35 (s, 15H), 2,92 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 2,26 (d, $J = 1,3$ Hz, 3H)

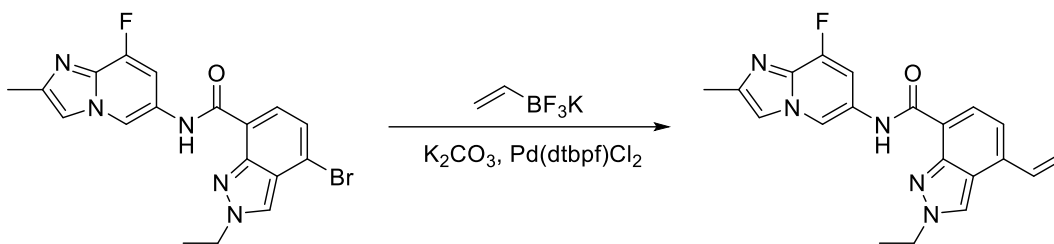
Ejemplo 184: Síntesis del compuesto 453



A una solución de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (200 mg, 0,480 mmol, 1 eqv.) y 2-(fluorometil)piperazina (125 mg, 1,056 mmol, 2,2 eqv.) en dioxano (5 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (469,64 mg, 1,440 mmol, 3,0 eqv.), RuPhos (45 mg, 0,096 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (41 mg, 0,048 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 3 horas a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 6, Gradiente 1) para obtener 2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-[3-(fluorometil)piperazin-1-il]indazol-7-carboxamida (compuesto 453, 54 mg, 24%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 454 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz) 9,15 (d, $J = 13,9$ Hz, 2H), 8,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,13 (d, $J = 85$ Hz, 1H), 5,01-4,99 (m, 4H), 4,31 (d, $J = 12,7$ Hz, 3H), 4,03-3,87(m, 4H), 2,75 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H), 1,92 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 185: Síntesis del compuesto 454

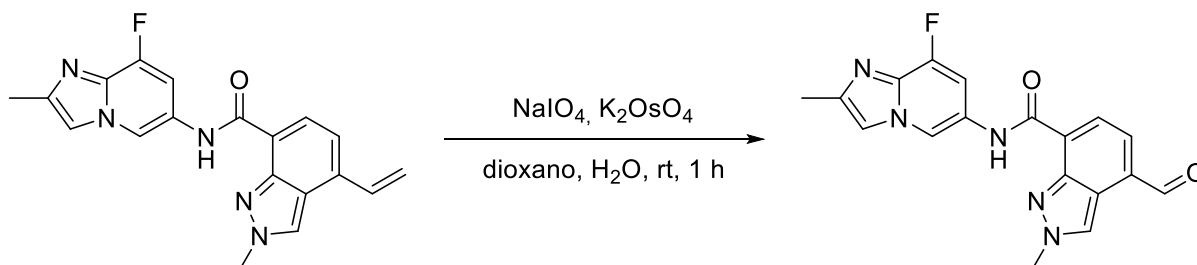
Síntesis del intermedio C265



C265

A una solución de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (500 mg, 1,201 mmol, 1 eqv.) y etiltrifluoroboranuido de potasio (193 mg, 1,441 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (8 mL) y H_2O (2 mL) se añadieron K_2CO_3 (498 mg, 3,603 mmol, 3,0 eqv.) y $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (78 mg, 0,120 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 1 hora a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 5, Gradiente 2) para obtener la 4-etenil-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (C265, 400 mg, 91%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntesis del intermedio C266



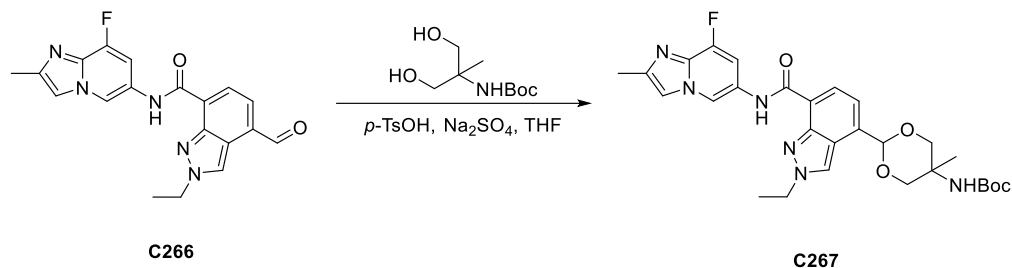
C265

C266

A una solución de 4-etenil-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (200 mg, 0,550 mmol, 1 eqv.) y NaIO_4 (235,4 mg, 1,100 mmol, 2,0 eqv.) en dioxano (6 mL) y H_2O (2 mL) se añadió $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (20,3 mg, 0,055 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE:EA (4:1) para obtener 2-etil-N-

{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-formilindazol-7-carboxamida (C266, 40 mg, 19%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 366 $[M+H]^+$

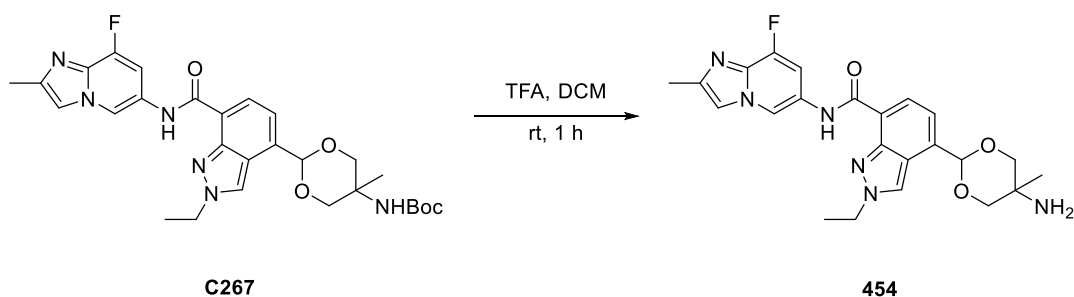
Síntesis del intermedio C267



A una solución agitada de 2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-formilindazol-7-carboxamida (40 mg, 0,109 mmol, 1 eqv.) y N-(1,3-dihidroxi-2-metilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo (80 mg, 0,390 mmol, 3,56 eqv.) en DCM (2 mL) y THF (0,2 mL) se añadieron *p-TsOH* (56 mg, 0,325 mmol, 2,97 eqv.) y Na_2SO_4 (80 mg, 0,563 mmol, 5,14 eqv.) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con H_2O (5 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 5 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se utilizó en el siguiente paso directamente sin más purificación.

LCMS (ES, m/z): 553 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto 454

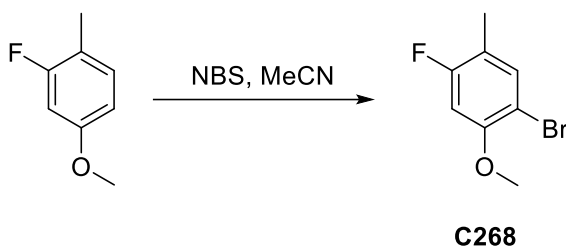


Una solución de N-{2-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]-5-metil-1,3-dioxan-5-il}carbamato de terc-butilo (20 mg, 0,036 mmol, 1 eqv.) y TFA (0,2 mL) en DCM (3 mL) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se basificó a pH 8 con NH_3 en MeOH. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 6, Gradiente 1) para obtener 4-(5-amino-5-metil-1,3-dioxan-2-il)-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (compuesto 454, 5 mg, 30%) como un

sólido. **LCMS** (ES, m/z): 453 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, metanol- d_4) δ 9,14 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 3,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 7,4, 0,8$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 11,7, 1,7$ Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,68 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,00 (d, $J = 11,0$ Hz, 2H), 3,90 (d, $J = 10,9$ Hz, 2H), 2,44 (d, $J = 0,9$ Hz, 3H), 1,73 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,05 (s, 3H).

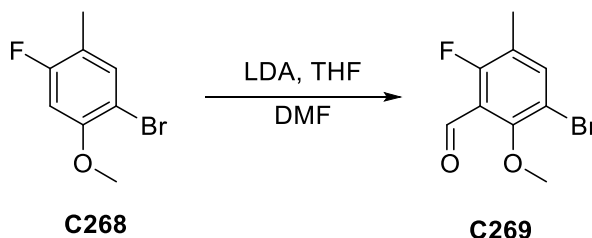
Ejemplo 186: Síntesis de los compuestos 456 y 484

Síntesis del intermedio C268



Una solución de 2-fluoro-4-metoxi-1-metilbenceno (10 g, 71,349 mmol, 1 eqv.) y NBS (13,3 g, 74,916 mmol, 1,05 eqv.) en MeCN (200 mL) se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con agua (200 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (5:1) para obtener 1-bromo-4-fluoro-2-metoxi-5-metilbenceno (C268, 12 g, 76%) como un sólido. **NMR de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,50 (dd, $J = 8,3, 0,8$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,15 (dd, $J = 2,0, 0,7$ Hz, 3H).

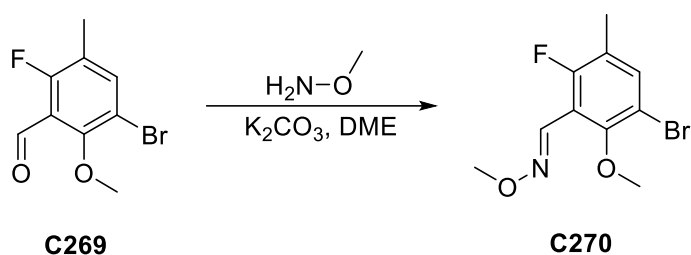
Síntesis del intermedio C269



A una mezcla agitada de 1-bromo-4-fluoro-2-metoxi-5-metilbenceno (12 g, 54,781 mmol, 1 eqv.) en THF (240 mL) se añadió LDA (en THF 2M) (36 mL, 71,1 mmol, 1,3 eqv.) gota a gota a $-78^\circ C$ bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a $-78^\circ C$ bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadió a la mezcla DMF (20,02 g,

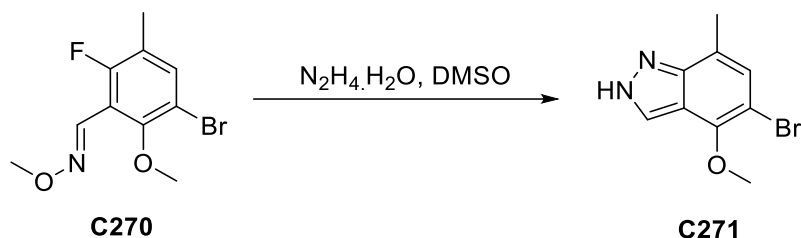
273,905 mmol, 5 eqv.) gota a gota a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se neutralizó con NH₄Cl sat. (ac.) (100 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (5:1) para obtener 3-bromo-6-fluoro-2-metoxi-5-metilbenzaldehído (C269, 9 g, 66%) como un aceite. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,21 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,95 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,23 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 4H).

Síntesis del intermedio C270



Una mezcla de 3-bromo-6-fluoro-2-metoxi-5-metilbenzaldehído (8 g, 32,380 mmol, 1 eqv.), O-metilhidroxilamina (1,68 g, 35,618 mmol, 1,1 eqv.) y K₂CO₃ (6,71 g, 48,570 mmol, 1,5 eqv.) en DME (80 mL) se agitó durante 4 h a 60 °C. La reacción se neutralizó con agua (100 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener (E)-[(3-bromo-6-fluoro-2-metoxi-5-metilfenil)metilideno](metoxi)amina (C270, 7 g, 78%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 276 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C271

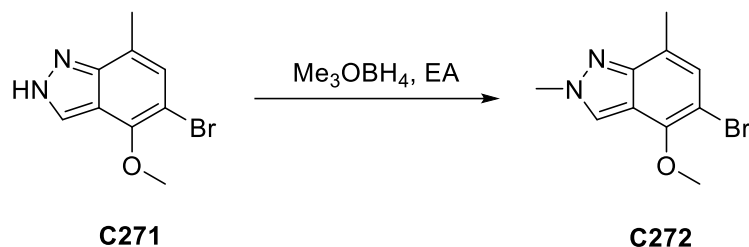


Una mezcla de 3-bromo-6-fluoro-2-metoxi-5-metilbenzaldehído O-metilo (6 g, 21,82 mmol, 1 eqv.) en DMSO (70 mL) y N₂H₄.H₂O (70 mL) se agitó durante 4 h a 140 °C. La reacción se neutralizó con agua (100 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con

Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (1:1) para obtener 5-bromo-4-metoxi-7-metil-2H-indazol (C271, 1,0 g, 19%) como un sólido.

LCMS (ES, m/z): 241 [M+H]⁺

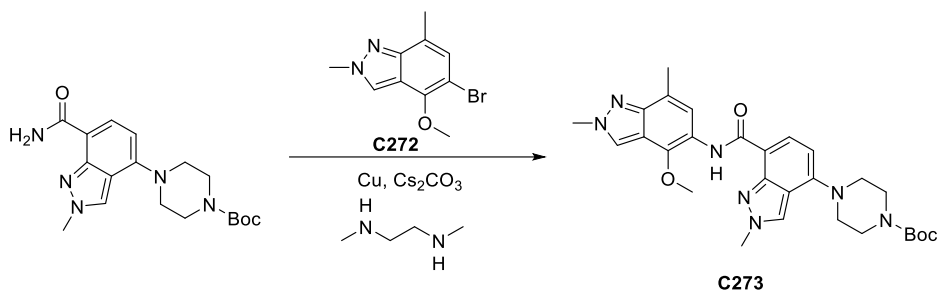
Síntesis del intermedio C272



Una mezcla de 5-bromo-4-metoxi-7-metil-2H-indazol (300 mg, 1,244 mmol, 1 eqv.) y tetrafluoroborano; trimetiloxidanio (920,3 mg, 6,220 mmol, 5 eqv.) en EA (3 mL) se agitó durante 2 h a 25 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA para obtener 5-bromo-4-metoxi-2,7-dimetilindazol (C272, 270 mg, 85%) como un sólido.

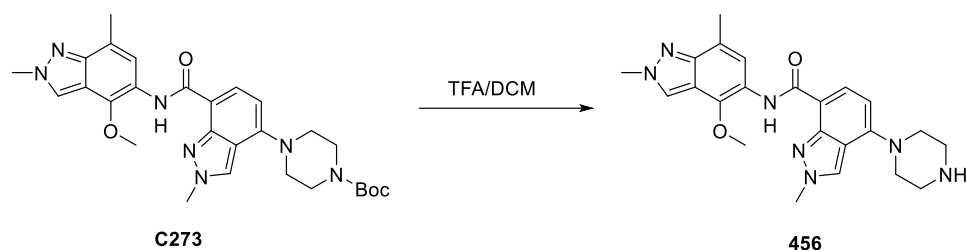
LCMS (ES, m/z): 255 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C273



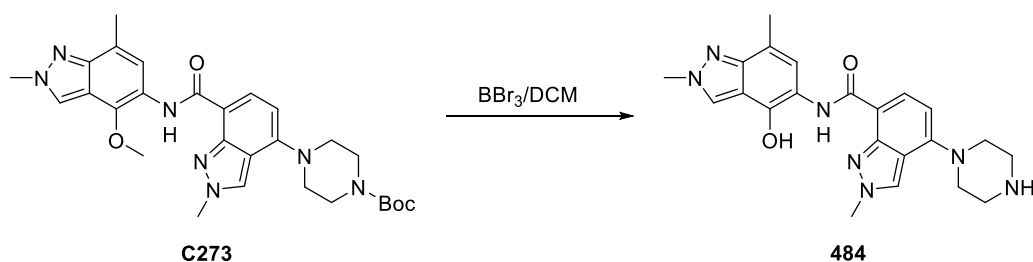
Una mezcla de 4-(7-carbamoyl-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,556 mmol, 1 eqv.) y 5-bromo-4-metoxi-2,7-dimetilindazol (170,4 mg, 0,667 mmol, 1,2 eqv.), metil[2-(metilamino)etil]amina (24,5 mg, 0,278 mmol, 0,5 eqv.), Cu (17,7 mg, 0,278 mmol, 0,5 eqv.), K₂CO₃ (230,7 mg, 1,668 mmol, 3 eqv.) en xileno (2 mL) se agitó durante 16 h a 120 °C bajo atmósfera de N₂. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH para obtener 4-{7-[(4-metoxi-2,7-dimetilindazol-5-il)carbamoyl]-2-metilindazol-4-il}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C273, 70 mg, 23%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 533 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 456



Una mezcla de 4-{7-[(4-metoxi-2,7-dimetilindazol-5-il)carbamoil]-2-metilindazol-4-il}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,131 mmol, 1 eqv.) y TFA (0,2 mL, 2,693 mmol, 20,53 eqv.) en DCM (1 mL) se agitó durante 1 hora a 25 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 10, Gradiente 1) para obtener la N-(4-hidroxi-2,7-dimetilindazol-5-il)-2-metil-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (compuesto 456, 5 mg) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 434[M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,30 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,28 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,27 (s, 3H), 4,15 (d, J = 15,7 Hz, 6H), 3,30 (s, 1H), 2,92 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 2,47 (d, J = 1,1 Hz, 3H).

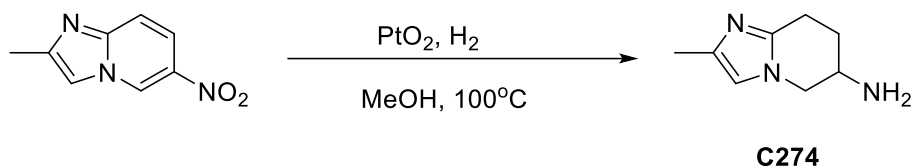
Síntesis del compuesto 484



Una mezcla de 4-{7-[(4-metoxi-2,7-dimetilindazol-5-il)carbamoil]-2-metilindazol-4-il}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (45 mg, 0,084 mmol, 1 eqv.) y BBr₃ (0,5 mL, 5,289 mmol, 62,72 eqv.) en DCM (0,5 mL) se agitó durante 16 h a 25°C bajo atmósfera de N₂. El producto se precipitó mediante la adición de MeOH. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con MeOH. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 10, Gradiente 1) para obtener la N-(4-hidroxi-2,7-dimetilindazol-5-il)-2-metil-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (compuesto 484, 11 mg, 31%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 420[M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,10 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,91 (d, J = 9,3 Hz, 3H), 8,32 (s, 1H), 8,05 (d, J = 80 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,29 (s, 3H), 4,16 (s, 3H), 3,36 (s, 4H), 2,43 (d, J = 1,0 Hz, 3H).

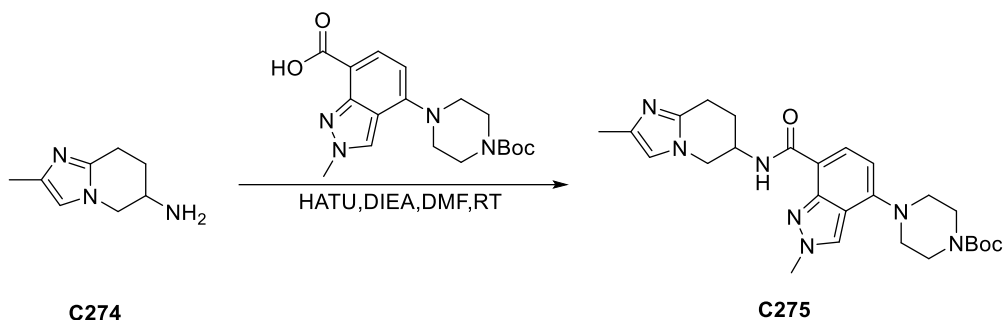
Ejemplo 187: Síntesis del compuesto 457

Síntesis del intermedio C274



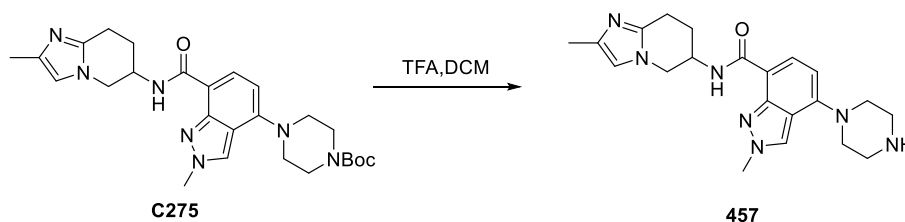
Una solución de 2-metil-6-nitroimidazo[1,2-a]piridina (150 mg, 0,847 mmol, 1 eqv.) en MeOH (20 mL) se trató con PtO₂ (75 mg, 0,330 mmol, 0,39 eqv.) durante 8 h a 80 °C bajo una atmósfera de hidrógeno de 20 atm. La mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto 2-metil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]piridina-6-amina (C274, 146 mg, 66%) se utilizó en el siguiente paso directamente sin más purificación. **LCMS** (ES, m/z): 152[M+H]⁺

1. Síntesis del intermedio c275



Una solución de ácido 4-[4-(terc-butoxicarbonilo)piperazin-1-il]-2-metilindazol-7-carboxílico (100 mg, 0,277 mmol, 1,00 eqv.) en DMF (3 mL) se trató con 2-metil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]piridin-6-amina (100 mg, 0,661 mmol, 2,38 eqv.), HATU (126 mg, 0,332 mmol, 1,2 eqv.), DIEA (107 mg, 0,831 mmol, 3 eqv.) durante 8 horas a 20 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 1, Gradiente 1) para obtener 4-[2-metil-7-({2-metil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C275, 60 mg, 43%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 494 [M+H]⁺

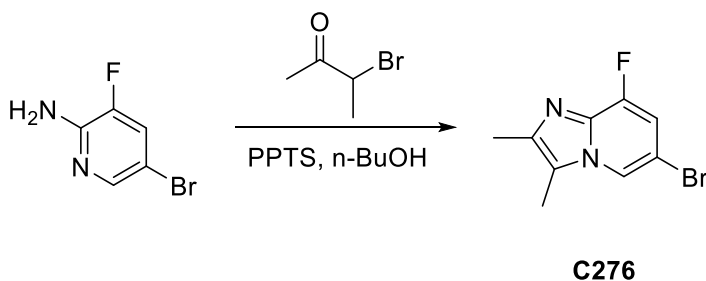
Síntesis del compuesto 457



Una solución de 4-[2-metil-7-({2-metil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,101 mmol, 1 eqv.) en DCM (10 mL) se trató con TFA (1 mL) durante 1 hora a 0 °C. La mezcla resultante se diluyó con agua y se concentró a presión reducida para obtener la 2-metil-N-{2-metil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (compuesto 457, 30 mg, 75%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 394 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14,17 (s, 1H), 9,19 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 8,93 (s, 2H), 8,82 (s, 2H), 7,92 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 13 Hz, 2H), 6,55 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,41 (dd, J = 12,9, 4,4 Hz, 2H), 4,15 (s, 8H), 3,30 - 3,06 (m, 6H), 2,30 - 2,13 (m, 10H)

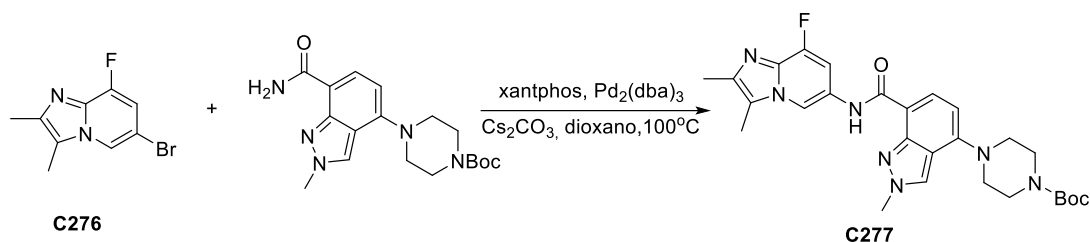
Ejemplo 188: Síntesis del compuesto 458

Síntesis del intermedio C276



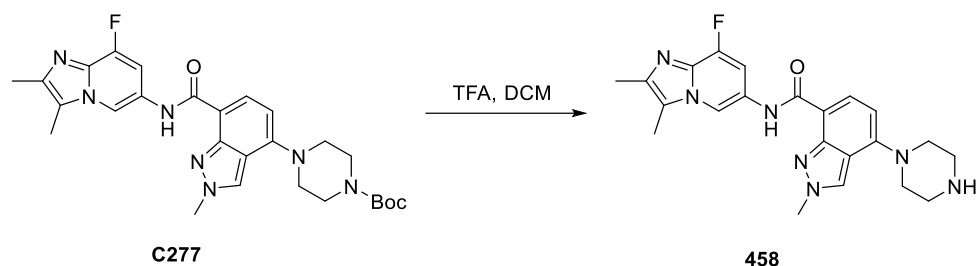
A una solución agitada de 5-bromo-3-fluoropiridina-2-amina (2 g, 10,471 mmol, 1 eqv.) y 3-bromo-2-butanona (1,58 g, 10,471 mmol, 1 eqv.) en n-BuOH (1 mL) se añadió *p*-toluenosulfonato de piridinio (263,14 mg, 1,047 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 72 horas a 120 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por flash inverso (Condición 7, Gradiente 1) para obtener 6-bromo-8-fluoro-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina (C276, 300 mg, 11%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 243 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C277



A una solución de 4-(7-carbamoyl-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,556 mmol, 1 eqv.) y 6-bromo-8-fluoro-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina (162,31 mg, 0,667 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (10 mL) se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (50,95 mg, 0,056 mmol, 0,1 eqv.), XantPhos (32,20 mg, 0,056 mmol, 0,1 eqv.) y Cs_2CO_3 (543,89 mg, 1,668 mmol, 3 eqv.). Luego de agitar durante 3 horas a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con DCM:MeOH (10:1) para obtener 4-[7-(8-fluoro-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoyl]-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C277, 200 mg, 68%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 522 $[\text{M}+\text{H}]^+$

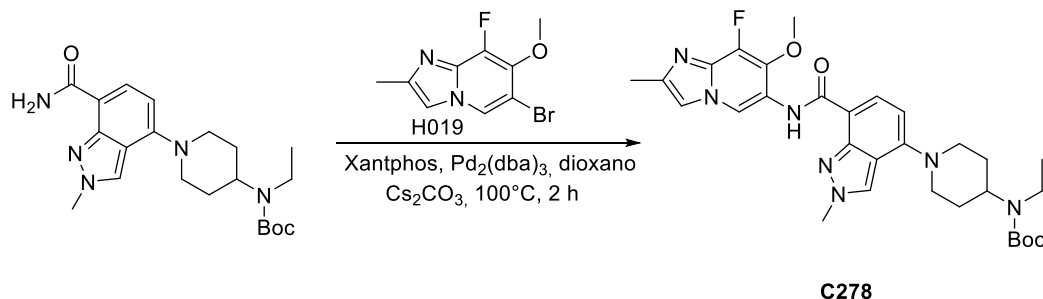
Síntesis del compuesto 458



Una solución de 4-[7-(8-fluoro-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoyl]-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 0,211 mmol, 1 eqv.) en DCM (4 mL) se añadió TFA (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 7, Gradiente 2) para obtener la N-{8-fluoro-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metil-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (compuesto 458, 13 mg, 14%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 422 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, metanol- d_4) δ 11,12 (s, 1H), 8,91 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 12,4, 1,7$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,36 (d, $J = 5,9$ Hz, 4H), 2,92 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

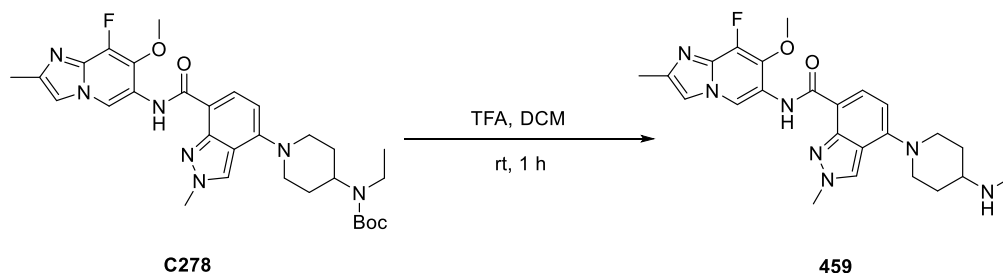
Ejemplo 189: Síntesis del compuesto 459

Síntesis del intermedio C278



A una solución de N-[1-(7-carbamoyl-2-metilindazol-4-il) piperidin-4-il]-N-etilcarbamato de terc-butilo (150,0 mg, 0,374 mmol, 1,0 eqv.) y 6-bromo-8-fluoro-7-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a] piridina (116,1 mg, 0,449 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (4 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (305,2 mg, 0,935 mmol, 2,5 eqv.) y Xantphos (43,2 mg, 0,075 mmol, 0,2 eqv.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (34,2 mg, 0,037 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 2 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 / MeOH (20:1) para obtener N-etil-N-{1-[7-({8-fluoro-7-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a] piridin-6-il} carbamoyl)-2-metilindazol-4-il] piperidin-4-il} carbamato de terc-butilo (C278, 130 mg, 48%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 580 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntesis del compuesto intermedio 459

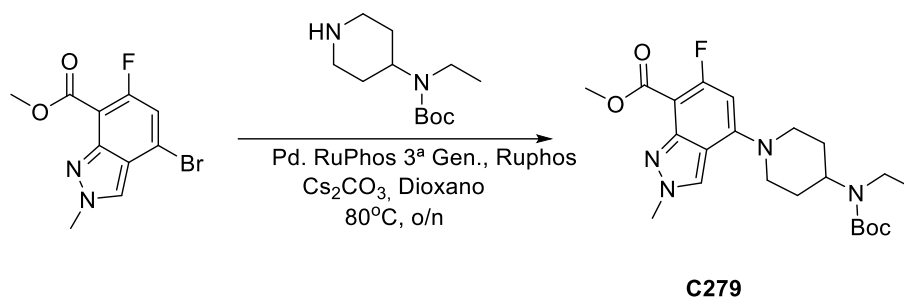


En un vial de 40 mL se añadió N-etil-N-{1-[7-({8-fluoro-7-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoyl)-2-metilindazol-4-il]piperidin-4-il} carbamato de terc-butilo (90,0 mg, 0,155 mmol, 1,0 eqv.), DCM (2 mL) y TFA (0,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 13, Gradiente 1) para obtener 4-[4-(etilamino)piperidin-1-il]-N-{8-fluoro-7-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (Compuesto 459, 8,0 mg,

11%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 480 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, Cloroformo- d) δ 11,48 (s, 1H), 9,47 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,30 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,32 (s, 3H), 4,27 (d, $J = 2,3$ Hz, 3H), 3,90 (d, $J = 12,7$ Hz, 2H), 3,03 (t, $J = 11,8$ Hz, 2H), 2,84 (q, $J = 7,0$ Hz, 3H), 2,61-2,35 (m, 3H), 2,15 (d, $J = 12,5$ Hz, 2H), 1,76-1,68 (m, 2H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

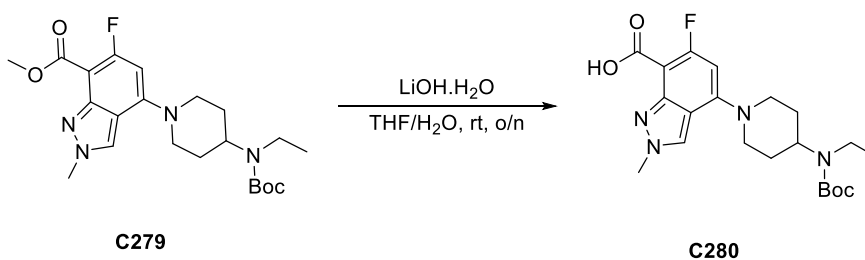
Ejemplo 190: Síntesis del compuesto 460

Síntesis del intermedio C279



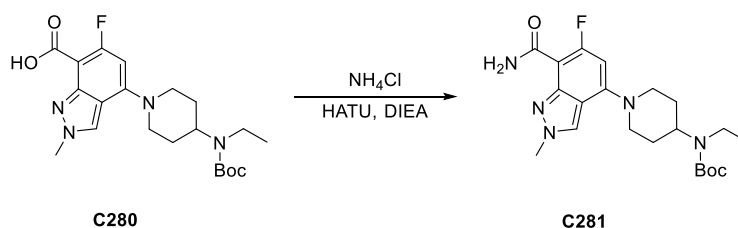
A una mezcla agitada de 4-bromo-6-fluoro-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (110 mg, 0,383 mmol, 1 eqv.) y N-etil-N-(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (87,49 mg, 0,383 mmol, 1 eqv.), Cs_2CO_3 (374,52 mg, 1,149 mmol, 3 eqv.) en 1,4-dioxano (2 mL) se añadió RuPhos (35,76 mg, 0,077 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (32,05 mg, 0,038 mmol, 0,10 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (1:2) para obtener 4-{4-[(terc-butoxicarbonil)(etil)amino]piperidin-1-il}-6-fluoro-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (C279, 145 mg, 87%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 435 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio 280



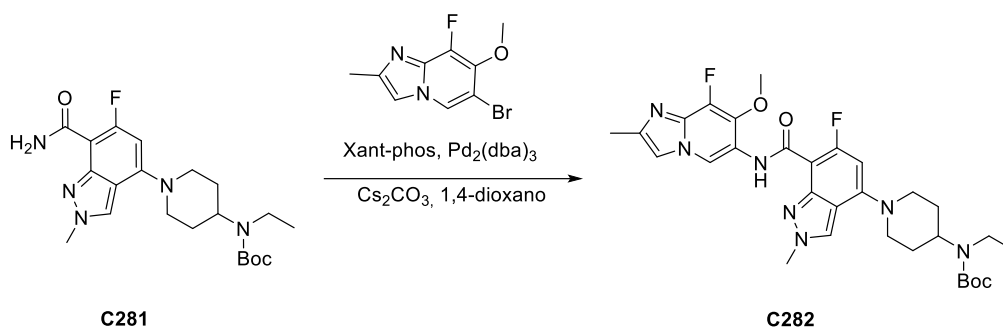
A una solución agitada de 4-{4-[(terc-butoxicarbonil)(etil)amino]piperidin-1-il}-6-fluoro-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (145 mg, 0,334 mmol, 1 eqv.) en THF (1,2 mL) y H₂O (0,4 mL) se añadió hidrato de litio (42,01 mg, 1,002 mmol, 3 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. La mezcla resultante se diluyó con agua. La mezcla se acidificó a pH 4 con ácido cítrico. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el ácido 4-{4-[(terc-butoxicarbonilo)(etil)amino]piperidin-1-il}-6-fluoro-2-metilindazol-7-carboxílico (C280, 130 mg, 92%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 421 [M-H]⁻

Síntesis del intermedio C281



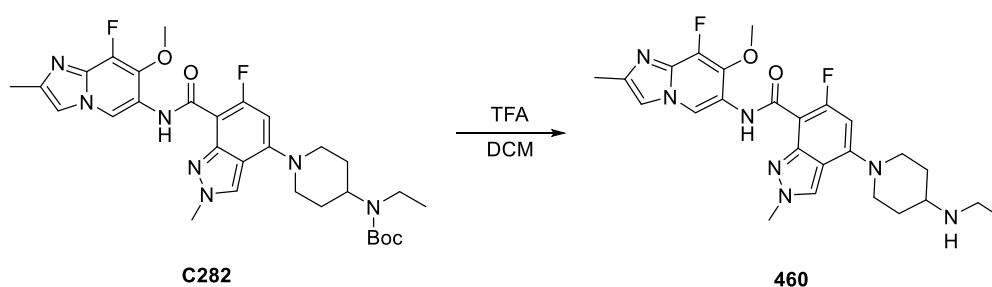
A una mezcla agitada de ácido 4-{4-[(terc-butoxicarbonilo)(etil)amino]piperidin-1-il}-6-fluoro-2-metilindazol-7-carboxílico (130 mg, 0,309 mmol, 1 eqv.) y NH₄Cl (66,15 mg, 1,236 mmol, 4 eqv.) en DCM (2 mL) se añadió HATU (141,07 mg, 0,371 mmol, 1,2 eqv.) y DIEA (199,79 mg, 1,545 mmol, 5 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:4) para obtener N-[1-(7-carbamoyl-6-fluoro-2-metilindazol-4-il)piperidin-4-il]-N-etilcarbamato de terc-butilo (C281, 110 mg, 84%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 420 [M-H]⁻

Síntesis del intermedio C282



A una mezcla agitada de N-[1-(7-carbamoyl-6-fluoro-2-metilindazol-4-il)piperidin-4-il]-N-etilcarbamato de terc-butilo (90 mg, 0,215 mmol, 1 eqv.) y 6-bromo-8-fluoro-7-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (66,70 mg, 0,258 mmol, 1,2 eqv.) en 1,4-dioxano (2 mL) se añadió Cs_2CO_3 (209,70 mg, 0,645 mmol, 3 eqv.), X-Phos (20,46 mg, 0,043 mmol, 0,2 eqv.) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19,65 mg, 0,022 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 / MeOH (10:1) para obtener N-etil-N-{1-[6-fluoro-7-({8-fluoro-7-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoyl)-2-metilindazol-4-il]piperidin-4-il} carbamato de terc-butilo (C282, 65 mg, 50%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 596 [M-H]⁻

Síntesis del compuesto 460

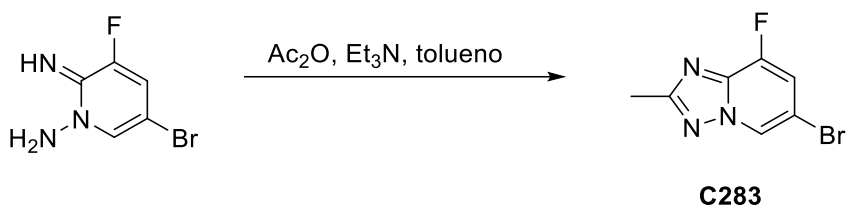


A una solución agitada de N-etil-N-{1-[6-fluoro-7-({8-fluoro-7-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoyl)-2-metilindazol-4-il]piperidin-4-il} carbamato de terc-butilo (65 mg, 0,109 mmol, 1 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió TFA (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 10) para obtener 4-[4-(etilamino)piperidin-1-il]-6-fluoro-N-{8-fluoro-7-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-

carboxamida (Compuesto 460, 15,3 mg, 28%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 498 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,56 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,23 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 4,27 - 4,17 (m, 6H), 3,93 (d, $J = 13,0$ Hz, 2H), 3,14 (t, $J = 11,7$ Hz, 2H), 2,71 (dd, $J = 8,8, 4,7$ Hz, 1H), 2,60 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,99 - 1,90 (m, 2H), 1,40 (q, $J = 9,6$ Hz, 2H), 1,04 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ejemplo 191: Síntesis del compuesto 462

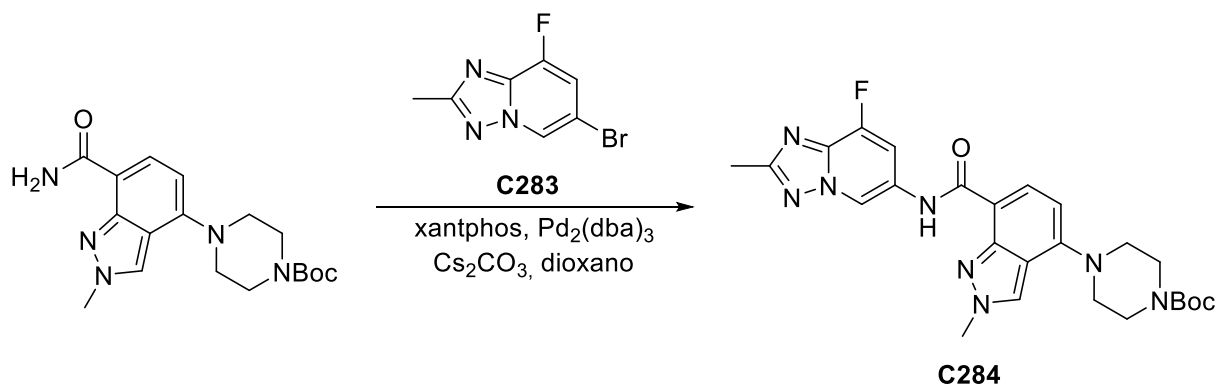
Síntesis del intermedio C283



Una solución de 5-bromo-3-fluoro-2-iminopiridina-1-amina (1,5 g, 7,281 mmol, 1 eqv.), Et_3N (3,68 g, 36,405 mmol, 5 eqv.) y Ac_2O (3,72 g, 36,405 mmol, 5 eqv.) en tolueno (30 mL) se agitó durante 16 h a 100 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener 6-bromo-8-fluoro-2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (C283, 1 g, 59%) como un sólido.

LCMS (ES, m/z): 230 $[M+H]^+$

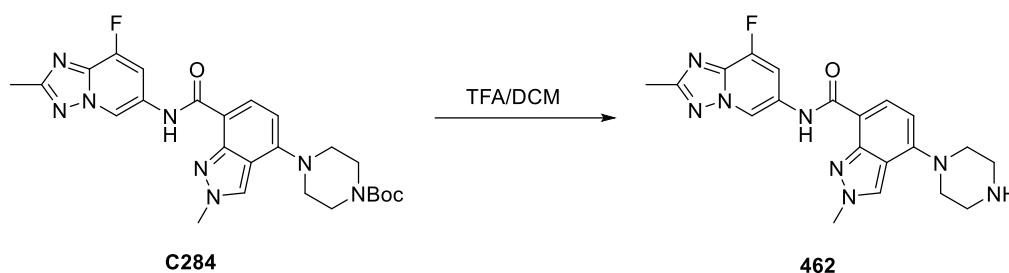
Síntesis del intermedio C284



Una mezcla de 4-(7-carbamoyl-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,417 mmol, 1 eqv.) y 6-bromo-8-fluoro-2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (115,20 mg, 0,500 mmol, 12 eqv.), XantPhos (24,15 mg, 0,042 mmol, 0,1 eqv.), $Pd_2(dba)_3$, (38,22 mg 0,042mmol, 0,1 eqv.), Cs_2CO_3 (407,92 mg, 1,251 mmol, 3 eqv.) en dioxano (2 mL) se agitó durante 16 h a 100 °C bajo atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se concentró a

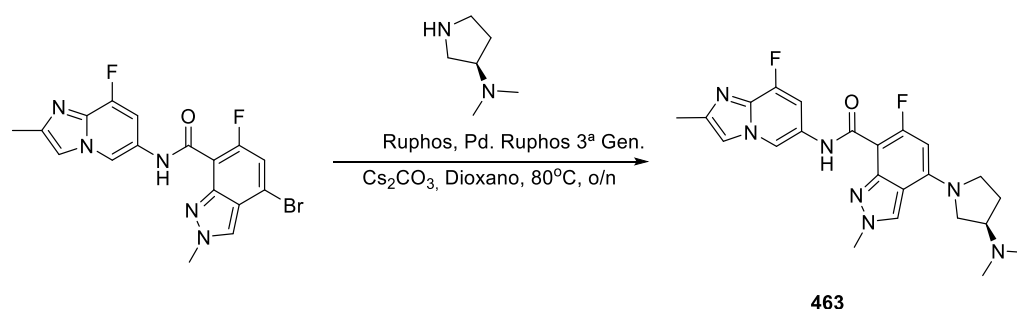
presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH para obtener 4-[7-({8-fluoro-2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C284, 150 mg) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 509 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 462



Una mezcla de 4-[7-({8-fluoro-2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,295 mmol, 1 eqv.) y TFA (0,4 mL, 5,385 mmol, 18,26 eqv.) en DCM (2 mL) se agitó durante 1 hora a 25 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se concentró al vacío. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, gradiente 12) para obtener la N-{8-fluoro-2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}-2-metil-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (compuesto 462, 63 mg, 52%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 409 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,29 (s, 1H), 9,50 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 11,7, 1,7 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,37 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 2,91 (t, J = 4,8 Hz, 4H).

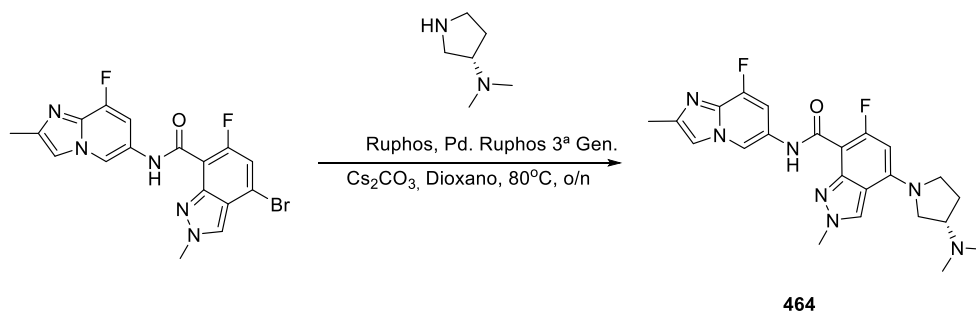
Ejemplo 192: Síntesis del compuesto 463



A una mezcla agitada de 4-bromo-6-fluoro-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (80 mg, 0,190 mmol, 1 eqv.) y (3R)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (21,74 mg, 0,190 mmol, 1 eqv.), Cs₂CO₃ (186,09 mg, 0,570 mmol, 3 eqv.) en 1,4-dioxano (1 mL) se añadió Ruphos (8,88 mg, 0,019 mmol, 0,1 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos

3ª Gen. (15,92 mg, 0,019 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (10:1) para obtener 4-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-6-fluoro-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (55 mg, crudo). El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 11) para obtener 4-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-6-fluoro-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (Compuesto 463, 25,4 mg, 29%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 454 [M-H]⁻ **NMR de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,02 (s, 1H), 9,18 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 12,5, 1,7 Hz, 1H), 5,81 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,77 (dt, *J* = 26,1, 9,0 Hz, 2H), 3,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,42 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,86 (p, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,26 (s, 7H), 1,96 - 1,82 (m, 1H).

Ejemplo 193: Síntesis del compuesto 464



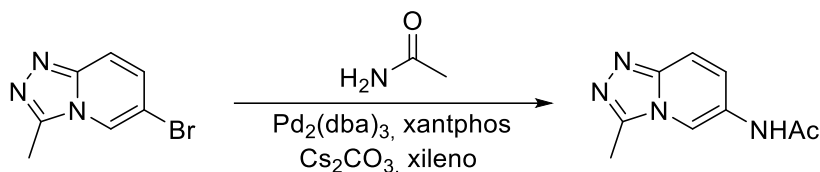
A una mezcla agitada de 4-bromo-6-fluoro-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (80 mg, 0,190 mmol, 1 eqv.) y (3S)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (21,74 mg, 0,190 mmol, 1 eqv.), Cs₂CO₃ (186,09 mg, 0,570 mmol, 3 eqv.) en 1,4-dioxano (1 mL) se añadió Ruphos (8,88 mg, 0,019 mmol, 0,1 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (15,92 mg, 0,019 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (10:1) para obtener 4-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-6-fluoro-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (50 mg, crudo). El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 11) para obtener 4-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-

il]-6-fluoro-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (Compuesto 464, 25,2 mg, 29%) como un sólido.

LCMS (ES, m/z): 454 $[M-H]^-$ **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,02 (s, 1H), 9,18 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 12,5, 1,7$ Hz, 1H), 5,81 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,77 (dt, $J = 26,1, 9,0$ Hz, 2H), 3,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,42 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 2,86 (p, $J = 7,6$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,26 (s, 7H), 1,96 - 1,82 (m, 1H).

Ejemplo 194: Síntesis del compuesto 470

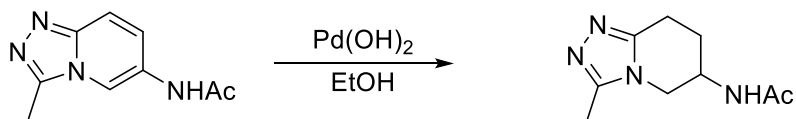
Síntesis del intermedio C285



C285

Una solución de 6-bromo-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (2 g, 9,432 mmol, 1 eqv.) en dioxano (20 mL) se trató con acetamida (0,84 g, 14,148 mmol, 1,5 eqv.), Pd₂(dba)₃ (0,86 g, 0,943 mmol, 0,1 eqv.) xantphos (1,09 g, 1,886 mmol, 0,2 eqv.), Cs₂CO₃ (6,15 g, 18,864 mmol, 2 eqv.) durante 8 horas a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se filtró. La torta del filtro se lavó con MeOH (3 x 50 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (10%-50%) para obtener N-{3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il}acetamida (C285, 1,7 g, 94%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 191 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C286

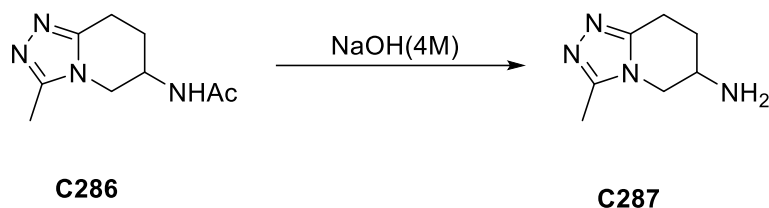


C285

C286

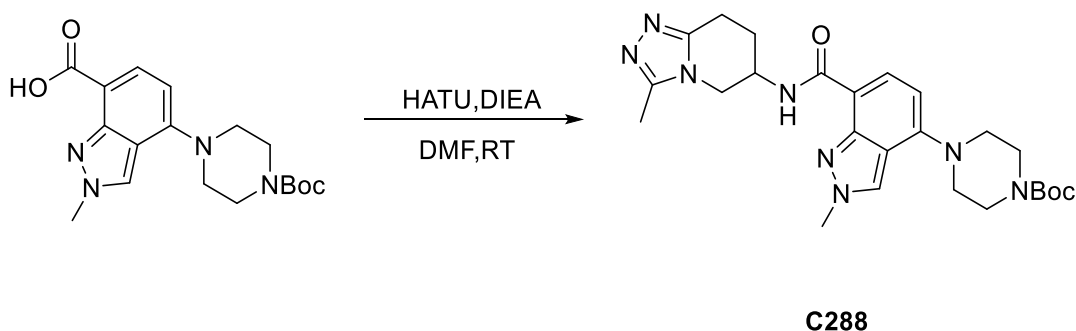
Una solución de N-{3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il}acetamida (1,5 g, 7,886 mmol, 1 eqv.) y Pd(OH)₂ /C (1,66 g, 11,829 mmol, 1,5 eqv.) en EtOH (15 mL) se agitó durante 120° C a 16 h bajo atmósfera de H₂ (30 atm). La mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con etanol (20 mL x 3). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA para obtener N-{3-metil-5H,6H,7H,8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il}acetamida (C286, 900 mg, 58%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 195 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C287



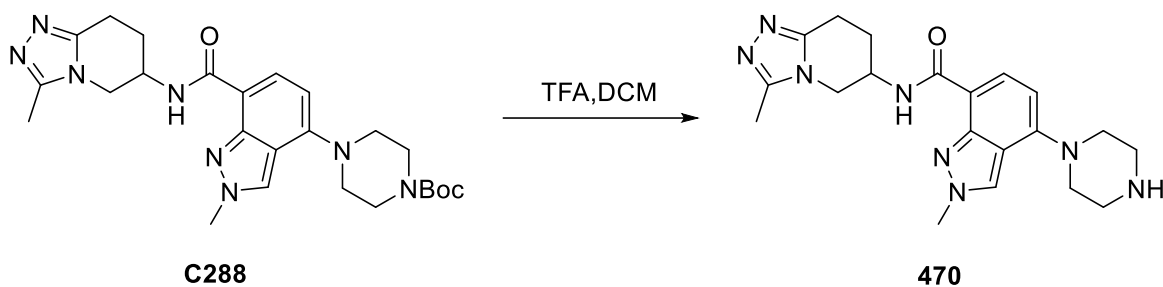
Una mezcla de N-{3-metil-5H,6H,7H,8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il} acetamida (300 mg, 1,544 mmol, 1 eqv.) en NaOH (4 M, 3 mL) se agitó durante 2 h a 100° C bajo atmósfera N₂. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para obtener 3-metil-5H,6H,7H,8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-amina (C287, 300 mg en bruto) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 153 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C288



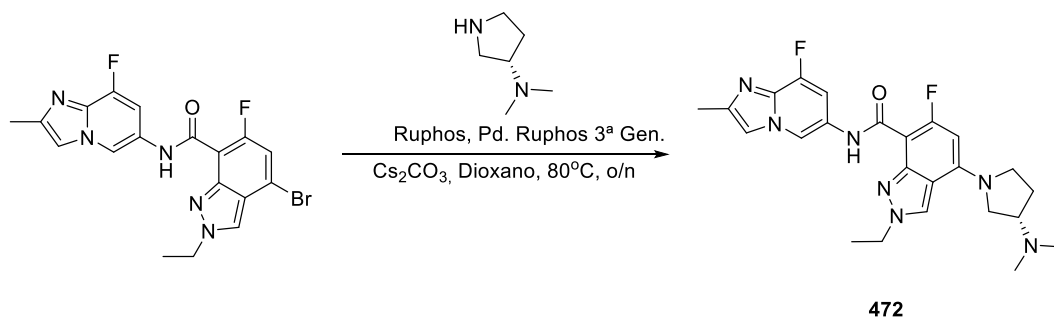
Una solución de ácido 4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-metilindazol-7-carboxílico (150 mg, 0,416 mmol, 1 eqv.) y 3-metil-5H,6H,7H,8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-amina (C287, 190,03 mg, 1,248 mmol, 3 eqv.), HATU (189,90 mg, 0,499 mmol, 1,2 eqv.), DIEA (161,37 mg, 1,248 mmol, 3 eqv.) en DMF (2 mL) se agitó durante 2 h a 25° C bajo atmósfera de N₂. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH para obtener 4-[2-metil-7-(3-metil-5H,6H,7H,8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)carbamoil]indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C288, 140 mg, 68%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 495 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 470



Una mezcla de 4-[2-metil-7-({3-metil-5H,6H,7H,8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,243 mmol, 1 eqv.) y TFA (0,2 mL, 2,693 mmol, 11,10 eqv.) en DCM (1 mL) se agitó durante 2 h a 25° C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 8, Gradiente 1) para obtener la 2-metil-N-{3-metil-5H,6H,7H,8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il}-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (compuesto 470, 23 mg, 24%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 395 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,27 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 12,3, 4,6 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,91 (dd, J = 12,3, 5,8 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,02 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (d, J = 7,2 Hz, 2H).

Ejemplo 195: Síntesis del compuesto 472

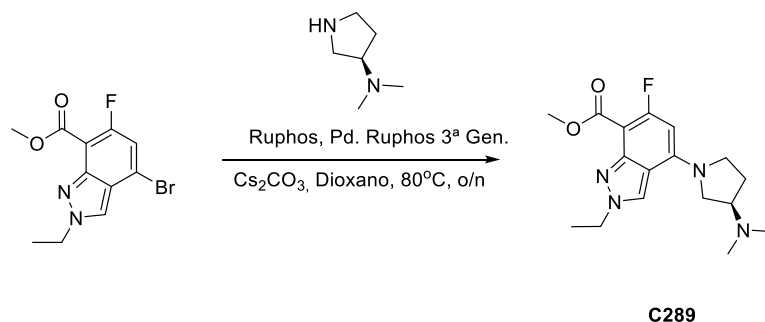


A una mezcla agitada de 4-bromo-2-etil-6-fluoro-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (250 mg, 0,576 mmol, 1 eqv.), (3S)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (62,45 mg, 0,547 mmol, 0,95 eqv.) y Cs₂CO₃ (562,73 mg, 1,728 mmol, 3 eqv.) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió Ruphos (26,87 mg, 0,058 mmol, 0,1 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (48,15 mg, 0,058 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ /MeOH (10:1) para obtener

4-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-etil-6-fluoro-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazole-7-carboxamida (35 mg, crudo). El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 5) para obtener 4-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il]-2-etil-6-fluoro-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (Compuesto 472, 7 mg, 2%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 468 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,05 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 11,8, 1,6$ Hz, 1H), 5,84 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 4,56 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,87 (dt, $J = 16,6, 9,0$ Hz, 2H), 3,71 (q, $J = 10,2, 9,6$ Hz, 1H), 3,49 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,03 (p, $J = 7,6$ Hz, 1H), 2,43 (d, $J = 12,5$ Hz, 9H), 2,38 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,02 (p, $J = 10,0$ Hz, 1H), 1,69 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H),

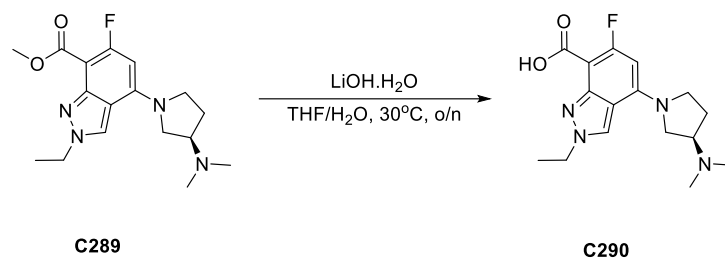
Ejemplo 196: Síntesis del compuesto 473

Síntesis del intermedio C289



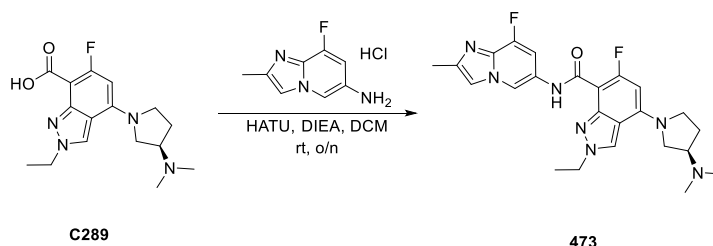
A una mezcla agitada de 4-bromo-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxilato de metilo (160 mg, 0,531 mmol, 1 eqv.) y (3R)-N,N-dimetilpirrolidina-3-amina (72,81 mg, 0,637 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (3 mL) se añadió Cs_2CO_3 (519,38 mg, 1,593 mmol, 3 eqv.), Ruphos (49,59 mg, 0,106 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (44,44 mg, 0,053 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 / MeOH (10:1) para obtener 4-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxilato de metilo (C289, 135 mg, 75%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 335 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C290



A una solución agitada de 4-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il]-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxilato de metilo (135 mg, 0,404 mmol, 1 eqv.) en THF (1,2 mL) y H₂O (0,4 mL) se añadió hidrato de litio (33,88 mg, 0,808 mmol, 2 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 30 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol (5 mL). A la solución se le añadió HCl(g) en MeOH (1 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para obtener el ácido 4-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxílico (C290, 150 mg) como un sólido. LCMS (ES, *m/z*): 319 [M-H]⁻

Síntesis del compuesto 473

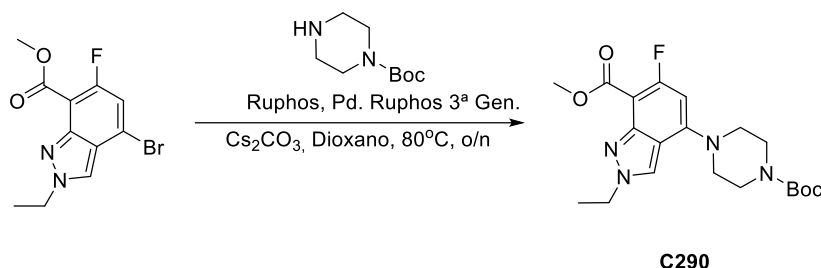


A una mezcla agitada de ácido 4-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxílico (150 mg, 0,468 mmol, 1 eqv.) y clorhidrato de 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (103,85 mg, 0,515 mmol, 1,1 eqv.) en DCM (1,5 mL) se añadió HATU (231,44 mg, 0,608 mmol, 1,3 eqv.) y DIEA (302,57 mg, 2,340 mmol, 5 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (10:1) para obtener 4-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-etil-6-fluoro-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazole-7-carboxamida (30 mg, crudo). El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 15, Gradiente 3) para obtener 4-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-etil-6-fluoro-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida;

bis(ácido trifluoroacético) (compuesto 473, 16,9 mg, 5%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 468 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,41 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,05 (dd, $J = 2,4, 1,2$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 11,4, 1,5$ Hz, 1H), 5,98 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 4,60 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,18 (p, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,03 (td, $J = 9,5, 3,2$ Hz, 1H), 3,96 - 3,79 (m, 2H), 3,08 (s, 6H), 2,75 - 2,67 (m, 1H), 2,57 (d, $J = 0,9$ Hz, H), 2,42 (dq, $J = 12,5, 8,5$ Hz, 1H), 1,70 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

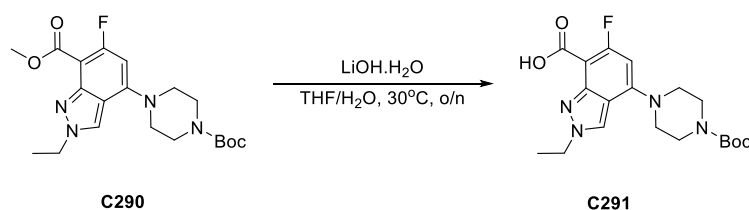
Ejemplo 197: Síntesis del compuesto 474

Síntesis del intermedio C290



A una mezcla agitada de 4-bromo-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxilato de metilo (110 mg, 0,365 mmol, 1 eqv.) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (81,65 mg, 0,438 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (2 mL) se añadió Cs_2CO_3 (357,07 mg, 1,095 mmol, 3 eqv.), Ruphos (34,09 mg, 0,073 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (30,55 mg, 0,036 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener 4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxilato de metilo (90 mg, 60,61%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 407 $[M+H]^+$

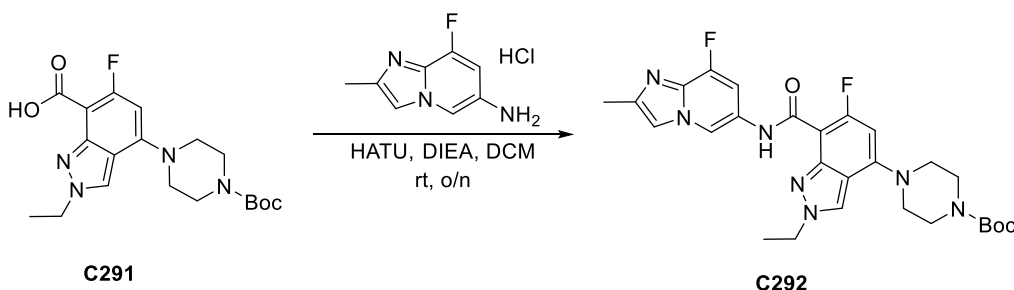
Síntesis del intermedio C291



A una solución agitada de 4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxilato de metilo (90 mg, 0,221 mmol, 1 eqv.) en THF (1,2 mL) y H_2O

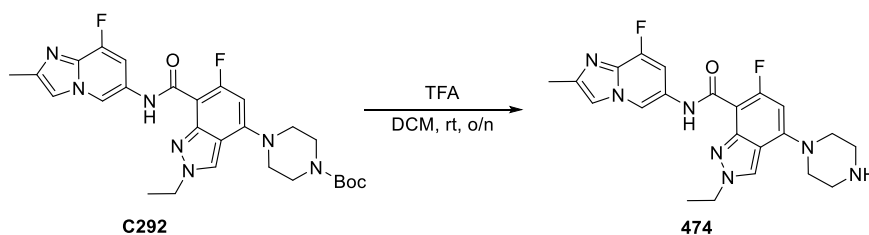
(0,4 mL) se añadió hidrato de litio (18,58 mg, 0,442 mmol, 2 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 30 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. La mezcla resultante se diluyó con H₂O (5mL). La mezcla se acidificó a pH 4 con ácido cítrico. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 10mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el ácido 4-[4-(terc-butoxicarbonilo)piperazin-1-il]-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxílico (C291, 65 mg, 74%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 391 [M-H]⁻

Síntesis del intermedio C292



A una mezcla agitada de ácido 4-[4-(terc-butoxicarbonilo)piperazin-1-il]-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxílico (65 mg, 0,166 mmol, 1 eqv.) y clorhidrato de 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (36,74 mg, 0,183 mmol, 1,1 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió DIEA (107,04 mg, 0,830 mmol, 5 eqv.) y HATU (81,87 mg, 0,216 mmol, 1,3 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (2:1) para obtener 4-[2-etil-6-fluoro-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C292, 70 mg, 78%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 540 [M-H]⁻

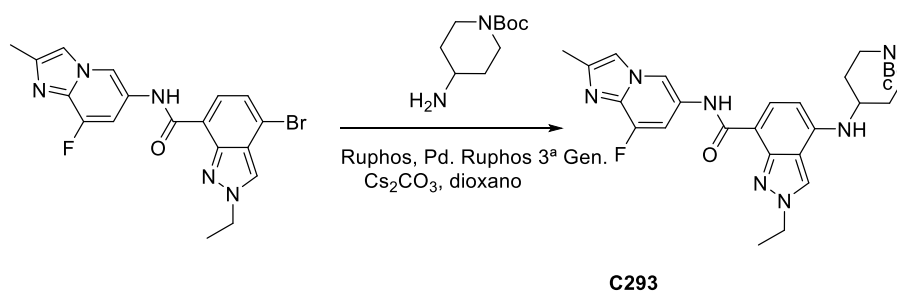
Síntesis del compuesto 474



A una solución agitada de 4-[2-etil-6-fluoro-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,130 mmol, 1 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió TFA (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 5) para obtener la 2-etil-6-fluoro-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (compuesto 473, 13,7 mg, 24%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 440 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,94 (s, 1H), 9,20 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 12,4, 1,7$ Hz, 1H), 6,23 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 4,50 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,36 (d, $J = 10,0$ Hz, 4H), 2,90 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 2,35 (s, 3H), 1,56 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

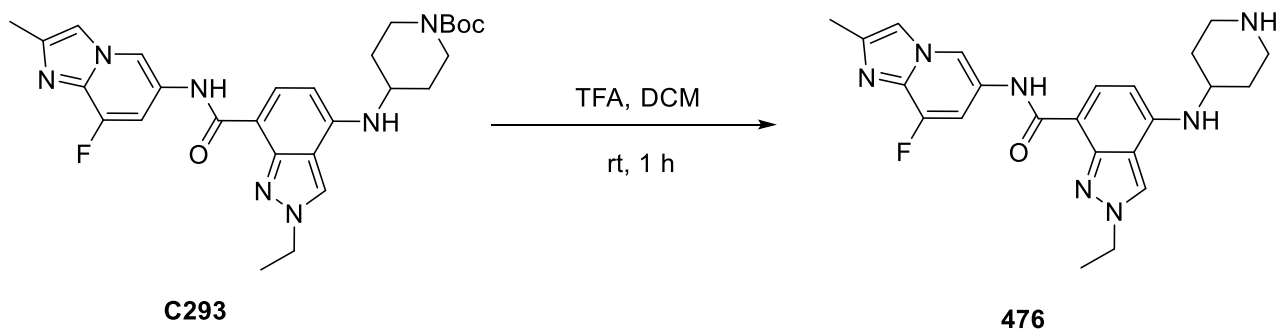
Ejemplo 198: Síntesis del compuesto 476

Síntesis del intermedio C293



A una solución de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (200 mg, 0,480 mmol, 1 eqv.) y 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (288,6 mg, 1,440 mmol, 3,0 eqv.) en dioxano (10 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (469,6 mg, 1,440 mmol, 3,0 eqv.), RuPhos (22,4 mg, 0,048 mmol, 0,1 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (80,3 mg, 0,096 mmol, 0,2 eqv.). Luego de agitar durante 3 h a 100°C bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 5, Gradiente 5) para obtener 4-{[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (C293, 120 mg, 46%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 536 $[M+H]^+$

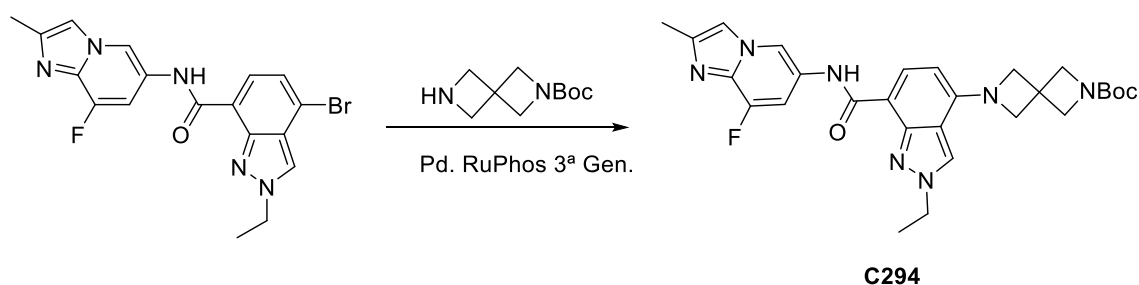
Síntesis del compuesto 476



Una solución de 4-{[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,131 mmol, 1 eqv.) y TFA (0,2 mL) en DCM (2 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se basificó a pH 8 con NH₃ (g) en MeOH. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, gradiente 7) para obtener la 2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-(piperidin-4-ilamino)indazol-7-carboxamida (compuesto 476, 27,4 mg, 48%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 436 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,90 (s, 1H), 9,18 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,96-7,86 (m, 2H), 7,27 (dd, *J* = 12,4, 1,7 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,19 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,56 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,55 (s, 1H), 3,00 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 2,60 (t, *J* = 11,6 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,95 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,61 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,39 (td, *J* = 13,7, 12,2, 6,3 Hz, 2H).

Ejemplo 199: Síntesis del compuesto 477

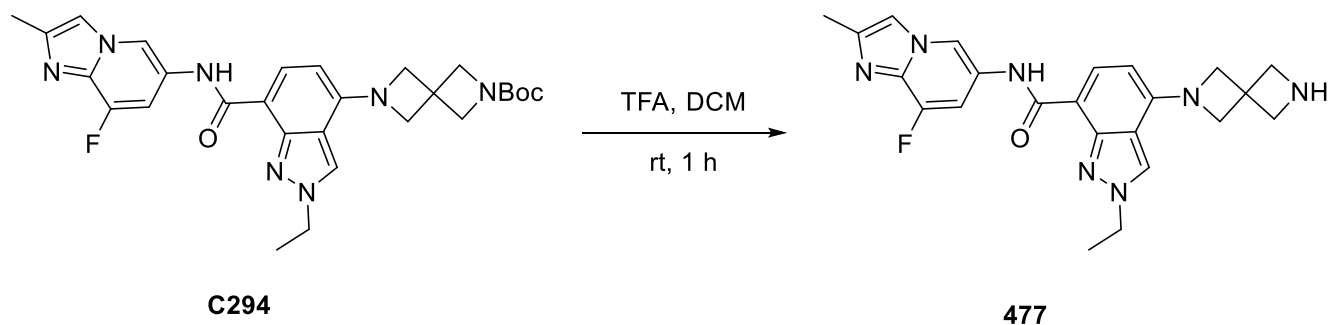
Síntesis del intermedio C294



A una solución de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (150 mg, 0,360 mmol, 1 eqv.) y 2,6-diazaspiro[3,3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (214,3 mg, 1,080 mmol, 3,0 eqv.) en dioxano (4 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (82,3 mg, 1,080 mmol, 3,0 eqv.), RuPhos (16,8 mg, 0,036 mmol, 0,1 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (60,2 mg, 0,072 mmol, 0,2 eqv.). Luego de agitar durante 12

horas a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 5, Gradiente 2) para obtener 6-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoyl)indazol-4-il]-2,6-diazaspiro[3,3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (C294, 160 mg, 83%) como un sólido. LCMS (ES, m/z): 534 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto 477

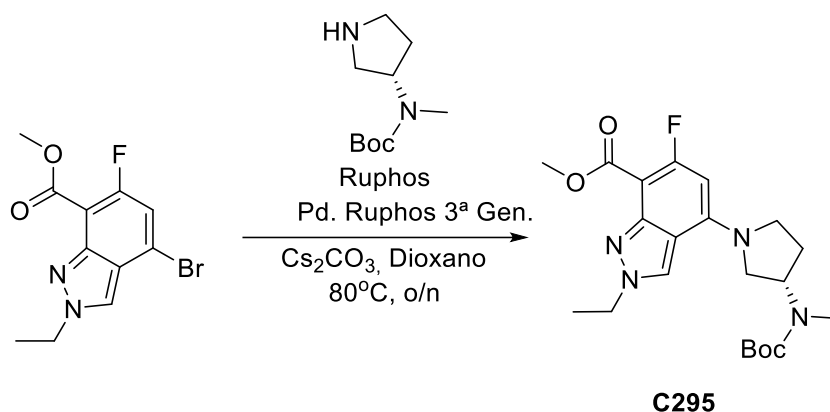


Una solución de 6-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoyl)indazol-4-il]-2,6-diazaspiro[3,3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,112 mmol, 1 eqv.) y TFA (0,2 mL) en DCM (2 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se basificó a pH 8 con NH_3 (g) en MeOH. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash inversa con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice C18; fase móvil, CH_3CN en agua (0,05% $NH_3 \cdot H_2O$), gradiente del 20% al 60% en 10 min; detector, UV 254 nm. Se obtuvo 4-{2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-il}-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (27,4 mg, 56,21%) como un sólido amarillo claro. LCMS (ES, m/z): 434 $[M+H]^+$

NMR de ^1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,96 (s, 1H), 9,18 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,97-7,86 (m, 2H), 7,27 (dd, $J = 12,4, 1,7$ Hz, 1H), 5,90 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,58 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,35 (s, 4H), 4,07 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,38-2,32 (m, 3H), 1,61 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

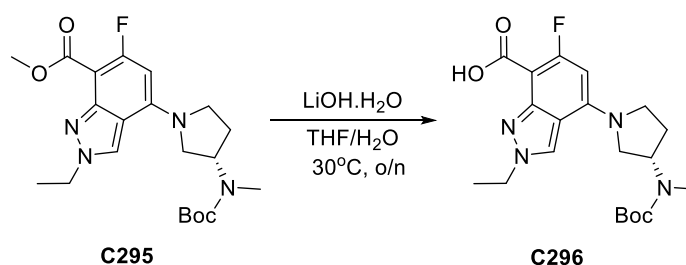
Ejemplo 200: Síntesis del compuesto 478

Síntesis del intermedio C295



A una mezcla agitada de 4-bromo-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxilato de metilo (110 mg, 0,365 mmol, 1 eqv.) y N-metil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (87,80 mg, 0,438 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (2 mL) se añadió Cs_2CO_3 (357,07 mg, 1,095 mmol, 3 eqv.), Ruphos (34,09 mg, 0,073 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (30,55 mg, 0,036 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener 4-[(3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]pirrolidin-1-il]-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxilato de metilo (C295, 85 mg, 55%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$

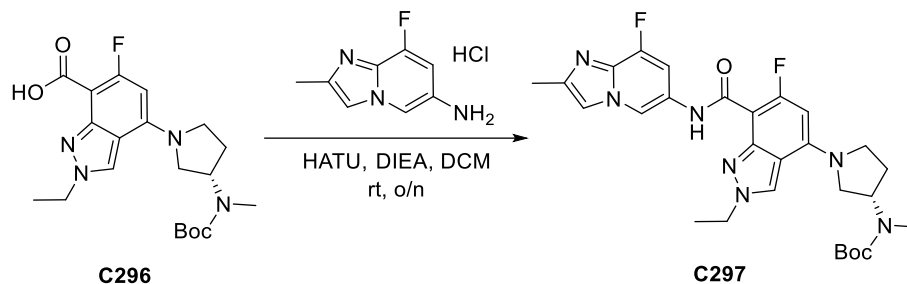
Síntesis del intermedio C296



A una solución agitada de 4-[(3S)-3-[(terc-butoxicarbonilo)(metil)amino]pirrolidin-1-il]-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxilato de metilo (85 mg, 0,202 mmol, 1 eqv.) en THF (1,2 mL) y H_2O (0,4 mL) se añadió hidróxido de litio (18,35 mg, 0,438 mmol, 2 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 30 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. La mezcla resultante se diluyó con H_2O (5 mL). La mezcla se acidificó a pH 4 con ácido cítrico. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 10 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro.

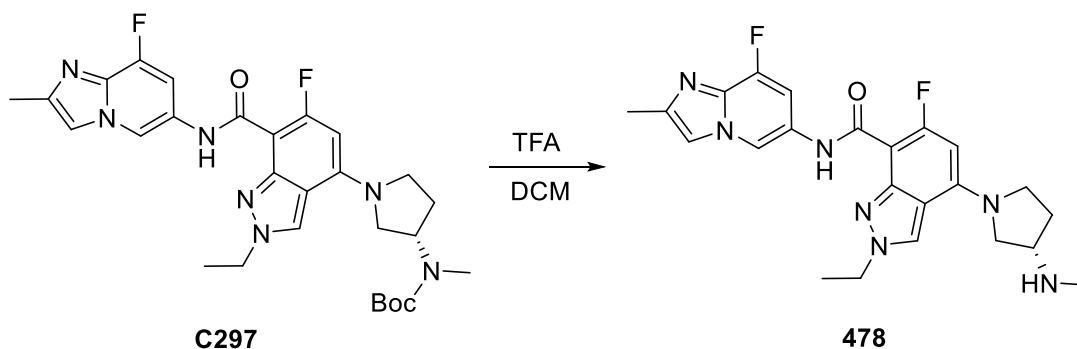
Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener ácido 4-[(3S)-3-[(terc-butoxicarbonilo)(metil)amino]pirrolidin-1-il]-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxílico (C296, 60 mg, 73%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 405 [M-H]⁻

Síntesis del intermedio C297



A una mezcla agitada de ácido 4-[(3S)-3-[(terc-butoxicarbonilo)(metil)amino]pirrolidin-1-il]-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxílico (60 mg, 0,148 mmol, 1 eqv.) y clorhidrato de 8-fluoro-2-metilmidazo[1,2-a]piridin-6-amina (32,74 mg, 0,163 mmol, 1,1 eqv.) en DCM (2 mL) se añadió DIEA (95,40 mg, 0,740 mmol, 5 eqv.) y HATU (72,97 mg, 0,192 mmol, 1,3 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (2:1) para obtener N-[(3S)-1-[2-etil-6-fluoro-7-({8-fluoro-2-metilmidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoyl)indazol-4-il]pirrolidin-3-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo (C297, 70 mg, 85%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 554 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 478

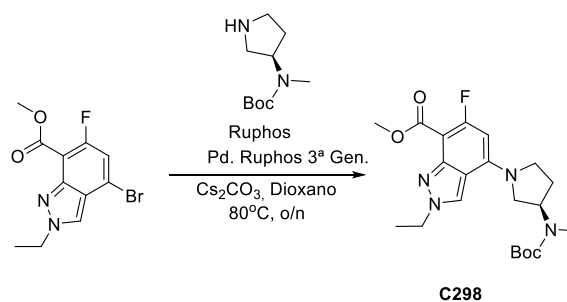


A una solución agitada de N-[(3S)-1-[2-etil-6-fluoro-7-({8-fluoro-2-metilmidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoyl)indazol-4-il]pirrolidin-3-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo (70 mg, 0,126 mmol, 1 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió TFA (1 mL) a temperatura ambiente. La

mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 15, Gradiente 3) para obtener 2-etil-6-fluoro-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-[(3S)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]indazol-7-carboxamida; bis(ácido trifluoroacético) (Compuesto 478, 14,6 mg, 16%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 454 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,47 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,09 (dd, $J = 2,4, 1,2$ Hz, 1H), 7,93 (dd, $J = 11,3, 1,5$ Hz, 1H), 5,99 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 4,60 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,15 - 4,01 (m, 2H), 4,03 - 3,95 (m, 1H), 3,90 (h, $J = 6,7, 6,2$ Hz, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,65 (dt, $J = 13,5, 6,9$ Hz, 1H), 2,59 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 2,41 (dt, $J = 11,9, 6,4$ Hz, 1H), 1,70 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

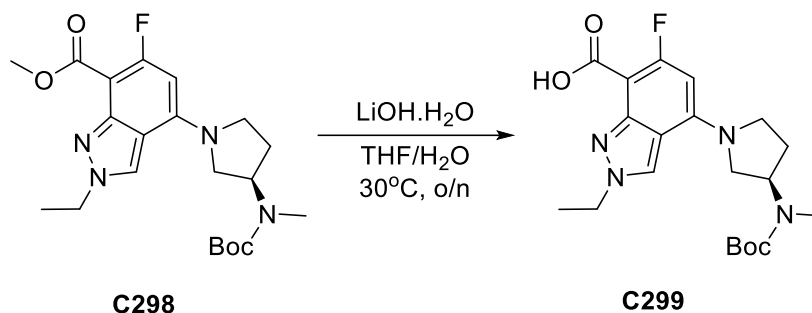
Ejemplo 201: Síntesis del compuesto 479

Síntesis del intermedio C298



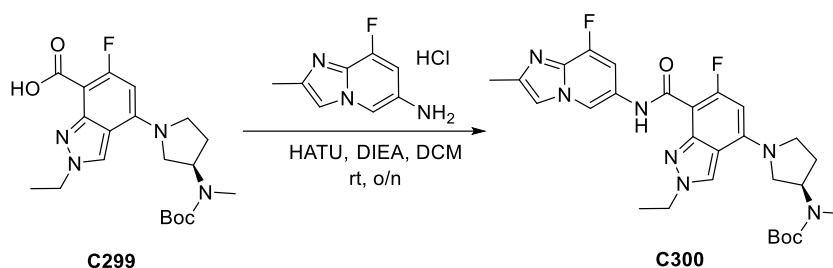
A una mezcla agitada de 4-bromo-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxilato de metilo (110 mg, 0,365 mmol, 1 eqv.) y N-metil-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (87,80 mg, 0,438 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (2 mL) se añadió Cs_2CO_3 (357,07 mg, 1,095 mmol, 3 eqv.), Ruphos (34,09 mg, 0,073 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (30,55 mg, 0,036 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener 4-[(3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]pirrolidin-1-il]-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxilato de metilo (80 mg, 52%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 421 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C299



A una solución agitada de 4-[(3R)-3-[(terc-butoxicarbonilo)(metil)amino]pirrolidin-1-il]-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxilato de metilo (80 mg, 0,190 mmol, 1 eqv.) en THF (1,2 mL) y H₂O (0,4 mL) se añadió hidrato de litio (15,97 mg, 0,380 mmol, 2 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 30 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. La mezcla resultante se diluyó con H₂O (5 mL). La mezcla se acidificó a pH 4 con ácido cítrico. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener ácido 4-[(3R)-3-[(terc-butoxicarbonilo)(metil)amino]pirrolidin-1-il]-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxílico (C299, 55 mg, 71%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 405 [M-H]⁻

Síntesis del intermedio C300

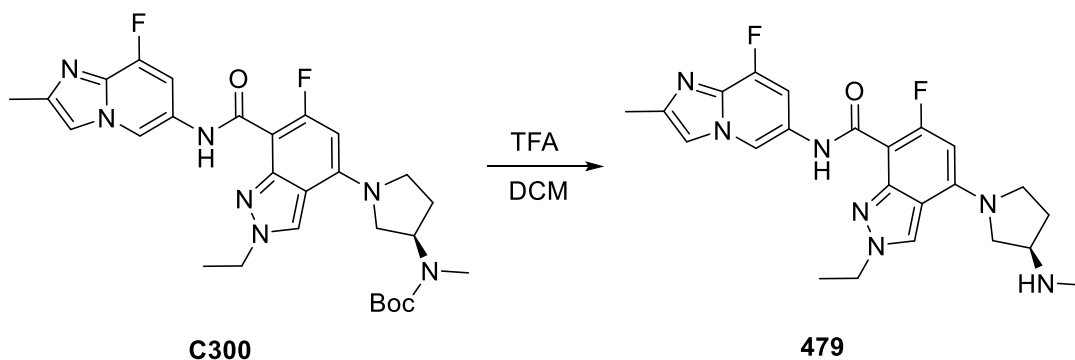


A una mezcla agitada de ácido 4-[(3R)-3-[(terc-butoxicarbonilo)(metil)amino]pirrolidin-1-il]-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxílico (55 mg, 0,135 mmol, 1 eqv.) y clorhidrato de 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (30,01 mg, 0,149 mmol, 1,1 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió DIEA (87,45 mg, 0,675 mmol, 5 eqv.) y HATU (66,89 mg, 0,176 mmol, 1,3 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (2:1) para obtener N-[(3R)-1-[2-etil-6-fluoro-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-

4-il]pirrolidin-3-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo (C300, 65 mg, 86%) como un sólido.

LCMS (ES, m/z): 554 $[M+H]^+$

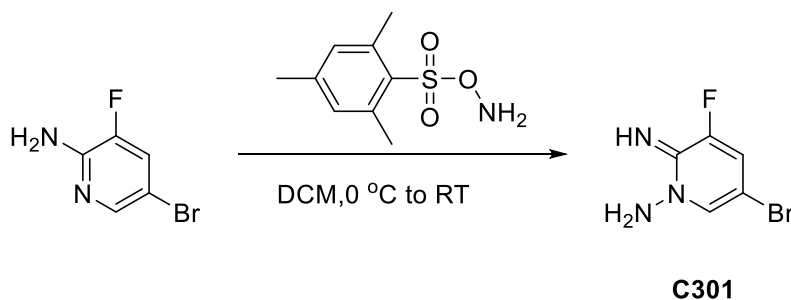
Síntesis del compuesto 479



A una solución agitada de N-[(3R)-1-[2-etil-6-fluoro-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]pirrolidin-3-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo (65 mg, 0,117 mmol, 1 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió TFA (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 15, Gradiente 3) para obtener 2-etil-6-fluoro-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]indazol-7-carboxamida; ácido trifluoroacético (Compuesto 479, 23,6 mg, 35%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 454 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,20 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,84 (s, 3H), 8,07 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 5,91 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,55 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,96 (dd, $J = 19,8, 8,5$ Hz, 2H), 3,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,77 (d, $J = 10,0$ Hz, 2H), 2,75 - 2,68 (m, 3H), 2,42 (s, 4H), 2,35 - 2,21 (m, 1H), 1,59 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 202: Síntesis del compuesto 480

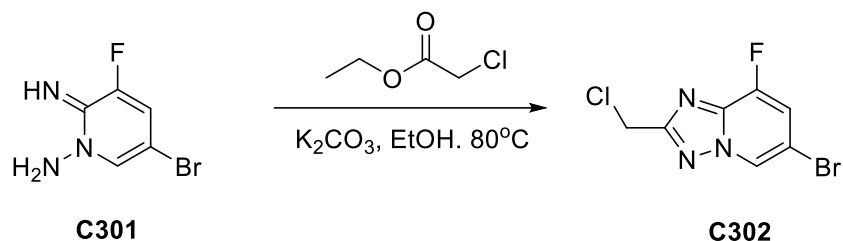
Síntesis del intermedio C301



Una solución de 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de amino (5,41 g, 25,130 mmol, 1,2 eqv.) en DCM (60 mL) se trató con 5-bromo-3-fluoropiridina-2-amina (4 g, 20,942 mmol, 1

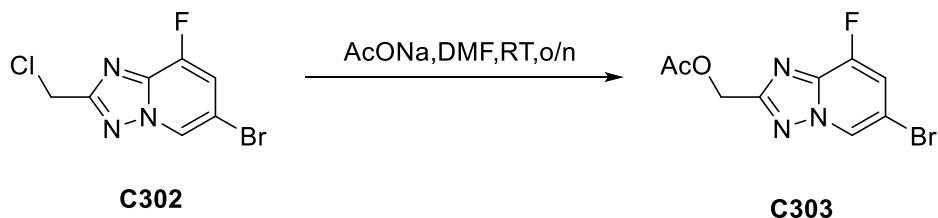
eqv.) durante 10 minutos a 0 °C. La mezcla se agitó durante 8 h a 20 °C. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con DCM (20 mL). El residuo se purificó por trituración con éter (20 mL) para obtener 5-bromo-3-fluoro-2-iminopiridina-1-amina (C301, 3,8 g, 88%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 206 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C302



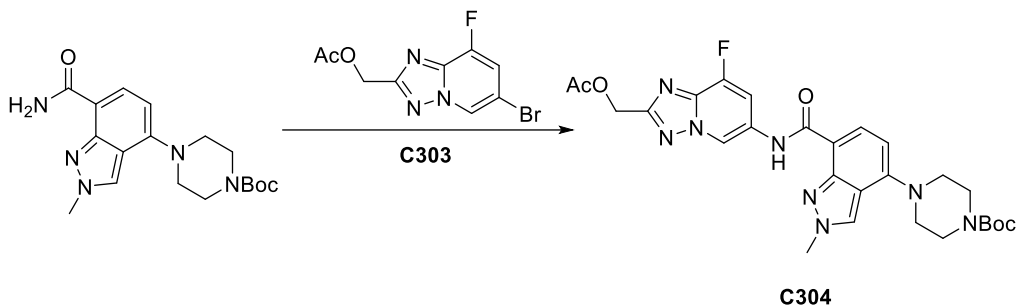
Una solución de 5-bromo-3-fluoro-2-iminopiridina-1-amina (2 g, 9,708 mmol, 1 eqv.) en EtOH (60 mL) se trató con cloroacetato de etilo (2,38 g, 19,416 mmol, 2 eqv.), K₂CO₃ (2,68 g, 19,416 mmol, 2 eqv.) durante 4 h a 80 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE:EA (70%) para obtener 6-bromo-2-(clorometil)-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (C302, 1 g, 38%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 264 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C303



Una solución de 6-bromo-2-(clorometil)-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (831 mg, 3,142 mmol, 1 eqv.) en DMF (20 mL) se trató con AcONa (386 mg, 4,713 mmol, 1,5 eqv.) durante 8 horas a 20 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 1, Gradiente 1) para obtener acetato de metilo de {6-bromo-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il} (C303, 500 mg, 55%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 288 [M+H]⁺

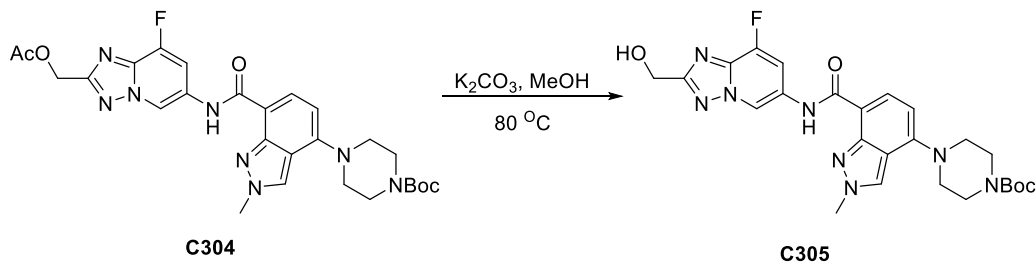
Síntesis del intermedio C304



Una solución de acetato de {6-bromo-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il} metilo (270 mg, 0,937 mmol, 1,5 eqv.) en dioxano (5 mL) se trató con 4-(7-carbamoyl-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (224 mg, 0,625 mmol, 1,00 eqv.), XantPhos (72 mg, 0,125 mmol, 0,2 eqv.), Pd₂(dba)₃ (57 mg, 0,062 mmol, 0,1 eqv.), Cs₂CO₃ (407 mg, 1,249 mmol, 2 eqv.) durante 8 horas a 110 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se lavó con agua 100 mL. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH 10:1. 4-[7-({2-[(acetil)metil]-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il} carbamoyl)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C304, 300 mg, 84%) como un sólido.

LCMS (ES, m/z): 567 [M+H]⁺

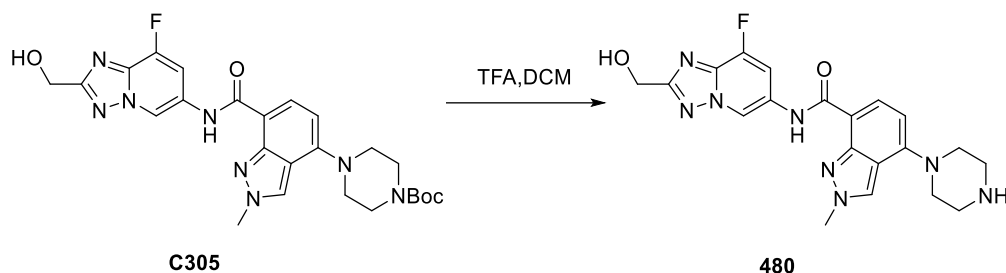
Síntesis del intermedio C305



Una solución de 4-[7-({2-[(acetil)metil]-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il} carbamoyl)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (330 mg, 0,582 mmol, 1 eqv.) en CH₃ OH (10 mL) se trató con K₂CO₃ (241,48 mg, 1,746 mmol, 3 eqv.) durante 1 hora a 80°C. La mezcla resultante se filtró. La torta del filtro se lavó con CH₃ OH (3x10 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 15, gradiente 4) para obtener 4-(7-{[8-fluoro-2-(hidroximetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]carbamoyl}-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C305, 280 mg, 91%) como un sólido.

LCMS (ES, m/z): 525[M+H]⁺

Síntesis del compuesto 480

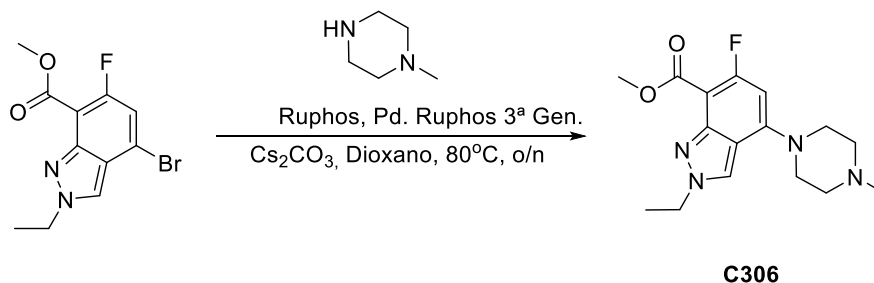


Una solución de 4-(7-{[8-fluoro-2-(hidroximetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]carbamoil}-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (240 mg, 0,458 mmol, 1 eqv.) en 1,4-dioxano (4 mL) se trató con HCl (4 mL) durante 2 horas a 20 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 1, Gradiente 1) para obtener la N-[8-fluoro-2-(hidroximetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]-2-metil-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (compuesto 480, 2,2 mg, 1%) como un sólido.

LCMS (ES, m/z): 425 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,33 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,97 (dd, $J = 17,9, 9,8$ Hz, 2H), 6,50 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,55 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,67 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,31 (s, 3H), 2,91 (s, 4H).

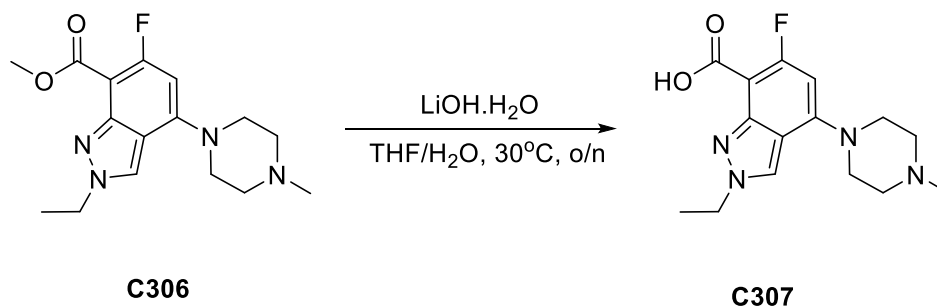
Ejemplo 203: Síntesis del compuesto 481

Síntesis del intermedio C306



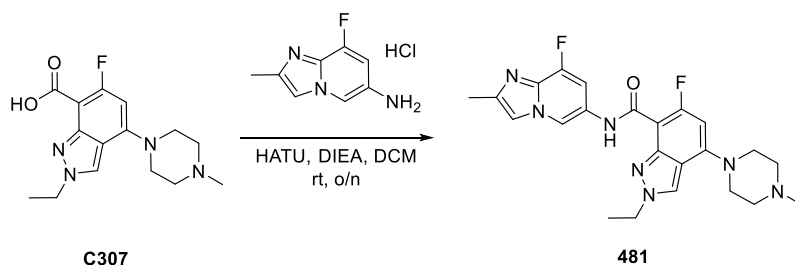
A una mezcla agitada de 4-bromo-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxilato de metilo (110 mg, 0,365 mmol, 1 eqv.) y piperazina, 1-metil- (43,91 mg, 0,438 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (2 mL) se añadió Cs_2CO_3 (357,07 mg, 1,095 mmol, 3 eqv.), Ruphos (34,09 mg, 0,073 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (30,55 mg, 0,036 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener el 2-etil-6-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)indazol-7-carboxilato de metilo (C306, 90 mg, 76%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 421 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C307



A una solución agitada de 2-etil-6-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)indazol-7-carboxilato de metilo (90 mg, 0,281 mmol, 1 eqv.) en THF (1,2 mL) y H₂O (0,4 mL) se añadió hidróxido de litio (23,58 mg, 0,562 mmol, 2 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 30 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol (5 mL). A la solución se le añadió HCl(gas) en MeOH (1 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para obtener ácido 2-etil-6-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)indazol-7-carboxílico (C307, 145 mg, 84%) como un sólido. LCMS (ES, *m/z*): 307 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 481

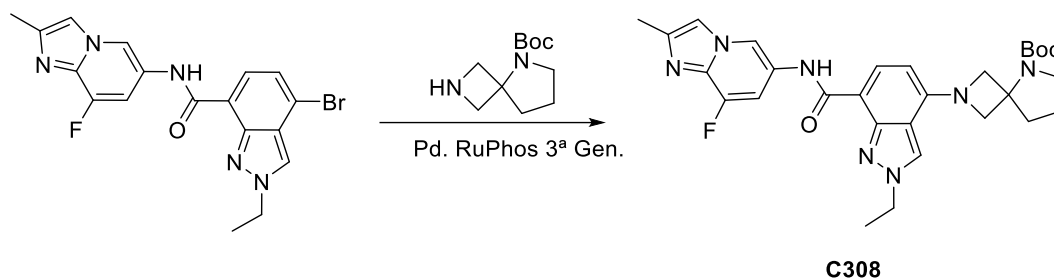


A una mezcla agitada de ácido 2-etil-6-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)indazol-7-carboxílico (145 mg, 0,237 mmol, 1 eqv., 50%) y clorhidrato de 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (52,49 mg, 0,261 mmol, 1,1 eqv.) en DCM (3 mL) se añadió HATU (116,98 mg, 0,308 mmol, 1,3 eqv.) y DIEA (152,94 mg, 1,185 mmol, 5 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (20:1) para obtener el producto bruto. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, gradiente 12) para obtener la 2-etil-6-fluoro-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (compuesto 481, 5,7 mg, 5%) como un sólido. LCMS (ES, *m/z*):

454 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,10 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 11,9, 1,7$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 4,58 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,55 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,74 - 2,67 (m, 4H), 2,43 (d, $J = 12,4$ Hz, 6H), 1,69 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

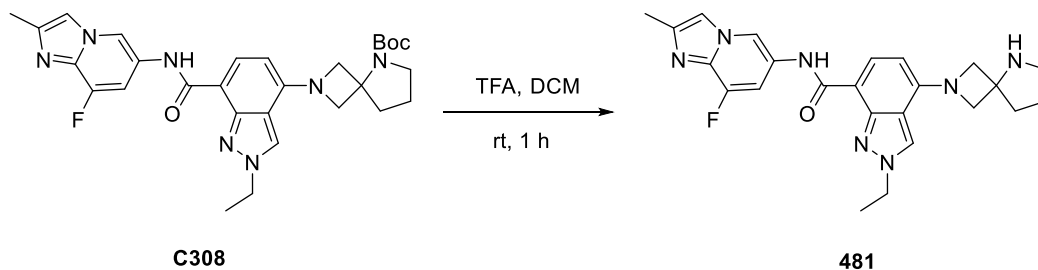
Ejemplo 204: Síntesis del compuesto 482

Síntesis del intermedio C308



A una solución de 4-bromo-2-etil-N-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (150 mg, 0,360 mmol, 1 eqv.) y 2,5-diazaspiro[3,4]octano-5-carboxilato (153 mg, 0,720 mmol, 3,0 eqv.) en dioxano (4 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (82,3 mg, 1,080 mmol, 3,0 eqv.), RuPhos (16,8 mg, 0,036 mmol, 0,1 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (60,2 mg, 0,072 mmol, 0,2 eqv.). Luego de agitar durante 12 horas a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 5, Gradiente 2) para obtener 2-[etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]-2,5-diazaspiro[3,4]octano-5-carboxilato (C308, 120 mg, 91%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 548 $[M+H]^+$

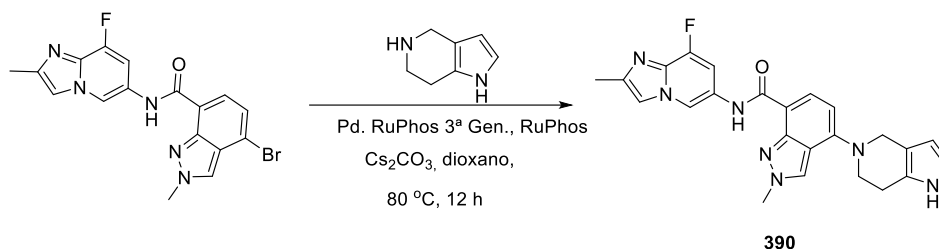
Síntesis del compuesto 482



Una solución de 2-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]-2,5-diazaspiro[3,4]octano-5-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,183 mmol, 1 eqv.) y TFA (0,2 mL) en DCM (2 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se basificó a pH 8 con $NH_3(g)$ en MeOH. La mezcla resultante se

concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash inversa con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice C18; fase móvil, CH₃CN en agua (0,05% NH₃•H₂O), gradiente del 20% al 60% en 10 min; detector, UV 254 nm. Se obtuvo 4-{2,5-diazaspiro[3,4]octan-2-il}-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (compuesto 481, 25 mg, 30%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 448 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 9,19 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,98-7,86 (m, 2H), 7,27 (dd, *J* = 12,4, 1,7 Hz, 1H), 5,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,57 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,13 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 2,91 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,02 (dd, *J* = 8,3, 6,4 Hz, 2H), 1,77 (p, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,61 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

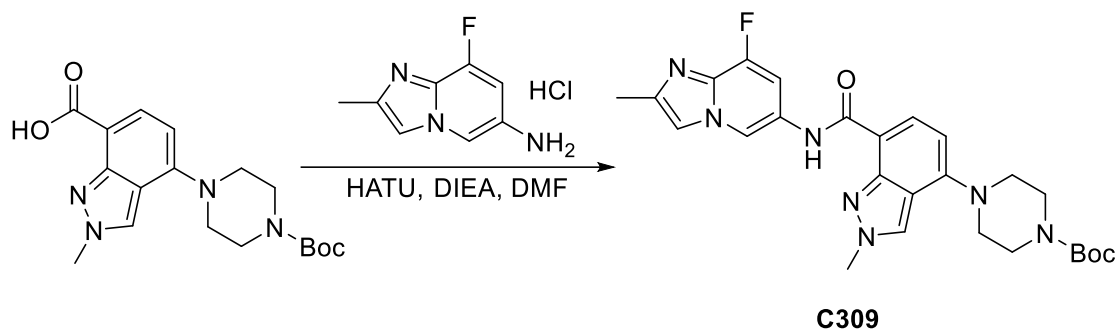
Ejemplo 205: Síntesis del compuesto 390



A una mezcla agitada de 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (50 mg, 0,124 mmol, 1 eqv.) y 1H,4H,5H,6H,7H-pirrol[3,2-c]piridina (18,22 mg, 0,149 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (1 mL) se añadió Cs₂CO₃ (121,51 mg, 0,372 mmol, 3 eqv.), RuPhos (11,60 mg, 0,025 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (10,40 mg, 0,012 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 horas a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (10:1) para obtener el producto bruto. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 2) para obtener N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metil-4-{1H,4H,6H,7H-pirrol[3,2-c]piridin-5-il}indazol-7-carboxamida (Compuesto 390, 16 mg, 29%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 444 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,06 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 6,62 (t, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,90 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,32 (s, 3H), 3,86 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,87 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H).

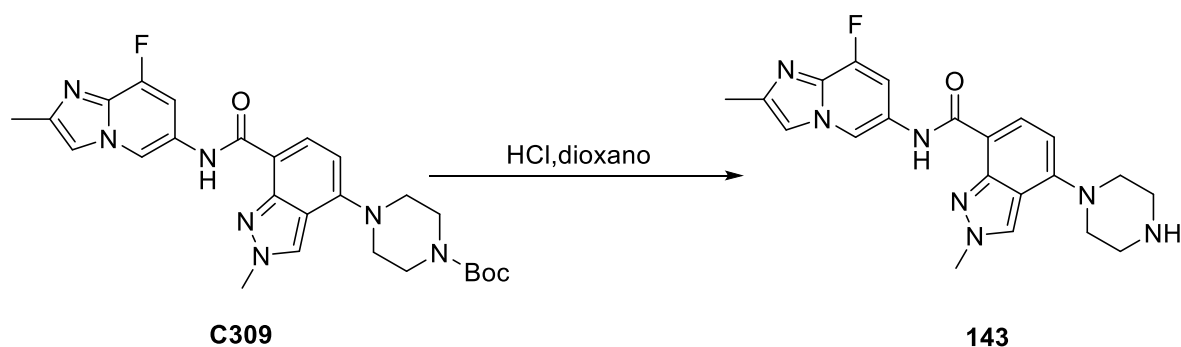
Ejemplo 206: Síntesis del compuesto 143

Síntesis del intermedio C309



A una mezcla agitada de ácido 4-[4-(terc-butoxicarbonilo)piperazin-1-il]-2-metilindazol-7-carboxílico (500 mg, 1,387 mmol, 1 eqv.) y HATU (633,00 mg, 1,664 mmol, 1,2 eqv.) en DMF (10 mL) se añadió DIEA (537,91 mg, 4,161 mmol, 3 eqv.) y clorhidrato de 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (335,66 mg, 1,664 mmol, 1,2 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró. La torta del filtro se lavó con éter metil terc-butílico (3 x 10 mL) y se secó bajo luz infrarroja para obtener 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C309, 460 mg, 65%) como un sólido. LCMS (ES, m/z): 508[M+H]⁺

Síntesis del compuesto 143

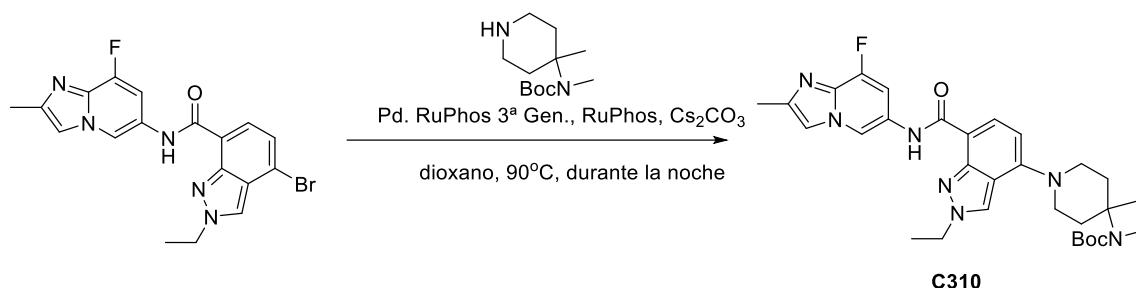


A una solución agitada de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (460 mg, 0,906 mmol, 1 eqv.) en dioxano (5 mL) se añadió HCl (gas) en 1,4-dioxano (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se diluyó con agua (30 mL). La mezcla se neutralizó a pH 7 con NaHCO₃ saturado (ac.). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3

x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para obtener N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metil-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (compuesto 143, 297,7 mg, 80%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 408 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,07 (s, 1H), 9,21 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 31$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 12,4, 1,7$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,36 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,96 - 2,89 (m, 4H), 2,35 (s, 3H).

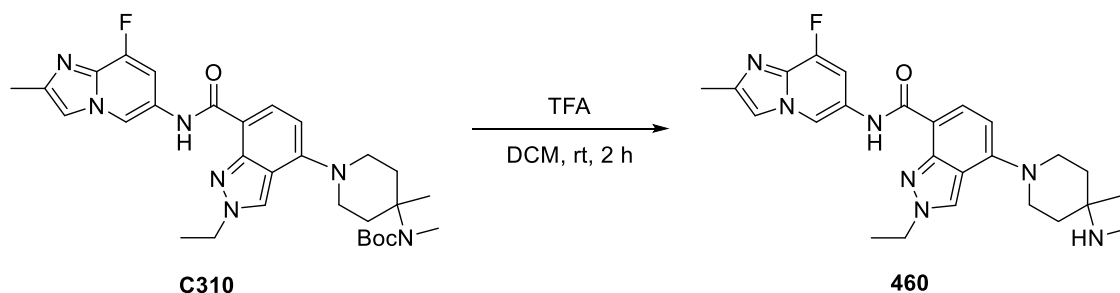
Ejemplo 207: Síntesis del compuesto 468

Síntesis del intermedio C310



A una solución agitada de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (180 mg, 0,432 mmol, 1 eqv.) y N-metil-N-(4-metilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (99 mg, 0,432 mmol, 1 eqv.) en dioxano (5 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (423 mg, 1,296 mmol, 3 eqv.), RuPhos (40 mg, 0,086 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (36 mg, 0,043 mmol, 0,1 eqv.) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 90°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:10) para obtener N-{1-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoyl)indazol-4-il]-4-metilpiperidin-4-il}-N-metilcarbamato de terc-butilo (C310, 210 mg, 86%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 564 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto 460

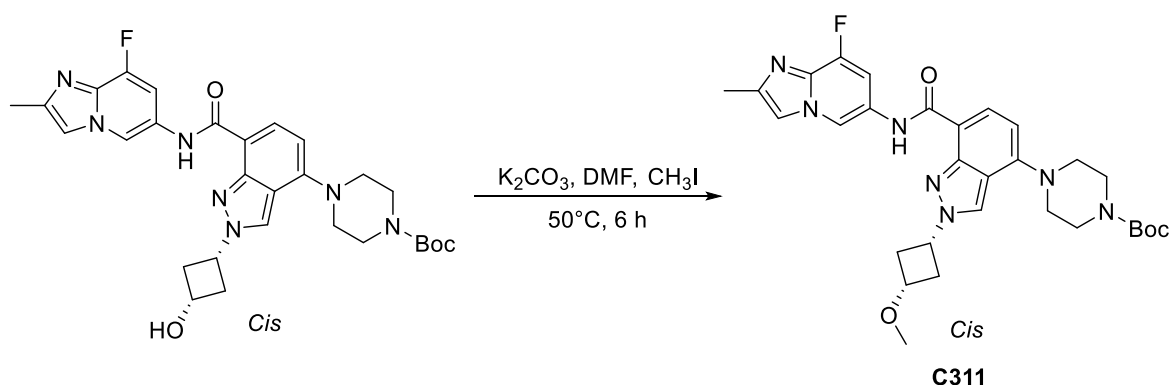


Una solución de N-{1-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]-4-metilpiperidin-4-il}-N-metilcarbamato de terc-butilo (200 mg, 0,355 mmol, 1 eqv.) en TFA (2 mL) y DCM (2 mL) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se basificó a pH 8 con 7 M de NH₃ (g) en MeOH. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, gradiente 8) para obtener la 2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-[4-metil-4-(metilamino)piperidin-1-il]indazol-7-carboxamida (compuesto 460, 50 mg, 30%) como un sólido.

LCMS (ES, m/z): 464 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,10 (s, 1H), 9,20 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 3,2, 1,0 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 12,3, 1,7 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,59 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,55-3,43 (m, 4H), 2,38-2,33 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,70 (dt, J = 13,3, 4,6 Hz, 2H), 1,61 (q, J = 7,4 Hz, 5H), 1,09 (s, 3H).

Ejemplo 208: Síntesis del compuesto 496

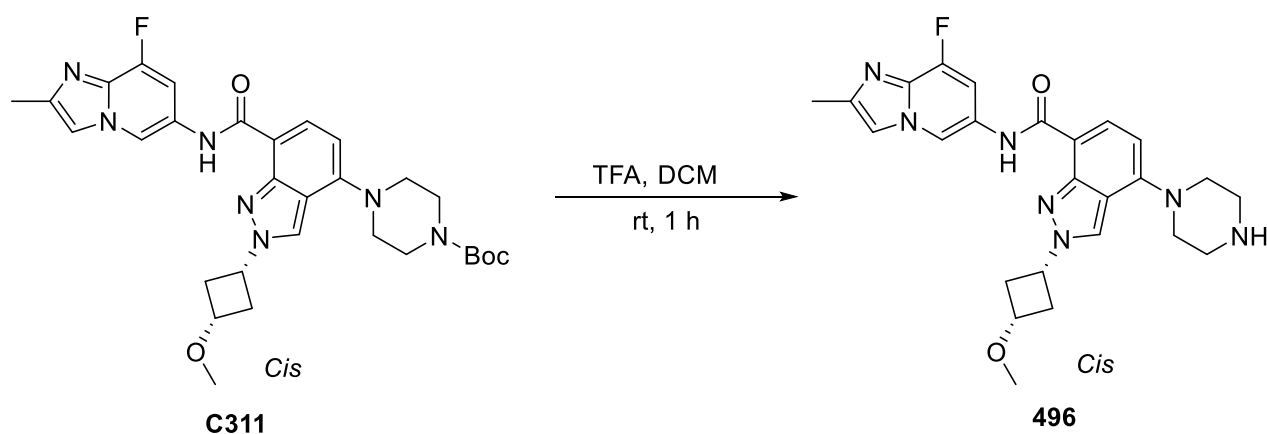
Síntesis del intermedio C311



A una mezcla agitada de 4-(7-((8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)-2-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutil)-2H-indazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de *cis*-terc-butilo (270,0 mg, 0,479 mmol, 1,0 eqv.) y K₂CO₃ (133,3 mg, 0,958 mmol, 2,0 eqv.), se añadió

yoduro de metilo (101,9 mg, 0,718 mmol, 1,5 eqv.) gota a gota a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 6 horas a 50 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se neutralizó mediante la adición de agua (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 20 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (20:1) para obtener 4-(7-((8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)-2-((1s,3s)-3-metoxiciclobutílico)-2H-indazol-4-il)piperazina-1-carboxilato *de cis*-terc-butilo (C311, 150 mg, 49%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 578 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 496



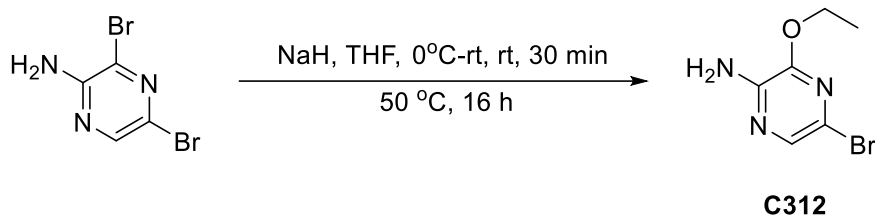
A una mezcla agitada de 4-(7-((8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)-2-((1s,3s)-3-metoxiciclobutílico)-2H-indazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de *cis*-terc-butilo (150,0 mg, 0,260 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (2 mL) se añadió TFA (1 mL) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 14, Gradiente 2) para obtener 2,2,2-trifluoroacetato de *Cis*-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-((1s,3s)-3-metoxiciclobutílico)-4-(piperazin-1-il)-2H-indazol-7-carboxamida (compuesto 496, 70 mg, 44%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 478 [M+H]⁺

NMR de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,52 (s, 1H), 9,68 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 9,11-9,07 (m, 2H), 9,03 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,12-8,02 (m, 2H), 6,64 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,96-4,84 (m, 1H), 4,17 (p, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,01 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 3,63 (t, *J* = 5,1

Hz, 4H), 3,37 (d, $J = 5,8$ Hz, 4H), 2,98 (dhept, $J = 9,2, 2,5, 2,0$ Hz, 2H), 2,66 (tdd, $J = 9,0, 7,5, 2,8$ Hz, 2H), 2,55-2,50 (m, 3H).

Ejemplo 209: Síntesis del compuesto 420

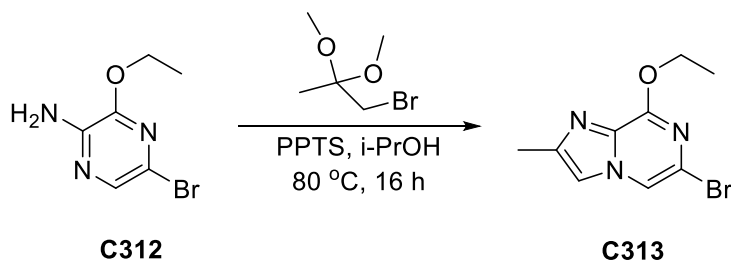
Síntesis del intermedio C312



A una solución agitada de NaH (1,42 g, 59,313 mmol, 1,5 eqv.) en THF (100 mL) se añadió etanol (2,19 g, 47,450 mmol, 1,2 eqv.) gota a gota a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se añadió 3,5-dibromopirazina-2-amina (10,0 g, 39,542 mmol, 1,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas más a 50 °C. La reacción se neutralizó con agua a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 200 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (2:1) para obtener la 5-bromo-3-etoxipirazina-2-amina (C312, 6 g, 69%) como un sólido.

LCMS (ES, m/z):218 [M+H]⁺

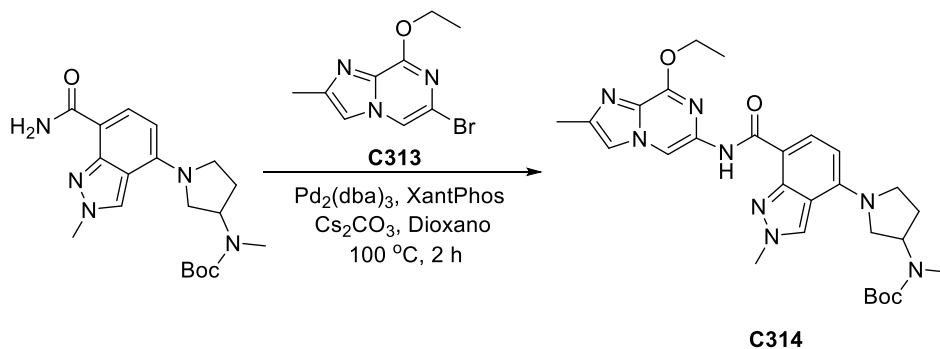
Síntesis del intermedio C313



A una mezcla agitada de 5-bromo-3-etoxipirazina-2-amina (3,40 g, 15,592 mmol, 1 eqv.) y 1-bromo-2,2-dimetoxipropano (3,42 g, 18,710 mmol, 1,2 eqv.) en i-PrOH (60 mL) se añadió PPTS (0,39 g, 1,559 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se neutralizó a pH 7 con NaHCO₃ saturado (ac.). El disolvente orgánico se concentró al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 200 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se

concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (3:1) para obtener 6-bromo-8-etoxi-2-metilimidazo[1,2-a]pirazina (C313, 1,9 g, 47%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):256 $[M+H]^+$

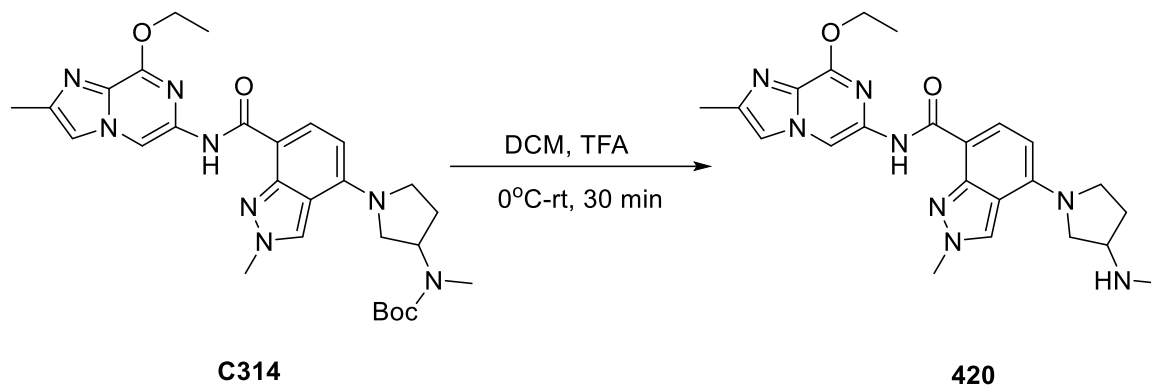
Síntesis del intermedio C314



A una mezcla agitada de N-[1-(7-carbamoyl-2-metilindazol-4-il)pirrolidin-3-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo (280,0 mg, 0,577 mmol, 1 eqv., 77%) y 6-bromo-8-etoxi-2-metilimidazo[1,2-a]pirazina (221,8 mg, 0,865 mmol, 1,5 eqv.) en dioxano (6 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (564,3 mg, 1,731 mmol, 3 eqv.) y XantPhos (66,8 mg, 0,115 mmol, 0,2 eqv.) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (52,9 mg, 0,058 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (5 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 5 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EA para obtener N-{1-[7-({8-etoxi-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il} carbamoyl)-2-metilindazol-4-il]pirrolidin-3-il}-N-metilcarbamato de terc-butilo (C314, 180 mg, 56%) como un sólido.

LCMS (ES, m/z):549 $[M+H]^+$

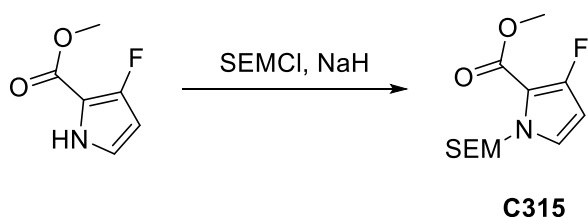
Síntesis del compuesto 420



A una mezcla agitada de N-{1-[7-({8-etoxi-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}carbamoil)-2-metilindazol-4-il]pirrolidin-3-il}-N-metilcarbamato de terc-butilo (170 mg, 0,310 mmol, 1 eqv.) en DCM (3 mL) se añadió TFA (0,6 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 2) para obtener N-{8-etoxi-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-4-[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]indazol-7-carboxamida (80 mg, 57%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 449 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,18 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 6,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,57 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,24 (s, 3H), 3,83-3,73 (m, 2H), 3,65 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,44-3,31 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,16 (dt, $J = 13,0, 6,3$ Hz, 1H), 1,94 (dt, $J = 11,8, 6,0$ Hz, 1H), 1,47 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ejemplo 210: Síntesis del compuesto 483

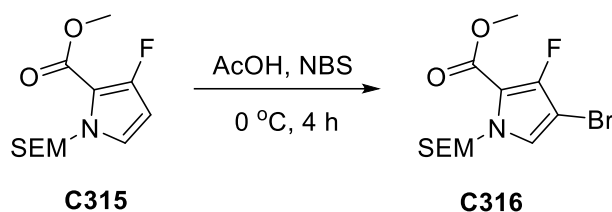
Síntesis del intermedio C315



Una solución de 3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (10 g, 69,873 mmol, 1 eqv.) en THF (100 mL) se trató con NaH (2,52 g, 104,810 mmol, 1,5 eqv.) durante 0,5 h a 0° C bajo atmósfera de nitrógeno seguida de la adición de SESCOl (16,83 g, 83,848 mmol, 1,2 eqv.) gota a gota a 25° C se agitó durante 2 h. La mezcla resultante se extrajo con EA (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL x 2), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se

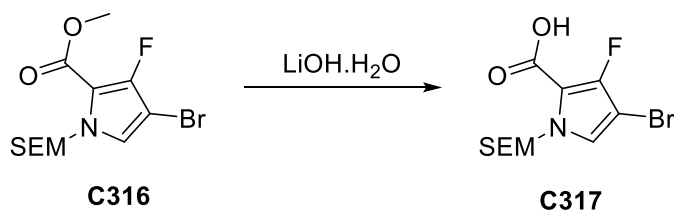
purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE:EA (0% ~ 50%) para obtener 3-fluoro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}pirrol-2-carboxilato de metilo (C315, 18 g, 94%) como un sólido. **NMR de ^1H** (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,68 (s, 1H), 6,87 (ddd, $J = 4,7, 3,8, 2,9$ Hz, 1H), 6,03 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,24 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Síntesis del intermedio C316



Una solución de 3-fluoro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}pirrol-2-carboxilato de metilo (19 g, 69,501 mmol, 1 eqv.) y N-bromosuccinimida (13,61 g, 76,451 mmol, 1,1 eqv.) en HOAc (150 mL, 2617,731 mmol, 37,66 eqv.) se agitó durante 2 h a 25° C bajo atmósfera de N_2 . La mezcla se basificó a pH 8 con Na_2CO_3 . El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE:EA (0%~40%) para obtener el 4-bromo-3-fluoro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}pirrol-2-carboxilato de metilo (C316, 3 g, 12%) como un sólido. **NMR de ^1H** (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,54 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 5,54 (d, $J = 1,0$ Hz, 2H), 4,26 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,45 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,80 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 0,06 (s, 8H).

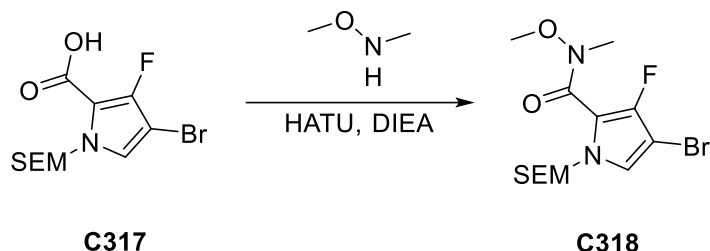
Síntesis del intermedio C317



Una solución de 4-bromo-3-fluoro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}pirrol-2-carboxilato de metilo (3 g, 8,516 mmol, 1 eqv.) y LiOH (1,02 g, 42,580 mmol, 5 eqv.) en MeOH (10 mL), THF (10 mL), H_2O (10 mL) se agitó durante 2 h a 25 °C bajo atmósfera de N_2 . La mezcla

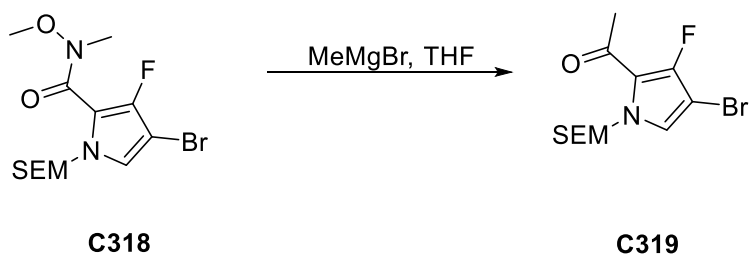
resultante se extrajo con EA (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL x 2), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el ácido 4-bromo-3-fluoro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}pirrol-2-carboxílico (C317, 2,7 g, 93%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 338 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C318



Una solución de ácido 4-bromo-3-fluoro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}pirrol-2-carboxílico (2,7 g, 7,982 mmol, 1 eqv.) y N,O-dimetilhidroxilamina (0,73 g, 11,973 mmol, 1,5 eqv.), HATU (9,11 g, 23,946 mmol, 3 eqv.), DIEA (3,10 g, 23,946 mmol, 3 eqv.) en DCM (30 mL) se agitó durante 2 h a 25 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se extrajo con EA (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL x 2), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE:EA (0%~50%) para obtener la 4-bromo-3-fluoro-N-metoxi-N-metil-1-{[2-(trimetilsilil) etoxi] metil}pirrol-2-carboxamida (C318, 2,6 g, 85%) como un sólido. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,40 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,37 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,08 (s, 0H), 0,79 (dd, J = 8,9, 7,5 Hz, 2H).

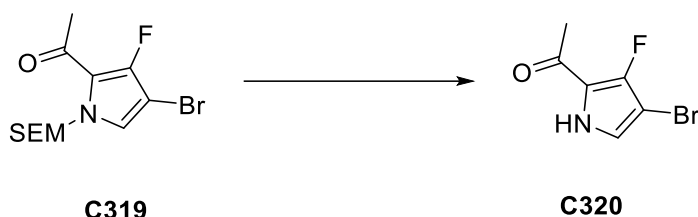
Síntesis del intermedio C319



Una mezcla de 4-bromo-3-fluoro-N-metoxi-N-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}pirrol-2-carboxamida (2,6 g, 6,818 mmol, 1 eqv.) y MeMgBr (2,44 g, 20,454 mmol, 3 eqv.) en THF (30 mL) se agitó durante 12 h a 50° C bajo atmósfera de N₂. La

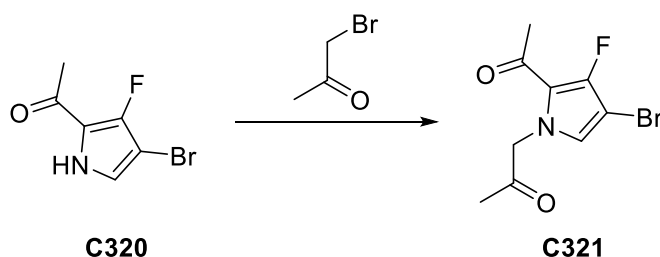
mezcla resultante se extrajo con EA (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL x 2), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE:EA (0%~50%) para obtener 1-(4-bromo-3-fluoro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}pirrol-2-il)etanona (C319, 1,4 g, 61%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 334 [M-H]⁻

Síntesis del intermedio C320



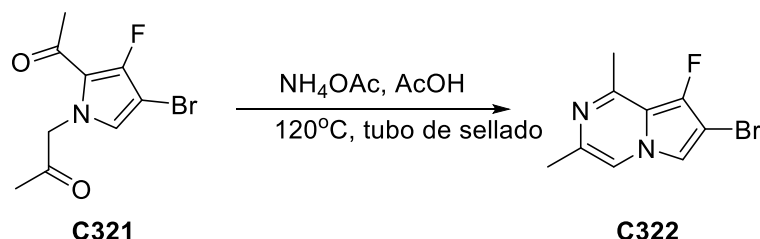
Una solución de 1-(4-bromo-3-fluoro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}pirrol-2-il)etanona (1,4 g, 4,163 mmol, 1 eqv.) y TFA (2,37 g, 20,815 mmol, 5 eqv.) en DCM (14 mL) se agitó durante 2 h a 25° C bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para obtener 1-(4-bromo-3-fluoro-1H-pirrol-2-il)etanona (C320, 700 mg, 81%) como un sólido. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,12 (s, 2H), 7,20 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 2,36 (d, J = 2,5 Hz, 7H), 1,24 (s, 1H).

Síntesis del intermedio C321



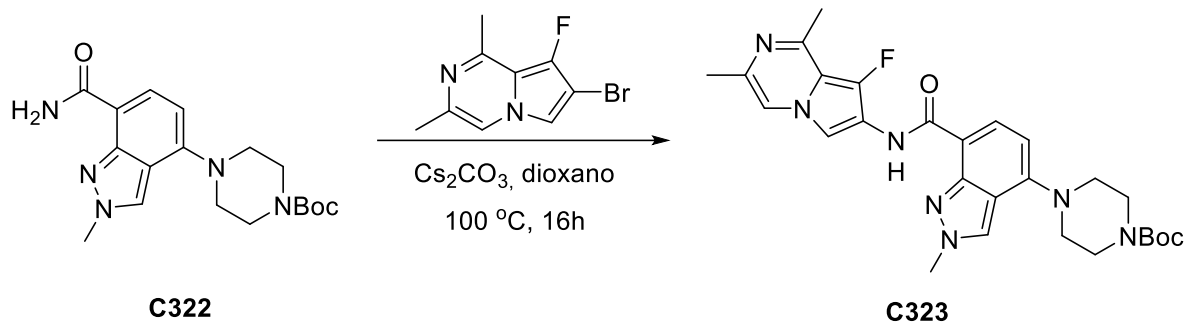
Una solución de 1-(4-bromo-3-fluoro-1H-pirrol-2-il)etanona (700 mg, 3,398 mmol, 1 eqv.) y bromoacetona (698,13 mg, 5,097 mmol, 1,5 eqv.) en ACN (7 mL) se agitó durante 12 h a 50° C bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se extrajo con EA (10 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL x 2), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE:EA (0%~50%) para obtener 1-(2-acetil-4-bromo-3-fluoropirrol-1-il)propan-2-ona (C321, 430 mg, 48%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 262 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C322



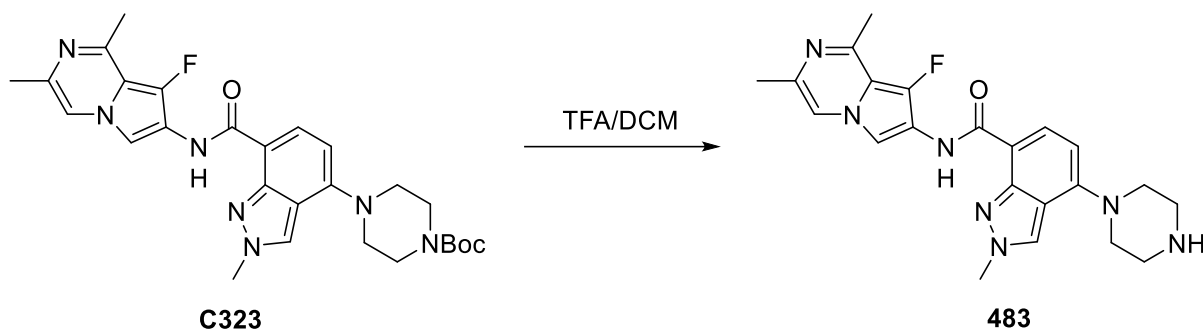
Una solución de 1-(2-acetil-4-bromo-3-fluoropirrol-1-il)propan-2-ona (430 mg, 1,641 mmol, 1 eqv.) y NH_4OAc (2529,45 mg, 32,820 mmol, 20 eqv.) en AcOH (4 mL, 69,806 mmol, 42,55 eqv.) se agitó durante 12 h a 120° C bajo atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se extrajo con EA (10 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL x 2), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE:EA (0%~50%) para obtener 7-bromo-8-fluoro-1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazina (C322, 270 mg, 67%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 243 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntesis del intermedio C323



Una mezcla de 4-(7-carbamoyl-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,417 mmol, 1 eqv.) y 7-bromo-8-fluoro-1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazina (121,73 mg, 0,500 mmol, 12 eqv.), XantPhos (24,15 mg, 0,042 mmol, 0,1 eqv.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (38,22 mg, 0,042 mmol, 0,1 eqv.), Cs_2CO_3 (407,92 mg, 1,251 mmol, 3 eqv.) en dioxano (3 mL) se agitó durante 12 h a 100° C bajo atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE:EA (0%~80%) para obtener 4-[7-(8-fluoro-1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)carbamoyl]-2-metilindazol-4-ilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C323, 40 mg, 18%) como un sólido **LCMS** (ES, m/z): 522 $[\text{M}+\text{H}]^+$

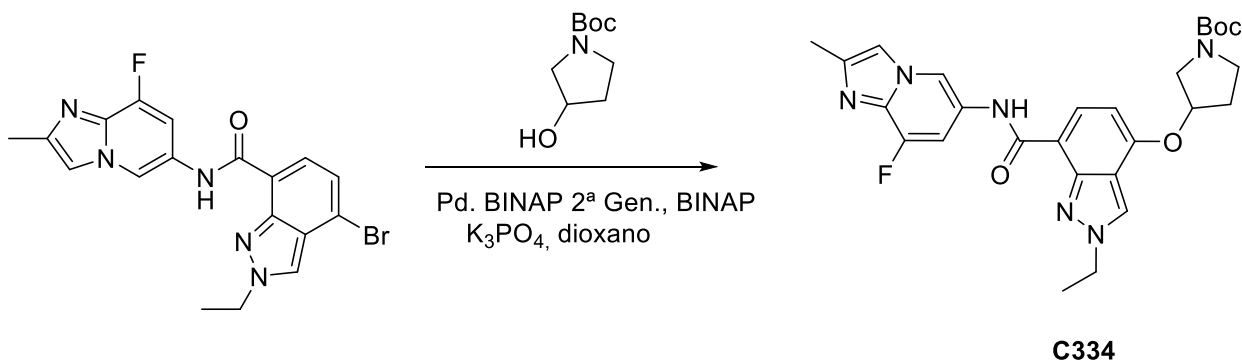
Síntesis del compuesto 483



Una mezcla de 4-[7-({8-fluoro-1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 0,077 mmol, 1 eqv.) y TFA (43,72 mg, 0,385 mmol, 5 eqv.) en DCM (2 mL) se agitó durante 1 h a 25° C bajo atmósfera N₂. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 9, Gradiente 1) para obtener la N-{8-fluoro-1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metil-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (compuesto 483, 3 mg, 9%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 422 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,40 (s, 1H), 9,08 (s, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 3H), 3,62 (s, 4H), 3,35 (s, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Ejemplo 211: Síntesis del compuesto 485

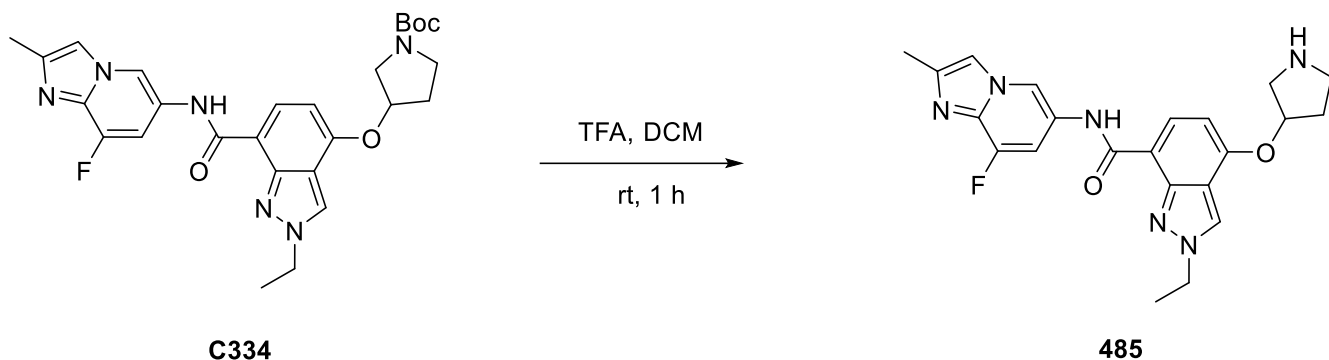
Síntesis del intermedio C234



A una solución de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (200 mg, 0,480 mmol, 1 eqv.) y 3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (269,8 mg, 1,440 mmol, 3,0 eqv.) en dioxano (5 mL) se añadieron K₃PO₄ (305,9 mg, 1,440 mmol, 3,0 eqv.), BINAP (29,9 mg, 0,048 mmol, 0,1 eqv.) y Paladaciclo de Binap 2^a Gen. (44,8 mg, 0,048 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 12 horas a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 1) para obtener 3-

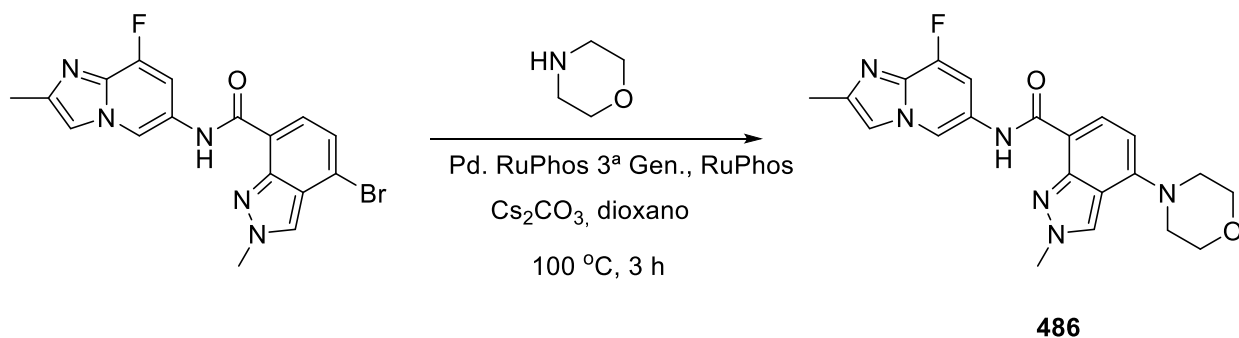
{[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]oxi}pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (C234, 80 mg, 31%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 523 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto 485



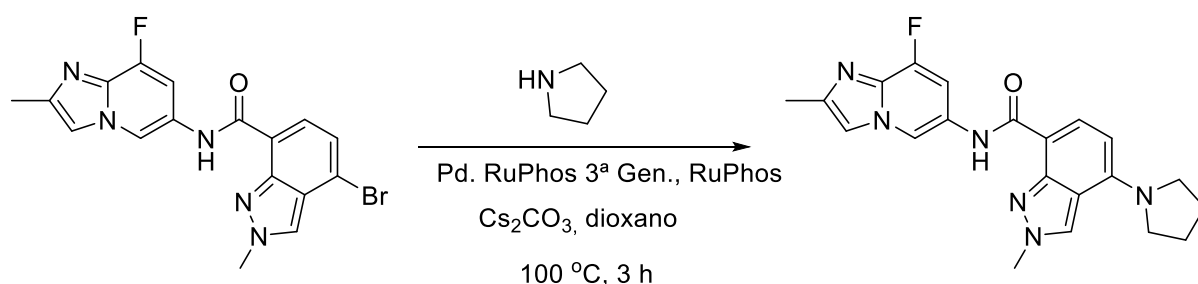
Una solución de 3-{[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]oxi}pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,153 mmol, 1 eqv.) y TFA (0,2 mL, 2,693 mmol) en DCM (2 mL) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 6, Gradiente 1) para obtener la 2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-(pirrolidin-3-iloxi)indazol-7-carboxamida (compuesto 485, 30 mg, 46%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 423 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,07 (s, 1H), 9,41 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,64 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,65-3,35 (m, 4H), 3,51 (s, 1H), 2,43 (d, $J = 0,9$ Hz, 3H), 2,41-2,20 (m, 2H), 1,62 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 212: Síntesis del compuesto 486



A una mezcla agitada de 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (100,0 mg, 0,24 mmol, 1,0 eqv.) y morfolina (43,3 mg, 0,49 mmol, 2,0 eqv.) en dioxano (1 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (243,0 mg, 0,74 mmol, 3,0 eqv.), RuPhos (23,2 mg, 0,05 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (20,7 mg, 0,025 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (10:1) para obtener la N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-6-il}-2-metil-4-(morfolino-4-il)indazol-7-carboxamida (compuesto 486, 21 mg, 20%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 409 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,08 (s, 1H), 9,22 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 12,5, 1,7 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,88-3,75 (m, 4H), 3,41 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,38-2,31 (m, 3H).

Ejemplo 213: Síntesis del compuesto 487



487

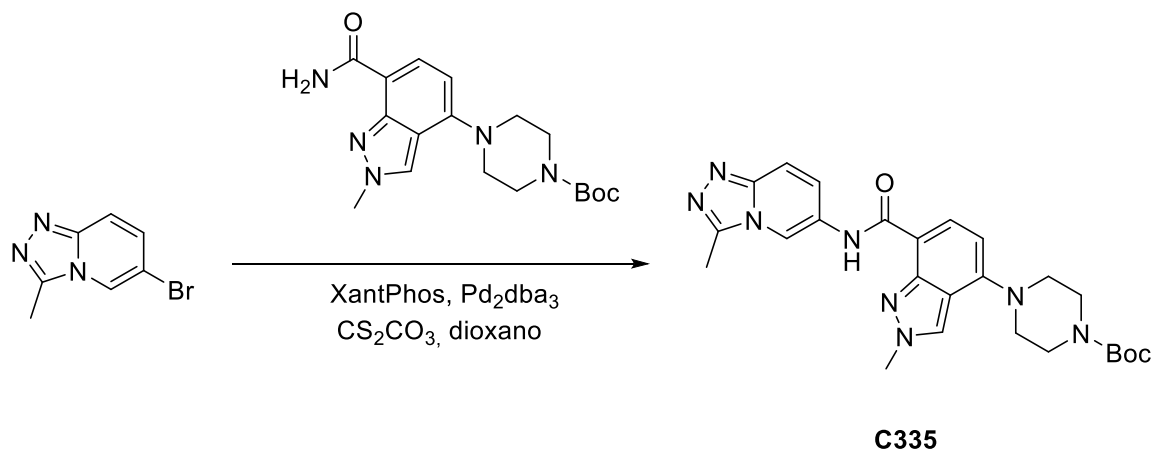
A una mezcla agitada de 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (100,0 mg, 0,25 mmol, 1,0 eqv.) y pirrolidina (35,3 mg, 0,50 mmol, 2,0 eqv.) en dioxano (1 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (243,0 mg, 0,74 mmol, 3,0 eqv.), RuPhos (23,2 mg, 0,05 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (20,8 mg, 0,025 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (10:1) para obtener la N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metil-4-(pirrolidin-1-il)indazol-7-carboxamida (compuesto 487, 47,5 mg, 48%) como un sólido.

LCMS (ES, m/z): 393 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,01 (s, 1H), 9,19 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* =

12,5, 1,7 Hz, 1H), 6,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,64 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,23-1,91 (m, 4H).

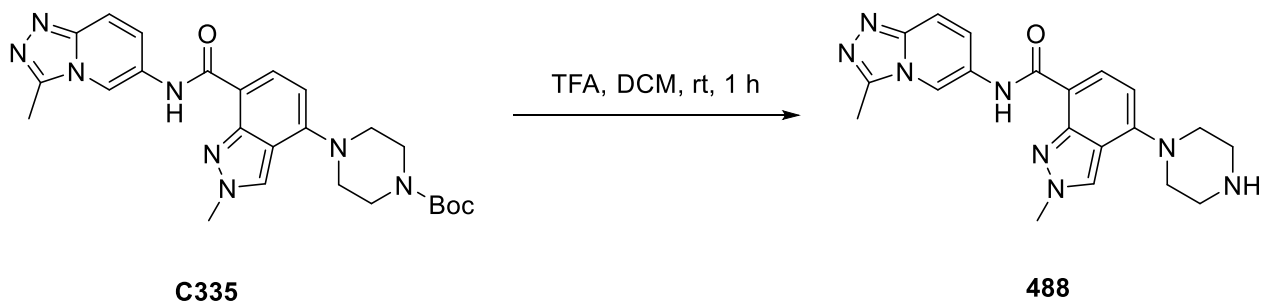
Ejemplo 214: Síntesis del compuesto 488

Síntesis del intermedio C235



A una solución de 6-bromo-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (100 mg, 0,472 mmol, 1 eqv.) y 4-(7-carbamoyl-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (203,40 mg, 0,566 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (4 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (460,9 mg, 1,416 mmol, 3,0 eqv.), XantPhos (27,2 mg, 0,047 mmol, 0,1 eqv.) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43,1 mg, 0,047 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 3 h a 100°C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 1) para obtener 4-[2-metil-7-({3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il}carbamoyl)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C235, 200 mg, 86%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntesis del compuesto 488

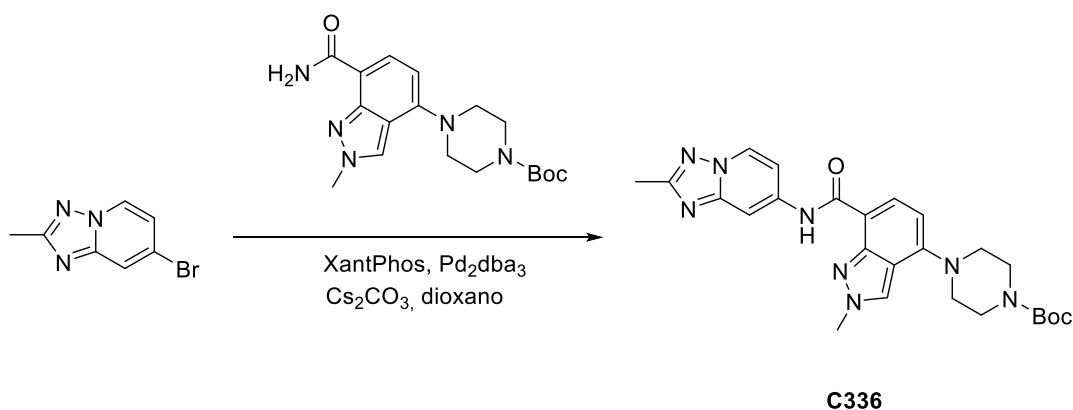


Una solución de 4-[2-metil-7-({3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il}carbamoyl)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,163 mmol, 1 eqv.)

y TFA (0,2 mL) en DCM (2 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se basificó a pH 8 con NH₃ (g) en metanol. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 5) para obtener 2-metil-N-{3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il}-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (compuesto 488, 30 mg, 47%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 391[M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,24 (s, 1H), 9,19-9,12 (m, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 9,7, 1,0 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 9,7, 1,8 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,54 (s, 1H), 3,41-3,33 (m, 4H), 2,92 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 2,69 (s, 3H).

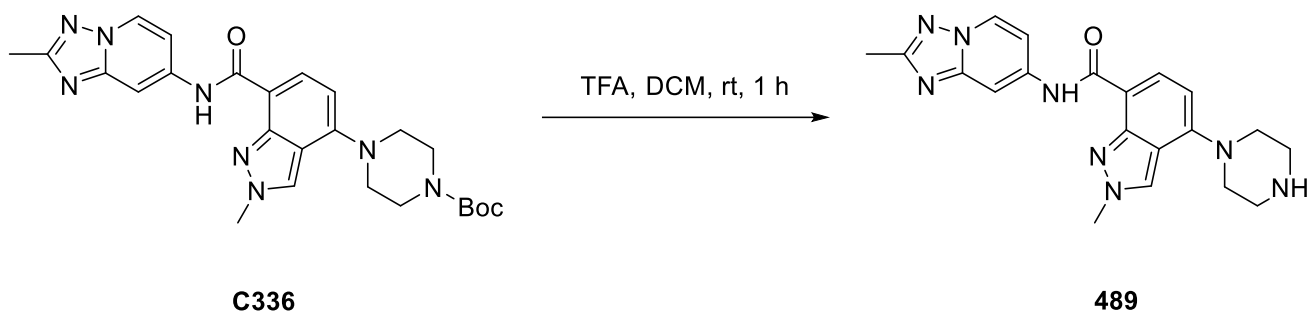
Ejemplo 215: Síntesis del compuesto 489

Síntesis del intermedio C236



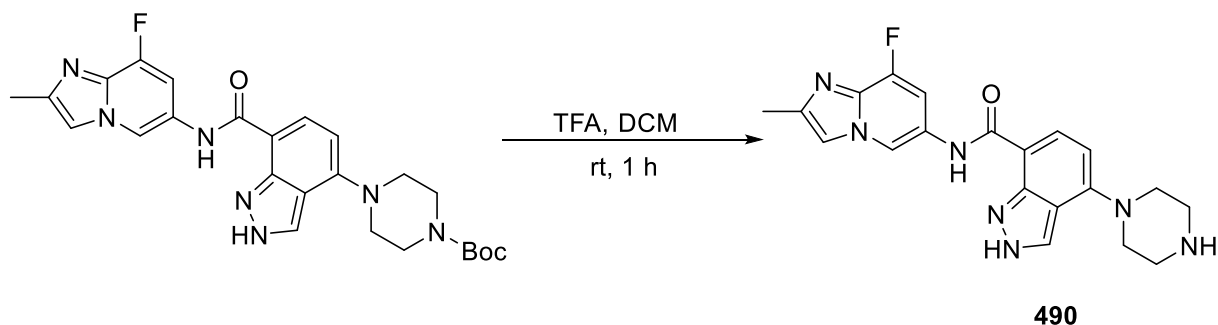
A una solución de 7-bromo-2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (100 mg, 0,472 mmol, 1 eqv.) y 4-(7-carbamoyl-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (203,4 mg, 0,566 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (4 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (460,9 mg, 1,416 mmol, 3,0 eqv.), XantPhos (54,5 mg, 0,094 mmol, 0,2 eqv.) y Pd₂(dba)₃ (27,1 mg, 0,047 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 1 hora a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 1) para obtener 4-[2-metil-7-({2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il} carbamoyl)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C236, 200 mg, 86%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 491 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 489



Una solución de 4-[2-metil-7-(2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)carbamoil]indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,122 mmol, 1 eqv.) y TFA (0,2 mL) en DCM (2 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se basificó a pH 8 con NH_3 (g) en metanol. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 5) para obtener la 2-metil-N-{2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (compuesto 489, 20 mg, 41%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 391[M+H]⁺. **NMR de ^1H** (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,52 (s, 1H), 8,85-8,73 (m, 2H), 8,34-8,27 (m, 1H), 8,01 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 7,4, 2,3$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,38 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 2,92 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 2,44 (s, 3H).

Ejemplo 216: Síntesis del compuesto 490

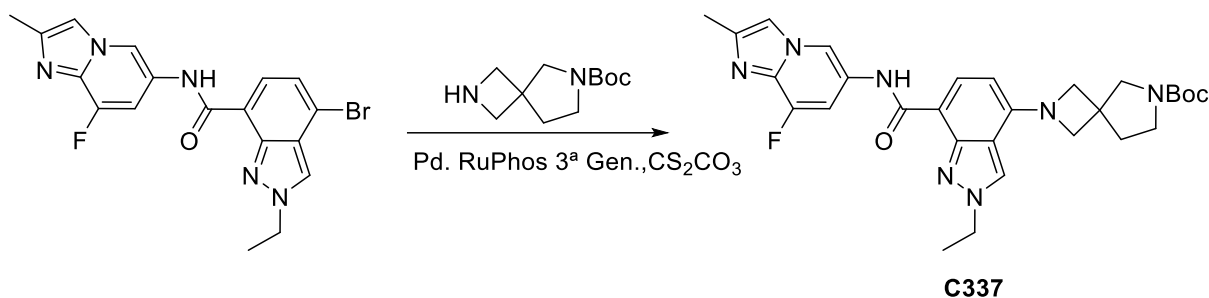


A una solución agitada de 4-[7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil]-2H-indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60,0 mg, 0,122 mmol, 1 eqv.) en DCM (2 mL) se añadió TFA (0,5 mL) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 14, Gradiente 2) para obtener la N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-(piperazin-1-il)-2H-indazol-7-carboxamida (Compuesto 490, 22,1 mg, 44%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 394 [M+H]⁺. **NMR de ^1H** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,14 (m, 1H), 10,43 (m, 1H), 9,23-

9,17 (m, 1H), 8,88 (s, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,12-8,01 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 6,68 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,65 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 3,37 (m, 4H), 2,42 (s, 3H).

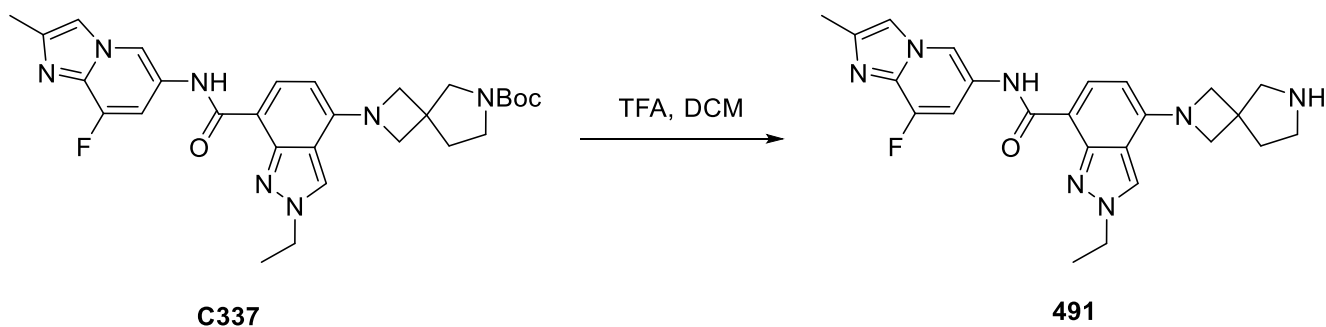
Ejemplo 217: Síntesis del compuesto 491

Síntesis del intermedio C237



A una solución agitada de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (140 mg, 0,336 mmol, 1 eqv.), Cs_2CO_3 (329 mg, 1,008 mmol, 3 eqv.) y 2,6-diazaspiro[3,4]octano-6-carboxilato de terc-butilo (214 mg, 1,008 mmol, 3 eqv.) en dioxano (2 mL) se añadieron RuPhos (117 mg, 0,034 mmol, 0,1 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (112 mg, 0,134 mmol, 0,4 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 100 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EA / MeOH (10:1) para obtener 2-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]-2,6-diazaspiro[3,4]octano-6-carboxilato de terc-butilo (C237, 120 mg, 65%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 548 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntesis del compuesto 491

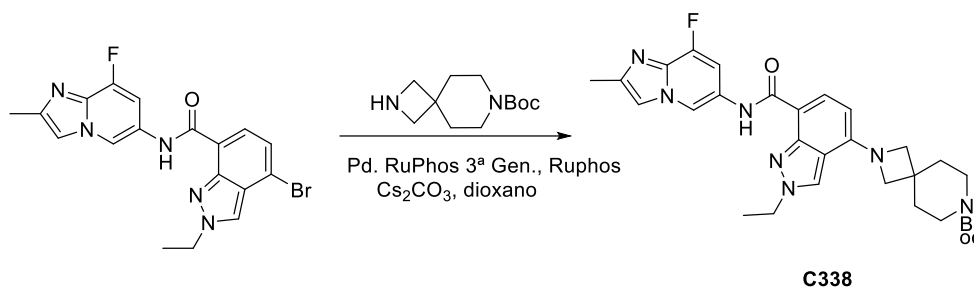


Una solución de 2-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]-2,6-diazaspiro[3,4]octano-6-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,219 mmol, 1 eqv.) en ácido trifluoroacético (5 mL) y DCM (5 mL) se agitó durante 2 h a

temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se basificó a pH 8 con 7M NH₃ (g) en MeOH. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, gradiente 8) para obtener 4-{2,6-diazaspiro[3,4]octan-2-il}-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (491, 18 mg, 18%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 448 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 11,00 (s, 1H), 9,26 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 1H), 6,83 (dd, *J* = 11,3, 1,6 Hz, 1H), 5,96 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,53 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,23 (d, *J* = 1,5 Hz, 4H), 3,27 (s, 2H), 3,13 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,49 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 2,18 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,73 (d, *J* = 14,6 Hz, 3H).

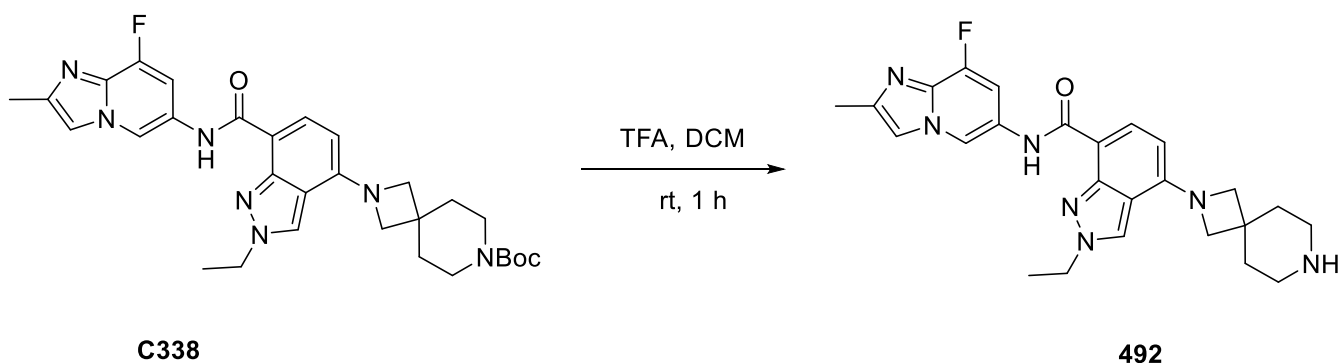
Ejemplo 218: Síntesis del compuesto 492

Síntesis del intermedio C238



A una solución de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (500 mg, 1,201 mmol, 1 eqv.) y 2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (407,78 mg, 1,802 mmol, 1,5 eqv.) en dioxano (12 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (1,17 g, 3,603 mmol, 3,0 eqv.), RuPhos (56,1 mg, 0,120 mmol, 0,1 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (200,9 mg, 0,240 mmol, 0,2 eqv.). Luego de agitar durante 12 horas a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se diluyó con H₂O (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 20 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 5, Gradiente 2) para obtener 2-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (C238, 500 mg, 74,11%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 562 [M+H]⁺

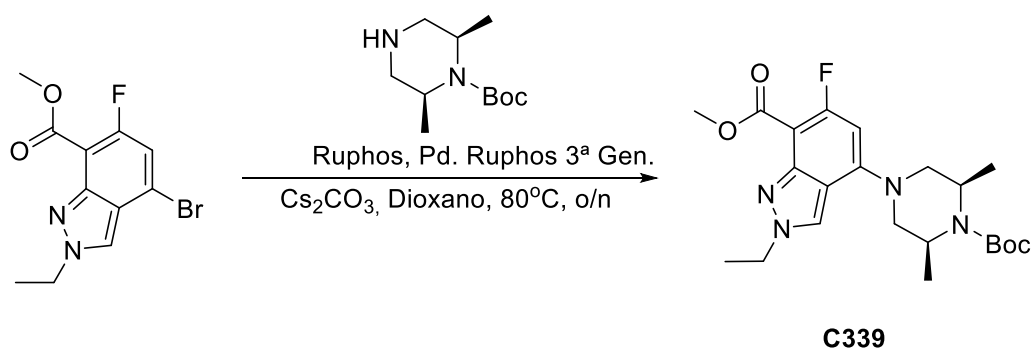
Síntesis del compuesto 492



Una solución de 2-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-6-il}carbamoil)indazol-4-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,178 mmol, 1 eqv.) y TFA (0,4 mL) en DCM (4 mL) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 7, Gradiente 3) para obtener 4-{2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-il}-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (compuesto 492, 40 mg, 48%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 462[M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 9,19 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,97-7,86 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 12,4, 1,7 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,57 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,97 (s, 4H), 2,69 (s, 4H), 2,35 (s, 3H), 1,72 (d, J = 5,6 Hz, 4H), 1,61 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 219: Síntesis del compuesto 493

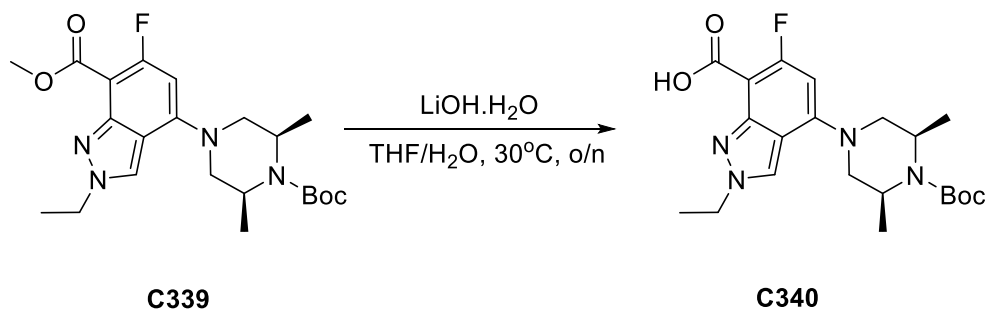
Síntesis del intermedio C339



A una mezcla agitada de 4-bromo-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxilato de metilo (110 mg, 0,365 mmol, 1 eqv.) y (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (93,95 mg, 0,438 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (2 mL) se añadió Cs₂CO₃ (357,07 mg, 1,095 mmol, 3 eqv.), Ruphos (34,09 mg, 0,073 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (30,55 mg, 0,036 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante

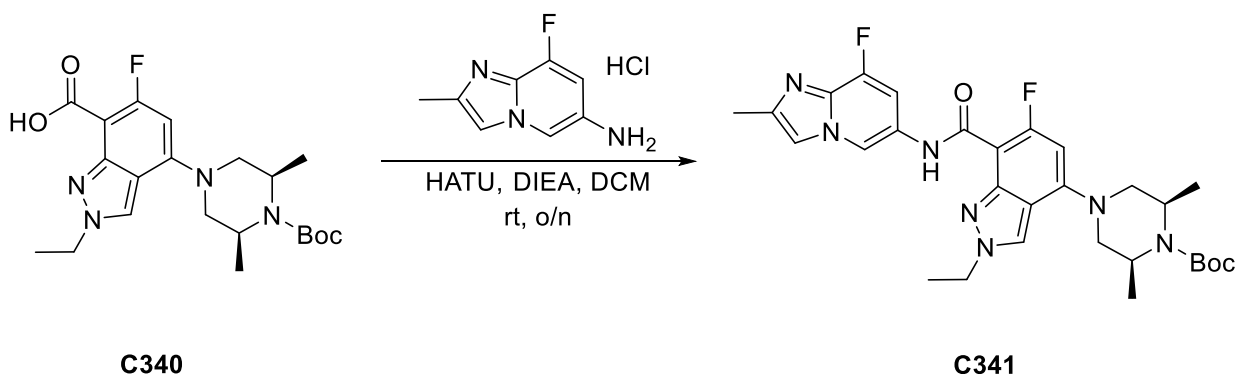
se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener 4-[(3R,5S)-4-(terc-butoxicarbonilo)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxilato de metilo (C339, 95 mg, 59%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 435 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C340



A una solución agitada de 4-[(3R,5S)-4-(terc-butoxicarbonilo)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxilato de metilo (95 mg, 0,219 mmol, 1 eqv.) en THF (1,2 mL) y H₂O (0,4 mL) se añadió hidrato de litio (18,35 mg, 0,438 mmol, 2 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 30 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. La mezcla resultante se diluyó con H₂O (5 mL). La mezcla se acidificó a pH 4 con ácido cítrico y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 10mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el ácido 4-[(3R,5S)-4-(terc-butoxicarbonilo)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxílico (C340, 85 mg, 92%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 419 $[M-H]^-$

Síntesis del intermedio C341

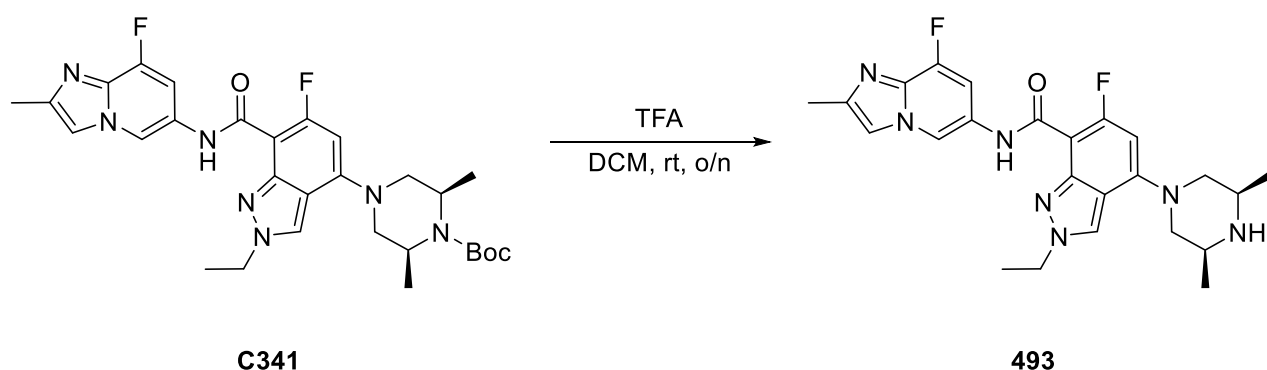


A una mezcla agitada de ácido 4-[(3R,5S)-4-(terc-butoxicarbonilo)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxílico (85 mg, 0,202 mmol, 1 eqv.) y clorhidrato de 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (44,83 mg, 0,222 mmol, 1,10 eqv.) en DCM (2

mL) se añadió DIEA (130,63 mg, 1,010 mmol, 5 eqv.) y HATU (99,92 mg, 0,263 mmol, 1,3 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (2:1) para obtener el (2R,6S)-4-[2-etil-6-fluoro-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C341, 80 mg, 69%) como un sólido.

LCMS (ES, m/z): 568 [M-H]⁻

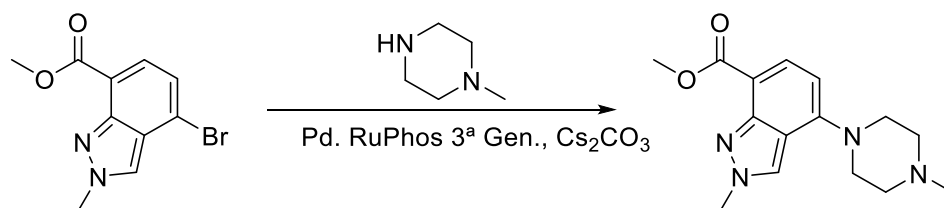
Síntesis del compuesto 493



A una solución agitada de (2R,6S)-4-[2-etil-6-fluoro-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,141 mmol, 1 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió TFA (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Condición 15, Gradiente 3) para obtener 4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-etil-6-fluoro-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida; ácido trifluoroacético (Compuesto 493, 31,4 mg, 38%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 468 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,07 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 4,52 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,04 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 2,95 (t, *J* = 12,4 Hz, 2H), 2,44 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H), 1,58 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,32 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 220: Síntesis del compuesto 494

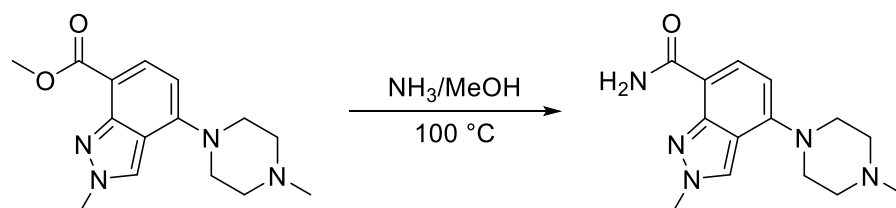
Síntesis del intermedio C342



C342

A una solución de 4-bromo-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (3 g, 11,148 mmol, 1 eqv.) y piperazina, 1-metil- (1,68 g, 16,722 mmol, 1,5 eqv.) en dioxano (5 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (9,08 g, 27,870 mmol, 2,5 eqv.), Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (932 mg, 1,115 mmol, 0,1 eqv.) y RuPhos (520 mg, 1,115 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 16 horas a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con DCM:MeOH (10:1) para obtener 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)indazol-7-carboxilato de metilo (C342, 2,5 g, 77%) como un aceite. **LCMS** (ES, m/z): 289 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntesis del intermedio C343

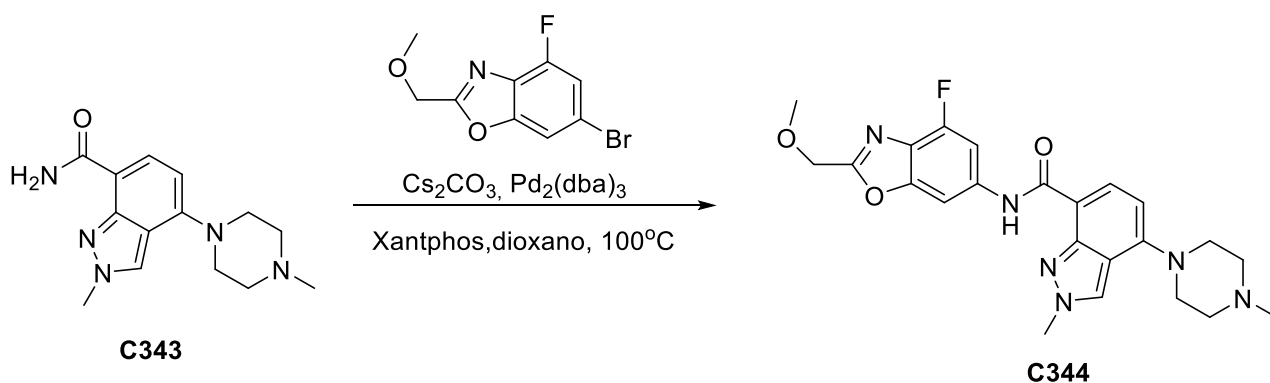


C342

C343

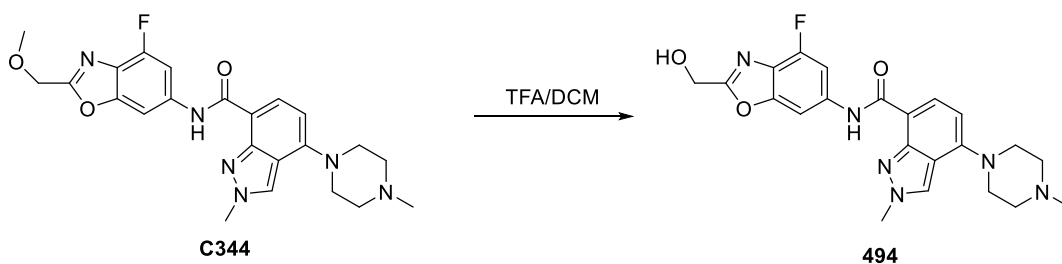
Una solución de 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)indazol-7-carboxilato de metilo (500 mg, 1,734 mmol, 1 eqv.) en NH_3 (g) en MeOH (40 mL) se agitó durante 48 h a 100°C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con DCM:MeOH (10:1) para obtener 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (400 mg, 84,39%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 274 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntesis del intermedio C344



A una solución de 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (300 mg, 1,098 mmol, 1 eqv.) y 6-bromo-4-fluoro-2-(metoximetil)-1,3-benzoxazol (428 mg, 1,647 mmol, 1,5 eqv.) en dioxano (10 mL), se añadieron Cs_2CO_3 (893,99 mg, 2,745 mmol, 2,5 eqv.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (100 mg, 0,110 mmol, 0,1 eqv.) y XantPhos (63 mg, 0,110 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 4 h a 100°C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con DCM:MeOH (10:1) para obtener N-[4-fluoro-2-(metoximetil)-1,3-benzoxazol-6-il]-2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (C343, 200 mg, 40%) como un sólido. **NMR de ^1H** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,24 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 12,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,24 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,28 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,42 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 2,54 (d, $J = 5,1$ Hz, 4H), 2,27 (s, 3H).

Síntesis del compuesto 494

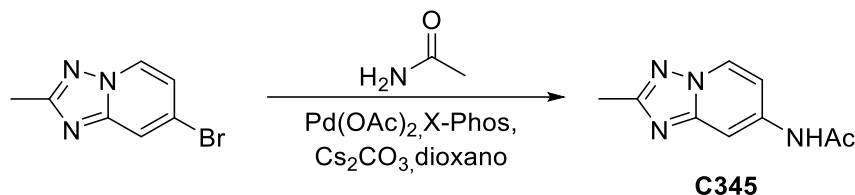


A una solución agitada de N-[4-fluoro-2-(metoximetil)-1,3-benzoxazol-6-il]-2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (150 mg, 0,331 mmol, 1 eqv.) en DCM (5 mL) se añadió TFA (1 mL) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por trituración con DMSO (5 mL) para obtener N-[4-fluoro-2-(hidroximetil)-1,3-benzoxazol-6-il]-2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)indazol-7-carboxamida

(compuesto 494, 120 mg, 82%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 439 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 12,6, 2,3 Hz, 1H), 6,93 (t, *J* = 19 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,27 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 3,39 (t, *J* = 5,0 Hz, 4H), 2,53 (d, *J* = 5,6 Hz, 4H), 2,27 (s, 3H).

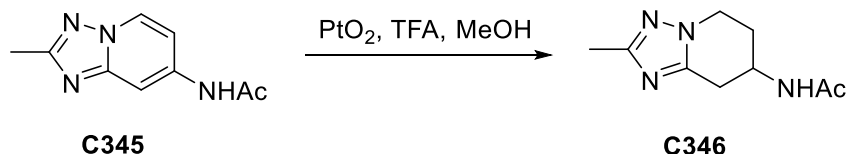
Ejemplo 221: Síntesis del compuesto 495

Síntesis del intermedio C345



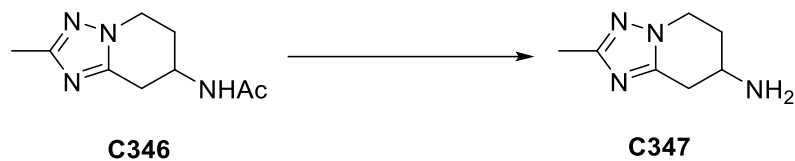
Una solución de 7-bromo-2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,6 g, 7,545 mmol, 1 eqv.) en dioxano (30 mL) se trató con acetamida (0,89 g, 15,090 mmol, 2 eqv.), Pd(OAc)₂ (0,17 g, 0,755 mmol, 0,1 eqv.), X-Phos (0,72 g, 1,509 mmol, 0,2 eqv.), Cs₂CO₃ (4,92 g, 15,090 mmol, 2 eqv.) durante 8 horas a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se lavó con NaHCO₃ (3 x 100 mL). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE:EA (50%) para obtener N-{2-metil-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-7-il}acetamida (2 g, 77%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 191 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C346



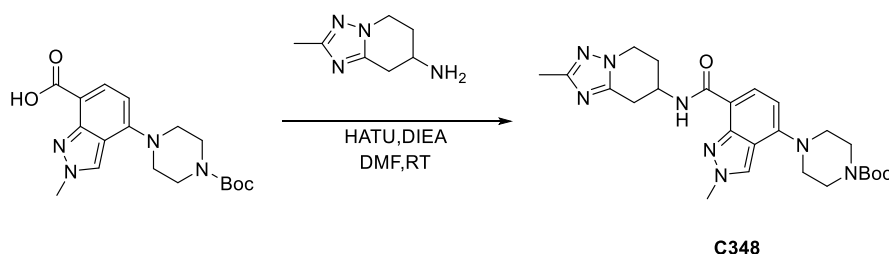
Una solución de N-{2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}acetamida (1,6 g, 8,412 mmol, 1 eqv.) en EtOH (200 mL) se trató con PtO₂ (0,80 g, 3,533 mmol, 0,42 eqv.), TFA (0,80 g, 6,982 mmol, 0,83 eqv.) durante 16 h a 100 °C bajo H₂ (30 atm). La mezcla resultante se filtró. La torta del filtro se lavó con 100 mL de metanol. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EA/PE 1:3 para obtener N-{2-metil-5H,6H,7H,8H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}acetamida (C346, 1 g, 61%, crudo) como un aceite. **LCMS** (ES, m/z): 195 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C347



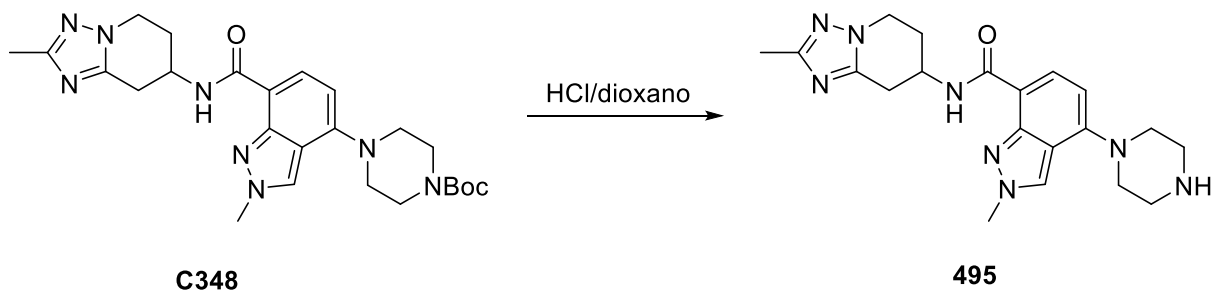
Una solución de N-{2-metil-5H,6H,7H,8H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}acetamida (300 mg, 1,544 mmol, 1 eqv.) en metanol (5 mL) se trató con HCl (5 mL, 15.000 mmol, 9,71 eqv.) durante 1 hora a 20 °C. El residuo se acidificó a pH 7 con amoníaco. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 1, Gradiente 1) para obtener 2-metil-5H,6H,7H,8H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-amina (C347, 200 mg, 85%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 153 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C348



Una solución de ácido 4-[4-(terc-butoxicarbonilo)piperazin-1-il]-2-metilindazol-7-carboxílico (100 mg, 0,277 mmol, 1,00 eqv.) en DMF (5 mL) se trató con 2-metil-5H,6H,7H,8H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-amina (42 mg, 0,277 mmol, 1,00 eqv.), HATU (126 mg, 0,332 mmol, 1,20 eqv.), DIEA (107 mg, 0,828 mmol, 2,99 eqv.) durante 2 horas a 20 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 1, Gradiente 1) para obtener 4-[2-metil-7-({2-metil-5H,6H,7H,8H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}carbamoil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C348, 60 mg, 43%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 495 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 495



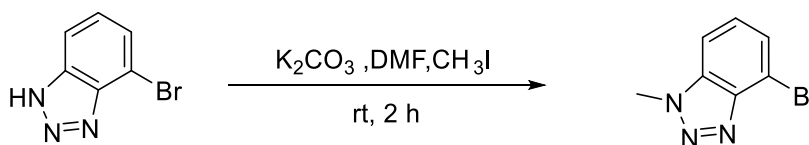
Una solución de terc-butil-4-[2-metil-7-({2-metil-5H,6H,7H,8H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}carbamoil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato (100 mg, 0,202 mmol, 1 eqv.)

en DCM (5 mL) se trató con HCl (gas) en 1,4-dioxano (10 mL, 329,128 mmol, 1627,87 eqv.) durante 30 minutos a 20°C. El producto deseado pudo detectarse por LCMS. La mezcla se neutralizó a pH 7 con NaHCO₃. La solución resultante se secó con gas N₂. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 16, Gradiente 1) para obtener la 2-metil-N-{2-metil-5H,6H,7H,8H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (Compuesto 495, 6 mg, 7%) como un sólido.

LCMS (ES, m/z): 395 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,21 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,52 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,20 (hept, J = 7,6, 6,7 Hz, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,26 (t, J = 5,0 Hz, 5H), 3,17 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 2,91 (dt, J = 9,5, 5,4 Hz, 4H), 2,55 - 2,47 (m, 1H), 2,39 - 2,23 (m, 1H), 2,28 (s, 1H), 2,21 (s, 3H).

Ejemplo 222: Síntesis del compuesto 435

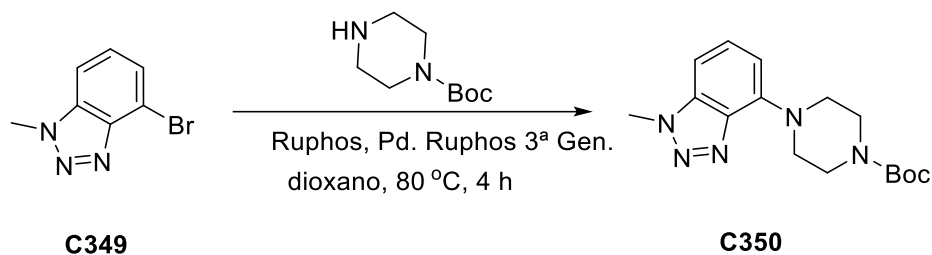
Síntesis del intermedio C349



C349

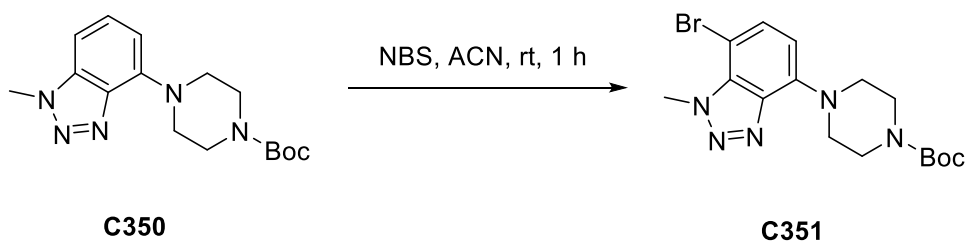
A una solución agitada de 4-bromo-2H-1,2,3-benzotriazol (2,7 g, 13,635 mmol, 1,0 eqv.) y K₂CO₃ (3,8 g, 27,270 mmol, 2,0 eqv.) en dimetilformamida (60 mL) se añadió yoduro de metilo (2,9 g, 20,453 mmol, 1,5 eqv.) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (200 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 200 mL), salmuera (2 x 200 mL) y se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / PE (5:1) para obtener 4-bromo-1-metil-1,2,3-benzotriazol (C349, 0,8 g, 25%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 212 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C350



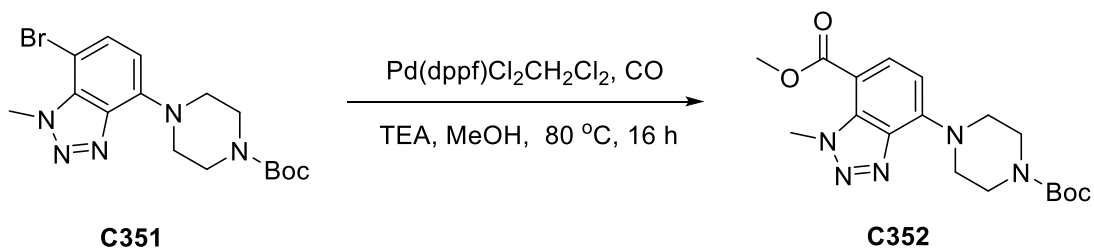
A una solución de 4-bromo-1-metil-1,2,3-benzotriazol (0,8 g, 3,773 mmol, 1,0 eqv.) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,9 g, 4,905 mmol, 13 eqv.) en dioxano (10 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (3,0 g, 9,433 mmol, 2,5 eqv.) y Ruphos (0,3 g, 0,755 mmol, 0,2 eqv.), Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (0,2 g, 0,377 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 2 horas a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener 4-(1-metil-1,2,3-benzotriazol-4-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C350, 0,83 g, 63%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 318 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntesis del intermedio C351



A una solución agitada de 4-(1-metil-1,2,3-benzotriazol-4-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (850,0 mg, 2,678 mmol, 1,0 eqv.) en ACN (15 mL) se añadió NBS (524,3 mg, 2,946 mmol, 1,1 eqv.) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua desionizada (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 30 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para proporcionar 4-(7-bromo-1-metil-1,2,3-benzotriazol-4-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C351, 800 mg, 69%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$

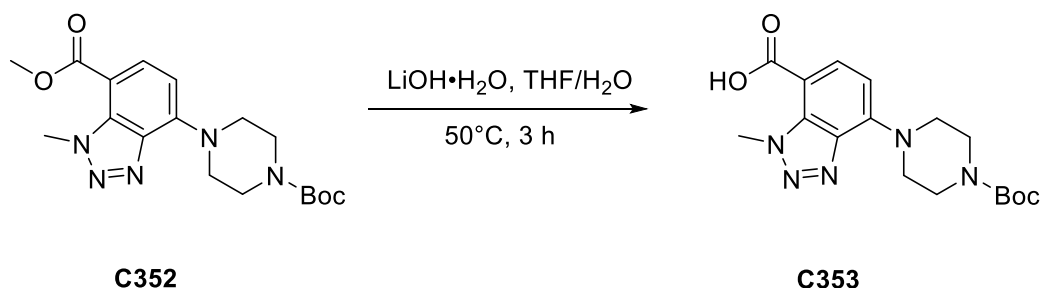
Síntesis del intermedio C352



A una solución de 4-(7-bromo-1-metil-1,2,3-benzotriazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (250.0mg, 0,631 mmol, 10 eqv.) en MeOH (20 mL) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (46,1 mg, 0,063 mmol, 0,1 eqv.), TEA (191,5 mg, 1,893 mmol, 3,0 eqv.) en un depósito a presión. La mezcla se purgó con nitrógeno durante 2 min y luego se presurizó a 2 Mpa con monóxido de carbono a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se neutralizó a temperatura ambiente y se filtró para eliminar los sólidos insolubles. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (30:1) para obtener el 7-[4-(terc-butoxicarbonil) piperazin-1-il]-3-metil-1,2,3-benzotriazol-4-carboxilato de metilo (240,0 mg, 94,24%) como un sólido.

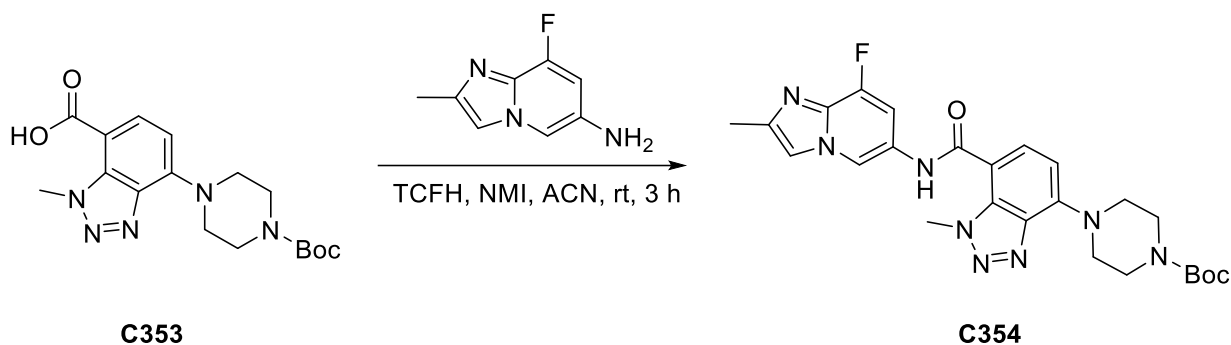
LCMS (ES, *m/z*): 376 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C353



A una mezcla agitada de 7-[4-(terc-butoxicarbonilo) piperazin-1-il]-3-metil-1,2,3-benzotriazol-4-carboxilato de metilo (170,0 mg, 0,453 mmol, 1,0 eqv.) en tetrahidrofurano (3 mL) y agua (3 mL) se añadió LiOH·H₂O (108,4 mg, 4,530 mmol, 10,0 eqv.) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 50 °C. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 mL). La mezcla se acidificó a pH 6 con HCl (1 N). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x20 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. Se obtuvo el ácido 7-[4-(terc-butoxicarbonilo) piperazin-1-il]-3-metil-1,2,3-benzotriazol-4-carboxílico (C353, 150 mg, 85%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 362 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C354



A una solución agitada de ácido 7-[4-(terc-butoxicarbonilo) piperazin-1-il]-3-metil-1,2,3-benzotriazol-4-carboxílico (110,0 mg, 0,304 mmol, 1,0 eqv.) y 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a] piridin-6-amina (75,4 mg, 0,456 mmol, 1,5 eqv.) en ACN (3 mL) se añadieron TCFH (111,0 mg, 0,395 mmol, 1,3 eqv.) y NMI (64,8 mg, 0,790 mmol, 2,6 eqv.) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 20mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado el 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a] piridin-6-il} carbamoil)-1-metil-1,2,3- benzotriazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C354, 110 mg, 66%) como un sólido. LCMS (ES, *m/z*): 509 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 435

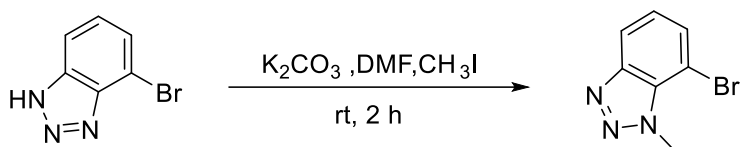


A una solución agitada de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a] piridin-6-il} carbamoil)-1 -metil-1,2,3-benzotriazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100,0 mg, 0,197 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (2 mL) se añadió TFA(0,5 mL) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 13, Gradiente 1) para obtener N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a] piridin-6-il}-3-metil-7-

(piperazin-1-il)-1,2,3-benzotriazol-4-carboxamida (Compuesto 435, 26,8 mg, 32%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 409 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,87 (s, 1H), 9,18 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,93 (dd, $J = 3,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 12,4, 1,7$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,58 (s, 3H), 3,04-2,97 (m, 8H), 2,36 (s, 3H).

Ejemplo 223: Síntesis del compuesto 436

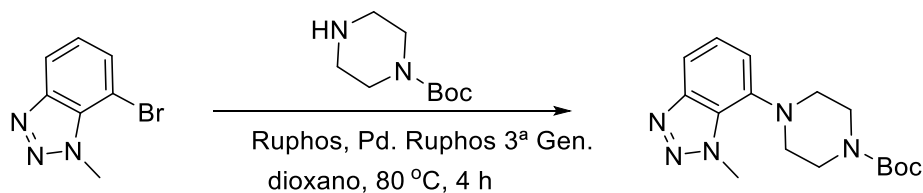
Síntesis del intermedio C355



C355

A una solución agitada de 4-bromo-2H-1,2,3-benzotriazol (2,7 g, 13,635 mmol, 1,0 eqv.) y K_2CO_3 (3,8 g, 27,270 mmol, 2,0 eqv.) en dimetilformamida (60 mL) se añadió yoduro de metilo (2,9 g, 20,453 mmol, 1,5 eqv.) gota a gota a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua desionizada (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 / PE (5:1) para obtener 7-bromo-1-metil-1,2,3-benzotriazol (C355, 1 g, 31%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 212 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C356



C355

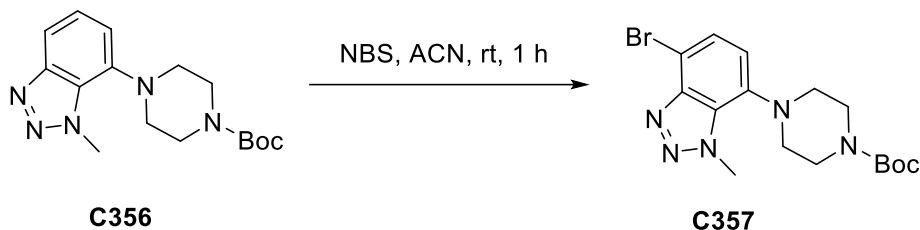
C356

A una solución de 7-bromo-1-metil-1,2,3-benzotriazol (0,8 g, 3,773 mmol, 1,0 eqv.) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,91 g, 4,905 mmol, 1,3 eqv.) en dioxano (10 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (3,1 g, 9,433 mmol, 2,5 eqv.) y Ruphos (0,3 g, 0,755 mmol, 0,2 eqv.), Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (0,2 g, 0,377 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 2 h a

80°C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener 4-(3-metil-1,2,3-benzotriazol-4-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C356, 780 mg, 61%) como un sólido.

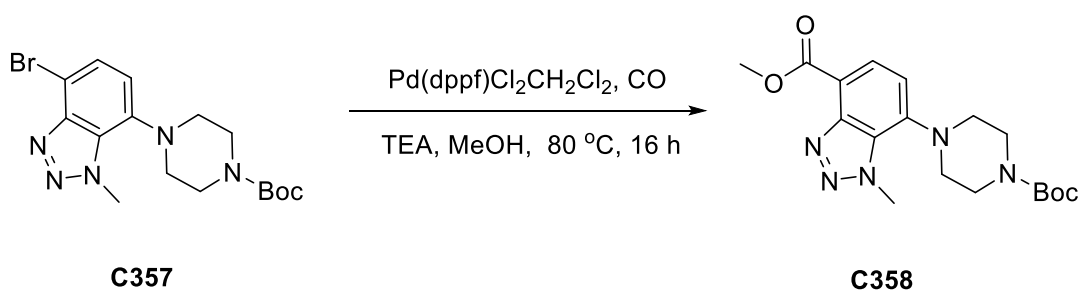
LCMS (ES, m/z): 318 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C357



A una solución agitada de 4-(3-metil-1,2,3-benzotriazol-4-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (850,0 mg, 2,678 mmol, 1,0 eqv.) en ACN (15 mL) se añadió NBS (524,3 mg, 2,946 mmol, 1,1 eqv.) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 30 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener 4-(7-bromo-3-metil-1,2,3-benzotriazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C357, 830 mg, 72%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 396 $[M+H]^+$

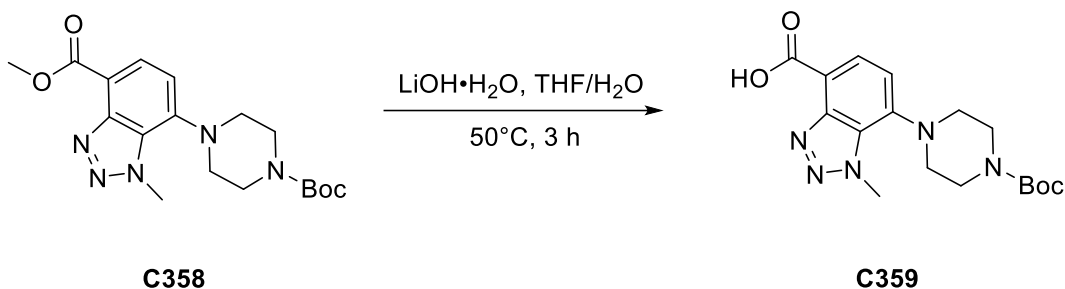
Síntesis del intermedio C358



A una solución de 4-(7-bromo-3-metil-1,2,3-benzotriazol-4-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 0,631 mmol, 1 eqv.) en 20 mL de MeOH se añadió $\text{Pd(dppf)Cl}_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (46,1 mg, 0,063 mmol, 0,1 eqv.), TEA (191,5 mg, 1,893 mmol, 3,0 eqv.) en un depósito a presión. La mezcla se purgó con nitrógeno durante 2 min y luego se presurizó a 2 Mpa con monóxido de carbono a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se neutralizó a temperatura ambiente y se filtró para eliminar los sólidos insolubles. La mezcla

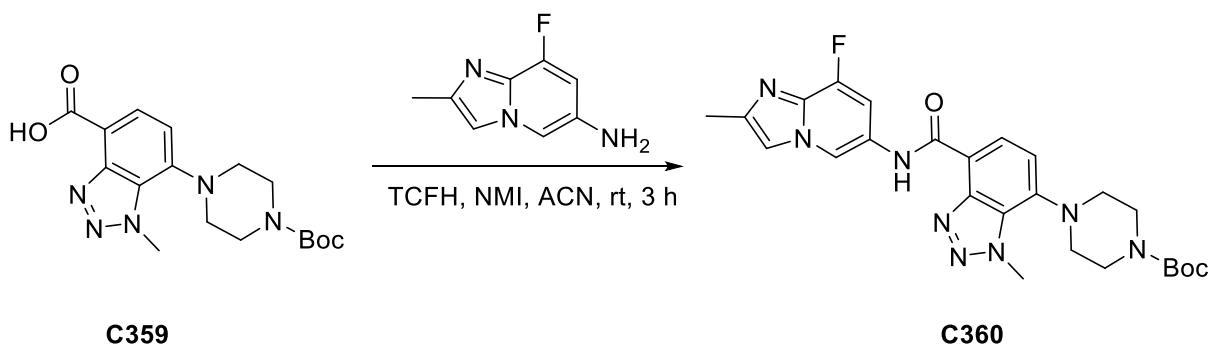
resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (30:1) para obtener el 7-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-1-metil-1,2,3-benzotriazol-4-carboxilato de metilo (C358, 230 mg, 87%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 376 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C359



A una mezcla agitada de 7-[4-(terc-butoxicarbonil) piperazin-1-il]-1-metil-1,2,3-benzotriazol-4-carboxilato de metilo (170,0 mg, 0,453 mmol, 1,0 eqv.) en tetrahidrofurano (3 mL) y agua (3 mL) se añadió LiOH·H₂O (108,4 mg, 4,530 mmol, 10,0 eqv.) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 50 °C. La mezcla resultante se diluyó con agua desionizada (20 mL). La mezcla se acidificó a pH 6 con HCl (1 N). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 20 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. Se obtuvo el ácido 7-[4-(terc-butoxicarbonilo) piperazin-1-il]-1-metil-1,2,3-benzotriazol-4-carboxílico (C359, 145 mg, 83%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 362 [M+H]⁺

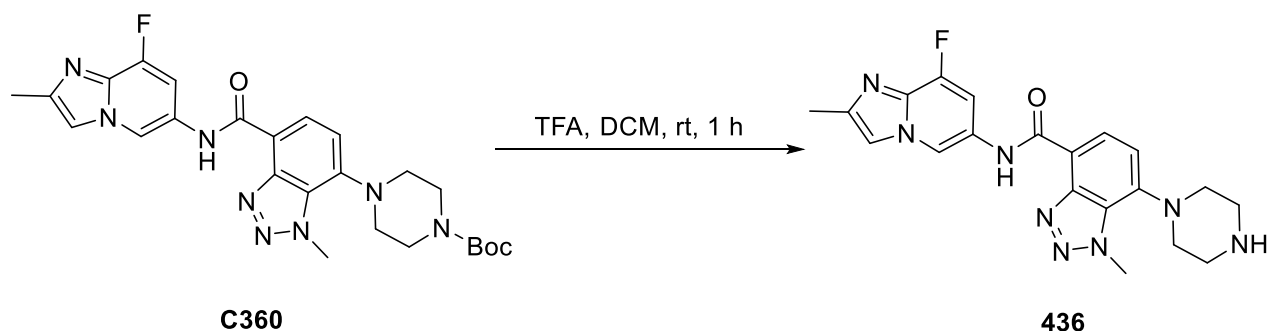
Síntesis del intermedio C360



A una solución agitada de ácido 7-[4-(terc-butoxicarbonilo) piperazin-1-il]-1-metil-1,2,3-benzotriazol-4-carboxílico (110,0 mg, 0,304 mmol, 1,0 eqv.) y 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (75,4 mg, 0,456 mmol, 1,5 eqv.) en ACN (3 mL) se añadieron TCFH

(111,0 mg, 0,395 mmol, 1,3 eqv.) y NMI (64,8 mg, 0,790 mmol, 2,6 eqv.) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Esto dio lugar al 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a] piridin-6-il} carbamoil)-3-metil-1,2,3- benzotriazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (C360, 120 mg, 72%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 509 [M+H]⁺

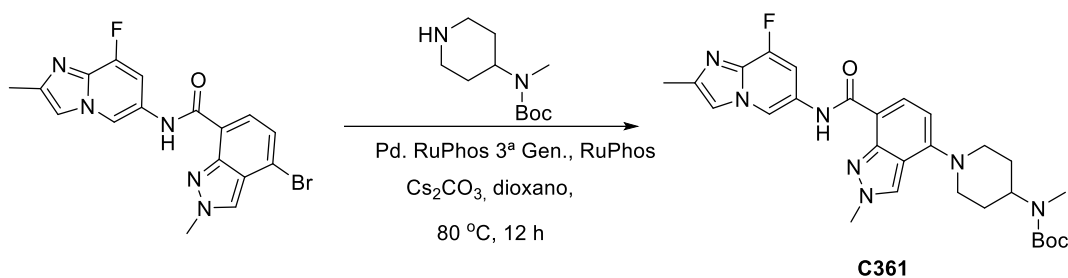
Síntesis del compuesto 436



A una solución agitada de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a] piridin-6-il} carbamoil)-3-metil-1,2,3-benzotriazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100,0 mg, 0,197 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (2 mL) se añadió TFA (0,5 mL) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 13, Gradiente 1) para obtener N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-1-metil-7-(piperazin- 1-il)-1,2,3-benzotriazol-4-carboxamida (Compuesto 436, 41,4 mg, 51%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):409 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,14 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,98-7,91 (m, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 12,7, 1,6 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,31 (s, 3H), 3,80 (dd, *J* = 6,1, 3,9 Hz, 4H), 2,94 (dd, *J* = 6,2, 3,8 Hz, 4H), 2,35 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H).

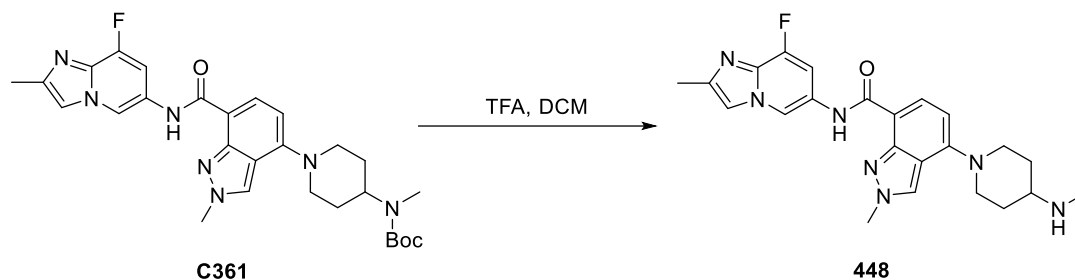
Ejemplo 224: Síntesis del compuesto 448

Síntesis del intermedio C361



A una mezcla agitada de 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (110 mg, 0,273 mmol, 1 eqv.) y N-metil-N-(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (70.33 mg, 0,328 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (2 mL) se añadió Cs₂CO₃ (267,31 mg, 0,819 mmol, 3 eqv.), RuPhos (25,52 mg, 0,055 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (22,87 mg, 0,027 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 horas a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (10:1) para obtener N-{1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperidin-4-il}-N-metilcarbamato de terc-butilo (C461, 80 mg, 54%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 536 [M+H]⁺

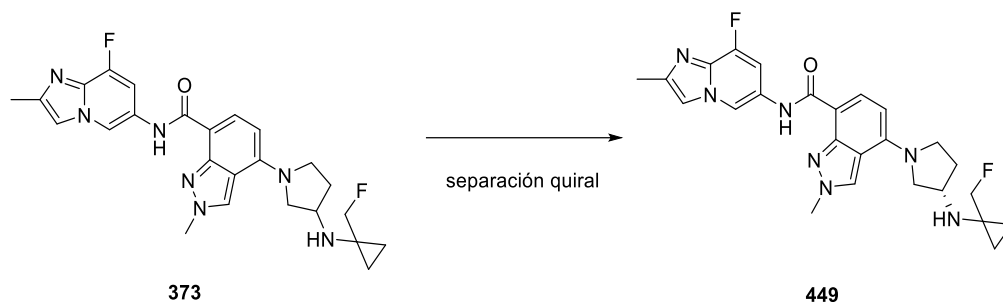
Síntesis del compuesto 448



A una solución agitada de N-{1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperidin-4-il}-N-metilcarbamato (80 mg, 0,149 mmol, 1 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió TFA (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 13) para obtener N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metil-4-[4-(metilamino)piperidin-1-il]indazol-7-carboxamida (Compuesto 448, 29 mg, 44%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 436 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,06 (s, 1H), 9,21 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,34

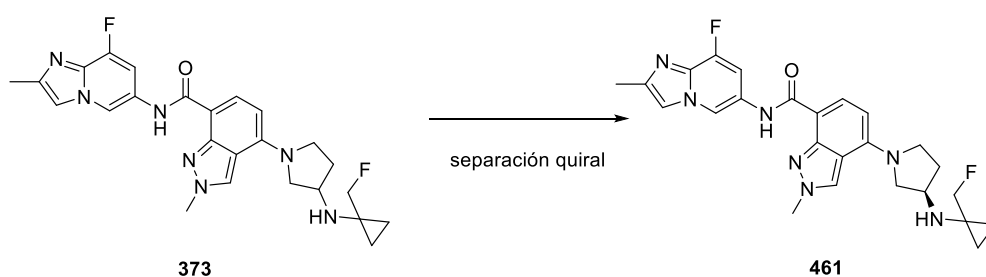
(dd, $J = 12,4, 1,7$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,88 (d, $J = 12,9$ Hz, 2H), 3,13 - 3,02 (m, 2H), 2,61 - 2,52 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,01 - 1,93 (m, 2H), 1,41 (dd, $J = 16,9, 7,3$ Hz, 2H).

Ejemplo 225: Síntesis del compuesto 449



El compuesto 373 (50 mg) se purificó por HPLC quiral preparativa (Condición 17, Gradiente 1) para obtener N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-[(3S)-3-{[1-(fluorometil)ciclopropil]amino}pirrolidin-1-il]-2-metilindazol-7-carboxamida (compuesto 449, 15,1 mg, 29%, supuesto) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 480 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,05 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,24 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 6,07 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,90 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 3,84 (s, 1H), 3,72 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,36 - 2,31 (m, 1H), 2,05 (s, 1H), 0,82 - 0,70 (m, 4H).

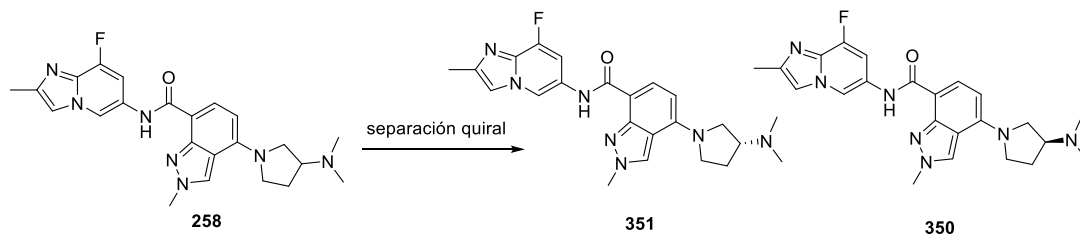
Ejemplo 226: Síntesis del compuesto 461



El compuesto 373 (50 mg) se purificó mediante HPLC quiral preparativa (Condición 17, Gradiente 1) para obtener N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-[(3R)-3-{[1-(fluorometil)ciclopropil]amino}pirrolidin-1-il]-2-metilindazol-7-carboxamida (compuesto 461, 17,9 mg, 33%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 480 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,02 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 6,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,29

(s, 3H), 3,94 - 3,76 (m, 3H), 3,69 (q, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,47 (s, 1H), 2,44 (d, $J = 0,9$ Hz, 3H), 2,33 (dd, $J = 12,1, 6,4$ Hz, 1H), 2,04 (dd, $J = 12,4, 6,7$ Hz, 1H), 0,85 - 0,66 (m, 4H).

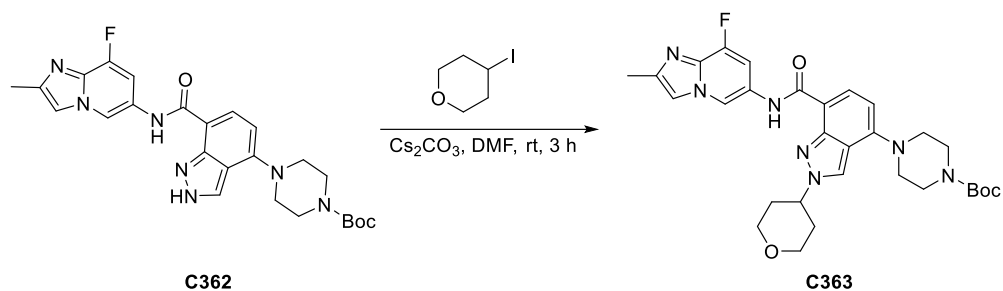
Ejemplo 227: Síntesis de compuestos



La 4-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (20 mg) se purificó mediante HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones (Columna: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 x 25 cm, 5 μ m; Fase móvil A: MtBE(0,1% DEA)-HPLC-Importada, Fase móvil B: EtOH--HPLC; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 10% B a 10% B en 7,5 min; Longitud de onda: 220/254 nm; RT1(min) 5,9; RT2(min): 6,4; Disolvente de la muestra: MeOH: DCM=2: 1; Volumen de inyección: 0,2 mL; Número de ejecuciones: 18) para obtener el compuesto **351**(5 mg) como un sólido y el **compuesto 350** (Segundo pico, 5 mg) como un sólido. **Compuesto 351: LCMS:** (ES, m/z):436 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H :** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,02 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 9,20 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,87 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,97 - 7,86 (m, 2H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 6,05 (dd, $J = 8,3, 2,4$ Hz, 1H), 4,28 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H), 3,85 (s, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,65 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,46 (s, 2H), 2,89 (s, 1H), 2,35 (d, $J = 2,4$ Hz, 6H), 2,29 (s, 3H), 1,92 (s, 1H). **Compuesto 350 LCMS:** (ES, m/z):436 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H :** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,02 (s, 1H), 9,20 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,96 - 7,86 (m, 2H), 7,31 (dd, $J = 12,4, 1,7$ Hz, 1H), 6,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,28 (s, 3H), 3,85 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,77 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 3,64 (q, $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,48 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 2,91 (s, 1H), 2,37 - 2,33 (m, 3H), 2,29 (s, 6H), 1,92 (t, $J = 10,3$ Hz, 1H).

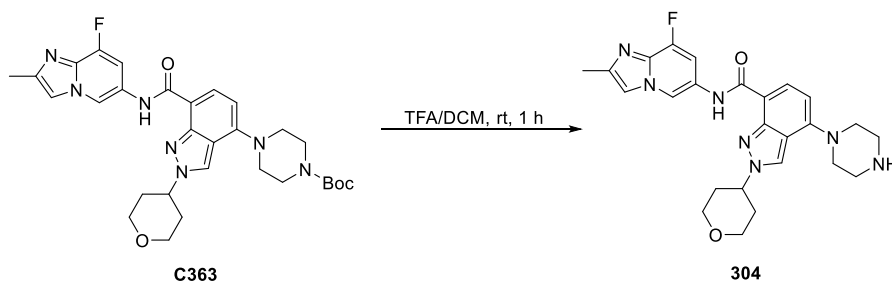
Ejemplo 228: Síntesis del compuesto 304

Síntesis del intermedio C363



A una mezcla agitada de 4-[7-((8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2H-indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,20 mmol, 1,0 eqv.) y 4-yodooxano (64,4 mg, 0,30 mmol, 1,5 eqv.) en DMF (1 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (198,0 mg, 0,61 mmol, 3,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó mediante la adición de agua a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x5 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EA para obtener 4-[7-((8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(oxan-4-il)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (41 mg, 35%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 578 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 304

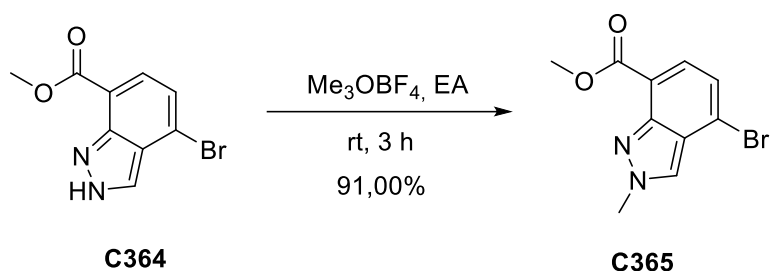


A una mezcla agitada de 4-[7-((8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(oxan-4-il)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 0,07 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (0,4 mL) se añadió TFA (0,4 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 14, Gradiente 1) para obtener la sal de ácido trifluoroacético de la N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-(oxan-4-il)-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (22,8 mg, 50%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 478 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,17 (s, 1H), 9,44 (d, *J*

= 1,6 Hz, 1H), 9,15 (s, 2H), 9,00 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 11,8, 16$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,95 (tt, $J = 10,4, 5,5$ Hz, 1H), 4,10 (dt, $J = 11,2, 3,2$ Hz, 2H), 3,69-3,51 (m, 6H), 3,37-3,35 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,25 (td, $J = 10,3, 9,5, 4,1$ Hz, 4H).

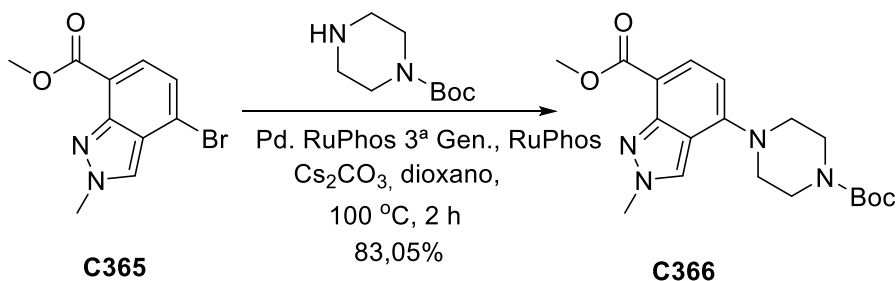
Ejemplo 229: Síntesis del compuesto 342

Síntesis del intermedio C365



A una mezcla agitada de 4-bromo-2H-indazol-7-carboxilato de metilo (5,0 g, 19,602 mmol, 1 eqv.) y en EA (150 mL) se añadió tetrafluoroborano; trimetiloxidanio (14,50 g, 98,010 mmol, 5 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EA (150mL) y se lavó con agua (3x200 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 4-bromo-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (4,8 g, 91%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 269[M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,62 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,89 (s, 3H).

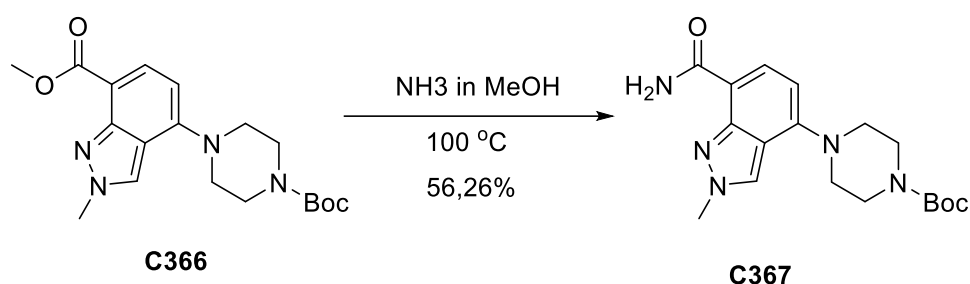
Síntesis del intermedio C366



A una mezcla agitada de 4-bromo-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (4,5 g, 16,723 mmol, 1 eqv.) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (6,23 g, 33,446 mmol, 2 eqv.) en dioxano (90 mL) se añadió Cs₂CO₃ (16,35 g, 50,169 mmol, 3 eqv.), RuPhos (1,56 g, 3,345

mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (1,40 g, 1,672 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2h a 100°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener 4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (5,2 g, 83%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 375[M+H]⁺

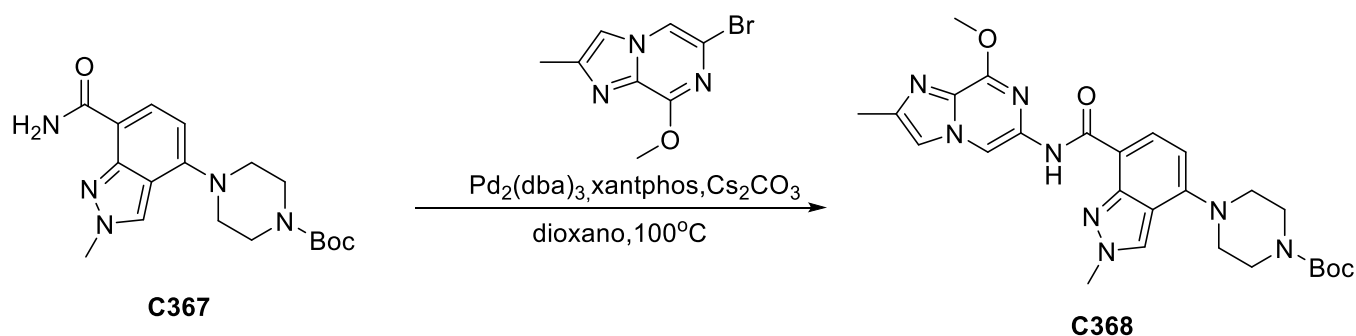
Síntesis del intermedio C367



Una solución de 4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (2,5 g, 6,677 mmol, 1 eqv.) en NH₃(g) en MeOH (70 mL) se agitó durante 2 días a 100°C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (1:1) para obtener 4-(7-carbamoil-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,35 g, 56%) como un sólido.

LCMS (ES, m/z): 360[M+H]⁺

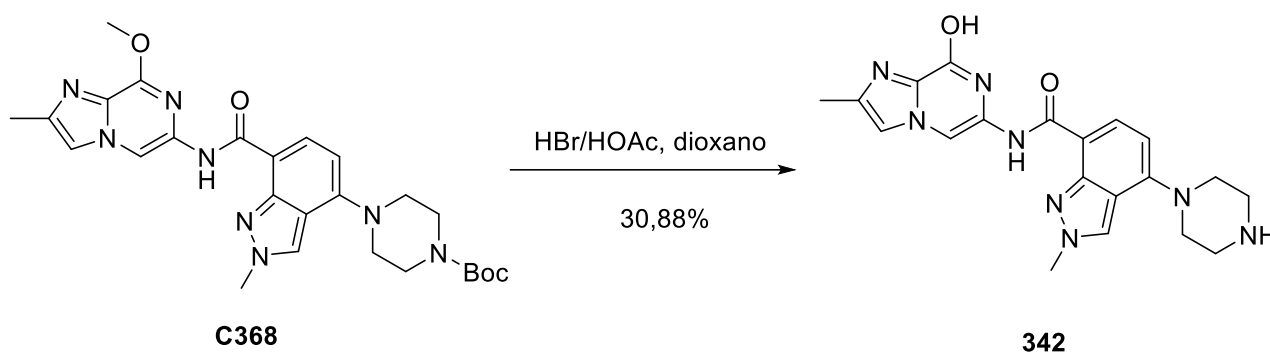
Síntesis del intermedio C368



A una solución de 4-(7-carbamoil-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,167 mmol, 1 eqv.) y 6-bromo-8-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]pirazina (48,49 mg, 0,200 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (2 mL) y Cs₂CO₃ (108,78 mg, 0,334 mmol, 2 eqv.) se

añadieron Xantphos (19,32 mg, 0,033 mmol, 0,2 eqv.) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15,29 mg, 0,017 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante la noche a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (1:2) para obtener 4-[7-({8-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (35 mg, 40%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 521 $[\text{M}+\text{H}]^+$

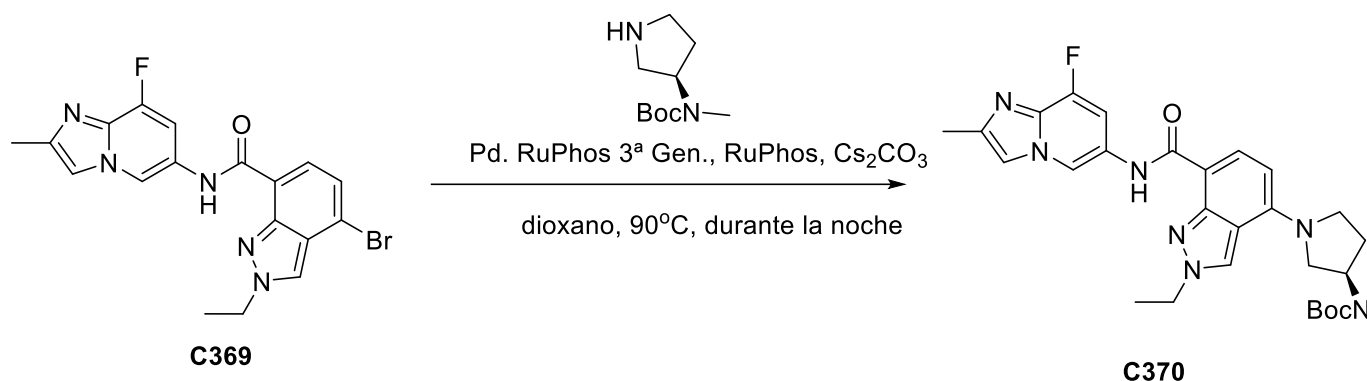
Síntesis del compuesto 342



Una solución de 4-[7-({8-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 0,038 mmol, 1 eqv.) en 1,4-dioxano se trató con HBr en AcOH (0,5 mL, 17,117 mmol, 445,56 eqv.) durante 2 h a 80 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 17, Gradiente 1) para obtener N-{8-hidroxi-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (6,5 mg, 31%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,94 (s, 1H), 8,90 (s, 3H), 8,33 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,61 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,62 (t, 4H), 3,35 (t, 4H), 2,34 (s, 3H). **NMR de ^{19}F** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -73,89

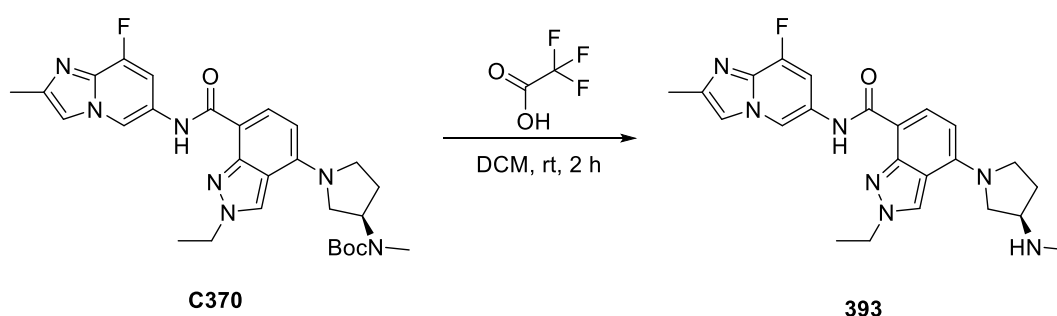
Ejemplo 230: Síntesis del compuesto 393

Síntesis del intermedio C370



A una solución agitada de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (180 mg, 0,43 mmol, 1 eqv.) y (R)-metil(pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (87 mg, 0,43 mmol, 1 eqv.) en dioxano (10 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (423 mg, 1,29 mmol, 3 eqv.), RuPhos (41 mg, 0,086 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (36 mg, 0,043 mmol, 0,1 eqv.) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 90°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. A la mezcla resultante se le añadió H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 30 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 5, Gradiente 2) para obtener (R)-(1-(2-etil-7-((8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)-2H-indazol-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo (160 mg, 69%) como un sólido. LCMS (ES, m/z): 536 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntesis del compuesto 393

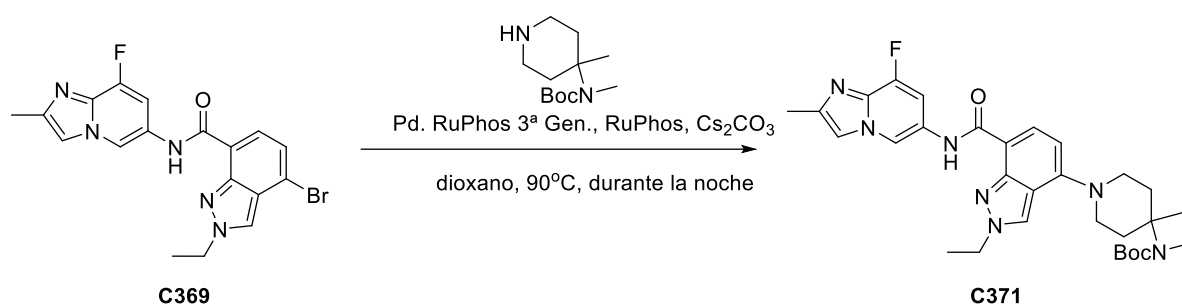


Una solución de (R)-(1-(2-etil-7-((8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)-2H-indazol-4-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo (135 mg, 0,25 mmol, 1 eqv.) en ácido trifluoroacético (2 mL) y DCM (2 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se basificó a pH 8 con 7 M de

NH₃ (g) en MeOH. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Condición 12, Gradiente 3) para obtener (R)-2-etil-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)-2H-indazol-7-carboxamida (12 mg, 11%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 436 [M+H]⁺ **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,05 (s, 1H), 9,19 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,97 – 7,85 (m, 2H), 7,26 (dd, *J* = 12,4, 1,6 Hz, 1H), 6,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,57 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,76 (dq, *J* = 13,7, 7,1, 6,3 Hz, 1H), 3,65 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 3,42 (dd, *J* = 10,2, 4,0 Hz, 2H), 2,35 (s, 6H), 2,14 (dd, *J* = 11,2, 4,5 Hz, 1H), 1,92 (dd, *J* = 11,8, 6,1 Hz, 1H), 1,61 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

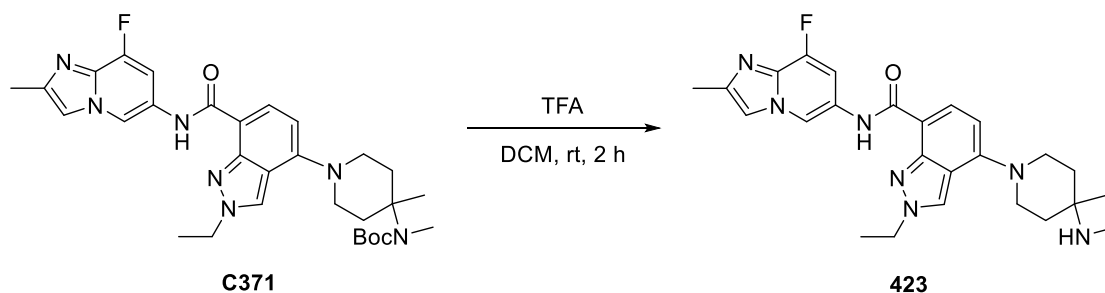
Ejemplo 231: Síntesis del compuesto 423

Síntesis del intermedio C371



A una solución agitada de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (180 mg, 0,432 mmol, 1 eqv.) y N-metil-N-(4-metilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (99 mg, 0,432 mmol, 1 eqv.) en dioxano (5 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (423 mg, 1,296 mmol, 3 eqv.), RuPhos (40 mg, 0,086 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (36 mg, 0,043 mmol, 0,1 eqv.) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (1:10) para obtener N-{1-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]-4-metilpiperidin-4-il}-N-metilcarbamato de terc-butilo (210 mg, 86%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 564 [M+H]⁺

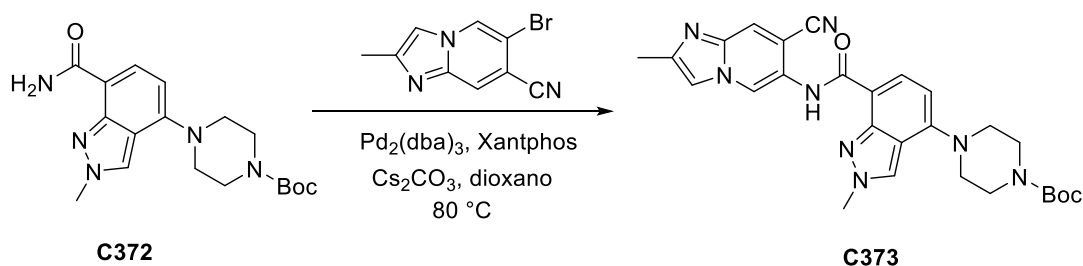
Síntesis del compuesto 423



Una solución de N-{1-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]-4-metilpiperidin-4-il}-N-metilcarbamato de terc-butilo (200 mg, 0,355 mmol, 1 eqv.) en TFA (2 mL) y DCM (2 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se basificó a pH 8 con 7 M de NH₃ (g) en MeOH. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, gradiente 8) para obtener 2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-[4-metil-4-(metilamino)piperidin-1-il]indazol-7-carboxamida (50 mg, 30%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 464 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,10 (s, 1H), 9,20 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 3,2, 1,0 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 12,3, 1,7 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,59 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,55-3,43 (m, 4H), 2,38-2,33 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,70 (dt, *J* = 13,3, 4,6 Hz, 2H), 1,61 (q, *J* = 7,4 Hz, 5H), 1,09 (s, 3H).

Ejemplo 232: Síntesis del compuesto 452

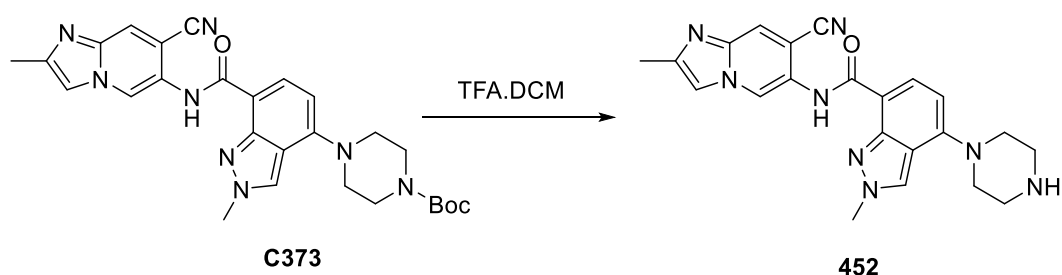
Síntesis del intermedio C373



A una solución de 4-(7-carbamoil-2-metilindazol-4-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,835 mmol, 1 eqv.) y 6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-7-carbonitrilo (197,04 mg, 0,835 mmol, 1 eqv.) en dioxano (5 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (815,84 mg, 2,505 mmol, 3 eqv.), Pd₂(dba)₃ (76,43 mg, 0,084 mmol, 0,1 eqv.) y XantPhos (48,30 mg, 0,084 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 2 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla

resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE:EA (1:1-1:10) para obtener 4-[7-({7-ciano-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 93,13%) como un sólido. **NMR de ^1H** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,47 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,06 - 7,96 (m, 2H), 6,52 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,26 (s, 3H), 3,57 (d, $J = 5,7$ Hz, 5H), 3,48 (d, $J = 5,7$ Hz, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

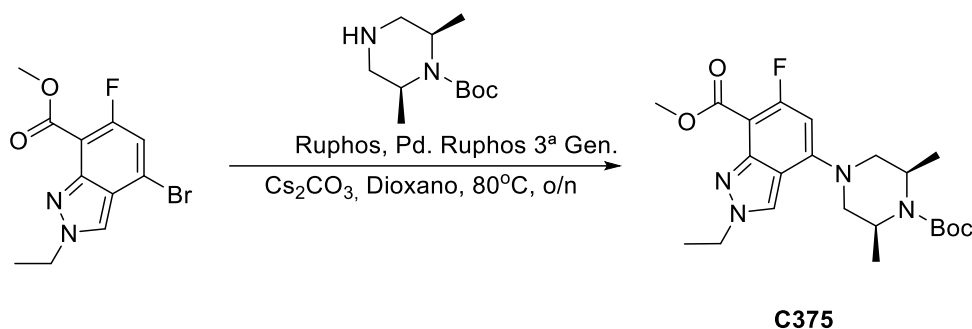
Síntesis del compuesto 452



Una solución de 4-[7-({7-ciano-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,155 mmol, 1 eqv.) en DCM (4 mL) se añadió TFA (1 mL) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 5, gradiente 4) para obtener N-{7-ciano-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metil-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (4 mg, 6%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 515 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, metanol- d_4) δ 11,48 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,08 - 7,97 (m, 2H), 6,51 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,39 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,91 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,40 (s, 3H).

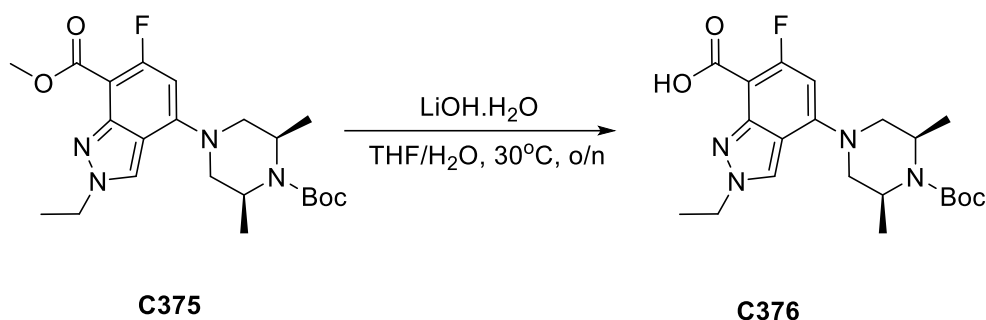
Ejemplo 233: Síntesis del compuesto 475

Síntesis del intermedio C375



A una mezcla agitada de 4-bromo-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxilato de metilo (110 mg, 0,365 mmol, 1 eqv.) y (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (93,95 mg, 0,438 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (2 mL) se añadió Cs_2CO_3 (357,07 mg, 1,095 mmol, 3 eqv.), Ruphos (34,09 mg, 0,073 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (30,55 mg, 0,036 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE /EA (1:1) para obtener 4-[(3R,5S)-4-(terc-butoxicarbonilo)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxilato de metilo (95 mg, 60%) como un sólido. LCMS (ES, m/z): 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$

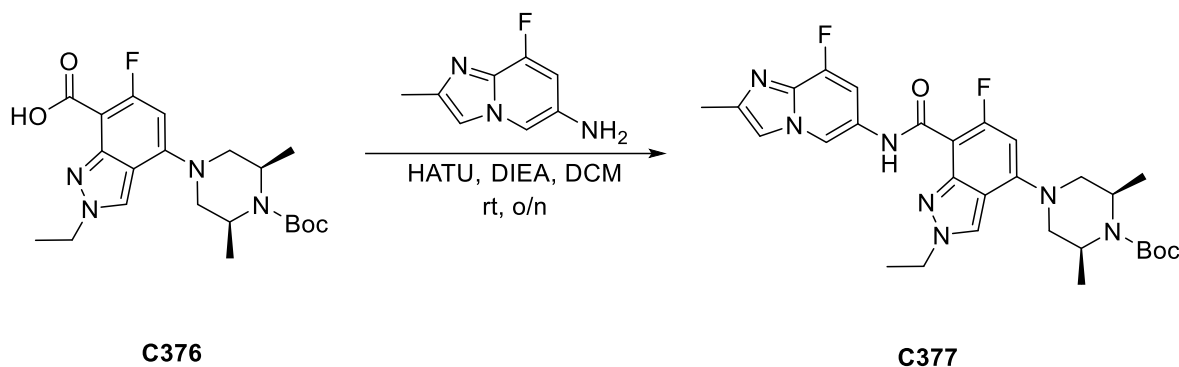
Síntesis del intermedio C376



A una solución agitada de 4-[(3R,5S)-4-(terc-butoxicarbonilo)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxilato de metilo (95 mg, 0,219 mmol, 1 eqv.) en THF (1,2 mL) y H_2O (0,4 mL) se añadió hidrato de litio (18,35 mg, 0,438 mmol, 2 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 30°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. La mezcla resultante se diluyó con H_2O (5 mL). La mezcla se acidificó a pH 4 con ácido cítrico y se extrajo con DCM (3 x 10mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x 10mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el ácido 4-[(3R,5S)-4-(terc-

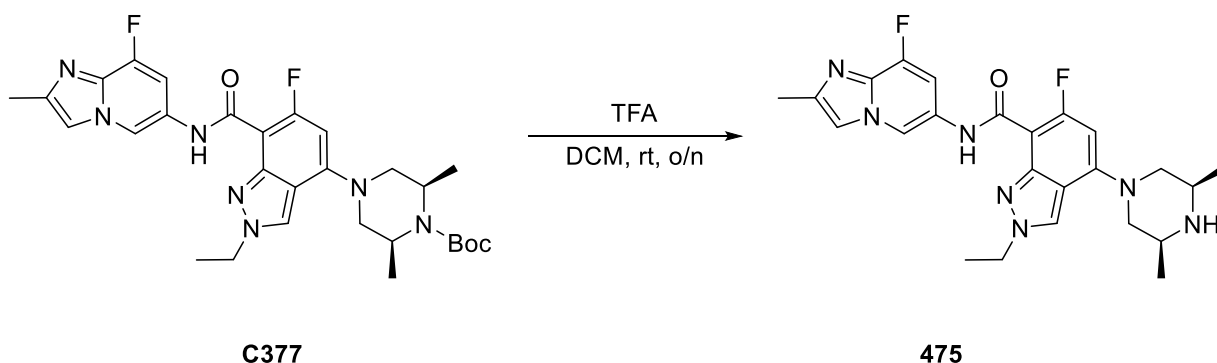
butoxicarbonilo)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxílico (85 mg, 92%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 419 [M-H]⁻

Síntesis del intermedio C377



A una mezcla agitada de ácido 4-[(3R,5S)-4-(terc-butoxicarbonilo)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxílico (85 mg, 0,202 mmol, 1 eqv.) y clorhidrato de 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (44,83 mg, 0,222 mmol, 1,10 eqv.) en DCM (2 mL) se añadió DIEA (130,63 mg, 1,010 mmol, 5 eqv.) y HATU (99,92 mg, 0,263 mmol, 1,3 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (2:1) para obtener el (2R,6S)-4-[2-etil-6-fluoro-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 70%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 568 [M-H]⁻

Síntesis del compuesto 475

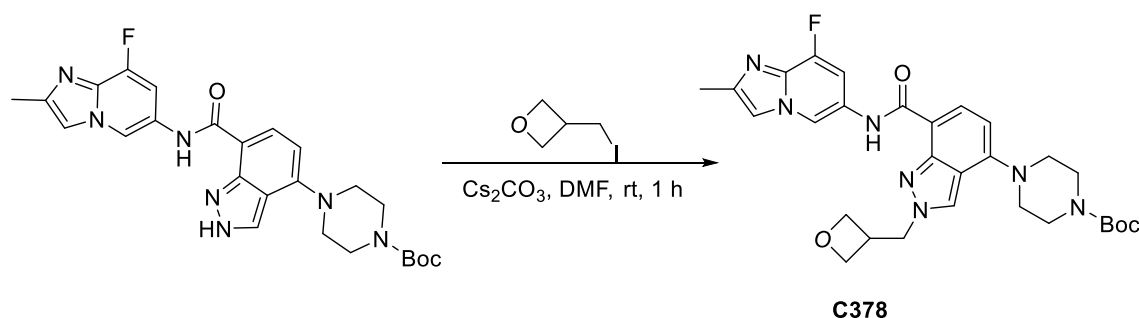


A una solución agitada de (2R,6S)-4-[2-etil-6-fluoro-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (80

mg, 0,141 mmol, 1 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió TFA (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 15, Gradiente 3) para obtener 4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-etil-6-fluoro-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida; ácido trifluoroacético (31,4 mg, 38%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 468 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,07 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 4,52 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,04 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 2,95 (t, $J = 12,4$ Hz, 2H), 2,44 (d, $J = 4,9$ Hz, 3H), 1,58 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,32 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H).

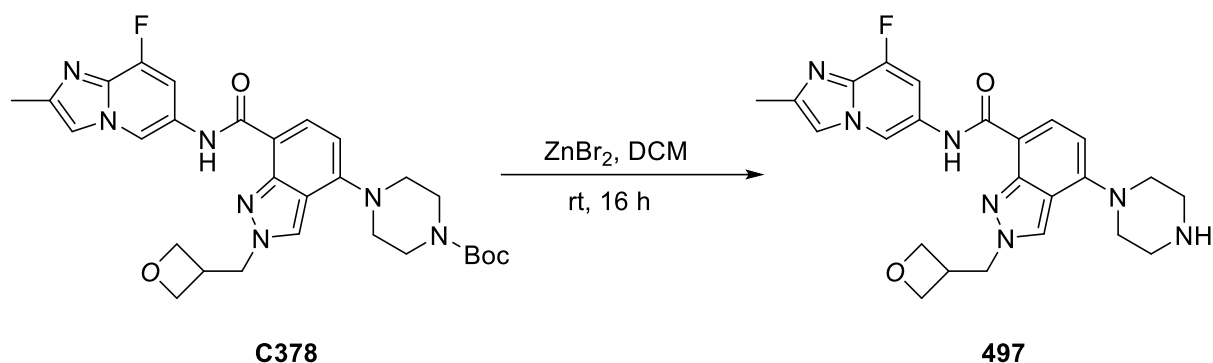
Ejemplo 234: Síntesis del compuesto 497

Síntesis del intermedio C378



A una solución agitada de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2H-indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 0,223 mmol, 1,0 eqv.) y 3-(iodometil)oxetano (66,20 mg, 0,335 mmol, 1,5 eqv.) en DMF (2,2 mL) se añadió Cs_2CO_3 (217,8 mg, 0,669 mmol, 3,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (3 x 10 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EA (100%) para obtener 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(oxetan-3-ilmetil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (65 mg, 52%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 423,2 $[M+H]^+$

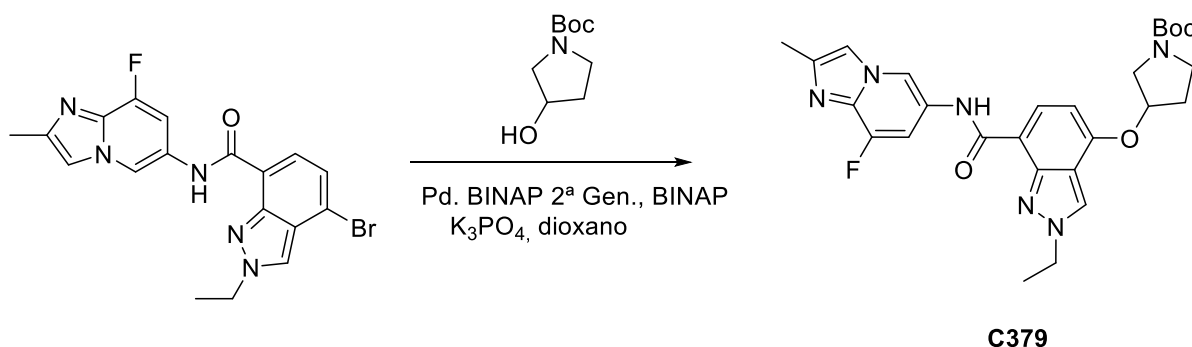
Síntesis del compuesto 497



A una solución agitada de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-(oxetan-3-ilmetil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 0,035 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (0,5 mL) se añadió ZnBr₂ (79,91 mg, 0,350 mmol, 10 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (2 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2x2 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 2) para obtener N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-(oxetan-3-ilmetil)-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (5,6 mg, 34%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):403,2 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,02 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,14 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,95-4,82 (m, 4H), 4,71 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,82-3,72 (m, 1H), 3,42 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 3,07 (m, 4H), 2,42 (s, 3H)).

Ejemplo 235: Síntesis del compuesto 498

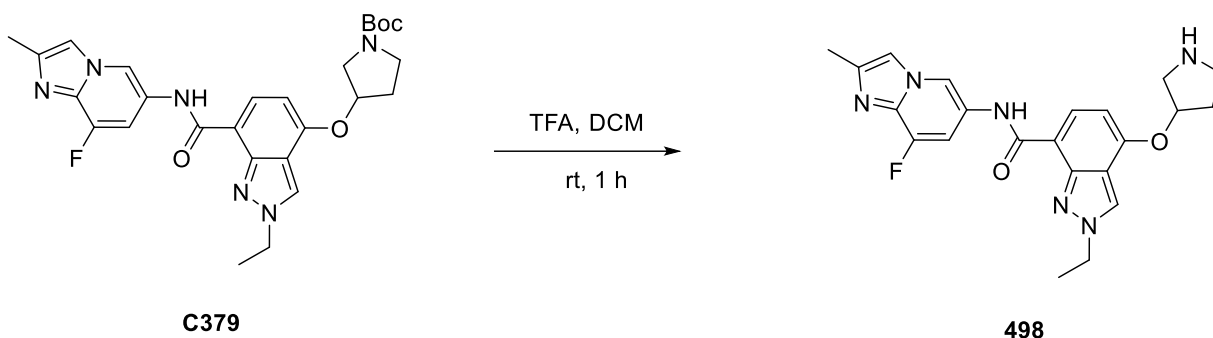
Síntesis del intermedio C379



A una solución de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (200 mg, 0,480 mmol, 1 eqv.) y 3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (269,8 mg, 1,440 mmol, 3,0 eqv.) en dioxano (5 mL) se añadieron K₃PO₄

(305,9 mg, 1,440 mmol, 3,0 eqv.), BINAP (29,9 mg, 0,048 mmol, 0,1 eqv.) y Paladaciclo de BINAP 2ª Gen. (44,8 mg, 0,048 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 12 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 1) para obtener 3-{[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]oxi}pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 32%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 523 $[M+H]^+$

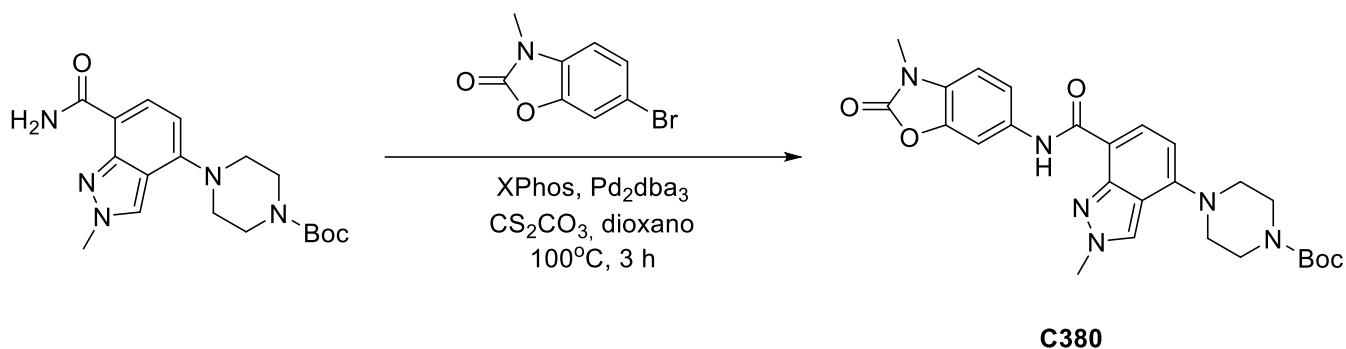
Síntesis del compuesto 498



Una solución de 3-{[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]oxi}pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,153 mmol, 1 eqv.) y TFA (0,2 mL, 2,693 mmol) en DCM (2 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 6, Gradiente 1) para obtener la 2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-(pirrolidin-3-iloxi)indazol-7-carboxamida (30 mg, 46%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 423 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,07 (s, 1H), 9,41 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,64 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,65-3,35 (m, 4H), 3,51 (s, 1H), 2,43 (d, $J = 0,9$ Hz, 3H), 2,41-2,20 (m, 2H), 1,62 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 236: Síntesis del compuesto 499

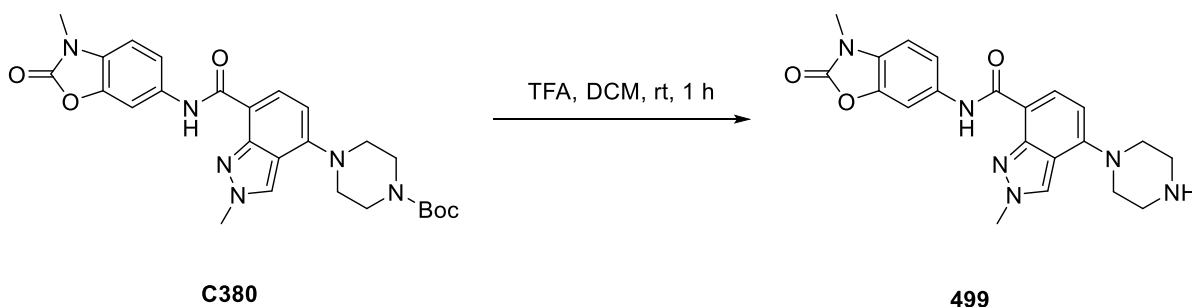
Síntesis del intermedio C380



A una solución de 6-bromo-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (150 mg, 0,658 mmol, 1 eqv.) y 4-(7-carbamoyl-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (263 mg, 0,658 mmol, 1 eqv.) en dioxano (8 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (643 mg, 1,974 mmol, 3,0 eqv.), XantPhos (76 mg, 0,131 mmol, 0,2 eqv.) y Pd₂(dba)₃ (60 mg, 0,0658 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 3 h a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE:EA (0:100) para obtener 4-(2-metil-7-((3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)carbamoyl)-2H-indazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 43%) como un sólido.

LCMS (ES, *m/z*): 507 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 499

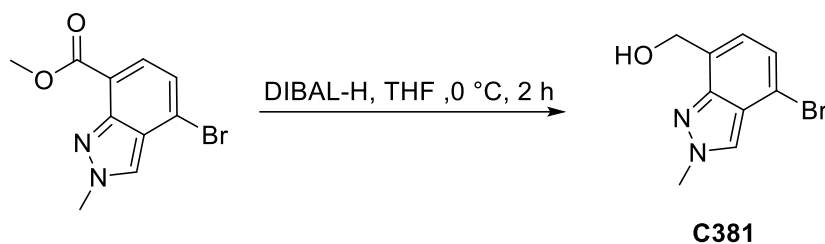


Una solución de 4-(2-metil-7-((3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)carbamoyl)-2H-indazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,296 mmol, 1 eqv.) y TFA (0,5 mL) en DCM (4 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se basificó a pH 8 con NH₃ (g) en MeOH. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 2) para obtener 2-metil-N-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)-4-(piperazin-1-il)-2H-indazol-7-carboxamida (80 mg, 67%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 407 [M+H]⁺. **NMR**

de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,23 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,28 (s, 3H), 3,35 (s, 4H), 3,32 (s, 3H), 2,91 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H).

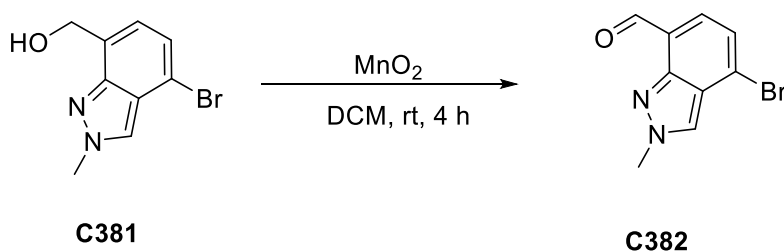
Ejemplo 237: Síntesis del compuesto 500

Síntesis del intermedio C381



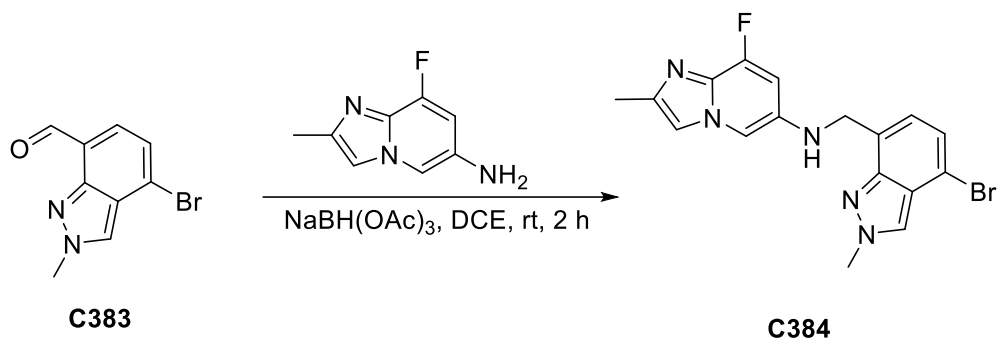
Una solución de 4-bromo-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (550 mg, 2,044 mmol, 1,0 eqv.) en THF (6 mL) se trató con DIBAL-H (6,13 mL, 6,132 mmol, 3,0 eqv.) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se neutralizó con agua a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 10 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener (4-bromo-2-metilindazol-7-il)metanol (505 mg, 100%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 241 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntesis del intermedio C382



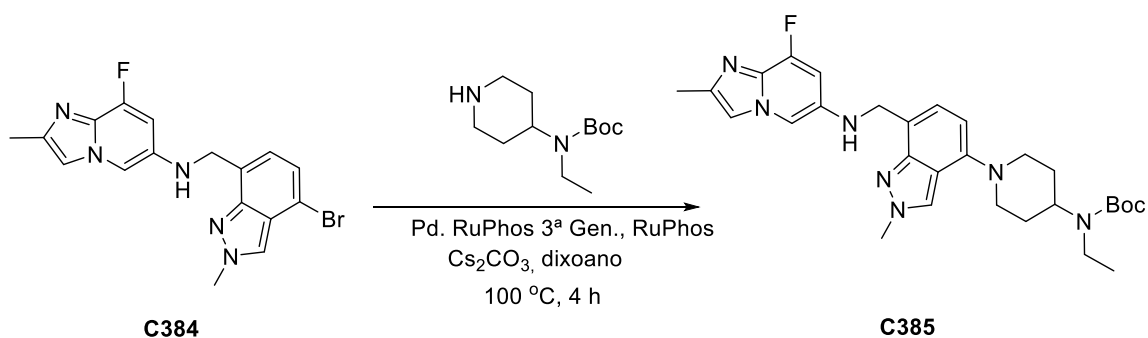
Una solución de (4-bromo-2-metilindazol-7-il)metanol (505 mg, 2,095 mmol, 1 eqv.) en DCM (5 mL) se trató con dióxido de manganeso (1821,0 mg, 20,950 mmol, 10 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con DCM (2 x 5 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 4-bromo-2-metilindazol-7-carbaldehído (440 mg, 88%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 239 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntesis del intermedio C383



A una mezcla agitada de 4-bromo-2-metilindazol-7-carbaldehído (440 mg, 1,840 mmol, 1,0 eqv.) y 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (364,8 mg, 2,208 mmol, 1,2 eqv.) en DCM (5 mL) se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (780,1 mg, 3,680 mmol, 2,0 eqv.) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se neutralizó con agua a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 10 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EA para obtener N-[(4-bromo-2-metilindazol-7-il)metil]-8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (610 mg, 85%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 388 $[\text{M}+\text{H}]^+$

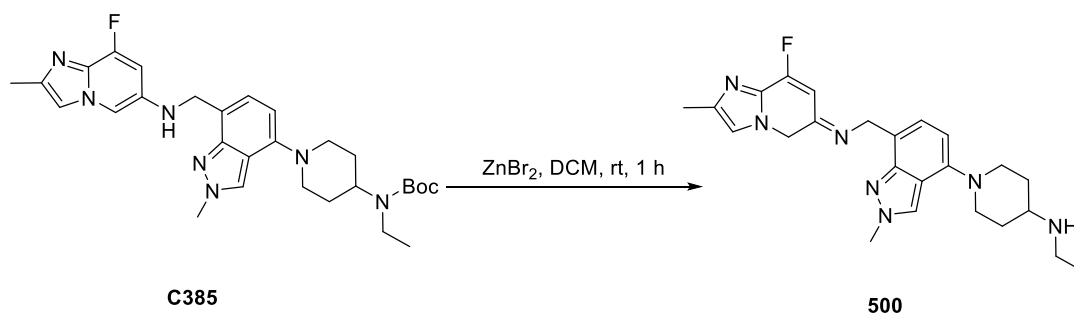
Síntesis del intermedio C385



A una mezcla agitada de N-[(4-bromo-2-metilindazol-7-il)metil]-8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (300 mg, 0,773 mmol, 1,0 eqv.) y N-etil-N-(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (264,7 mg, 1,159 mmol, 1,5 eqv.) en dioxano (3 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (755,3 mg, 2,319 mmol, 3,0 eqv.), RuPhos (72,1 mg, 0,155 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (64,6 mg, 0,077 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo

atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 4 h a 100°C bajo atmósfera de nitrógeno. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (10:1) para obtener N-etil-N-(1-{7-[({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} amino)metil]-2-metilindazol-4-il} piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (180 mg, 43%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 536 [M+H]⁺

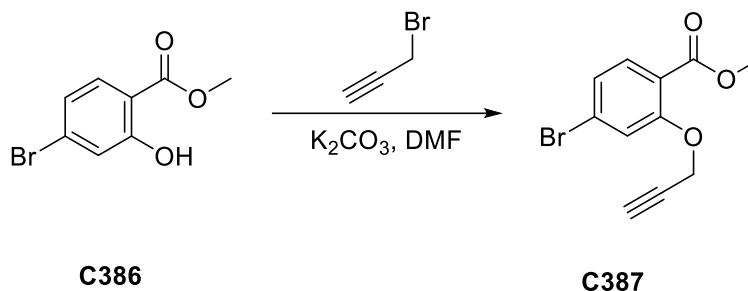
Síntesis del compuesto 500



Una solución de N-etil-N-(1-{7-[({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} amino)metil]-2-metilindazol-4-il} piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (160 mg, 0,299 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (2 mL) se trató con ZnBr₂ (336,3 mg, 1,495 mmol, 5,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 3) para obtener N-etil-1-[7-({[(6E)-8-fluoro-2-metil-5H-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilideno] amino} metil)-2-metilindazol-4-il]piperidin-4-amina (8 mg, 6,15%) como un sólido marrón. **LCMS** (ES, m/z): 436 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,40 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,17 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,54 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 2,68 (t, *J* = 11,7 Hz, 2H), 2,58 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,91 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 1,42 (q, *J* = 11,0 Hz, 2H), 1,02 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

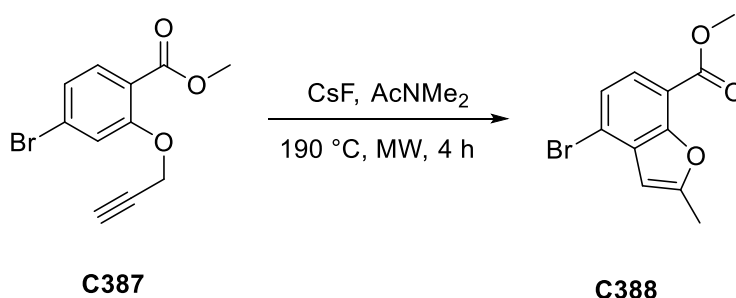
Ejemplo 238: Síntesis del compuesto 501

Síntesis del intermedio C387



A una solución agitada de 4-bromo-2-hidroxibenzoato de metilo (10 g, 43,282 mmol, 1 eqv.) y K_2CO_3 (17,95 g, 129,846 mmol, 3,0 eqv.) en DMF (150 mL) se añadió bromuro de propargilo (7,72 g, 64,923 mmol, 1,5 eqv.) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 50 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (500 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (3x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el 4-bromo-2-(prop-2-yn-1-iloxi)benzoato de metilo (10,1 g, 87%) como un sólido. **NMR de ^1H** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,62 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 8,3, 1,8$ Hz, 1H), 4,96 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,65 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H).

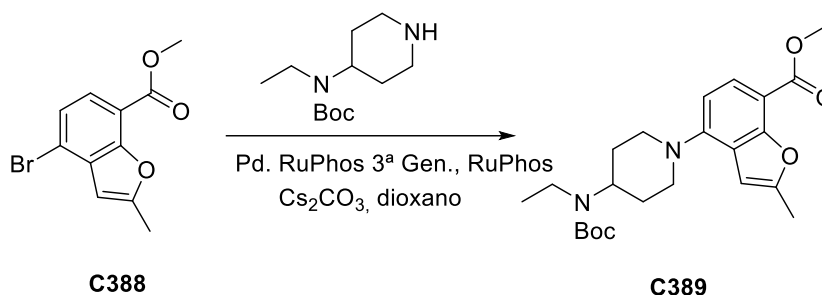
Síntesis del intermedio C388



Una mezcla de 4-bromo-2-(prop-2-yn-1-iloxi)benzoato de metilo (5,0 g, 18,581 mmol, 1 eqv.) y CsF (2,82 g, 18,581 mmol, 1,0 eqv.) en DMA (50 mL) se irradió con microondas durante 4 h a 190°C. La reacción se neutralizó con agua (200 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (3x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x100 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo

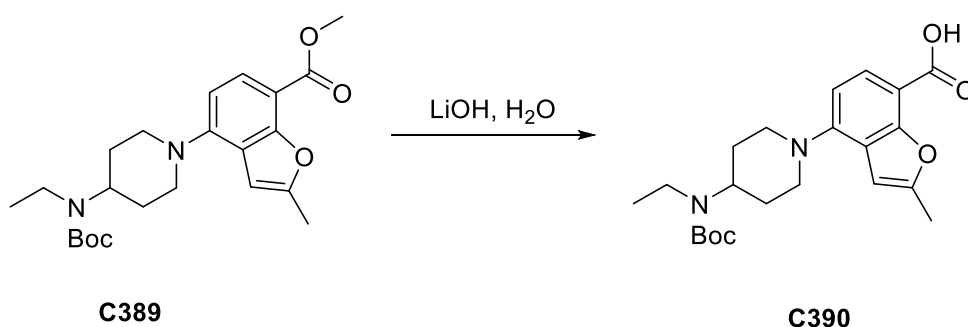
con PE / EA (3:1) para obtener el 4-bromo-2-metil-1-benzofurano-7-carboxilato de metilo (2,0 g, 40%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 269 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C389



A una solución de 4-bromo-2-metil-1-benzofurano-7-carboxilato de metilo (670 mg, 2,490 mmol, 1 eqv.) y N-etil-N-(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (852,78 mg, 3,735 mmol, 1,5 eqv.) en dioxano (20 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (1622,47 mg, 4,980 mmol, 2,0 eqv.), RuPhos (116,03 mg, 0,249 mmol, 0,1 eqv.) y precatalizador RuPhos de tercera generación (208,24 mg, 0,249 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 4 h a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (1:10) para obtener 4-{4-[(terc-butoxicarbonil)(etil)amino]piperidin-1-il}-2-metil-1-benzofurano-7-carboxilato de metilo (750 mg, 72%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 417 $[M+H]^+$

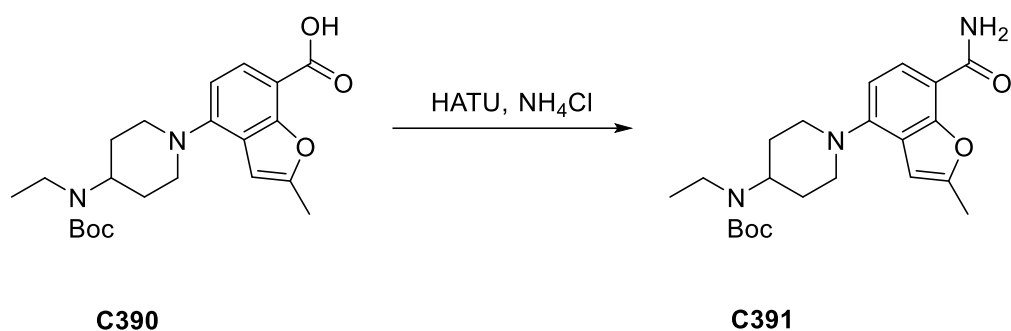
Síntesis del intermedio C390



A una solución agitada de 4-{4-[(terc-butoxicarbonil)(etil)amino]piperidin-1-il}-2-metil-1-benzofurano-7-carboxilato de metilo (720 mg, 1,729 mmol, 1 eqv.) en H_2O (5 mL), MeOH (10 mL) y THF (10 mL) se añadió LiOH (248,40 mg, 10,374 mmol, 6,0 eqv.) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 50 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se acidificó a pH 6 con HCl 1 N. Los sólidos

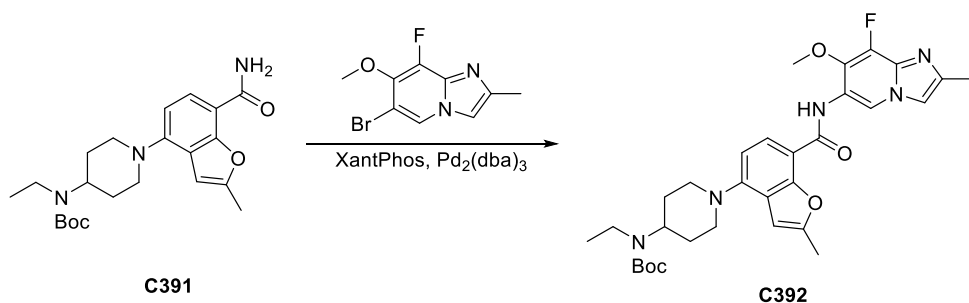
precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con agua (2 x 20 mL). Los sólidos resultantes se secaron para obtener el ácido 4-{4-[(terc-butoxicarbonilo)(etil)amino]piperidin-1-il}-2-metil-1-benzofurano-7-carboxílico (650 mg, 93%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 403 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C391



A una solución agitada del ácido 4-{4-[(terc-butoxicarbonilo)(etil)amino]piperidin-1-il}-2-metil-1-benzofurano-7-carboxílico (650 mg, 1,615 mmol, 1 eqv.) y DIEA (417,45 mg, 3,230 mmol, 2,0 eqv.) en DMF (6 mL) se añadieron HATU (736,87 mg, 1,938 mmol, 1,2 eqv.) y NH_4Cl (856 mg, 16,15 mmol, 10,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con agua (50 mL) a temperatura ambiente. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con agua (2x10 mL) para obtener N-[1-(7-carbamoyl-2-metil-1-benzofurano-4-il)piperidin-4-il]-N-etilcarbamato de terc-butilo (450 mg, 69%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 402 $[M+H]^+$

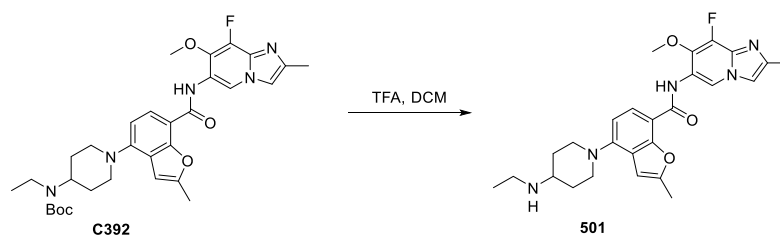
Síntesis del intermedio C392



A una solución de 6-bromo-8-fluoro-7-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (154,86 mg, 0,598 mmol, 1,2 eqv.) y N-[1-(7-carbamoyl-2-metil-1-benzofurano-4-il)piperidin-4-il]-N-etilcarbamato de terc-butilo (200 mg, 0,498 mmol, 1 eqv.) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (323,78 mg, 0,996 mmol, 2,0 eqv.), RuPhos (23,24 mg, 0,050 mmol, 0,1

eqv.) y precatalizador RuPhos de tercera generación (41,66 mg, 0,050 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 5 h a 90°C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (1:3) para obtener N-etil-N-{1-[7-({8-fluoro-7-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoyl)-2-metil-1-benzofurano-4-il]piperidin-4-il} carbamato de terc-butilo (200 mg, 69%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 580 $[M+H]^+$

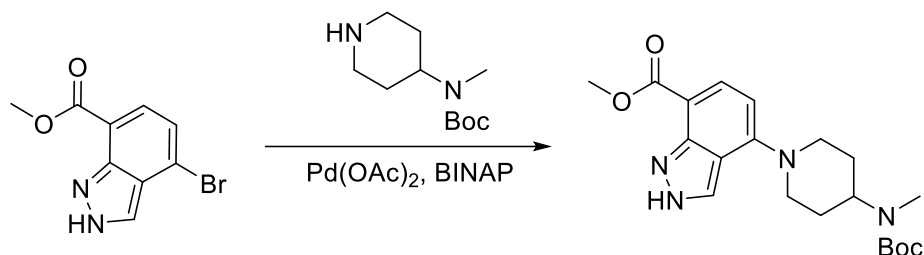
Síntesis del compuesto 501



Una solución de N-etil-N-{1-[7-({8-fluoro-7-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoyl)-2-metil-1-benzofurano-4-il]piperidin-4-il} carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,173 mmol, 1 eqv.) en TFA (3 mL, 40,389 mmol, 234,13 eqv.) y DCM (3 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se basificó a pH 8 con 7M NH_3 (g) en MeOH. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 6, Gradiente 2) para obtener 4-(4-(etilamino)piperidin-1-il)-N-(8-fluoro-7-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metilbenzofurano-7-carboxamida 2,2,2-trifluoroacetato (30 mg, 36%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 480 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,94 (s, 1H), 9,65 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,08 (dd, $J = 2,6, 1,3$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,90-6,80 (m, 2H), 4,39 (d, $J = 4,0$ Hz, 3H), 3,87 (d, $J = 12,6$ Hz, 2H), 3,31 (s, 1H), 3,05 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,95 (t, $J = 12,3$ Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,47-2,40 (m, 3H), 2,21-2,10 (m, 2H), 1,73 (td, $J = 12,8, 9,1$ Hz, 2H), 1,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 239: Síntesis del compuesto 502

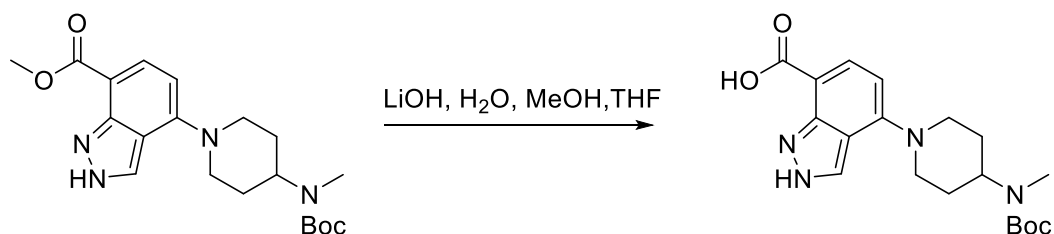
Síntesis del intermedio C393



C393

A una solución agitada de 4-bromo-2H-indazol-7-carboxilato de metilo (1 g, 3,920 mmol, 1 eqv.), K_2CO_3 (1,63 g, 11,760 mmol, 3 eqv.) y N-metil-N-(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (1,68 g, 7,840 mmol, 2 eqv.) en Tolueno (10 mL) se añadieron $Pd(OAc)_2$ (0,09 g, 0,392 mmol, 0,1 eqv.) y BINAP (0,49 g, 0,784 mmol, 0,2 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 100°C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (3:1) para obtener 4-{4-[(terc-butoxicarbonil) (metil)amino]piperidin-1-il}-2H-indazol-7-carboxilato de metilo (500 mg, 33%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 389 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C394

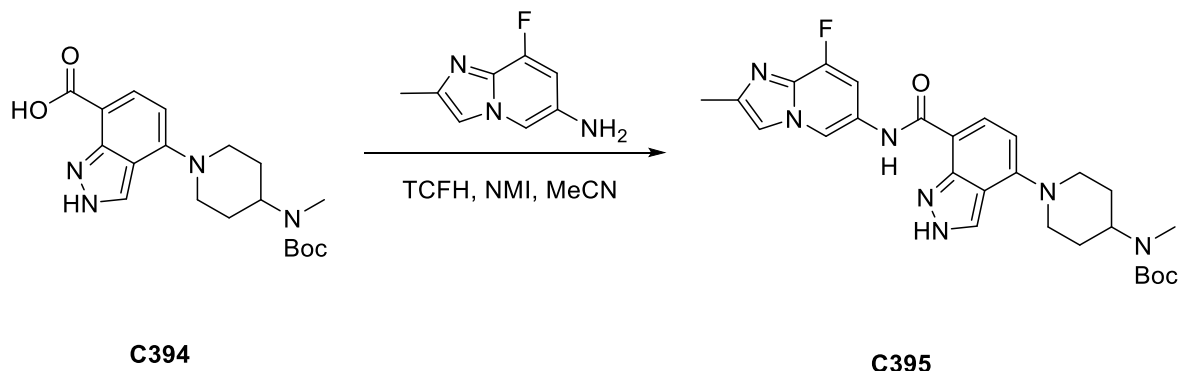


C393

C394

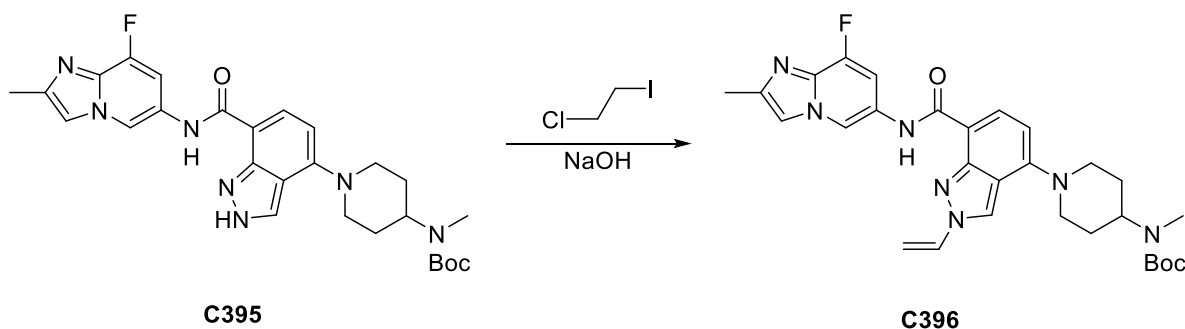
Una solución de 4-{4-[(terc-butoxicarbonilo)(metil)amino]piperidin-1-il}-2H-indazol-7-carboxilato de metilo (1 g, 2,574 mmol, 1 eqv.) y litio (0,31 g, 12,870 mmol, 5 eqv.) en THF (5 mL), H_2O (5 mL) y MeOH (1 mL) se agitó durante 3 h a 40 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. La mezcla se acidificó a pH 4 con HCl (1mol/L, ac.). Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con agua (3x5 mL) para obtener el ácido 4-{4-[(terc-butoxicarbonilo)(metil)amino]piperidin-1-il}-2H-indazol-7-carboxílico (600 mg, 62%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 375 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C395



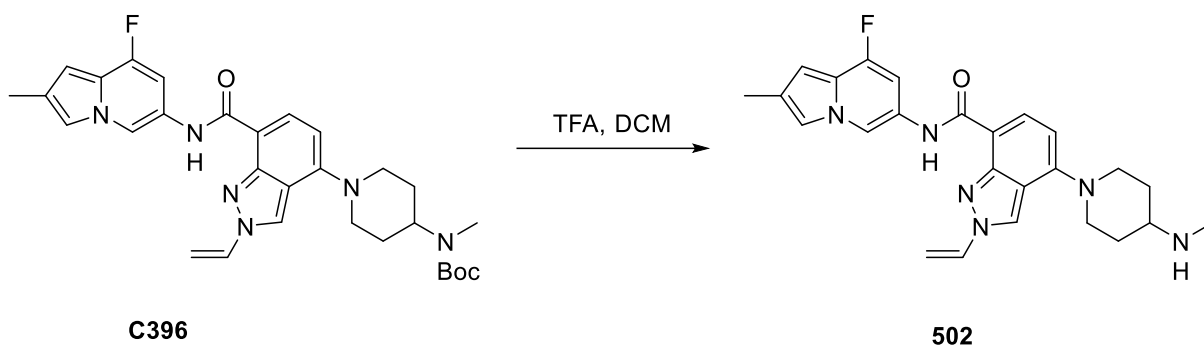
A una solución agitada de ácido 4-{4-[(terc-butoxicarbonilo)(metil)amino]piperidin-1-il}-2H-indazol-7-carboxílico (500 mg, 1,335 mmol, 1 eqv.) y 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (264,67 mg, 1,602 mmol, 1,2 eqv.) en MeCN (10 mL) se añadieron TCFH (487,06 mg, 1,736 mmol, 1,3 eqv.) y NMI (383,73 mg, 4,672 mmol, 3,5 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (0:1) para obtener N-{1-[7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2H-indazol-4-il]piperidin-4-il}-N-metilcarbamato de terc-butilo (300 mg, 43%) como un aceite. **LCMS** (ES, m/z): 522 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C396



A una solución agitada de N-{1-[7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2H-indazol-4-il]piperidin-4-il}-N-metilcarbamato de terc-butilo (100 mg, 0,192 mmol, 1 eqv.) y 1-cloro-2-yodoetano (55 mg, 0,288 mmol, 1,5 eqv.) en DMF (5 mL) se añadió NaOH (39 mg, 0,960 mmol, 5 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, gradiente 9) para obtener N-{1-[2-etenil-7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]piperidin-4-il}-N-metilcarbamato de terc-butilo (60 mg, 57%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 548 $[M+H]^+$

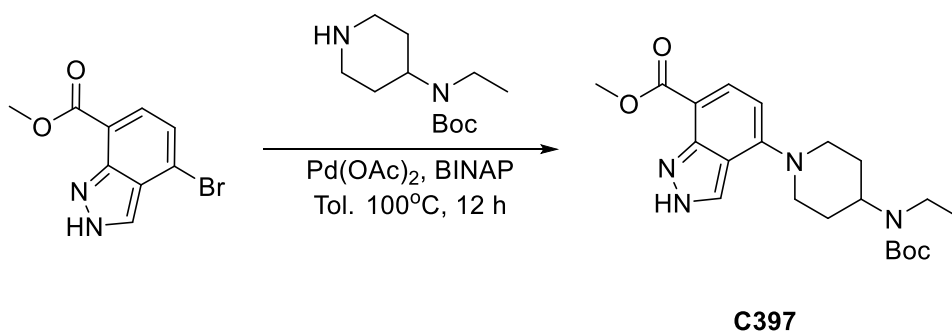
Síntesis del compuesto 502



Una solución de N-{1-[2-etenil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]piperidin-4-il}-N-metilcarbamato de terc-butilo (60 mg, 0,109 mmol, 1 eqv.) y ácido trifluoroacético (2 mL) en DCM (5 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 10) para obtener 2-etenil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-[4-(metilamino)piperidin-1-il]indazol-7-carboxamida (11 mg, 22%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 448 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,91 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 15,5, 8,7$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,26 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 5,36 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,93 (d, $J = 12,7$ Hz, 2H), 3,11 (t, $J = 11,9$ Hz, 2H), 2,65 (s, 1H), 2,36 (d, $J = 1,7$ Hz, 6H), 1,99 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 1,48 (d, $J = 11,0$ Hz, 2H).

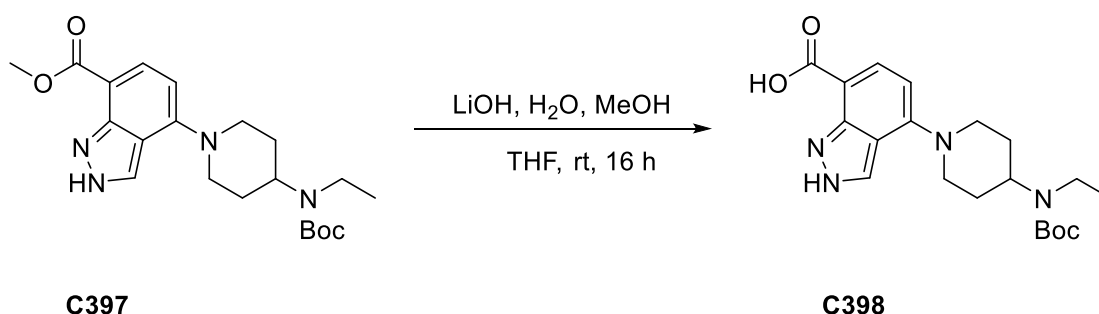
Ejemplo 240: Síntesis del compuesto 503

Síntesis del intermedio C397



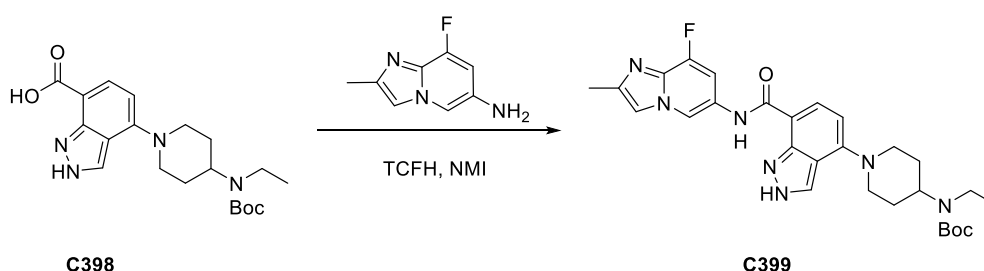
A una solución de 4-bromo-2H-indazol-7-carboxilato de metilo (1 g, 3,920 mmol, 1 eqv.) y N-etil-N-(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (1,79 g, 7,840 mmol, 2,0 eqv.) en tolueno (20 mL) se añadieron K₂CO₃ (1,63 g, 11,760 mmol, 3,0 eqv.), BINAP (0,49 g, 0,784 mmol, 0,2 eqv.) y Pd(OAc)₂ (0,09 g, 0,392 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 12 h a 100°C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (1:1) para obtener 4-{4-[(terc-butoxicarbonil)(etil)amino]piperidin-1-il}-2H-indazol-7-carboxilato de metilo (1 g, 63%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 403 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C398



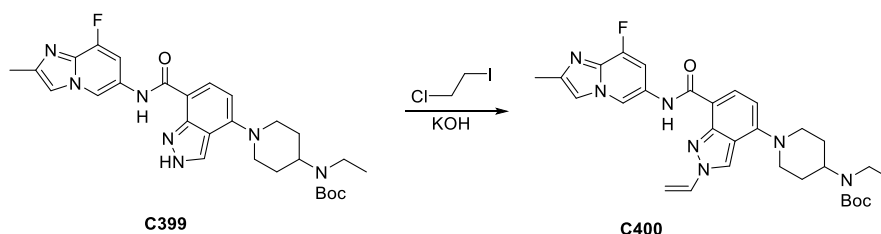
A una solución agitada de 4-{4-[(terc-butoxicarbonil)(etil)amino]piperidin-1-il}-2H-indazole-7-carboxilato de metilo (1 g, 2,485 mmol, 1 eqv.) en THF (9 mg) y MeOH (9 mL) se añadió una solución de LiOH.H₂O (0,6 g, 24,850 mmol, 10 eqv.) en H₂O (9 mL) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó a pH 2 con 2 M de HCl. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con H₂O (1x10 mL). Se obtuvo el ácido 4-{4-[(terc-butoxicarbonilo)(etil)amino] piperidin-1-il}-2H-indazol-7-carboxílico (0,8 g, 83%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 389[M+H]⁺

Síntesis del intermedio C399



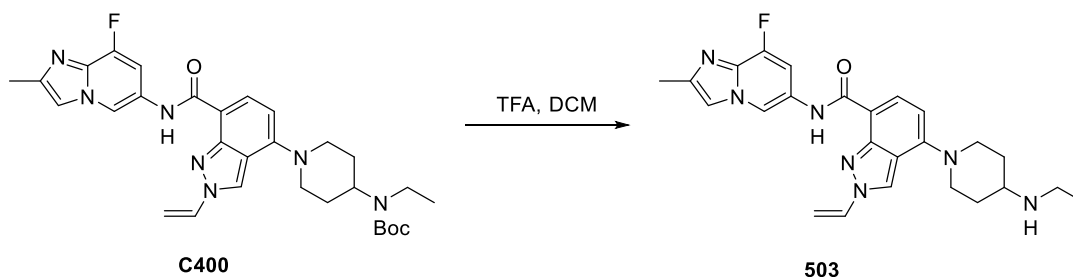
A una solución agitada de ácido 4-{4-[(terc-butoxicarbonilo)(etil)amino]piperidin-1-il}-2H-indazol-7-carboxílico (300 mg, 0,772 mmol, 1 eqv.) y 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (191,3 mg, 1,158 mmol, 1,5 eqv.) en CH₃CN (6 mL) se añadieron TCFH (281,6 mg, 1,004 mmol, 1,3 eqv.) y NMI (221,9 mg, 2,702 mmol, 3,5 eqv.) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, gradiente 8) para obtener N-etil-N-{1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2H-indazol-4-il]piperidin-4-il}carbamato de terc-butilo (183 mg, 44%) como un sólido. LCMS (ES, *m/z*): 536[M+H]⁺

Síntesis del intermedio C400



A una solución agitada de N-etil-N-{1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2H-indazol-4-il]piperidin-4-il}carbamato de terc-butilo (180 mg, 0,336 mmol, 1 eqv.) y 1-cloro-2-yodoetano (95,9 mg, 0,504 mmol, 1,5 eqv.) en DMF (3 mL) se añadió KOH (113,1 mg, 2,016 mmol, 6,0 eqv.) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 80 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 5, Gradiente 2) para obtener N-{1-[2-etenil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]piperidin-4-il}-N-etilcarbamato de terc-butilo (80 mg, 42%) como un sólido. LCMS (ES, *m/z*): 562[M+H]⁺

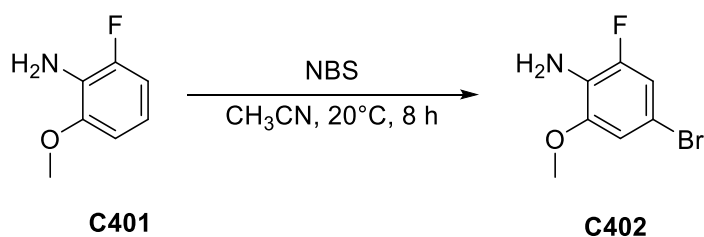
Síntesis del compuesto 503



Una solución de N-{1-[2-etenil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]piperidin-4-il}-N-etilcarbamato de terc-butilo (80 mg, 0,142 mmol, 1 eqv.) y TFA (0,2 mL) en DCM (2 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se basificó a pH 8 con NH₃ (g) en MeOH. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, gradiente 10) para obtener 2-etenil-4-[4-(etilamino)piperidin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (18 mg, 27%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 462[M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,15 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 9,01 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 15,5, 8,7 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 12,3, 1,5 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,22 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 5,34 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,94 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 3,06 (t, *J* = 12,1 Hz, 2H), 2,80 – 2,71 (m, 1H), 2,64 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,99 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 1,48 (q, *J* = 11,4 Hz, 2H), 1,06 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

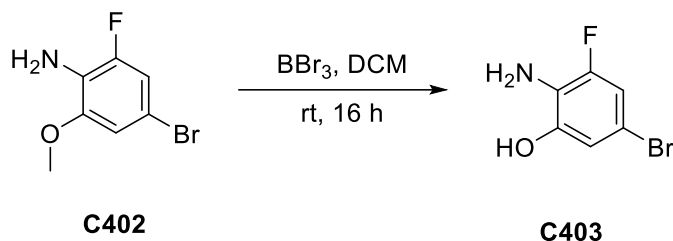
Ejemplo 241: Síntesis del compuesto 504

Síntesis del intermedio C402



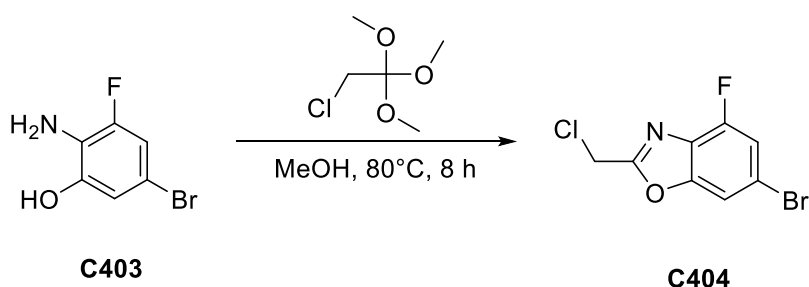
Una solución de 2-fluoro-6-metoxianilina (15 g, 106,274 mmol, 1 eqv.) en CH₃CN (200 mL) se trató con NBS (28,37 g, 159,411 mmol, 1,5 eqv.) durante 8 horas a 20°C. La mezcla se neutralizó a pH 7 con NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con DCM 500 mL x 3 veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1x500 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (3:1) para obtener la 4-bromo-2-fluoro-6-metoxianilina (5 g, 21%) se da con el sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 220 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C403



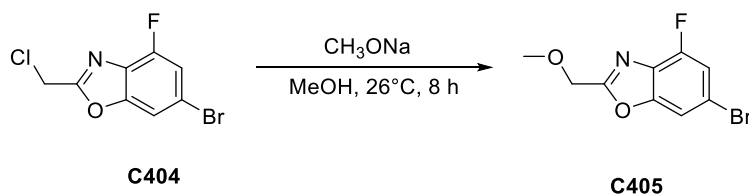
A una solución de 4-bromo-2-fluoro-6-metoxianilina (5 g, 22,723 mmol, 1 eqv.) en DCM (50 mL) se añadió BBr₃ (8,54 g, 34,084 mmol, 1,5 eqv.) gota a gota a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 mL). La mezcla se neutralizó a pH 7 con NaHCO₃. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1x500 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH/DCM (1/20) para obtener 2-amino-5-bromo-3-fluorofenol (3,7 g, 79%) como un aceite. **LCMS** (ES, m/z): 206 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C404



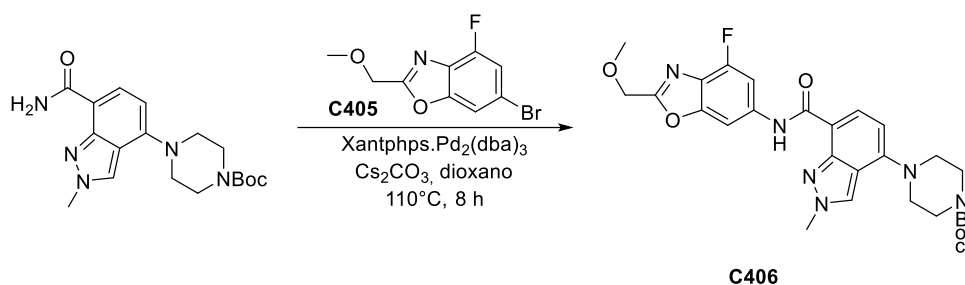
Una solución de 2-amino-5-bromo-3-fluorofenol (4 g, 19,416 mmol, 1 eqv.) en MeOH (100 mL) se trató con 2-cloro-1,1,1-trimetoxietano (6,00 g, 38,832 mmol, 2,00 eqv.) durante 8 horas a 80 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (3/1) para obtener 6-bromo-2-(clorometil)-4-fluoro-1,3-benzoxazol (4,5 g, 88%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 264 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C405



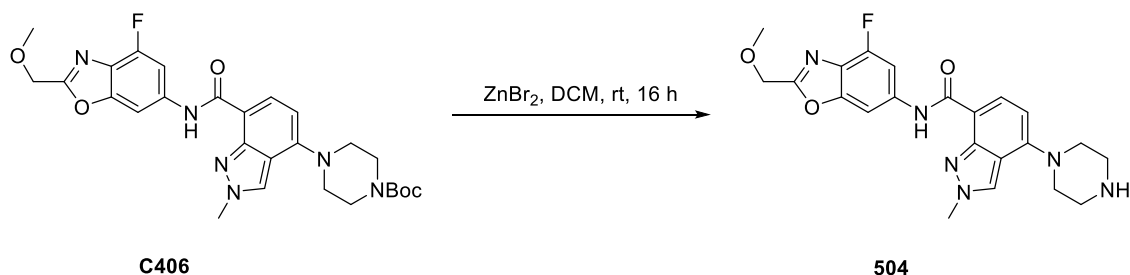
Una solución de 6-bromo-2-(clorometil)-4-fluoro-1,3-benzoxazol (2,26 g, 8,545 mmol, 1 eqv.) en MeOH (20 mL) se trató con metóxido de sodio (4,62 g, 85,450 mmol, 10 eqv.) durante 8 horas a 26°C. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (3x100 mL). La mezcla resultante se lavó con 2x200 mL de salmuera. La capa orgánica resultante se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (3/1) para obtener 6-bromo-4-fluoro-2-(metoximetil)-1,3-benzoxazol (2 g, 90%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 260 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C406



Una solución de 6-bromo-4-fluoro-2-(metoximetil)-1,3-benzoxazol (200 mg, 0,769 mmol, 1 eqv.) en dioxano (5 mL) se trató con 4-(7-carbamoyl-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (360 mg, 1,002 mmol, 1,30 eqv.), Pd₂(dba)₃ (70 mg, 0,076 mmol, 0,10 eqv.), Cs₂CO₃ (501 mg, 1,538 mmol, 2,00 eqv.), XantPhos (89 mg, 0,154 mmol, 0,20 eqv.) durante 8 horas a 110 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH /DCM (1/10) para obtener 4-(7-{[4-fluoro-2-(metoximetil)-1,3-benzoxazol-6-il]carbamoil}-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (380 mg, 91%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 539 [M+H]⁺

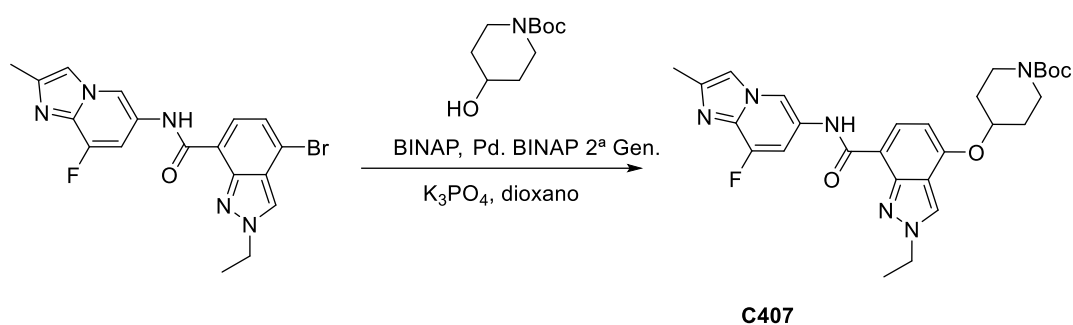
Síntesis del compuesto 504



A una mezcla agitada de 4-(7-{[4-fluoro-2-(metoximetil)-1,3-benzoxazol-6-il]carbamoil}-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,149 mmol, 1 eqv.) en DCM (2 mL) se añadió ZnBr₂ (194,2 mg, 2,980 mmol, 20 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 7) para obtener N-[4-fluoro-2-(metoximetil)-1,3-benzoxazol-6-il]-2-metil-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (8 mg, 12%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 439 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,24 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 12,2, 2,3 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,28 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,38-3,32 (m, 4H), 2,94-2,87 (m, 4H).

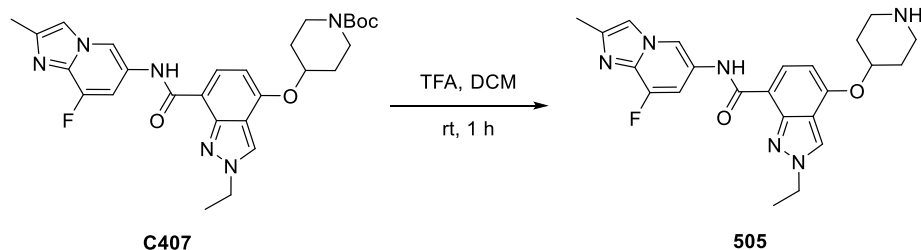
Ejemplo 242: Síntesis del compuesto 505

Síntesis del intermedio C407



A una solución de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (200 mg, 0,480 mmol, 1 eqv.) y 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (290,1 mg, 1,440 mmol, 3,0 eqv.) en dioxano (0,5 mL) se añadieron K₃PO₄ (305,9 mg, 1,440 mmol, 3,0 eqv.), BINAP (29,9 mg, 0,048 mmol, 0,1 eqv.) y Paladaciclo de BINAP 2ª Gen. (44,8 mg, 0,048 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 12 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, gradiente 8) para obtener 4-{[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]oxi}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 39%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 537 [M+H]⁺

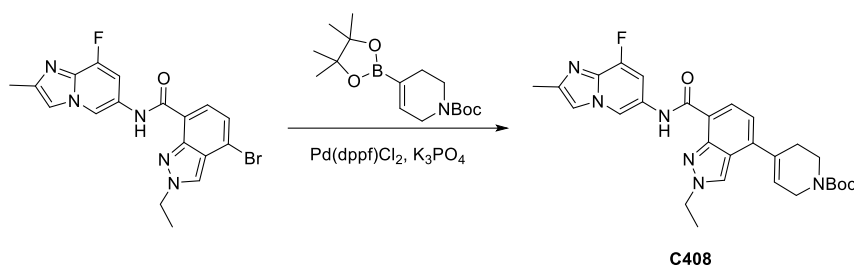
Síntesis del compuesto 505



Una solución de 4-{[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]oxi}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,186 mmol, 1 eqv.) y TFA (0,2 mL) en DCM (2 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se basificó a pH 8 con NH₃ (g) en MeOH. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 2) para obtener la 2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-(piperidin-4-iloxi)indazol-7-carboxamida (45 mg, 55%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 437 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 9,21 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 12,3, 1,7 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,61 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,01 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 2,65 (t, *J* = 9,9 Hz, 2H), 2,39-2,33 (m, 3H), 2,03 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,61 (t, *J* = 7,3 Hz, 5H).

Ejemplo 243: Síntesis del compuesto 506

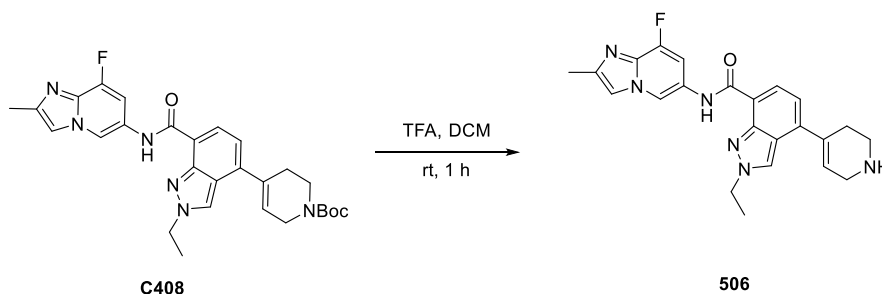
Síntesis del intermedio C408



A una solución de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (100 mg, 0,240 mmol, 1 eqv.) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo (89,1 mg, 0,288 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (2 mL) se añadieron K₃PO₄ (152,9 mg, 0,720 mmol, 3,0 eqv.) y Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (19,5 mg, 0,024 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 1 h a 80°C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 5, Gradiente 2) para obtener el 4-[2-

etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 80%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 519 $[M+H]^+$

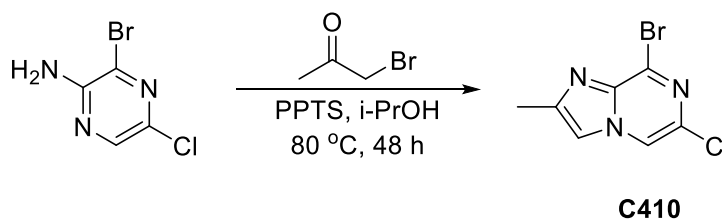
Síntesis del compuesto 506



Una solución de 4-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,154 mmol, 1 eqv.) y TFA (0,2 mL) en DCM (2 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se basificó a pH 8 con NH_3 (g) en MeOH. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 2) para obtener la 2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)indazol-7-carboxamida (25 mg, 38%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 419 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,34 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,98 (d, $J = 14,9$ Hz, 3H), 8,12 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,69 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,83 (s, 2H), 2,83 (s, 2H), 2,43 (t, $J = 1,1$ Hz, 3H), 1,65 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 244: Síntesis del compuesto 507

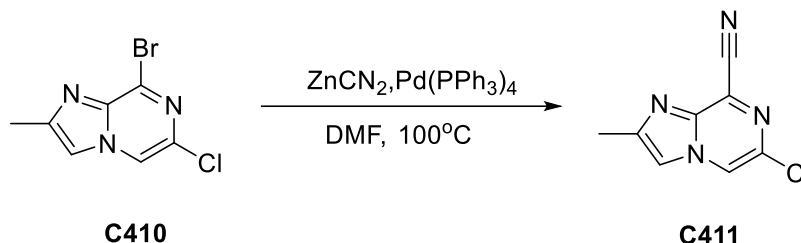
Síntesis del intermedio C410



Una solución de 3-bromo-5-cloropirazina-2-amina (1 g, 4,798 mmol, 1,0 eqv.) en isopropanol (30 mL) se trató con PPTS (120 mg, 0,480 mmol, 0,1 eqv.) y bromoacetona (1,97 g, 14,394 mmol, 3,0 eqv.) durante 48 horas a 80 °C. La mezcla resultante se concentró a

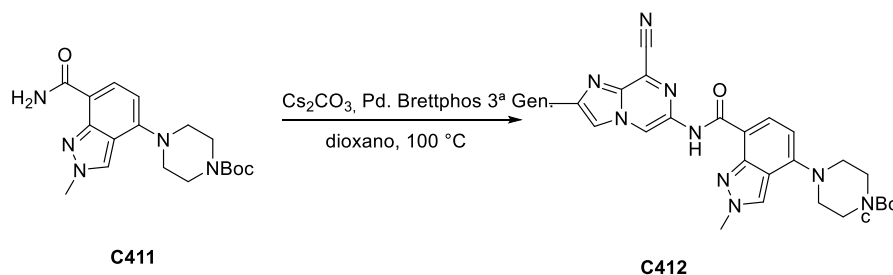
presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (50%) para obtener 8-bromo-6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]pirazina (600 mg, 51%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 246 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C411



A una solución de 8-bromo-6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]pirazina (450 mg, 1,826 mmol, 1 eqv.) en DMF (5 mL) se añadieron Zn(CN)₂ (1071 mg, 9,130 mmol, 5,0 eqv.) y Pd(PPh₃)₄ (210 mg, 0,183 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 16 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH (10:1) para obtener 6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]pirazina-8-carbonitrilo (200 mg, 57%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 193 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,31 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 2,64 (d, J = 0,7 Hz, 3H).

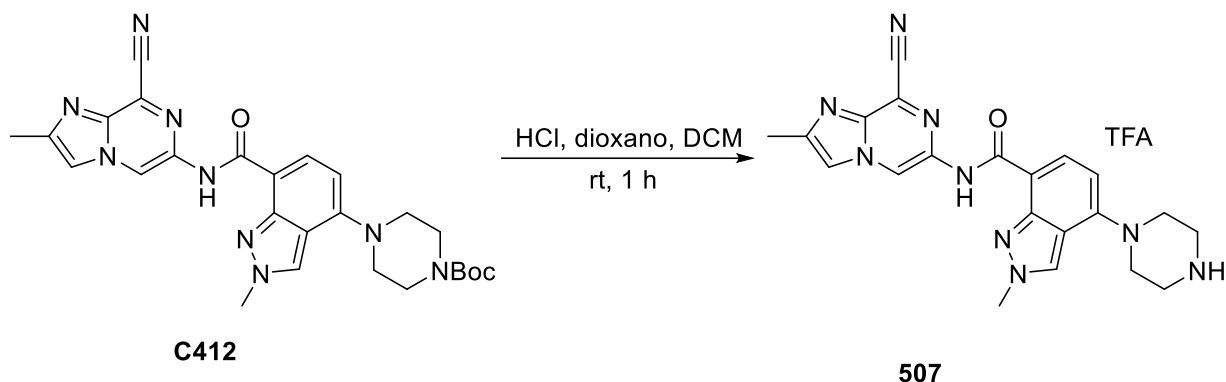
Síntesis del intermedio C412



A una mezcla agitada de 4-(7-carbamoyl-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,417 mmol, 1,0 eqv.) y 6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]pirazina-8-carbonitrilo (98,9 mg, 0,417 mmol, 1,0 eqv.) en dioxano (3 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (407,9 mg, 1,251 mmol, 3,0 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (1:9) para obtener 4-[7-(8-ciano-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-

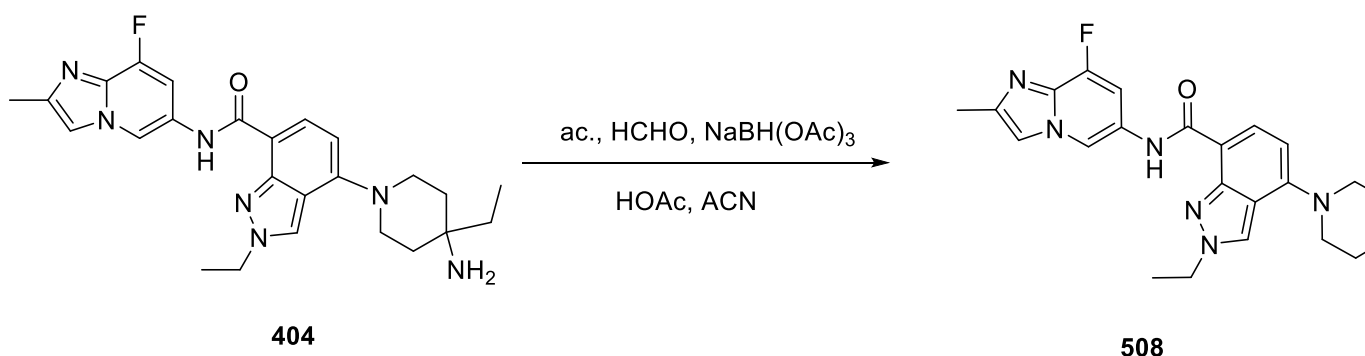
il}carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 19%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 516 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 507



A una mezcla agitada de 4-[7-({8-ciano-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,058 mmol, 1 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió HCl(gas) en 1,4-dioxano (0,25 mL, 4M) gota a gota a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 14, Gradiente 2) para obtener N-{8-ciano-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (8,6 mg, 36%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 416 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,51 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,84 (s, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 80 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,32 (s, 3H), 3,62 (t, *J* = 5,1 Hz, 4H), 3,36 (d, *J* = 5,1 Hz, 4H), 2,50 (s, 3H).

Ejemplo 245: Síntesis del compuesto 508

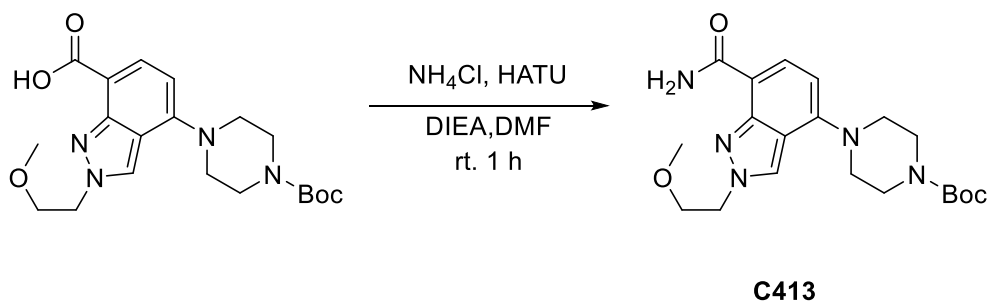


A una solución agitada de 4-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazole-7-carboxamida (130 mg, 0,28 mmol, 1 eqv.) y

ac.HCHO (105 mg, 1,4 mmol, 5 eqv., 40% HCHO en agua) en MeCN (5 mL) se añadió NaBH(OAc)₃ (178 mg, 0,84 mmol, 3 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. A la mezcla anterior se añadió HOAc (170 mg, 2,8 mmol, 10 eqv.) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h adicionales a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó mediante la adición de agua (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 2) para obtener 4-[4-(dimetilamino)-4-etilpiperidina-1-il]-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-6-il}indazol-7-carboxamida (42,2 mg, 31%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 492 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,10 (s, 1H), 9,20 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 12,3, 1,7 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,58 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,53 (dt, *J* = 11,8, 4,5 Hz, 2H), 3,41 (ddd, *J* = 12,4, 9,9, 2,9 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 1,91-1,77 (m, 2H), 1,70-1,54 (m, 5H), 1,50 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 0,85 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

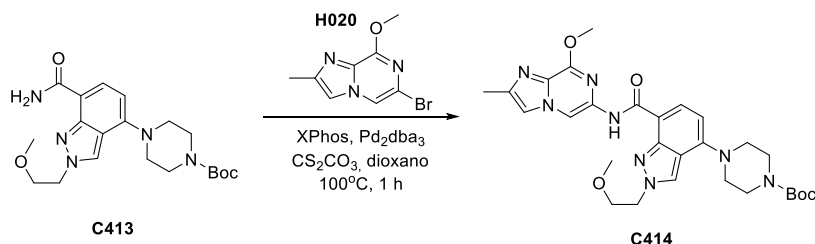
Ejemplo 246: Síntesis del compuesto 510

Síntesis del intermedio C413



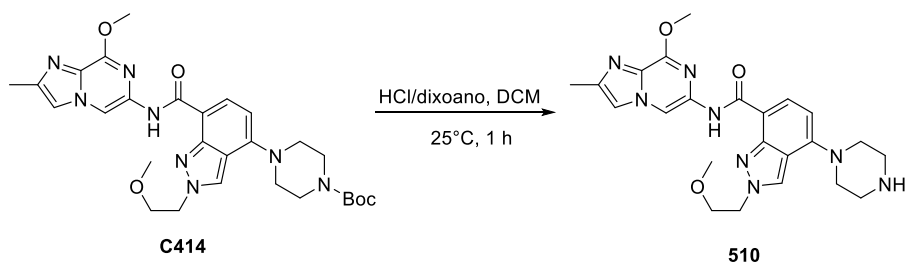
Una solución del ácido 4-[4-(terc-butoxicarbonilo) piperazin-1-il]-2-(2-metoxietil)indazol-7-carboxílico (480 mg, 1,187 mmol, 1 eqv.) en DMF (1 mL) se añadió NH₄Cl (317,4 mg, 5,935 mmol, 5,0 eqv.), HATU (676,8 mg, 1,780 mmol, 1,5 eqv.) y DIEA (460,1 mg, 3,561 mmol, 3,0 eqv.). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 h y se lavó con 2 x 10 mL de agua, se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y se secó con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (65%) para obtener 4-[7-carbamoil-2-(2-metoxietil) indazol-4-il] piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (520 mg, 99%) como un aceite. **LCMS** (ES, *m/z*):404 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C414



Una solución de 4-[7-carbamoyl-2-(2-metoxietil) indazol-4-il] piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,496 mmol, 1 eqv.) en dioxano (3 mL) se añadió 6-bromo-8-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a] pirazina (179,9 mg, 0,744 mmol, 1,5 eqv.), Cs_2CO_3 (323,0 mg, 0,992 mmol, 2 eqv.), XantPhos (57,3 mg, 0,099 mmol, 0,2 eqv.) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (45,3 mg, 0,050 mmol, 0,1 eqv.) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h para dar una solución negra. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (95%) para obtener N-{8-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-(2-metoxietil)-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (100 mg, 43%) como un aceite. **LCMS** (ES, m/z): 565 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntesis del compuesto 510

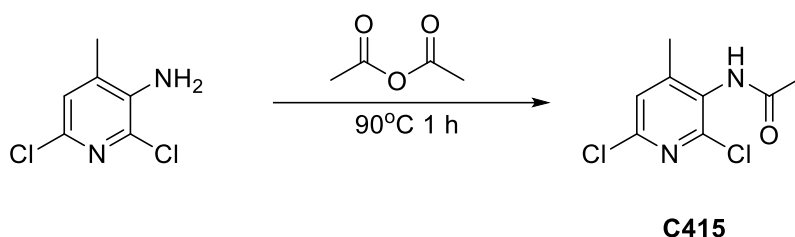


Una solución de 4-[7-({8-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a] pirazin-6-il} carbamoyl)-2-(2-metoxietil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,177 mmol, 1 eqv.) en DCM (3 mL) se añadió HCl (gas) en 1,4-dioxano (1,5 mL, 4M). La mezcla se estrujó durante 1 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones (Columna SunFire Prep C18 OBD19*150 mm, 5 μ m 10 nm, fase móvil, MeCN en agua (0,05% de TFA), gradiente del 20% al 40% en 7 min; detector, UV 254 nm) para obtener N-{8-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-(2-metoxietil)-4-(piperazin-1-il) indazol-7-carboxamida (36,5 mg, 44%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,48 (d, J =

6,6 Hz, 1H), 9,10 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,83-8,80 (m, 1H), 8,06-8,00 (m, 2H), 6,64 (d, $J = 81$ Hz, 1H), 4,70 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 4,15 (d, $J = 2,2$ Hz, 4H), 4,05 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,61 (d, $J = 6,3$ Hz, 4H), 3,36-3,35 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

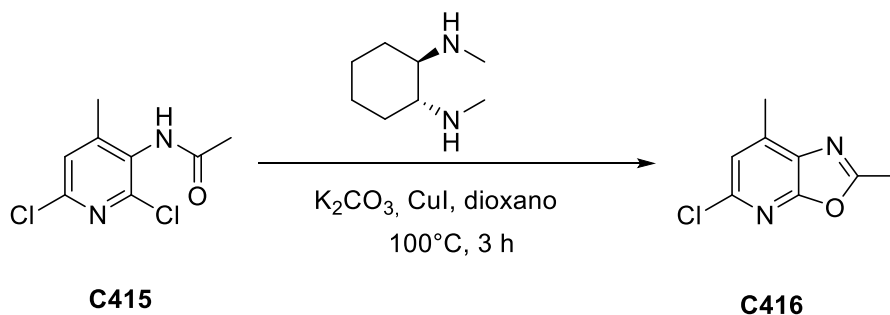
Ejemplo 247: Síntesis del compuesto 511

Síntesis del intermedio C415



En un matraz de fondo redondo de 3 mL se añadieron 2,6-dicloro-4-metilpiridina-3-amina (5,0 g, 28,244 mmol, 1,0 eqv.) y anhídrido acético (30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 90 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener N-(2,6-dicloro-4-metilpiridina-3-il) acetamida (2,5 g, 37%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 219 $[M+H]^+$

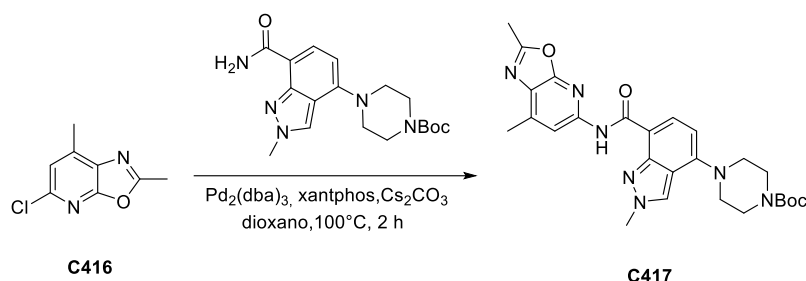
Síntesis del intermedio C416



En un vial de 40 mL se añadió N-(2,6-dicloro-4-metilpiridin-3-il) acetamida (1,0 g, 4,565 mmol, 1,0 eqv.), yoduro de cobre(I) (90,0 mg, 0,457 mmol, 0,1 eqv.), (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (130,0 mg, 0,913 mmol, 0,2 eqv.), K_2CO_3 (1,3 g, 9,130 mmol, 2,0 eqv.) y dioxano (20 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en

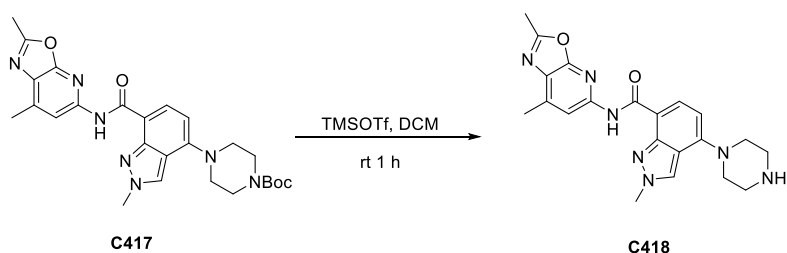
columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (5:1) para obtener 5-cloro-2,7-dimetil-[1,3] oxazolo[5,4-b]piridina (0,8 g, 86%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 183 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C417



A una solución de 5-cloro-2,7-dimetil-[1,3] oxazolo[5,4-b]piridina (110,0 mg, 0,602 mmol, 1,0 eqv.) y 4-(7-carbamoyl-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (238,1 mg, 0,662 mmol, 1,1 eqv.) en dioxano (3 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (393,7 mg, 1,204 mmol, 2,0 eqv.) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (55,1 mg, 0,060 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 2 h a 100°C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (1:3) para obtener 4-[7-(2,7-dimetil-[1,3] oxazolo[5,4-b]piridin-5-il} carbamoyl)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 37%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 506 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto 511



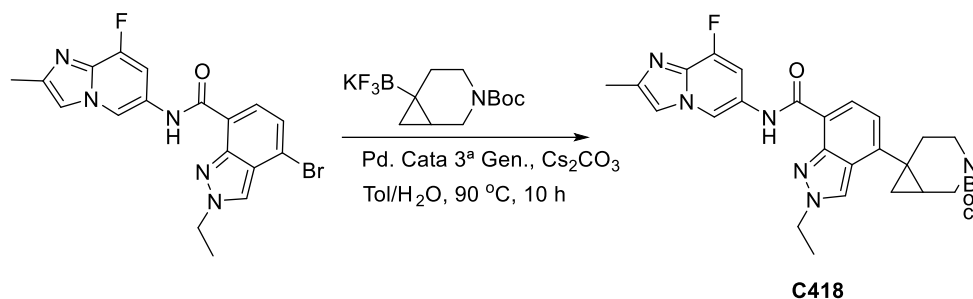
A una solución agitada de 4-[7-(2,7-dimetil-[1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-5-il} carbamoyl)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (70,0 mg, 0,138 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (2 mL) se añadió triflato de trimetilsililo (123,0 mg, 0,552 mmol, 4,0 eqv.) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se supervisó por LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 13, Gradiente 1) para obtener N-{2,7-dimetil-[1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-5-il}-2-metil-4-(piperazin-1-

il}indazol-7-carboxamida (35 mg, 61%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 406 $[M+H]^+$.

NMR de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,58 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,28 (s, 3H), 3,38-3,37 (m, 4H), 2,97-2,90 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).

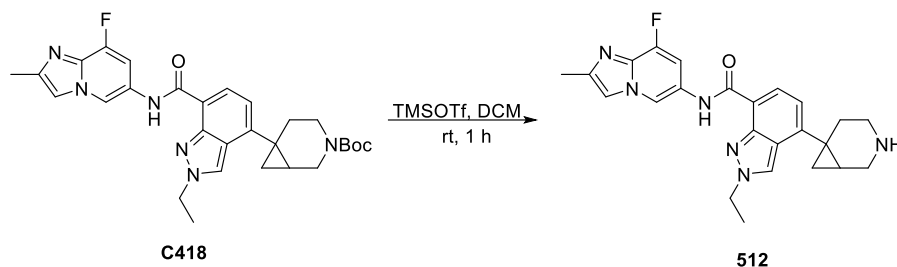
Ejemplo 248: Síntesis del compuesto 512

Síntesis del intermedio C418



A una mezcla agitada de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (150 mg, 0,360 mmol, 1 eqv.) y 6-(trifluoro-lambda4-boranil)-3-azabicyclo[4,1,0]heptano-3-carboxilato potásico de terc-butilo (120,2 mg, 0,396 mmol, 1,1 eqv.) en Tolueno (7,5 mL) y H₂O (0,75 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (176,1 mg, 0,540 mmol, 1,5 eqv.) y Pd. Cata 3^a Gen. (26,2 mg, 0,036 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 10 h a 90°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EA para obtener 6-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]-3-azabicyclo[4,1,0]heptano-3-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 47%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):533 $[M+H]^+$

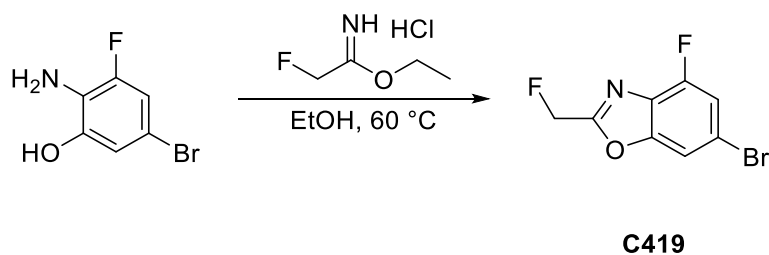
Síntesis del compuesto 512



A una mezcla agitada de 6-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]-3-azabicyclo[4,1,0]heptano-3-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 0,169 mmol, 1 eqv.) en DCM (2 mL) se añadió TMSOTf (150,2 mg, 0,676 mmol, 4 eqv.) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 14, Gradiente 2) para obtener 4-{3-azabicyclo[4,1,0]heptan-6-il}-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida 2,2,2-trifluoroacetato (35,4 mg, 48%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 433 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,28 (s, 1H), 9,42 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,79 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 8,67-8,66 (m, 1H), 8,14-8,09 (m, 1H), 8,05 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,67 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,78 (dd, $J = 12,6, 7,1$ Hz, 1H), 3,18 (dd, $J = 12,2, 5,7$ Hz, 1H), 2,96 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,36 (dt, $J = 14,4, 4,9$ Hz, 1H), 2,20 (ddd, $J = 14,6, 9,4, 5,5$ Hz, 1H), 1,67 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,60 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 1,28 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 1,20 (dd, $J = 9,3, 5,2$ Hz, 1H).

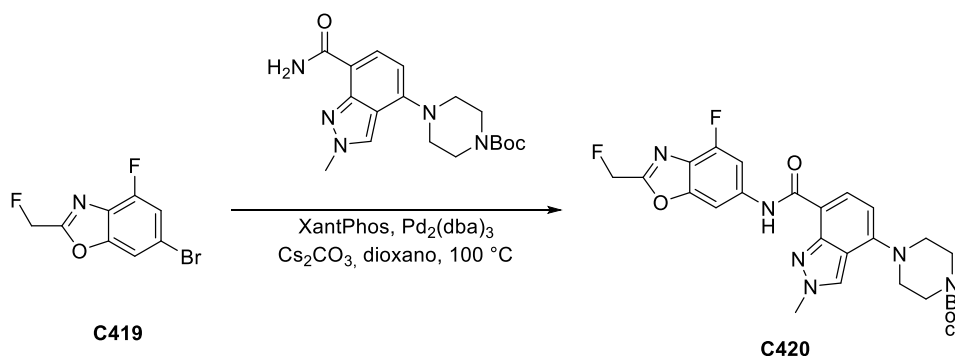
Ejemplo 249: Síntesis del compuesto 514

Síntesis del intermedio C419



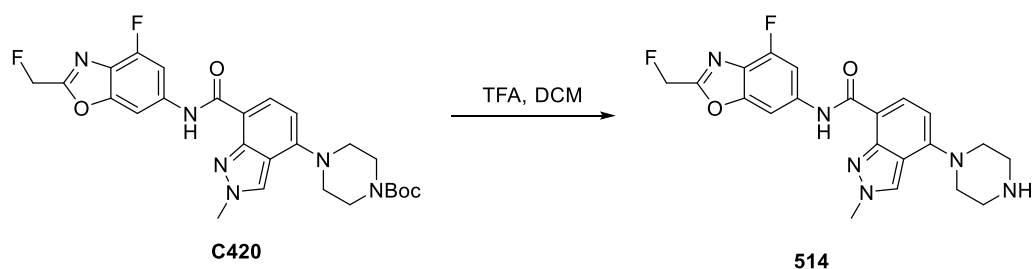
Se agitó una solución de clorhidrato de 2-fluoroetanimidato de etilo (140 mg, 0,989 mmol, 1 eqv.) y 2-amino-5-bromo-3-fluorofenol (142,6 mg, 0,692 mmol, 0,7 eqv.) en EtOH (4 mL) durante 1 h a 60 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto crudo se utilizó en el siguiente paso directamente sin más purificación. **LCMS** (ES, m/z): 248 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C420



A una solución de 4-(7-carbamoyl-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,278 mmol, 1 eqv.) y 6-bromo-4-fluoro-2-(fluorometil)-1,3-benzoxazol (100 mg, 0,403 mmol, 1,45 eqv.) en dioxano (4 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (271,9 mg, 0,834 mmol, 3,0 eqv.), XantPhos (32,2 mg, 0,056 mmol, 0,2 eqv.) y Pd₂(dba)₃ (25,4 mg, 0,028 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 3 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 5, Gradiente 2) para obtener 4-(4-fluoro-2-(fluorometil)-1,3-benzoxazol-6-il)[carbamoil}-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 68%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 527[M+H]⁺

Síntesis del compuesto 514

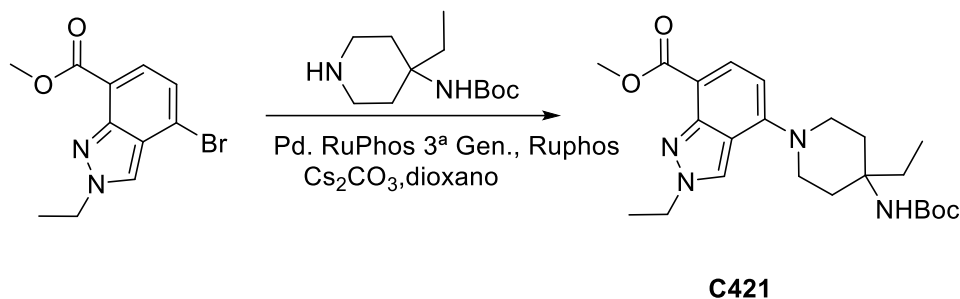


Una solución de 4-(7-{[4-fluoro-2-(fluorometil)-1,3-benzoxazol-6-il]carbamoil}-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,152 mmol, 1 eqv.) y TFA (0,2 mL) en DCM (2 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se basificó a pH 8 con NH₃ (g) en MeOH. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 5) para obtener la N-[4-fluoro-2-(fluorometil)-1,3-benzoxazol-6-il]-2-metil-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (24 mg, 37,04%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 427 [M+H]⁺. **NMR de ¹H**

(300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,53 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 12,1, 1,7$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,31 (s, 3H), 3,37 (d, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,92 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H).

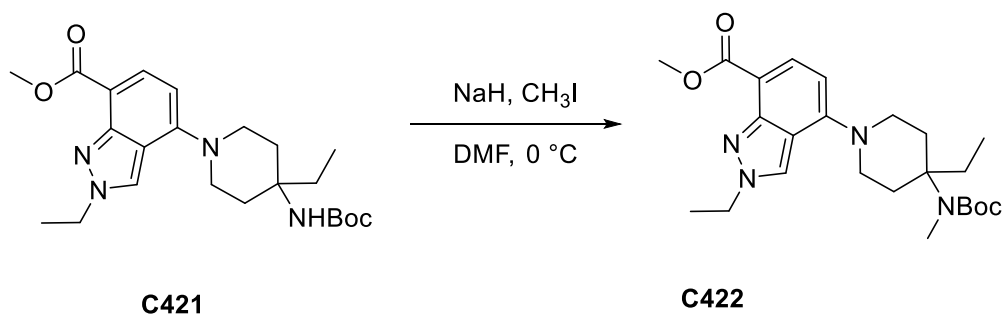
Ejemplo 250: Síntesis del compuesto 515

Síntesis del intermedio C421



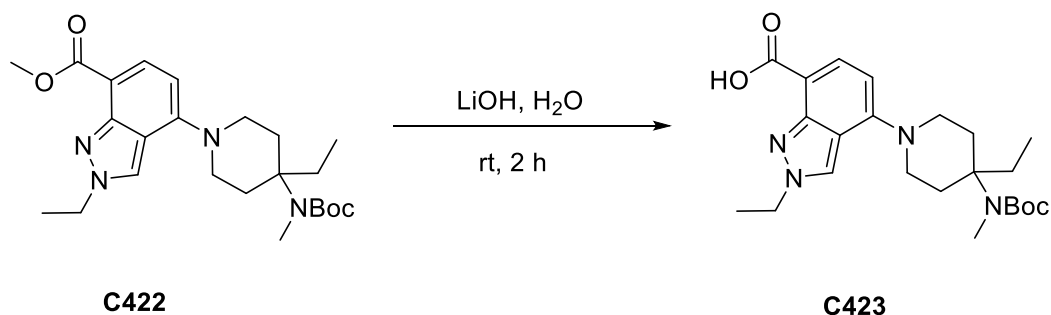
A una solución de 4-bromo-2-etilindazol-7-carboxilato de metilo (500 mg, 1,766 mmol, 1 eqv.) y N-(4-etilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (604,8 mg, 2,649 mmol, 1,5 eqv.) en dioxano (20 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (1,73 g, 5,298 mmol, 3,0 eqv.), RuPhos (164,8 mg, 0,353 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (147,7 mg, 0,177 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 1 h a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, se dejó enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con H_2O (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x30 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 5, Gradiente 2) para obtener 4-{4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-etilpiperidin-1-il}-2-etilindazol-7-carboxilato de metilo (300 mg, 39%) como un sólido. LCMS (ES, m/z): 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntesis del intermedio C422



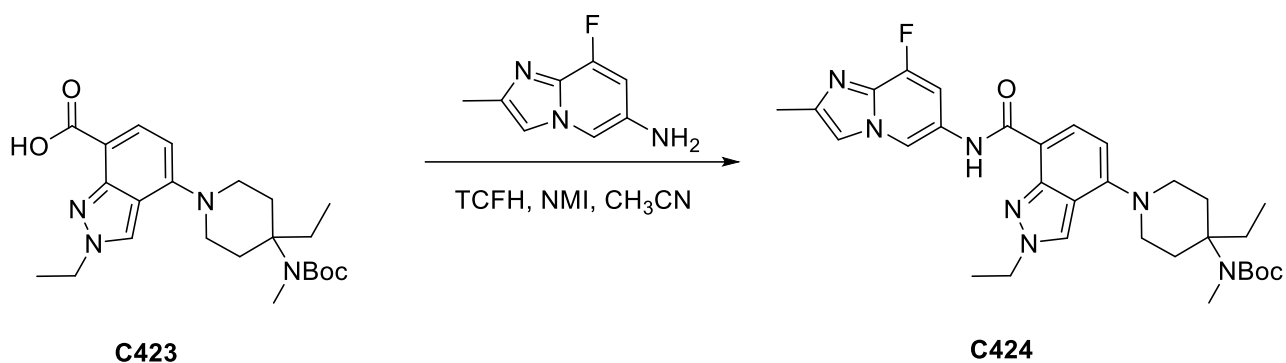
Una solución de 4-{4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-etilpiperidin-1-il}-2-etilindazol-7-carboxilato de metilo (300 mg, 0,697 mmol, 1 eqv.) en DMF (4 mL) se trató con NaH (55,7 mg, 1,394 mmol, 2,0 eqv., 60%) durante 30 min a 0 °C, seguido de la adición de CH₃ I (148,3 mg, 1,045 mmol, 1,5 eqv.) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con H₂O (5 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x5 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 5, Gradiente 2) para obtener 4-{4-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-4-etilpiperidin-1-il}-2-etilindazol-7-carboxilato de metilo (170 mg, 55%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 445 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C423



A una solución de 4-{4-[(terc-butoxicarbonilo)(metil)amino]-4-etilpiperidina-1-il}-2-etilindazol-7-carboxilato de metilo (170 mg, 0,382 mmol, 1 eqv.) en MeOH (2 mL) y THF (2 mL) se añadió una solución de LiOH•H₂O (96,2 mg, 2,292 mmol, 6,0 eqv.) en H₂O (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó a pH 2 con 2 M de HCl. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 5 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 5, gradiente 6) para obtener el ácido 4-{4-[(terc-butoxicarbonilo)(metil)amino]-4-etilpiperidin-1-il}-2-etilindazol-7-carboxílico (141 mg, 85%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 431 [M+H]⁺

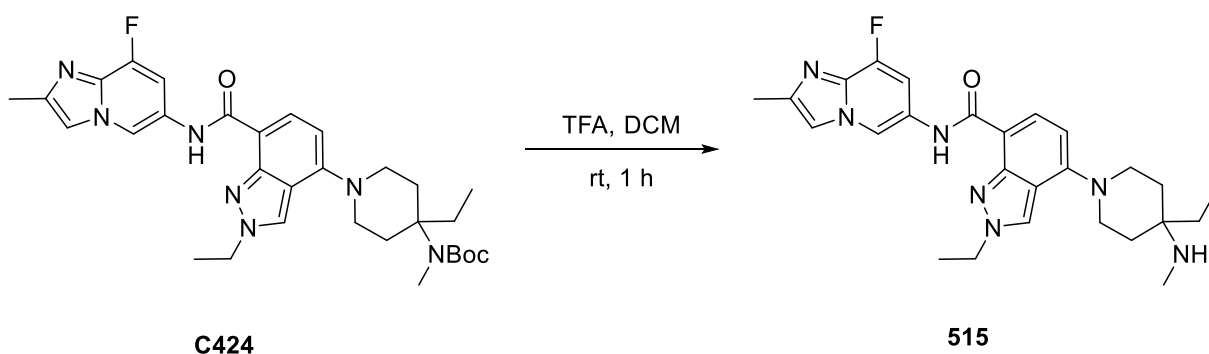
Síntesis del intermedio C424



A una solución agitada de ácido 4-{4-[(terc-butoxicarbonilo)(metil)amino]-4-etilpiperidin-1-il}-2-etilindazol-7-carboxílico (140 mg, 0,325 mmol, 1 eqv.) y TCFH (118,6 mg, 0,423 mmol, 13 eqv.) en CH₃CN (3 mL) se añadieron NMI (93,4 mg, 1,137 mmol, 3,5 eqv.) y 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (64,4 mg, 0,390 mmol, 1,2 eqv.) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con H₂O (1 x 5 mL). El producto crudo se utilizó en el siguiente paso directamente sin más purificación.

LCMS (ES, m/z): 578 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 515

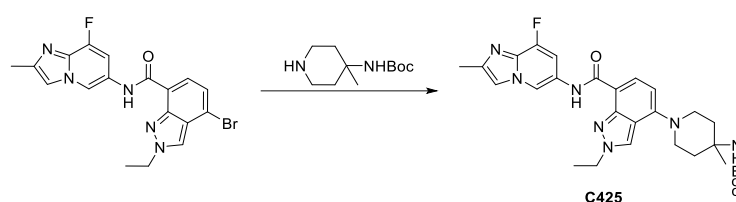


Una solución de N-{4-etil-1-[2-etil-7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]piperidin-4-il}-N-metilcarbamato de terc-butilo (70 mg, 0,121 mmol, 1 eqv.) y TFA (0,2 mL) en DCM (2 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se basificó a pH 8 con NH₃ (g) en MeOH. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 2) para obtener 2-etil-4-[4-etil-4-(metilamino)piperidin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (28 mg, 48%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 478 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,10 (s, 1H), 9,21 (d, J = 1,6

Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J = 3,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 12,3, 1,7$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,59 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,58 (d, $J = 12,5$ Hz, 2H), 3,49-3,30 (m, 2H), 2,38-2,32 (m, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,72-1,48 (m, 7H), 1,42 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 0,80 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

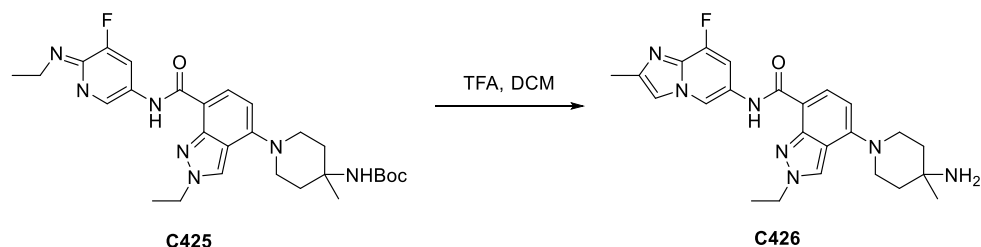
Ejemplo 251: Síntesis de los compuestos 516 y 517

Síntesis del intermedio C425



A una solución agitada de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (300 mg, 0,721 mmol, 1 eqv.), N-(4-metilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (154 mg, 0,721 mmol, 1 eqv.) y Cs_2CO_3 (470 mg, 1,442 mmol, 2,0 eqv.) en dioxano (5 mL) se añadieron RuPhos (67,26 mg, 0,144 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (60,28 mg, 0,072 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 100°C. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EA/MeOH (20:1) para obtener N-{1-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]-4-metilpiperidin-4-il} carbamato de terc-butilo (260 mg, 66%) como un sólido. LCMS (ES, m/z): 550 $[\text{M}+\text{H}]^+$

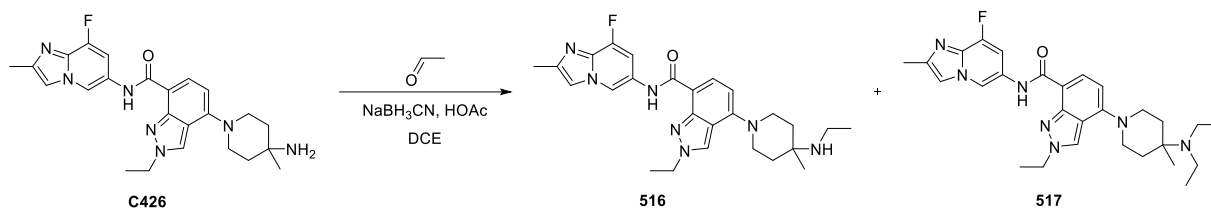
Síntesis del intermedio C426



Una solución de N-{1-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]-4-metilpiperidin-4-il} carbamato de terc-butilo (250 mg, 0,455 mmol, 1 eqv.) y ácido trifluoroacético (3 mL) en DCM (6 mL) se agitó durante 2 h a

temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, gradiente 9) para obtener 4-(4-amino-4-metilpiperidina-1-il)-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (130 mg, 64%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 450 $[M+H]^+$

Síntesis de los compuestos 516 y 517

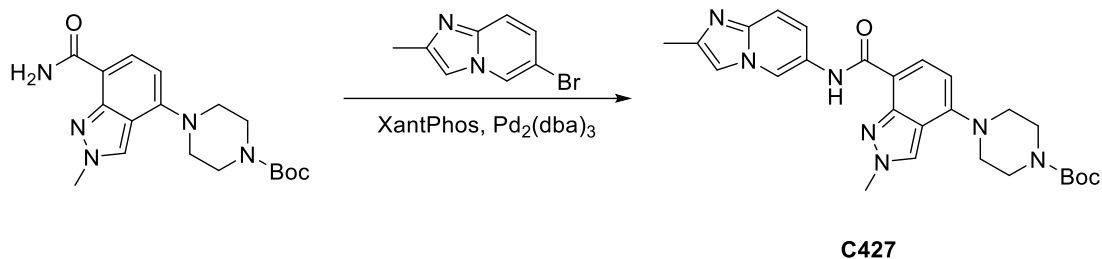


A una solución agitada de 4-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (150 mg, 0,334 mmol, 1 eqv.) y acetaldehído (73,50 mg, 1,670 mmol, 5 eqv.) en DCE (5 mL) se añadieron porciones de HOAc (60,11 mg, 1,002 mmol, 3 eqv.) y NaBH_3CN (104,84 mg, 1,670 mmol, 5 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó mediante la adición de agua (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 3) para obtener 2-etil-4-[4-(etilamino)-4-metilpiperidina-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-6-il}indazol-7-carboxamida (3 mg, 2%) como un sólido y ácido trifluoroacético de 4-[4-(dietilamino)-4-metilpiperidin-1-il]-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (25 mg, 12%) como un sólido que se purificó aún más por cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 3). **Compuesto 516:** **LCMS** (ES, m/z): 408 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, metanol- d_4) δ 9,11 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,63 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,81 (d, $J = 12,9$ Hz, 2H), 3,20 (d, $J = 12,7$ Hz, 2H), 2,80 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,97-1,83 (m, 4H), 1,72 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). **Compuesto 517:** **LCMS** (ES, m/z): 506 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,27 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,63 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,03 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 3,49 (dd, $J = 13,3, 7,0$ Hz, 2H), 3,20 (d, $J = 12,7$ Hz, 2H), 3,06 (dt, $J =$

13,5, 6,7 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,09 (s, 4H), 1,64 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H).

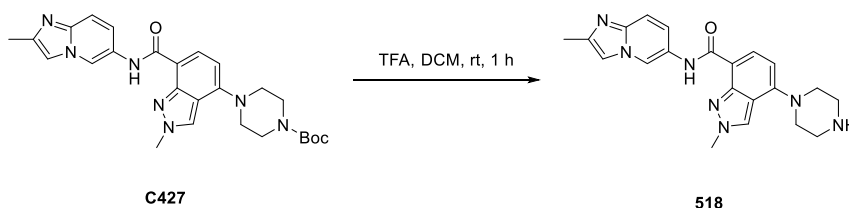
Ejemplo 252: Síntesis del compuesto 518

Síntesis del intermedio C427



A una solución de 6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (100 mg, 0,474 mmol, 1 eqv.) y 4-(7-carbamoyl-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (170,30 mg, 0,474 mmol, 1,0 eqv.) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (308,74 mg, 0,948 mmol, 2,0 eqv.), XantPhos (54,83 mg, 0,095 mmol, 0,2 eqv.) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43,39 mg, 0,047 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 5 h a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (1:10) para obtener 4-[2-metil-7-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil]indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 43%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 490 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntesis del compuesto 518

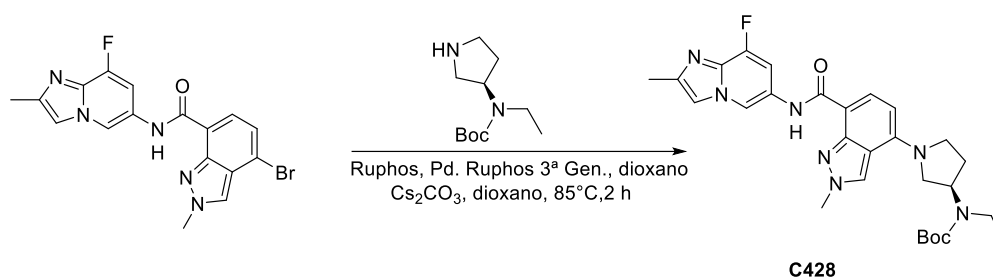


Una solución de 4-[2-metil-7-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil]indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,204 mmol, 1 eqv.) y TFA (3 mL) en DCM (3 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se basificó a pH 8 con 7M NH_3 (g) en MeOH. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, gradiente 10) para obtener 2-metil-N-{2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-

(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (30 mg, 37,71%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 390 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,07 (s, 1H), 9,35 (dd, $J = 2,1, 0,9$ Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 95$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 9,5, 2,0$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,29 (s, 3H), 3,35 (d, $J = 5,3$ Hz, 4H), 2,93 (dd, $J = 6,0, 3,6$ Hz, 4H), 2,33 (d, $J = 0,9$ Hz, 3H).

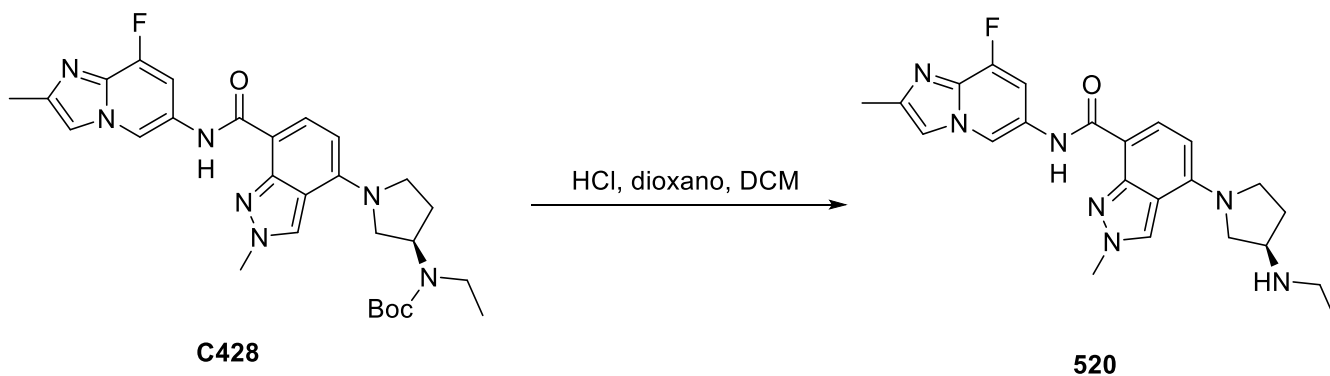
Ejemplo 253: Síntesis del compuesto 520

Síntesis del intermedio C428



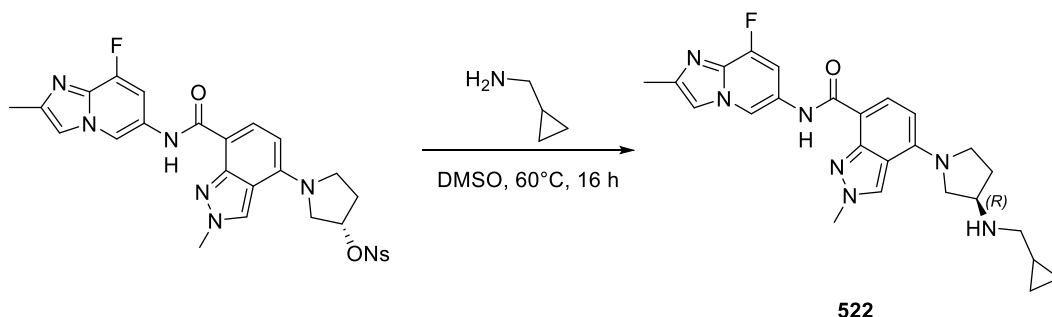
A una solución de 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (120,0 mg, 0,298 mmol, 1,0 eqv.) y N-etil-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (83,1 mg, 0,387 mmol, 1,3 eqv.) en dioxano (1 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (194,4 mg, 0,596 mmol, 2,0 equiv) 184y Ruphos (27,8 mg, 0,060 mmol, 0,2 eqv.), Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (24,9 mg, 0,030 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 2 h a 85°C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 / MeOH (20:1) para obtener N-etil-N-[(3R)-1-[7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metilindazol-4-il]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (130 mg, 80%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 536 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto 520



En un vial de 40 mL se añadió N-etil-N-[(3R)-1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metilindazol-4-il]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (120,0 mg, 0,224 mmol, 1,0 eqv.), DCM (2 mL) y HCl(gas) en 1,4-dioxano (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se supervisó por LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 13, Gradiente 1) para obtener 4-[(3R)-3-(etilamino)pirrolidin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (25 mg, 25,34%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 436 $[M+H]^+$ **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,01 (s, 1H), 9,19 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,96-7,86 (m, 2H), 7,30 (dd, $J = 12,4, 1,7$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,84-3,70 (m, 2H), 3,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,45 (dd, $J = 10,3, 5,1$ Hz, 2H), 2,63 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (dq, $J = 12,8, 6,6$ Hz, 1H), 1,91 (dt, $J = 12,2, 6,3$ Hz, 2H), 1,05 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ejemplo 254: Síntesis del compuesto 522

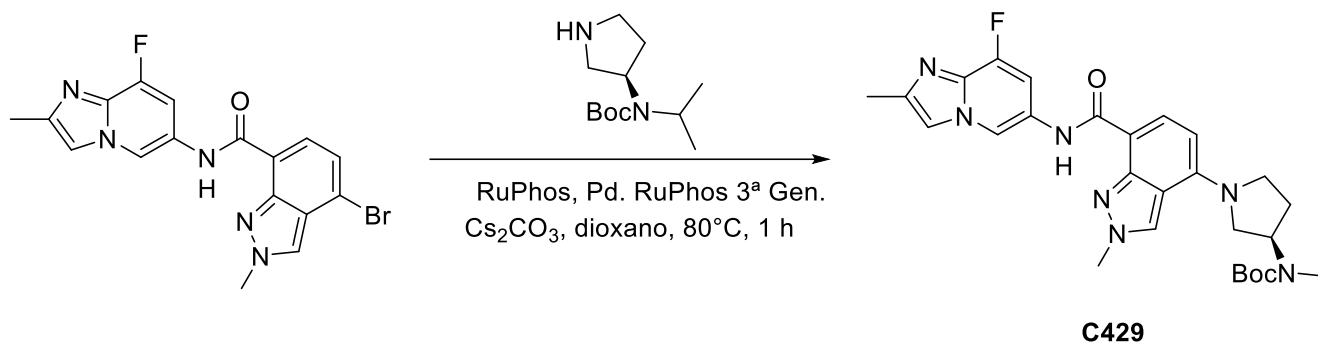


En un vial de 8 mL se añadió (3S)-1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metilindazol-4-il]pirrolidin-3-il 4-nitrobenzenosulfonato (100,0 mg, 0,168 mmol, 1,0 eqv.), DMSO (0,5 mL) y 1-ciclopropilmetanamina (47,9 mg, 0,672 mmol, 4,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla resultante se diluyó con agua (3 mL). La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (2x5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 3 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (THF) para obtener 4-[(3R)-3-[(ciclopropilmetil)amino]pirrolidin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (50 mg, 25%) como un sólido. El producto bruto (50 mg) se purificó por HPLC quiral preparativa (Condición 8, Gradiente 1) para obtener 4-[(3R)-3-

[(ciclopropilmetil)amino]pirrolidina-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (20 mg, 25%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):462 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,02 (s, 1H), 9,20 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 12,5, 1,7$ Hz, 1H), 6,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,84-3,71 (m, 2H), 3,64 (s, 1H), 3,50 (d, $J = 30,5$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,18 (s, 1H), 1,95 (s, 1H), 1,24 (s, 1H), 0,89 (d, $J = 22,6$ Hz, 1H), 0,43 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 0,16 (d, $J = 4,6$ Hz, 2H).

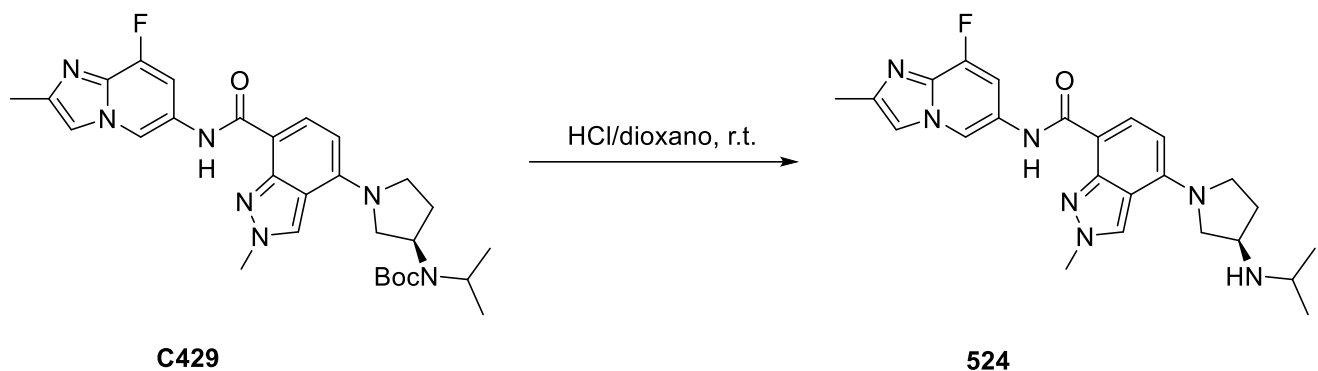
Ejemplo 255: Síntesis del compuesto 524

Síntesis del intermedio C429



Una solución de 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (100 mg, 0,249 mmol, 1 eqv.) en dioxano (1 mL) se añadió N-isopropil-N-[(3R)-pirrolidin-3-il] carbamato de terc-butilo (85,1 mg, 0,373 mmol, 1,5 eqv.), Cs_2CO_3 (202,5 mg, 0,623 mmol, 2,5 eqv.) y Ruphos (23,3 mg, 0,050 mmol, 0,2 eqv.), Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (20,8 mg, 0,025 mmol, 0,1 eqv.) bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se llevó a cabo durante 1 h a 80°C para dar una solución negra. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (60%) para obtener N-[(3R)-1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoyl)-2-metilindazol-4-il] pirrolidin-3-il]-N-isopropilcarbamato de terc-butilo (135 mg, 99%) como un aceite. **LCMS** (ES, m/z):550 $[M+H]^+$

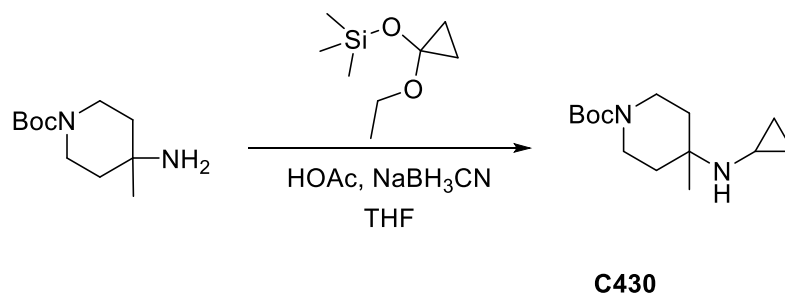
Síntesis del compuesto 524



Una solución de N-[(3R)-1-[7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a] piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il] pirrolidin-3-il]-N-isopropilcarbamato de terc-butilo (150 mg, 0,273 mmol, 1 eqv.) en DCM (2 mL) se añadió HCl(gas) en 1,4-dioxano (1 mL, 4M). La mezcla se estrujó durante 1 h a 20°C. La reacción se supervisó por LCMS. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 3) para obtener N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a] piridin-6-il}-4-[(3R)-3-(isopropilamino) pirrolidin-1-il]-2-metilindazol-7-carboxamida (60 mg, 49%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):450 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,01 (s, 1H), 9,20 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,31 (dd, $J = 12,4, 1,7$ Hz, 1H), 6,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,83 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,69 - 3,51 (m, 2H), 3,37 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 2,89 (p, $J = 6,2$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,18 (dt, $J = 12,6, 6,2$ Hz, 1H), 1,87 (dt, $J = 12,5, 6,9$ Hz, 1H), 1,03 (t, $J = 5,8$ Hz, 6H).

Ejemplo 256: Síntesis del compuesto 525

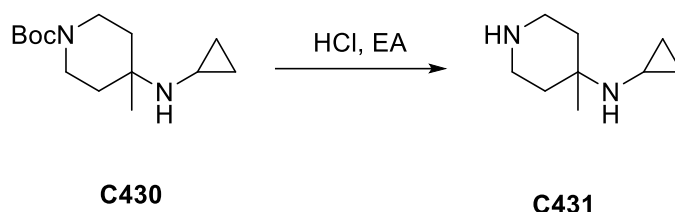
Síntesis del intermedio C430



A una solución agitada de 4-amino-4-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 4,666 mmol, 1 eqv.) y (1-etoxiciclopropoxi) trimetilsilano (1,63 g, 9,332 mmol, 2 eqv.) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadieron HOAc (0,84 g, 13,998 mmol, 3 eqv.) y NaBH₃ CN (0,88 g, 13,998 mmol, 3 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante

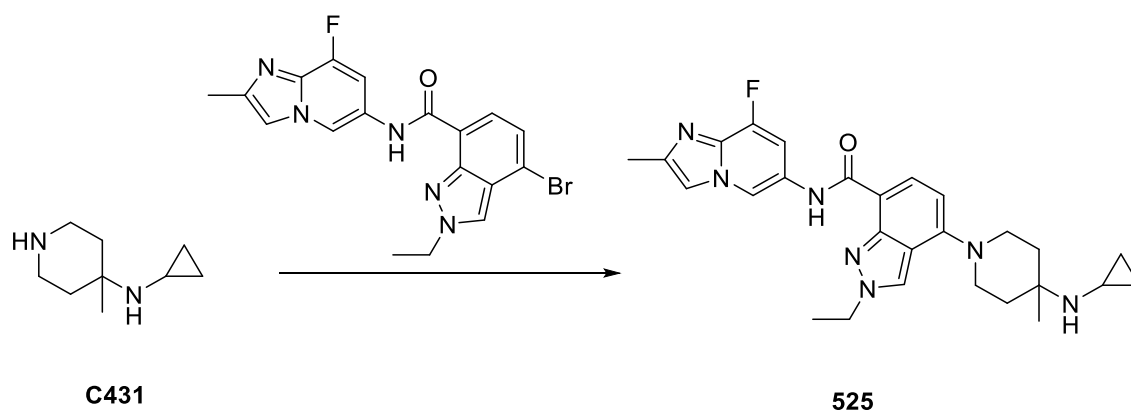
la noche a 60°C. La reacción se neutralizó mediante la adición de agua (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 3) para obtener 4-(ciclopropilamino)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (260 mg, 22%) como un aceite. **LCMS** (ES, *m/z*): 255 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C431



En un vial de 40 mL se añadió 4-(ciclopropilamino)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (260 mg, 1,022 mmol, 1 eqv.) y HCl(gas) en 1,4-dioxano (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto crudo se utilizó en el siguiente paso directamente sin más purificación. **LCMS** (ES, *m/z*): 155 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 525

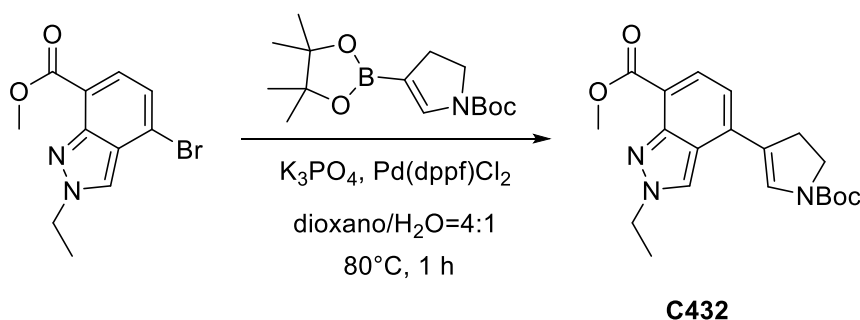


A una solución agitada de clorhidrato de N-ciclopropil-4-metilpiperidina-4-amina (100 mg, 0,524 mmol, 1 eqv.) y 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (327 mg, 0,786 mmol, 1,5 eqv.) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (512 mg, 1,572 mmol, 3 eqv.) y Pd-PEPPSI-IPentCl 2-metilpiridina (o-picolina) (22 mg, 0,026 mmol, 0,05 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno.

La mezcla resultante se agitó durante 48 h a 100°C. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La reacción se neutralizó mediante la adición de agua (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3x5 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 3) para obtener 4-[4-(ciclopropilamino)-4-metilpiperidina-1-il]-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-6-il}indazol-7-carboxamida (19 mg, 7%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 490 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,11 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,01-7,88 (m, 2H), 7,30 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,36-3,29 (m, 4H), 2,49 (s, 1H), 2,36 (d, *J* = 2,6 Hz, 3H), 2,11 (s, 1H), 1,81 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 1,63 (dt, *J* = 9,0, 4,5 Hz, 5H), 1,21 (d, *J* = 2,6 Hz, 3H), 0,42 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 0,24 (s, 2H).

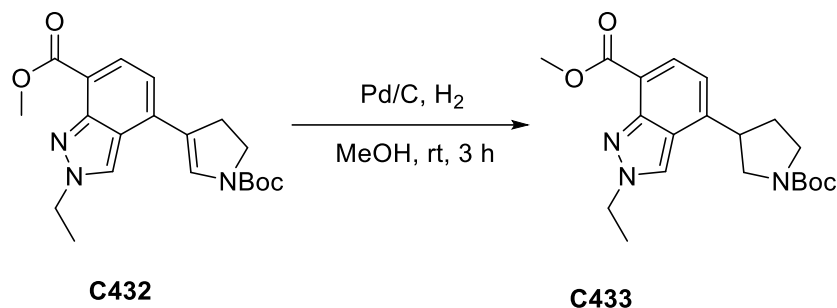
Ejemplo 256: Síntesis del compuesto 526

Síntesis del intermedio C432



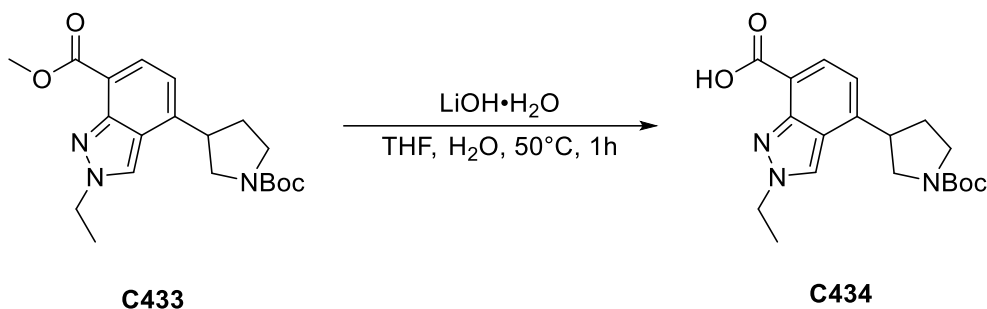
A una solución de 4-bromo-2-etilindazol-7-carboxilato de metilo (500 mg, 1,766 mmol, 1,00 eqv.) en dioxano/H₂O (4:1) (1 mL) se añadió 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5-dihidropirrol-1-carboxilato de terc-butilo (781,96 mg, 2,649 mmol, 1,5 eqv.), K₃PO₄ (749,7 mg, 3,532 mmol, 2,0 eqv.) y Pd(dppf)Cl₂ (129,2 mg, 0,177 mmol, 0,1 eqv.) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar el producto bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (65%) para obtener 4-[1-(terc-butoxicarbonil)-4,5-dihidropirrol-3-il]-2-etilindazol-7-carboxilato de metilo (500 mg, 76%) como un aceite. **LCMS** (ES, *m/z*): 372 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C433



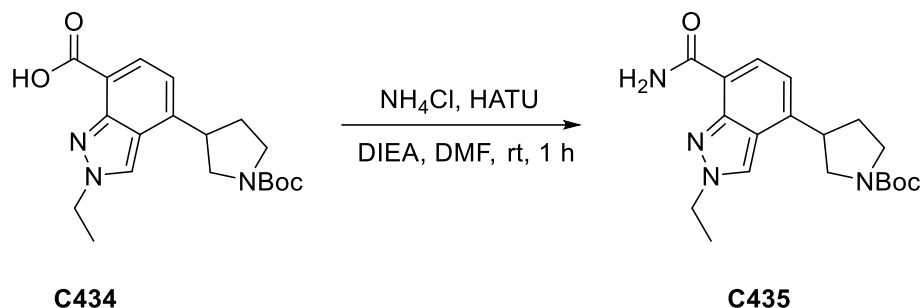
Una solución de 4-[1-(terc-butoxicarbonilo)-4,5-dihidropirrol-3-il]-2-etilindazol-7-carboxilato de metilo (500 mg, 1,346 mmol, 1 eqv.) en MeOH (15 mL) se añadió Pd/C (200 mg, 10% p/p). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (1/1) para obtener 4-[1-(terc-butoxicarbonil) pirrolidin-3-il]-2-etilindazol-7-carboxilato de metilo (270 mg, 54%) como un aceite. **LCMS** (ES, m/z):374 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C434



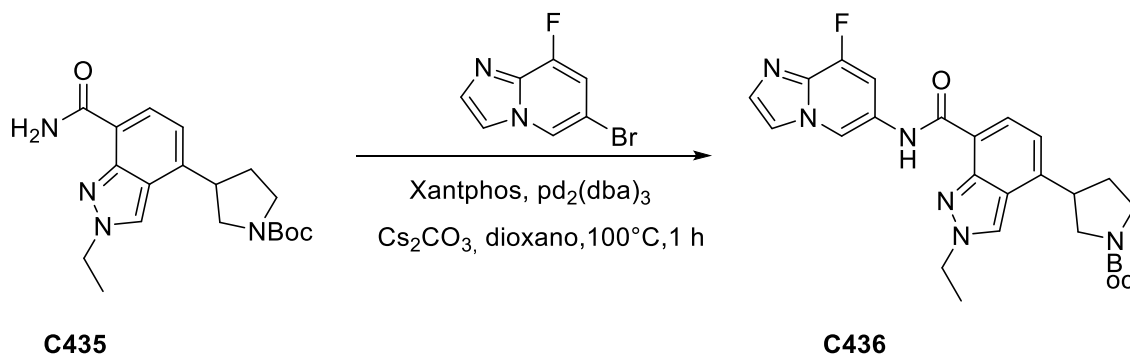
A una solución de 4-[1-(terc-butoxicarbonil) pirrolidin-3-il]-2-etilindazol-7-carboxilato de metilo (270 mg, 0,723 mmol, 1 eqv.) en THF/MeOH/H₂O (1:1:1) (6 mL) se añadió LiOH·H₂O (303,36 mg, 7,230 mmol, 10,0 eqv.). La mezcla se agitó durante 1 h a 50°C para dar una mezcla amarilla. La reacción se supervisó por LCMS. La mezcla resultante se concentró al vacío y se acidificó a pH 5-6 con 1M de HCl. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el ácido 4-[1-(terc-butoxicarbonilo) pirrolidin-3-il]-2-etilindazol-7-carboxílico (170 mg, 65%) como un aceite. **LCMS** (ES, m/z):360 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C435



A una solución de ácido 4-[1-(terc-butoxicarbonilo) pirrolidin-3-il]-2-etilindazol-7-carboxílico (170 mg, 0,473 mmol, 1 eqv.) en DMF (1,5 mL) se añadió NH₄Cl (126,5 mg, 2,365 mmol, 5 eqv.), HATU (539,5 mg, 1,419 mmol, 3 eqv.) y DIEA (91,7 mg, 0,710 mmol, 1,5 eqv.). La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se lavó con 2 x 10 mL de agua. Luego se extrajo con EtOAc (3x20 mL), y se secó con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE en EA (55%) para obtener 3-(7-carbamoyl-2-etilindazol-4-il) pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (125 mg, 74%) como un aceite. **LCMS** (ES, m/z):359 [M+H]⁺

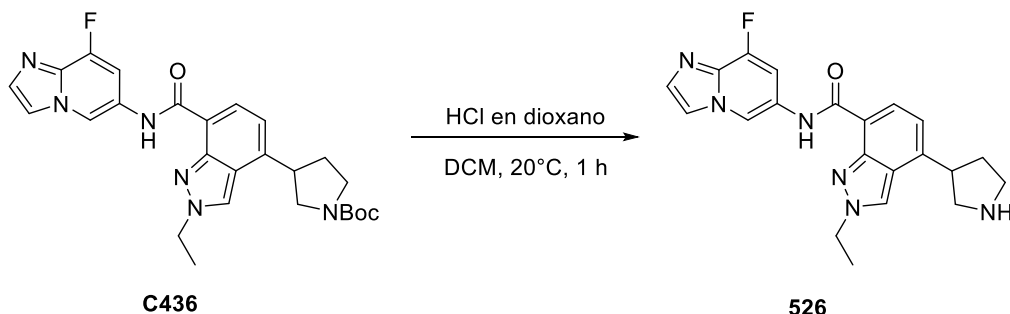
Síntesis del intermedio C436



Una solución de 3-(7-carbamoyl-2-etilindazol-4-il) pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (125 mg, 0,349 mmol, 1 eqv.) en dioxano (1,5 mL) se añadió 6-bromo-8-fluoroimidazo[1,2-a] piridina (112,4 mg, 0,523 mmol, 1,5 eqv.), Cs₂CO₃ (227,2 mg, 0,698 mmol, 2 eqv.), XantPhos (40,3 mg, 0,070 mmol, 0,2 eqv.) y Pd₂(dba)₃ (31,9 mg, 0,035 mmol, 0,1 eqv.) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 100°C durante 1 h para dar una solución negra. La reacción se supervisó por LCMS. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (40%) para obtener 3-[2-etil-7-(8-fluoroimidazo[1,2-a] piridina-6-il) carbamoyl]

indazol-4-il] pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 29%) como un aceite. **LCMS** (ES, m/z):493 $[M+H]^+$

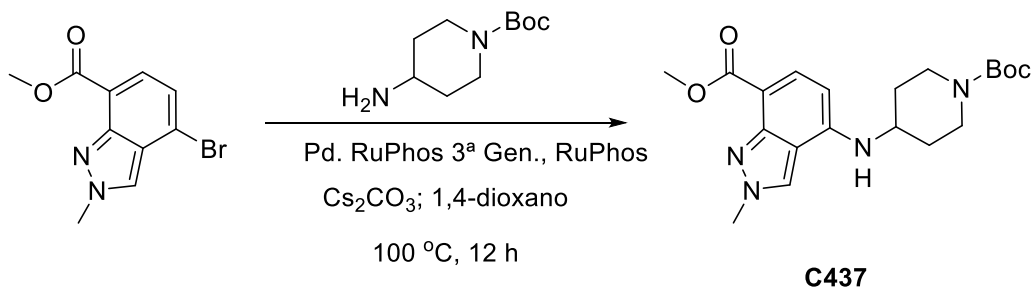
Síntesis del compuesto 526



Una solución de 3-[2-etil-7-({8-fluoroimidazo[1,2-a] piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il] pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,102 mmol, 1 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió HCl(gas) en 1,4-dioxano (1 mL, 4M). La mezcla se agitó durante 1 h a 20°C. La reacción se supervisó por LCMS. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 2) para obtener 2-etil-N-{8-fluoroimidazo[1,2-a] piridin-6-il}-4-(pirrolidin-3-il) indazol-7-carboxamida (6,8 mg, 17%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):393 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,29 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,66 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 3,0, 1,4$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 7,8$ Hz, 0H), 7,34 (dd, $J = 11,7, 2,1$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,69 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,84-3,74 (m, 1H), 3,60-3,45 (m, 1H), 3,29 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,25-3,07 (m, 2H), 2,50-2,37 (m, 1H), 2,24-2,06 (m, 1H), 1,75 (td, $J = 7,3, 3,1$ Hz, 3H).

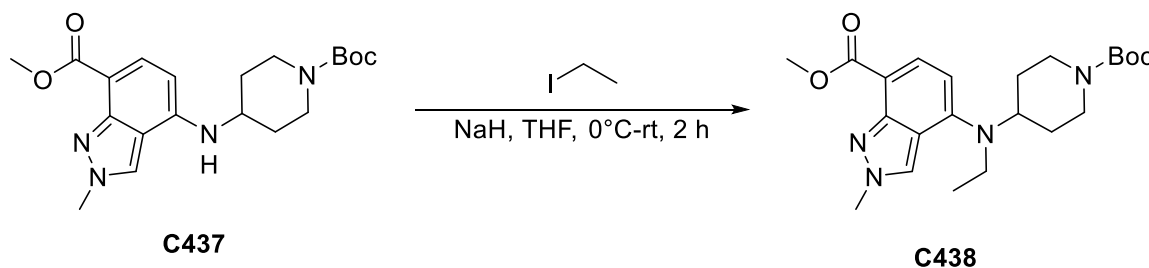
Ejemplo 257: Síntesis del compuesto 527

Síntesis del intermedio C437



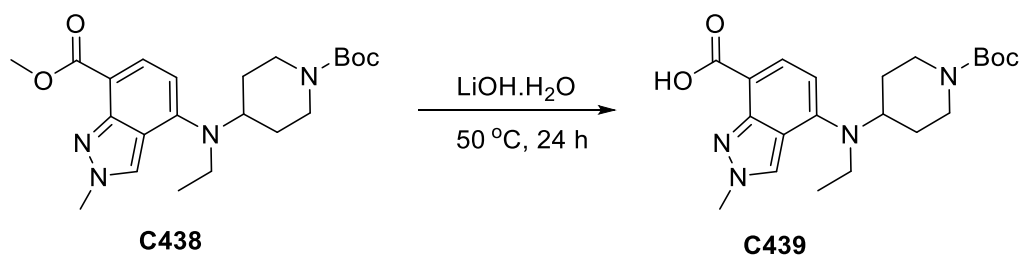
A una mezcla agitada de 4-bromo-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (310 mg, 1,152 mmol, 1 eqv.) y 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (276,8 mg, 1,382 mmol, 1,2 eqv.) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (1,12 mg, 3,456 mmol, 3 eqv.), RuPhos (107,5 mg, 0,230 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (96,4 mg, 0,115 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (1:1) para obtener 4-{[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]amino}-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (300 mg, 67%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):389 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntesis del intermedio C438



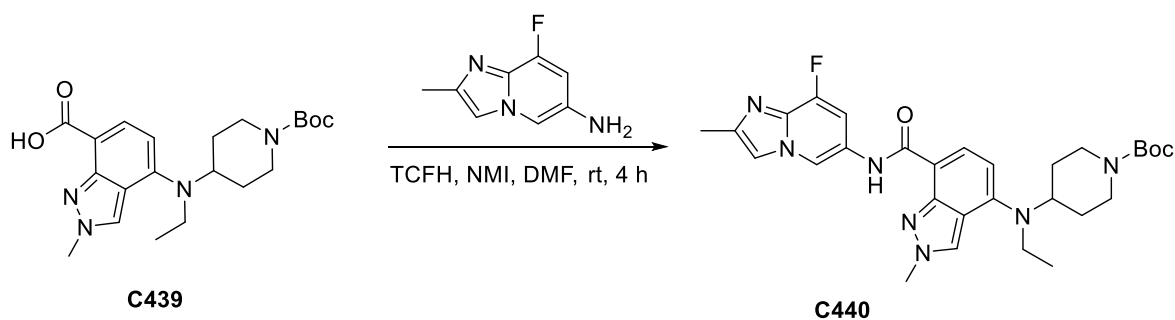
A una solución de 4-{[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]amino}-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (110 mg, 0,283 mmol, 1 eqv.) en THF (2 mL) se añadió NaH (17,0 mg, 0,424 mmol, 1,5 eqv., 60%) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 min y se añadió yoduro de etilo (44,2 mg, 0,283 mmol, 1,0 eqv.) y se dejó que la mezcla se calentara hasta rt y se agitó durante 2 h. La reacción se neutralizó con MeOH. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener 4-{[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il](etil)amino}-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (120 mg, 92%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):417 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntesis del intermedio C439



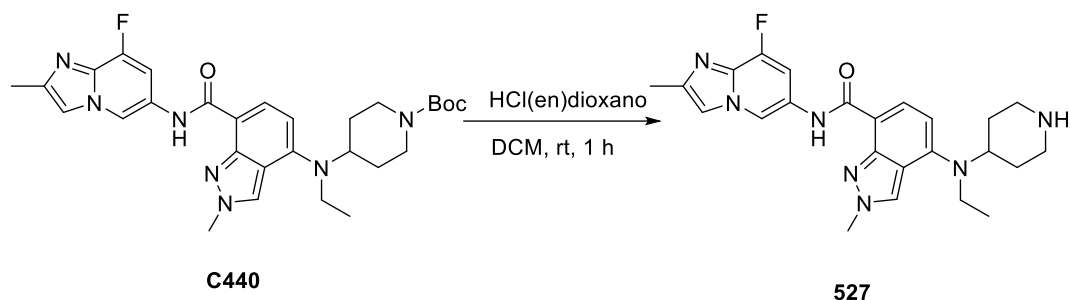
A una mezcla agitada de 4-{[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il](etil)amino}-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (120 mg, 0,288 mmol, 1 eqv.) en THF (1,5 mL) y H₂O (1,5 mL) se añadió hidrato de litio (96,71 mg, 2,304 mmol, 8 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 50 °C. La mezcla se acidificó a pH 5 con HCl (2M). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 5 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el ácido 4-{[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il](etil)amino}-2-metilindazol-7-carboxílico (120 mg, 99%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 403 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C440



A una mezcla agitada de ácido 4-{[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il](etil)amino}-2-metilindazol-7-carboxílico (100 mg, 0,248 mmol, 1 eqv.) y 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (49,24 mg, 0,298 mmol, 1,2 eqv.) en DMF (1 mL) se añadieron NMI (81,60 mg, 0,992 mmol, 4 eqv.) y TCFH (104,57 mg, 0,372 mmol, 1,5 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (6 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x6 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ /MeOH (10:1) para obtener 4-{etil[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 37%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):550 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 527

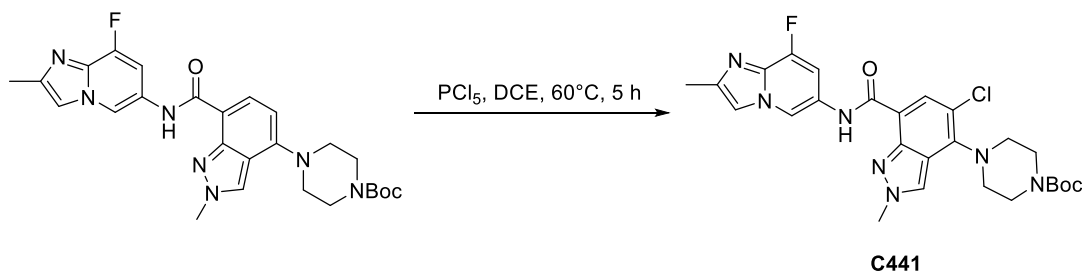


A una mezcla agitada de 4-{etil[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,091 mmol, 1 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió HCl(gas) en 1,4-dioxano (0,2 mL, 4M) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 2) para obtener 4-[etil(piperidin-4-il)amino]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (9 mg, 22%) como un sólido.

LCMS (ES, m/z): 450 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,09 (s, 1H), 9,21 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 12,4, 1,7$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,31 (s, 3H), 4,06 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,57 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,04 (d, $J = 12,1$ Hz, 2H), 2,76-2,60 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,72 (d, $J = 18,6$ Hz, 4H), 1,21 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Ejemplo 258: Síntesis del compuesto 528

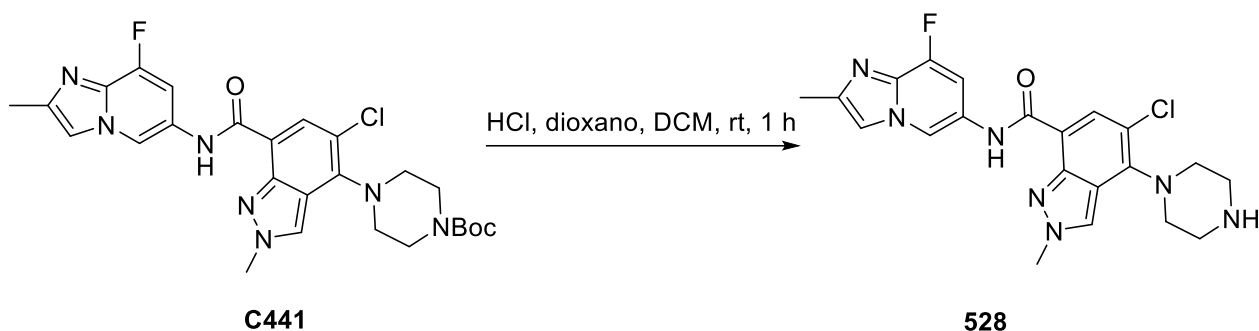
Síntesis del intermedio C441



A una mezcla agitada de 4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato (85,0 mg, 0,167 mmol, 1,0 eqv.) en DCE (2 mL) se añadió PCl_5 (45,3 mg, 0,217 mmol, 1,3 eqv.) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 5 h a 60 °C. La reacción se supervisó por LCMS. La

mezcla resultante se concentró a presión reducida. La mezcla de productos crudos se utilizó en el siguiente paso directamente sin más purificación. **LCMS** (ES, m/z): 541 $[M+H]^+$

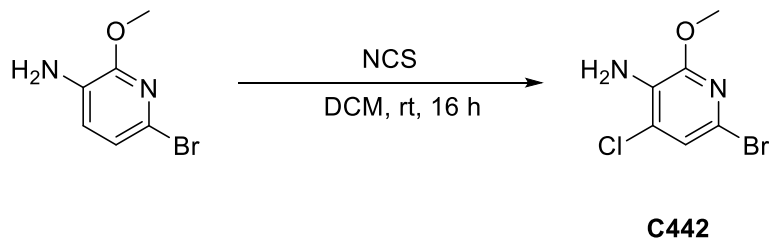
Síntesis del compuesto 528



En un vial de 40 mL se añadió 4-[5-cloro-7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (80,0 mg, 0,148 mmol, 1,0 eqv.), DCM (2 mL) y HCl(gas) en 1,4-dioxano (0,5 mL, 4M) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se supervisó por LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 13, Gradiente 1) para obtener 5-cloro-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metil- 4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (15 mg, 23%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 441 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,00 (s, 1H), 9,22 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,96-7,90 (m, 2H), 7,36 (dd, $J = 12,3, 1,7$ Hz, 1H), 4,32 (s, 3H), 3,39 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H), 2,90 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,36 (s, 3H).

Ejemplo 259: Síntesis del compuesto 529

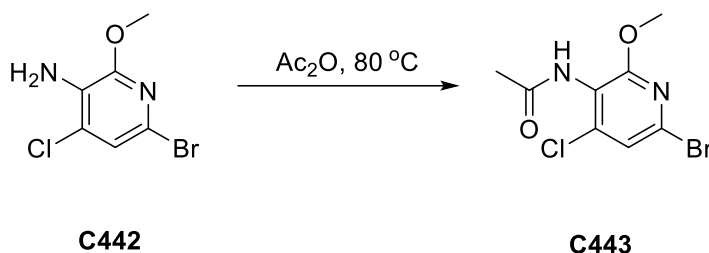
Síntesis del intermedio C442



A una mezcla agitada de 6-bromo-2-metoxipiridina-3-amina (9 g, 44,326 mmol, 1 eqv.) en DCM (90 mL) se añadió NCS (7,1 g, 53,191 mmol, 1,2 eqv.) en porciones a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se

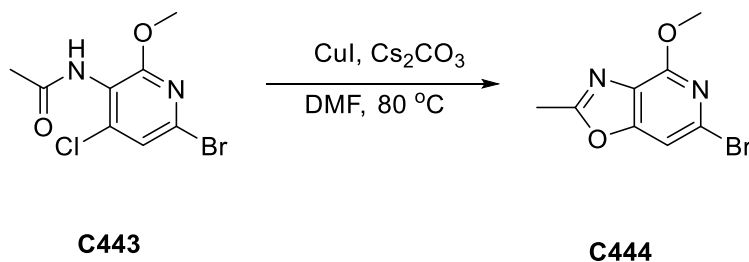
diluyó con agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (10:1) para obtener 6-bromo-4-cloro-2-metoxipiridina-3-amina (6 g, 57%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 237 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C443



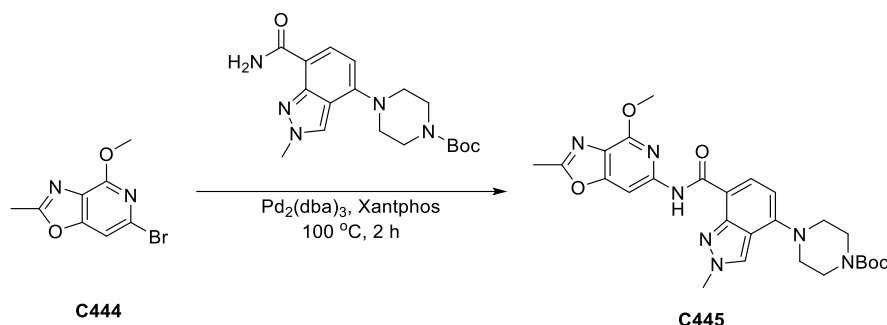
Una solución de 6-bromo-4-cloro-2-metoxipiridina-3-amina (2 g, 8,422 mmol, 1 eqv.) en Ac₂O (20 mL) se agitó durante 2 h a 80 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (1:1) para obtener N-acetil-N-(6-bromo-4-cloro-2-metoxipiridina-3-il)acetamida (1,5 g, 55%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 280 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C444



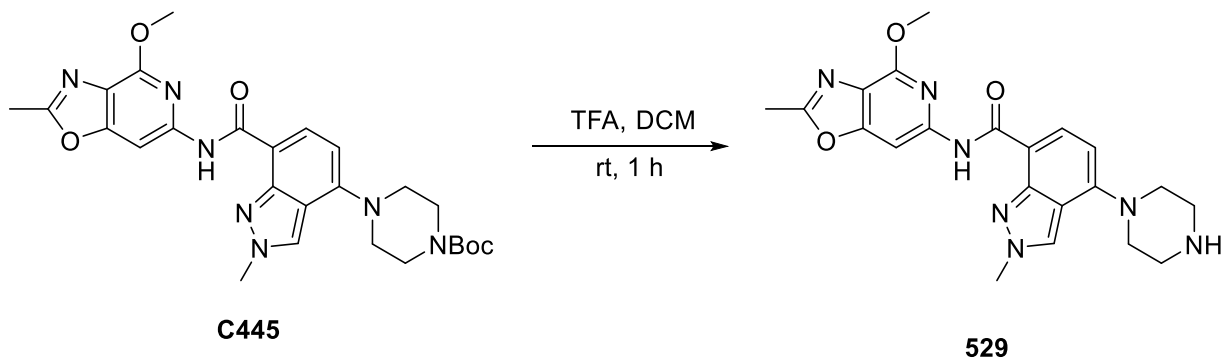
A una solución de N-(6-bromo-4-cloro-2-metoxipiridina-3-il)acetamida (1 g, 3,578 mmol, 1 eqv.) en DMF (3 mL) se añadió Cs₂CO₃ (2,33 g, 7,156 mmol, 2,0 eqv.), (1S,2S)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,1 g, 0,716 mmol, 0,2 eqv.) y CuI (0,07 g, 0,358 mmol, 0,1 eqv.). Después de agitar durante 3 h a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se dejó enfriar hasta rt. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 5, Gradiente 3) para obtener 6-bromo-4-metoxi-2-metil-[1,3]oxazolo[4,5-c]piridina (100 mg, 12%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 243 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C445



A una solución de 4-(7-carbamoyl-2-metilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,417 mmol, 1 eqv.) y 6-bromo-4-metoxi-2-metil-[1,3]oxazolo[4,5-c]piridina (101,4 mg, 0,417 mmol, 1,0 eqv.) en dioxano (4 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (407,9 mg, 1,251 mmol, 3,0 eqv.), Xantphos (48,3 mg, 0,083 mmol, 0,2 eqv.) y Pd₂(dba)₃.CHCl₃ (43,2 mg, 0,042 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 2 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 5, Gradiente 2) para obtener 4-[7-({4-metoxi-2-metil-[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (163 mg, 75%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 522 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 529

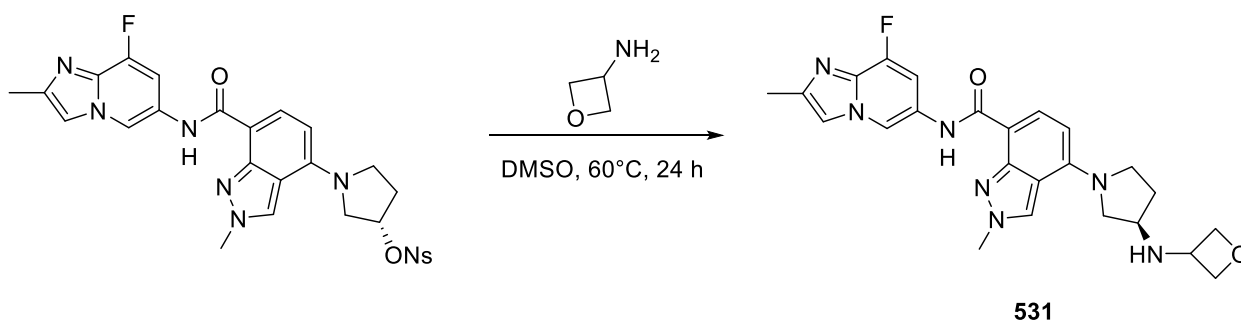


Una solución de 4-[7-({4-metoxi-2-metil-[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,288 mmol, 1 eqv.) y TFA (0,3 mL) en DCM (3 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se basificó a pH 8 con NH₃ (g) en MeOH. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 5, Gradiente 3) para obtener N-{4-metoxi-2-metil-[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-6-il}-2-metil-4-(piperazin-1-

il)indazol-7-carboxamida (26 mg, 21%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 422 $[M+H]^+$.

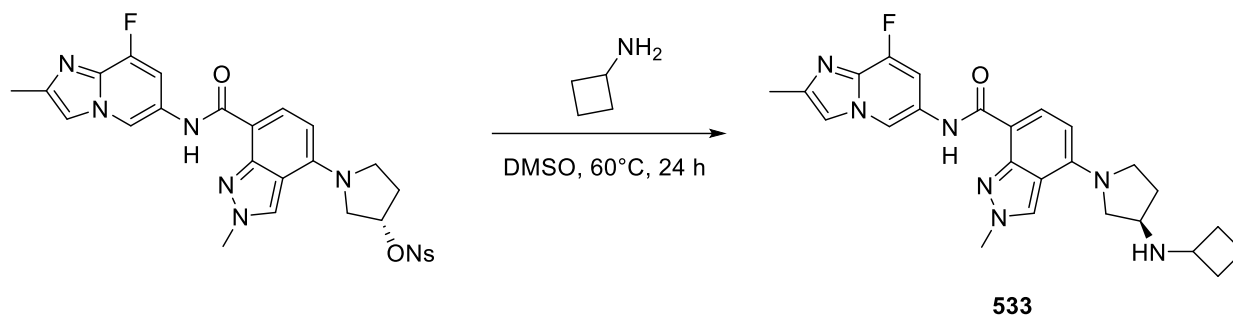
NMR de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,69 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,26 (s, 3H), 4,09 (s, 3H), 3,37-3,32 (m, 4H), 2,92 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,60 (s, 3H).

Ejemplo 260: Síntesis del compuesto 531



A una mezcla agitada de (3S)-1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metilindazol-4-il]pirrolidin-3-il 4-nitrobencenosulfonato (150 mg, 0,253 mmol, 1 eqv.) en DMSO (0,75 mL) se añadió oxetan-3-amina (92,36 mg, 1,265 mmol, 5 eqv.) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 24 h a 60 °C. La mezcla resultante se diluyó con agua (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 20 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 / MeOH (10:1) para obtener la N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metil-4-[(3R)-3-(oxetán-3-ilamino)pirrolidin-1-il]indazol-7-carboxamida (50 mg) y, a continuación, se sometió a una HPLC quiral preparativa (Condición 9, Gradiente 1) para obtener el compuesto diana (12,2 mg, 10%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 464 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,01 (s, 1H), 9,20 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,97-7,85 (m, 2H), 7,31 (dd, $J = 12,4, 1,6$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,68 (td, $J = 6,6, 3,7$ Hz, 2H), 4,36 (dt, $J = 10,6, 6,1$ Hz, 2H), 4,27 (s, 3H), 4,03 (p, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,67-3,61 (m, 1H), 3,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,14-2,09 (m, 1H), 1,85 (dd, $J = 12,3, 6,3$ Hz, 1H).

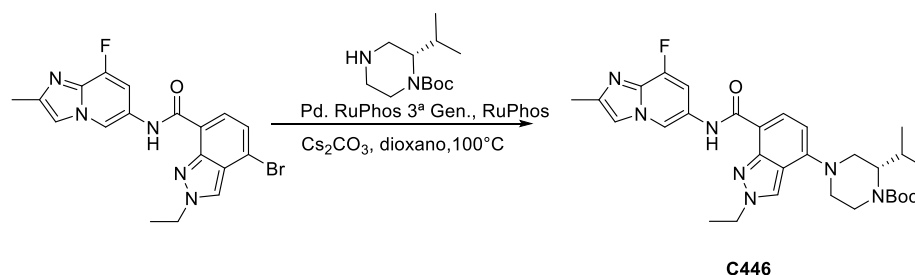
Ejemplo 261: Síntesis del compuesto 533



A una mezcla agitada de (3S)-1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoyl)-2-metilindazol-4-il]pirrolidin-3-il 4-nitrobenzenosulfonato (150 mg, 0,253 mmol, 1 eqv.) en DMSO (0,75 mL) se añadió ciclobutanamina (89,83 mg, 1,265 mmol, 5 eqv.) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 24 h a 60 °C. La mezcla resultante se diluyó con agua (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 20 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (10:1) para obtener (R)-4-(3-(ciclobutilamino)pirrolidin-1-il)-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metil-2H-indazol-7-carboxamida (60 mg) y luego se sometió a HPLC quiral preparativa (Condición 9, Gradiente 1) para obtener el compuesto diana (19,3 mg, 17%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 462 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,01 (s, 1H), 9,19 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 12,4, 1,7 Hz, 1H), 6,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,78-3,72 (m, 2H), 3,66-3,59 (m, 1H), 3,49-3,47 (m, 1H), 3,41-3,39 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,21-2,11 (m, 3H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,79-1,74 (m, 2H), 1,66-1,55 (m, 2H).

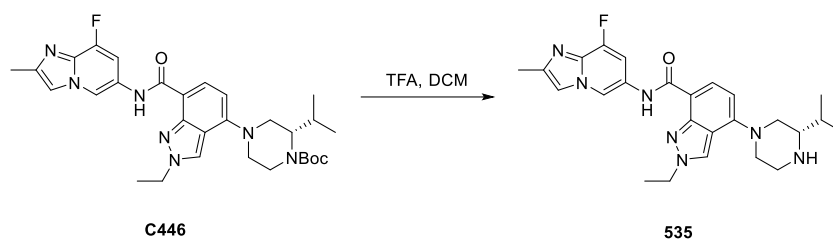
Ejemplo 262: Síntesis del compuesto 535

Síntesis del intermedio C446



A una solución agitada de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (150 mg, 0,36 mmol, 1 eqv.) y (2S)-2-isopropilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (124 mg, 0,54 mmol, 1,5 eqv.) en dioxano (8 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (235 mg, 0,72 mmol, 2 eqv.), RuPhos (34 mg, 0,072 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (31 mg, 0,036 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (1:5) para obtener el (2S)-4-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]-2-isopropilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 49%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 564 [M+H]⁺

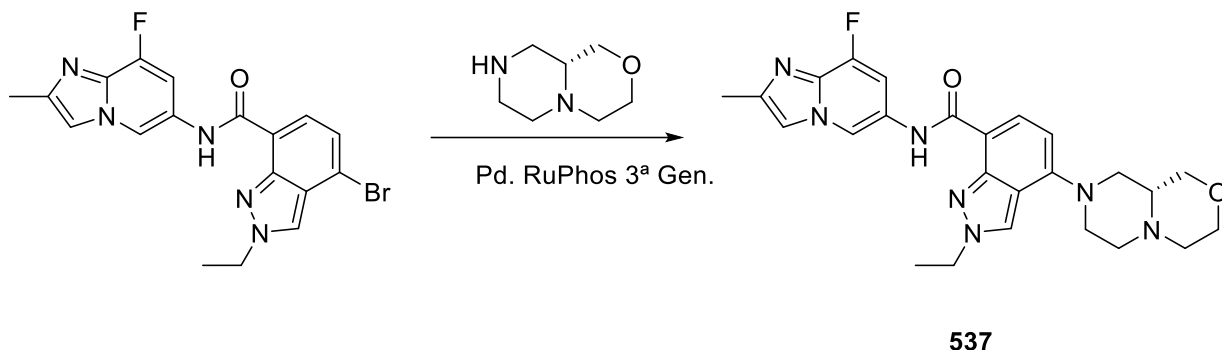
Síntesis del compuesto 535



Una solución de (2S)-4-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]-2-isopropilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,177 mmol, 1 eqv.) en TFA (1 mL) y DCM (3 mL) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se basificó a pH 8 con 7 M de NH₃ (g) en MeOH. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 2) para obtener 2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-[(3S)-3-isopropilpiperazin-1-il]indazol-7-carboxamida (35 mg, 43%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 464 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,10 (s, 1H), 9,21 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,60 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,75 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,90 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 2,67 (t, *J* = 11,0 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,61 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 0,97 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

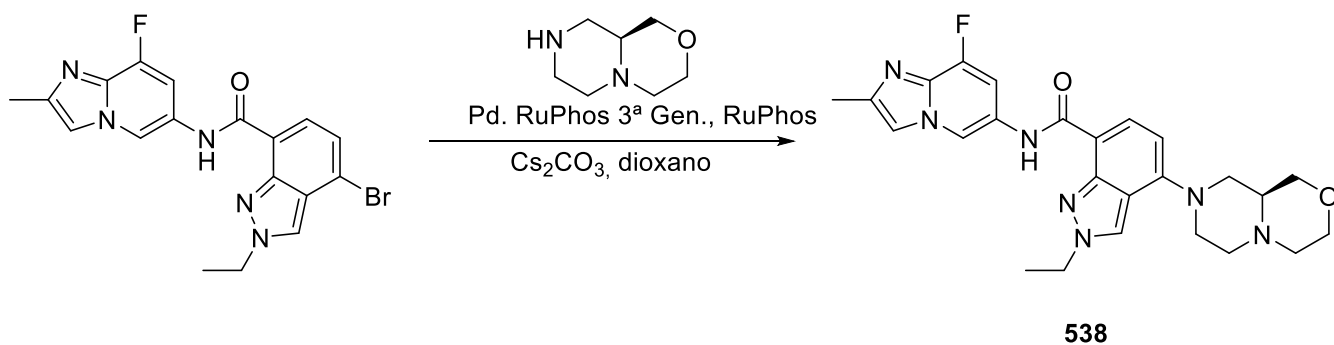
Ejemplo 263: Síntesis de los compuestos 537 y 538

Síntesis del compuesto 537



A una solución agitada de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (150 mg, 0,360 mmol, 1 eqv.), Cs_2CO_3 (352 mg, 1,080 mmol, 3 eqv.) y (9aR)-octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (76 mg, 0,540 mmol, 1,5 eqv.) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadieron RuPhos (33 mg, 0,072 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (30 mg, 0,036 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 5 h a 100 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 3) para obtener 4-[(9aR)-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-yl]-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (11 mg, 6%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,12 (s, 1H), 9,22 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 120$ Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,60 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,86 (s, 4H), 3,58 (s, 4H), 2,97 (s, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,63 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Síntesis del compuesto 538

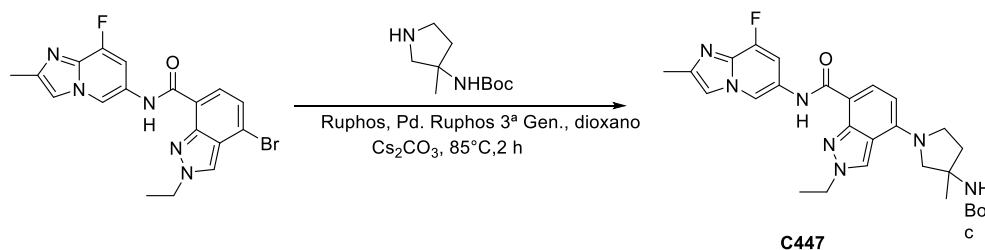


A una mezcla agitada de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (100 mg, 0,24 mmol, 1 eqv.) y (9aS)-octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (69 mg, 0,48 mmol, 2 eqv.) en dioxano (3 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (470 mg, 1,440 mmol, 6 eqv.), RuPhos (23 mg, 0,048 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (20 mg, 0,024 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 5 h a 100°C. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con agua (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 5 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 1) para obtener 4-[(9aS)-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} indazol-7-carboxamida (55 mg, 48%) como un sólido.

LCMS (ES, *m/z*): 478 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,11 (s, 1H), 9,21 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 12,4, 1,5 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,60 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,81 (dq, *J* = 22,0, 12,0 Hz, 4H), 3,57 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,19 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,08 (t, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,88 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,73 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 2,61 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,35 (s, 6H), 1,63 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 264: Síntesis del compuesto 539

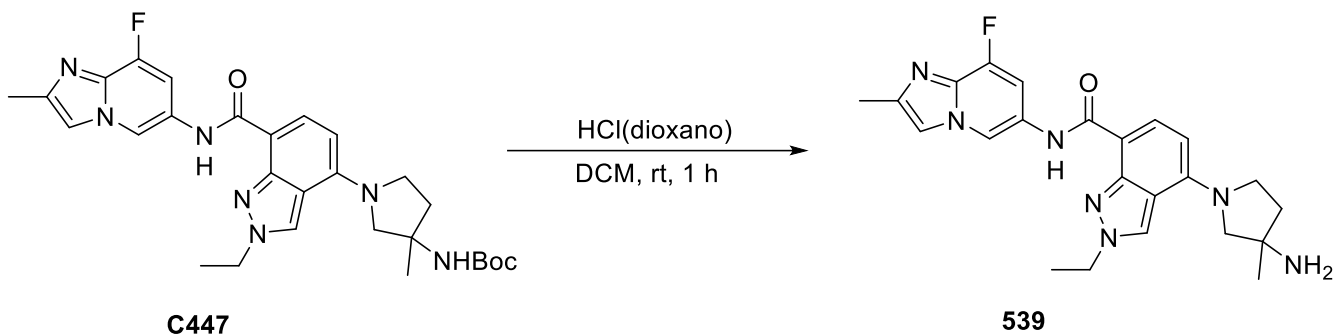
Síntesis del intermedio C447



A una solución de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (100,0 mg, 0,240 mmol, 1,0 eqv.) y N-(3-metilpirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (72,1 mg, 0,360 mmol, 1,5 eqv.) en dioxano (4 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (156,5 mg, 0,480 mmol, 2,0 eqv.) y RuPhos (22,4 mg, 0,048 mmol, 0,2 eqv.), Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (20,0 mg, 0,024 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 2 h a

80 °C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (1:5) para obtener N-{1-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]-3-metilpirrolidin-3-il} carbamato de terc-butilo (80 mg, 57,20%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 536 $[M+H]^+$

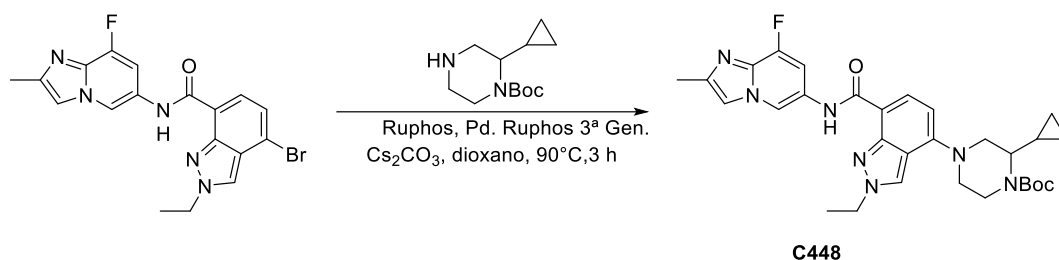
Síntesis del compuesto 539



A una mezcla agitada de N-{1-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]-3-metilpirrolidin-3-il} carbamato de terc-butilo (80,0 mg, 0,149 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (2 mL) se añadió HCl(gas) en 1,4-dioxano (1 mL) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 13, Gradiente 1) para obtener 4-(3-amino-3-metilpirrolidina-1-il)-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} indazol-7-carboxamida (15 mg, 23%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 436 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,05 (s, 1H), 9,20 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 12,4, 1,7$ Hz, 1H), 6,00 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,57 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,85 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,72-3,71 (m, 1H), 3,51 (q, $J = 10,1$ Hz, 2H), 2,37-2,33 (m, 3H), 1,96 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,61 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,34 (s, 3H).

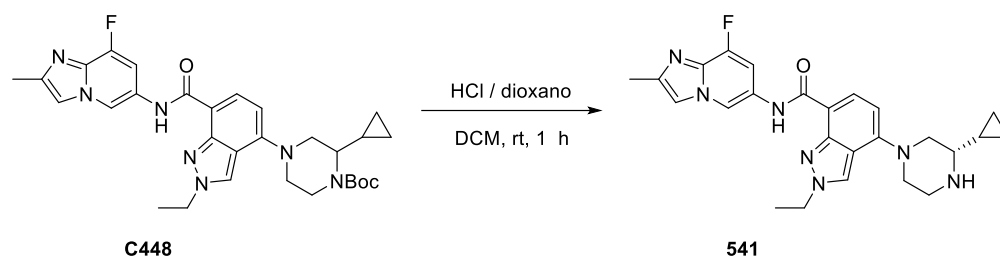
Ejemplo 265: Síntesis de los compuestos 541 y 542

Síntesis del intermedio C448



A una mezcla agitada de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (150 mg, 0,360 mmol, 1,0 eqv.) y 2-ciclopropilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (97,8 mg, 0,432 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (1,5 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (352,2 mg, 1,080 mmol, 3,0 eqv.), Ruphos (33,6 mg, 0,072 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (30,1 mg, 0,036 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (10:1) para obtener el 2-ciclopropil-4-[2-etil-7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (116 mg, 57%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 562 [M+H]⁺

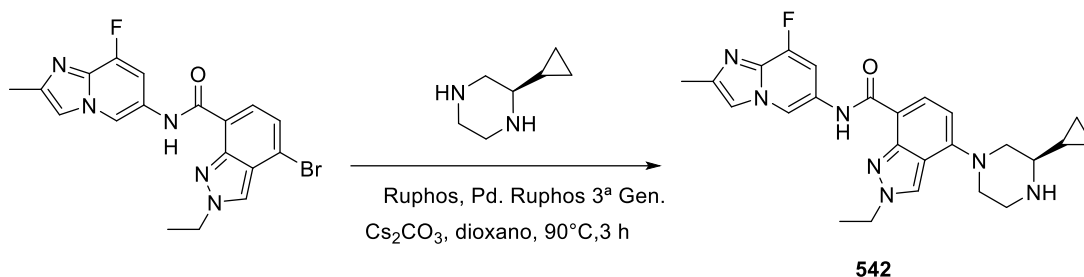
Síntesis del compuesto 541



Una solución de 2-ciclopropil-4-[2-etil-7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 0,196 mmol, 1 eqv.) en DCM (0,9 mL) se trató con HCl(gas) en 1,4-dioxano (0,3 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se neutralizó a PH=7 con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con DCM/MeOH (20/1). La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC quiral (Condición 2, Gradiente 2) para obtener 4-[2-etil-7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (23 mg, 29%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 462 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,11 (s, 1H),

9,21 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 12,3, 1,7$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,61 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,79 (dd, $J = 19,6, 11,7$ Hz, 2H), 3,08-2,72 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,16-2,03 (m, 1H), 1,62 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,81 (qt, $J = 8,4, 5,0$ Hz, 1H), 0,44 (dd, $J = 7,9, 3,9$ Hz, 2H), 0,42-0,26 (m, 2H).

Síntesis del compuesto 542

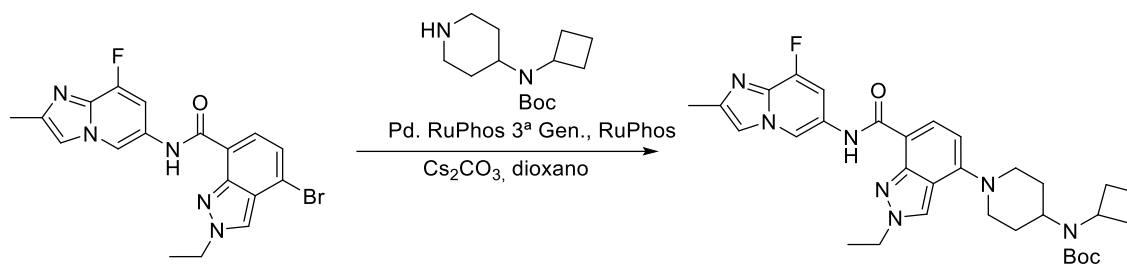


A una mezcla agitada de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (100 mg, 0,240 mmol, 1,0 eqv.) y (2R)-2-ciclopropilpiperazina (36,4 mg, 0,288 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (1 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (244,2 mg, 0,750 mmol, 3,0 eqv.), Ruphos (23,3 mg, 0,050 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (20,9 mg, 0,025 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 90°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 2) para obtener 4-[(3R)-3-ciclopropilpiperazin-1-il]-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (32,3 mg, 29%) como un sólido.

LCMS (ES, m/z): 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,11 (s, 1H), 9,21 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 12,3, 1,7$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,61 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,79 (dd, $J = 19,5, 11,6$ Hz, 2H), 3,03 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,99-2,90 (m, 1H), 2,87 (dd, $J = 11,2, 2,5$ Hz, 1H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,11 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 1,62 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,81 (td, $J = 8,7, 8,1, 4,1$ Hz, 1H), 0,43 (dd, $J = 7,8, 3,7$ Hz, 2H), 0,40-0,26 (m, 2H).

Ejemplo 266: Síntesis del compuesto 543

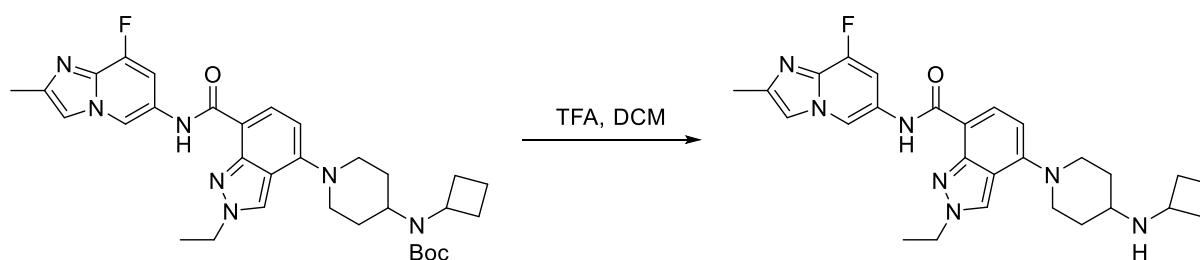
Síntesis del intermedio C449



C449

A una solución agitada de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (130 mg, 0,312 mmol, 1 eqv.) y N-ciclobutil-N-(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (159 mg, 0,624 mmol, 2 eqv.) en dioxano (10 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (204 mg, 0,624 mmol, 2 eqv.), RuPhos (29 mg, 0,062 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (26 mg, 0,031 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (1:10) para obtener N-ciclobutil-N-{1-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoyl)indazol-4-il]piperidin-4-il}carbamato de terc-butilo (100 mg, 54%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 590 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntesis del compuesto 543



C449

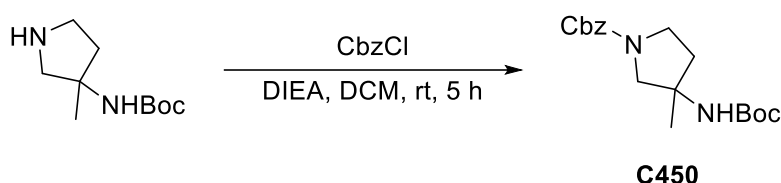
543

Una solución de N-ciclobutilo-N-{1-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoyl)indazol-4-il]piperidin-4-il}carbamato de terc-butilo (90 mg, 0,153 mmol, 1 eqv.) en TFA (2 mL) y DCM (2 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se basificó a pH 8 con 7M NH_3 (g) en MeOH. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 3) para obtener 4-[4-(ciclobutilamino)piperidin-1-il]-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-

7-carboxamida (40 mg, 54%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 490 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,10 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,59 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,86 (d, $J = 12,5$ Hz, 2H), 3,27 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 3,03 (t, $J = 11,9$ Hz, 2H), 2,65 (dq, $J = 9,7, 4,6, 4,1$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,12 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H), 1,96-1,76 (m, 3H), 1,76-1,50 (m, 7H), 1,43 (q, $J = 11,5, 9,7$ Hz, 2H).

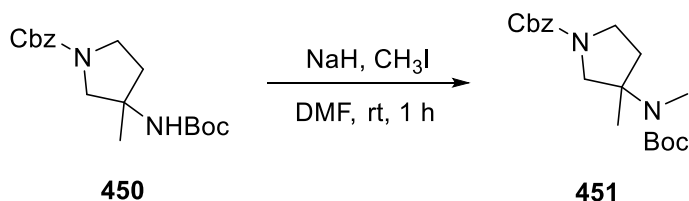
Ejemplo 267: Síntesis de los compuestos 544, 547 y 548

Síntesis del intermedio C450



A una solución agitada de N-(3-metilpirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (2,0 g, 9,986 mmol, 1,0 eqv.) y DIEA (2,5 g, 19,972 mmol, 2,0 eqv.) en DCM (30 mL) se añadió cloroformato de bencilo (2,0 g, 11,983 mmol, 1,2 eqv.) gota a gota a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La reacción se supervisó por LCMS. La mezcla resultante se diluyó con agua desionizada (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (5:1) para obtener 3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-metilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo (3,4 g, 92%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 335 $[M+H]^+$

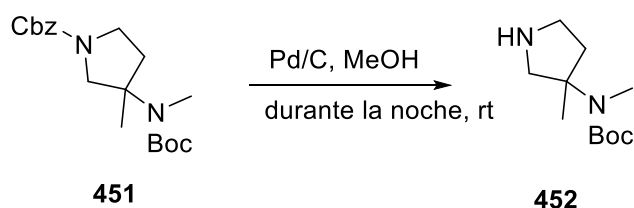
Síntesis del intermedio C451



A una solución agitada de 3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-metilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo (750,0 mg, 2,243 mmol, 1,0 eqv.) y NaH (107,6 mg, 4,486 mmol, 2,0

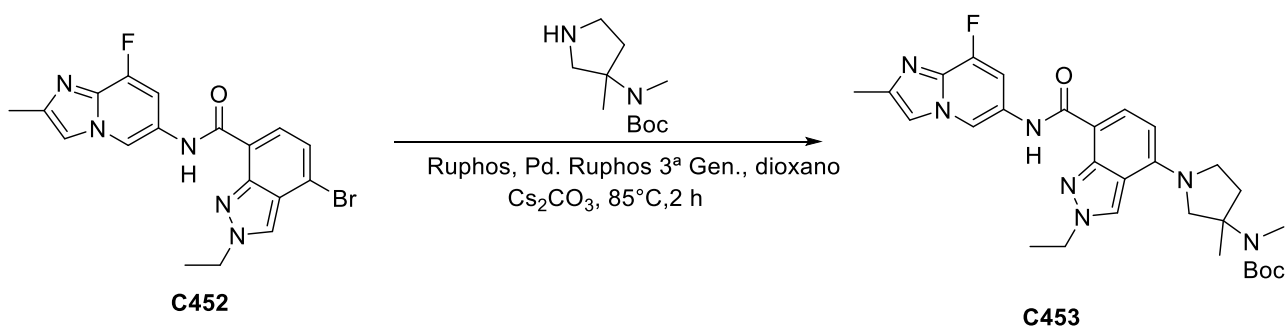
eqv.) en dimetilformamida (15 mL) se añadió yoduro de metilo (636,6 mg, 4,486 mmol, 2,0 eqv.) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con agua a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. **LCMS** (ES, *m/z*): 349 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C452



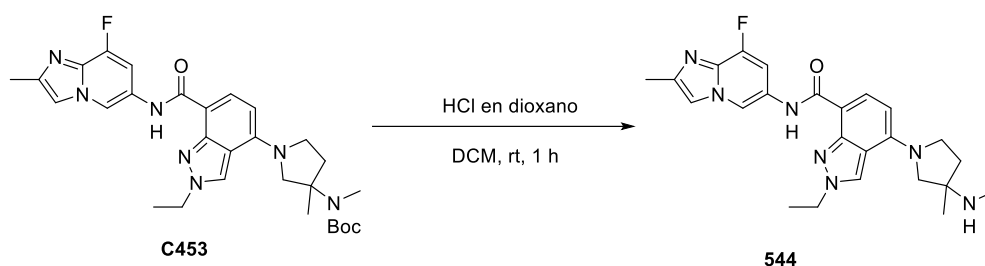
A una solución de 3-[(terc-butoxicarbonilo)(metil)amino]-3-metilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo (650,0 mg, 1,865 mmol, 1,0 eqv.) en 15 mL de MeOH se añadió Pd/C (10%, 59,5 mg) bajo atmósfera de nitrógeno en un matraz de fondo redondo de 100 mL. La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente durante la noche bajo atmósfera de hidrógeno utilizando un globo de hidrógeno, se filtró a través de una almohadilla de Celita y se concentró a presión reducida. Se obtuvo el N-metil-N-(3-metilpirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (350 mg, 79%) como un aceite. **LCMS** (ES, *m/z*): 215 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C453



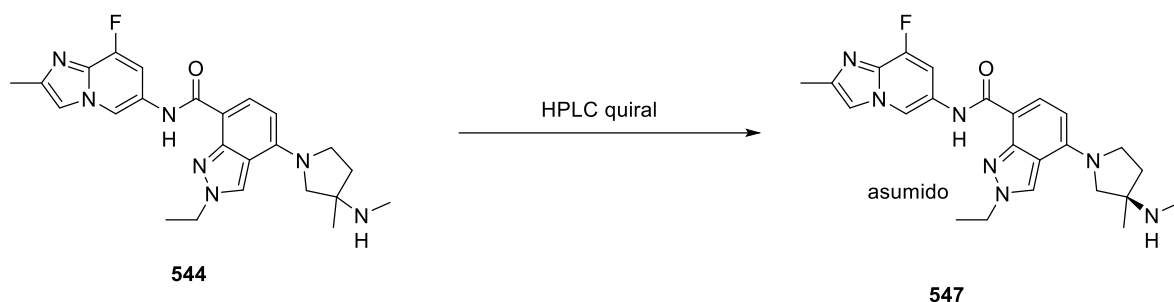
Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (20,0 mg, 0,024 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 2 h a 85°C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (1:5) para obtener N-{1-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]-3-metilpirrolidin-3-il}-N-metilcarbamato de terc-butilo (130 mg, 89%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 550 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto 544



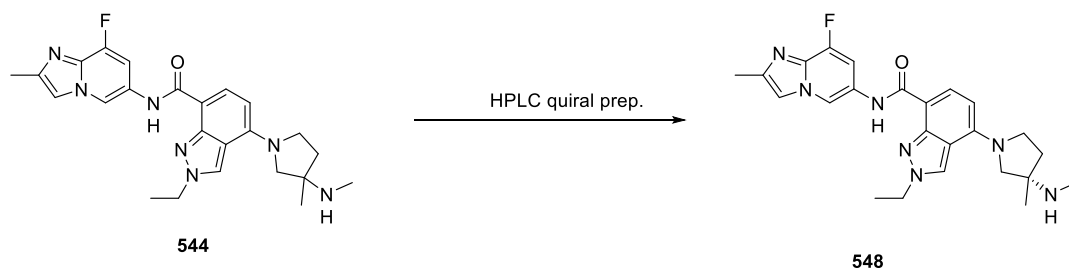
A una solución agitada de N-{1-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]-3-metilpirrolidin-3-il}-N-metilcarbamato de terc-butilo (100,0 mg, 0,182 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (2 mL) se añadió HCl (gas) en 1,4-dioxano (1 mL) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se supervisó por LCMS. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 13, Gradiente 1) para obtener 2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-[3-metil-3-(metilamino) pirrolidin-1-il]indazol-7-carboxamida (23 mg, 28%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 450 $[M+H]^+$. **NMR de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,05 (s, 1H), 9,20 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,96-7,86 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 1H), 6,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,57 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,57 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,06 (dt, J = 12,3, 6,4 Hz, 1H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,61 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,27 (s, 3H).

Síntesis del compuesto 547



Se purificaron 17 mg de 2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-[3-metil-3-(metilamino) pirrolidin-1-il]indazol-7-carboxamida mediante HPLC quiral preparativa (Condición 10, Gradiente 1) para obtener 2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-[(3R)-3-metil-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]indazol-7-carboxamida (6 mg, 33%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 450 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,05 (s, 1H), 9,20 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,96-7,86 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 1H), 6,00 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,57 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,68-3,67 (m, 1H), 3,57 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,45 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,06 (dt, $J = 12,3, 6,4$ Hz, 1H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,82-1,81 (m, 1H), 1,61 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,27 (s, 3H).

Síntesis del compuesto 548



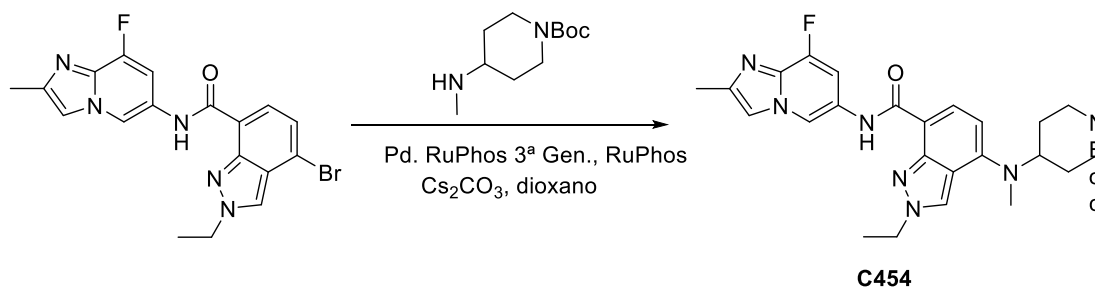
Se purificaron 17 mg de 2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-[3-metil-3-(metilamino) pirrolidin-1-il]indazol-7-carboxamida mediante HPLC quiral preparativa (Condición 10, Gradiente 1) para obtener 2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo [1,2-a]piridin-6-il}-4-[(3S)-3-metil-3-(metilamino) pirrolidin-1-il]indazol-7-carboxamida (6 mg, 33%) como un sólido.

LCMS (ES, m/z): 450 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,05 (s, 1H), 9,20 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,96-7,86 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 1H), 6,00 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,57 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,68-3,67 (m, 1H), 3,57 (d, $J = 10,3$ Hz,

1H), 3,45 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,06 (dt, $J = 12,3, 6,4$ Hz, 1H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,82-1,81 (m, 1H), 1,61 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,27 (s, 3H).

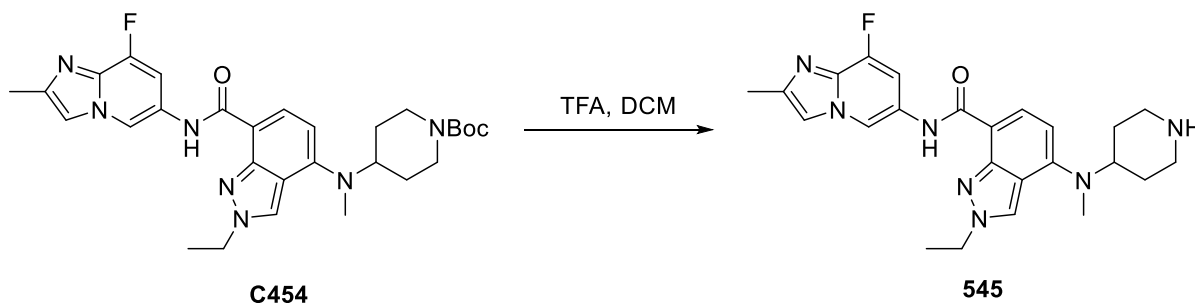
Ejemplo 268: Síntesis del compuesto 545

Síntesis del intermedio C454



A una solución agitada de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (150 mg, 0,36 mmol, 1 eqv.), Cs_2CO_3 (235 mg, 0,72 mmol, 2 eqv.) y 4-(metilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (116 mg, 0,54 mmol, 1,5 eqv.) en dioxano (5 mL) se añadieron RuPhos (34 mg, 0,072 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (30 mg, 0,036 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (1:5) para obtener 4-{[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il](metil)amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 30%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 550 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntesis del compuesto 545

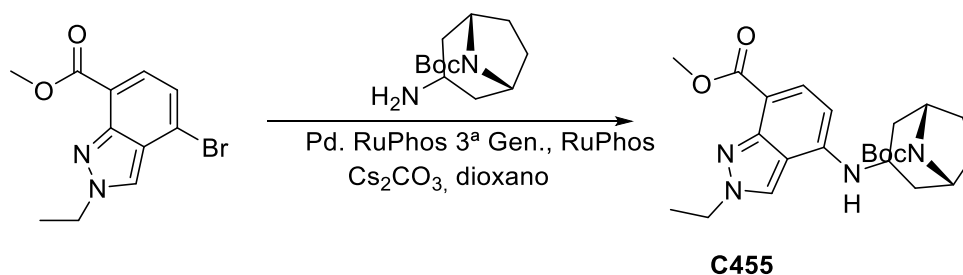


Una solución de 4-{[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il](metil)amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,109 mmol, 1 eqv.) en TFA (2 mL) y DCM (2 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La

mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se basificó a pH 8 con 7M NH₃ (g) en MeOH. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 3) para obtener 2-etil-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4-(metil(piperidin-4-il)amino)-2H-indazol-7-carboxamida (16 mg, 33%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 450 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,11 (s, 1H), 9,21 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,99-7,86 (m, 2H), 7,33-7,23 (m, 1H), 6,34 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,60 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,99 (s, 1H), 3,06 (d, *J* = 15,7 Hz, 5H), 2,67 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,72 (s, 4H), 1,62 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

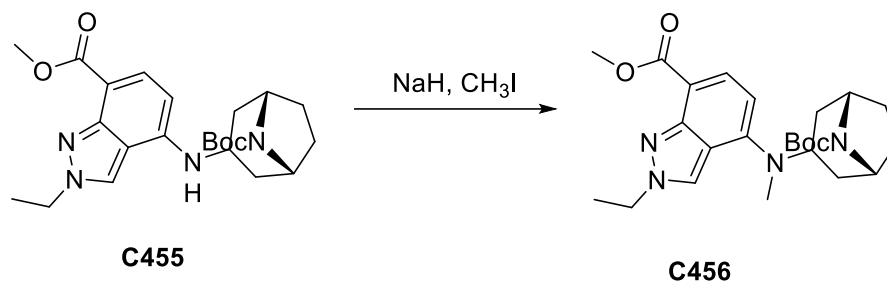
Ejemplo 269: Síntesis del compuesto 550

Síntesis del intermedio C455



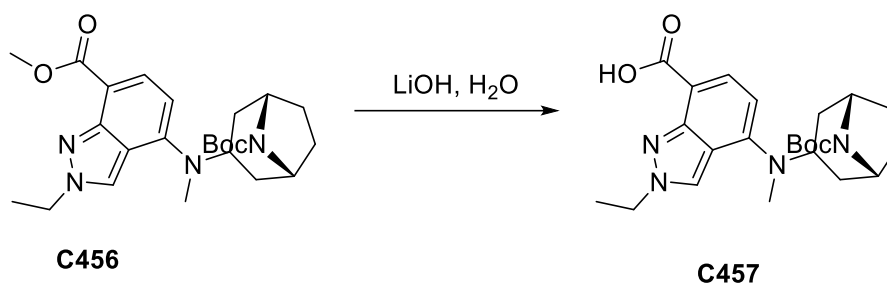
A una solución de 4-bromo-2-etilindazol-7-carboxilato de metilo (1 g, 3,532 mmol, 1 eqv.) y (1R,5S)-3-amino-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (0,96 g, 4,238 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (18 mL) se añadieron RuPhos (0,33 g, 0,706 mmol, 0,2 eqv.), Cs₂CO₃ (3,45 g, 10,596 mmol, 3,0 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (0,3 g, 0,353 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 3 h a 80°C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa w(Condición 5, Gradiente 2) para obtener 4-{[(1R,5S)-8-(terc-butoxicarbonil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]amino}-2-etilindazol-7-carboxilato de metilo (1,4 g, 93%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 429 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C456



A una solución agitada de 4-[[[(1R,5S)-8-(terc-butoxicarbonil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]amino}-2-etilindazol-7-carboxilato de metilo (500 mg, 1,167 mmol, 1 eqv.) en DMF (6 mL) se añadió NaH (93,33 mg, 2,334 mmol, 2,0 eqv., 60%) en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 0,5 h a 0 °C. A la mezcla anterior se añadió CH₃ I (165,6 mg, 1,167 mmol, 1,0 eqv.) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de MeOH (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 5, Gradiente 2) para obtener 4-[[[(1R,5S)-8-(terc-butoxicarbonil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il](metil)amino}-2-etilindazol-7-carboxilato de metilo (500 mg, 97%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 443 [M+H]⁺

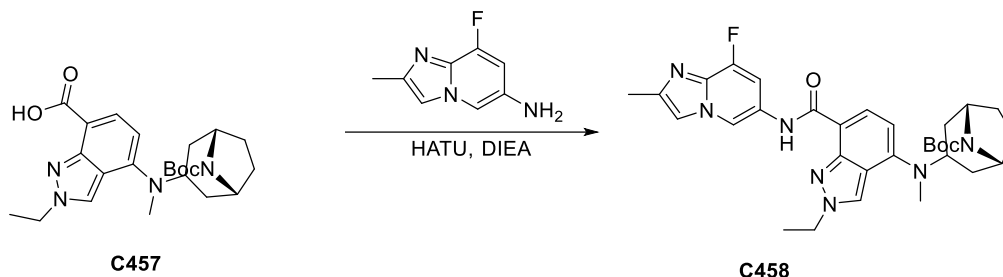
Síntesis del intermedio C457



Una solución de 4-[[[(1R,5S)-8-(terc-butoxicarbonilo)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il](metil)amino}-2-etilindazol-7-carboxilato de metilo (500 mg, 1130 mmol, 1 eqv.) y LiOH.H₂O (162,3 mg, 6,780 mmol, 6,0 eqv.) en MeOH (2 mL), H₂O (2 mL) y THF (2 mL) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó a pH 2 con 2 mol/L de HCl ac. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con H₂O (3 x 5 mL) para obtener el ácido 4-(((1R,5S)-8-(terc-butoxicarbonilo)-8-

azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)(metil)amino)-2-etil-2H-indazol-7-carboxílico (400 mg, 83%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 429 $[M+H]^+$

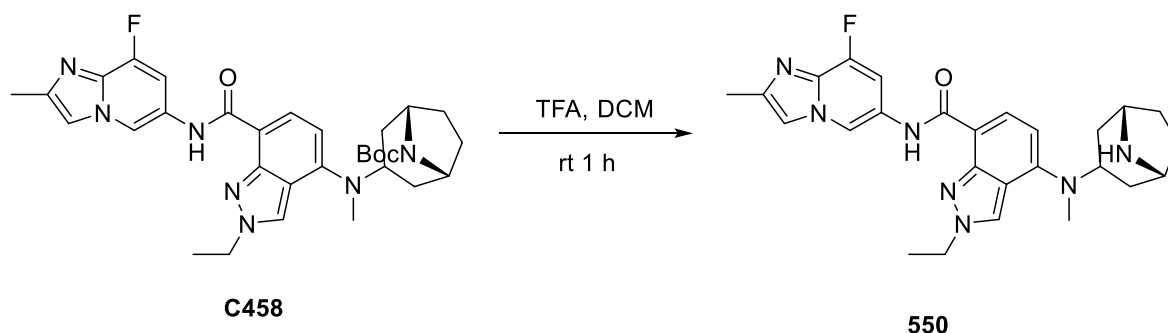
Síntesis del intermedio C458



A una solución de ácido 4-{{(1R,5S)-8-(terc-butoxicarbonilo)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il}(metil)amino}-2-etilindazol-7-carboxílico (100 mg, 0,233 mmol, 1 eqv.) y TCFH (85,1 mg, 0,303 mmol, 1,3 eqv.) en CH_3CN (2 mL) se añadieron NMI (67 mg, 0,816 mmol, 3,5 eqv.) y 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (46,2 mg, 0,28 mmol, 1,2 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 5, Gradiente 1) para obtener el (1R,5S)-3-{{[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il](metil)amino}-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (55 mg, 41%) como un sólido.

LCMS (ES, m/z): 576 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto 550

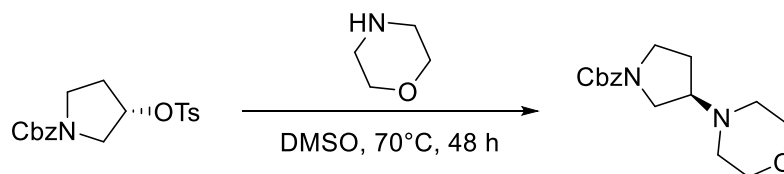


Una solución de (1R,5S)-3-{{[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il](metil)amino}-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,087 mmol, 1 eqv.) y TFA (0,2 mL) en DCM (2 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se basificó a pH 8 con NH_3 (g) en MeOH. La mezcla

resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 2) para obtener 4-[(1R,5S)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il(metil)amino]-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (20 mg, 48%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 476 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,09 (s, 1H), 9,22 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,99-7,86 (m, 2H), 7,28 (dd, $J = 12,4, 1,7$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,60 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,38-4,18 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,87 (t, $J = 11,5$ Hz, 2H), 1,74 (s, 3H), 1,63 (q, $J = 9,2, 7,3$ Hz, 6H).

Ejemplo 270: Síntesis del compuesto 552

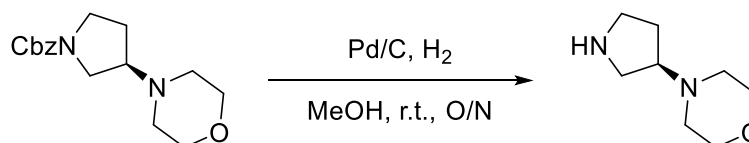
Síntesis del intermedio C459



C459

Una solución de (3S)-3-[(4-metilbencenosulfonil)oxi]pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (500 mg, 1,332 mmol, 1,0 eqv.) en DMSO (5 mL) se trató con morfolina (580,1 mg, 6,66 mmol, 5,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 70 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 30 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (1:1) para obtener el (3R)-3-(morfolino-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (395 mg, 98%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 291 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C460



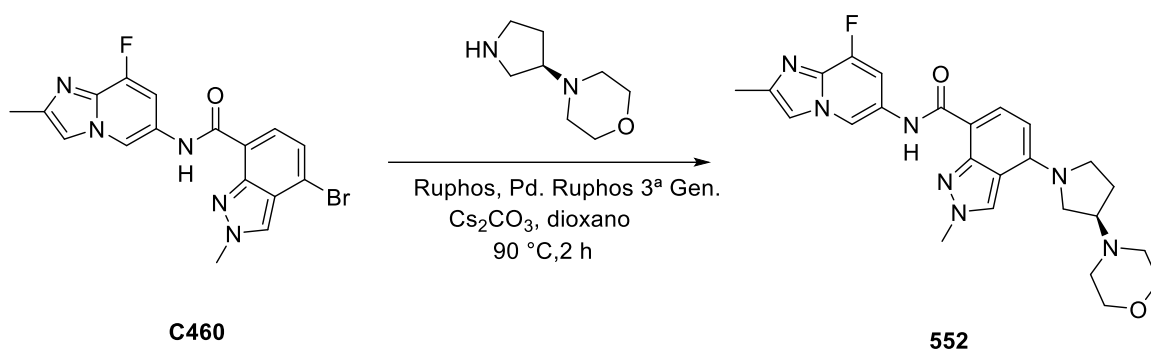
C459

C460

A una solución de (3R)-3-(morfolin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (395 mg, 1,360 mmol, 1,0 eqv.) en 10 mL de MeOH se añadió Pd/C (10%, 40 mg) en un depósito a presión. La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente bajo 5 psi de presión de hidrógeno durante la noche, se filtró a través de una almohadilla de Celita y se concentró a presión reducida para obtener 4-[(3R)-pirrolidina-3-il]morfolina (170 mg, 80%) como un aceite.

NMR de ^1H (400 MHz, Cloroformo- d) δ 3,73 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,19-3,01 (m, 2H), 2,95 (dt, J = 11,0, 7,5 Hz, 1H), 2,83-2,62 (m, 2H), 2,49 (ddt, J = 27,6, 10,7, 4,0 Hz, 4H), 1,95 (dtd, J = 12,3, 7,4, 4,7 Hz, 1H), 1,64 (dq, J = 12,4, 7,7 Hz, 1H).

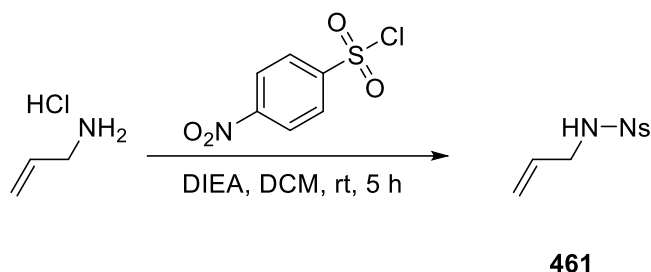
Síntesis del compuesto 552



A una mezcla agitada de 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (70 mg, 0,174 mmol, 1,0 eqv.) y 4-[(3R)-pirrolidin-3-il]morfolina (32,6 mg, 0,209 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (1 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (170,1 mg, 0,522 mmol, 3,0 eqv.), Ruphos (8,1 mg, 0,017 mmol, 0,1 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (14,5 mg, 0,017 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 90°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 5) para obtener N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metil-4-[(3R)-3-(morfolino-4-il)pirrolidin-1-il]indazol-7-carboxamida (40 mg, 48%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,01 (s, 1H), 9,19 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,30 (dd, J = 12,5, 1,7 Hz, 1H), 6,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,96-3,84 (m, 1H), 3,75 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 3,64-3,61 (m, 5H), 3,49 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,00 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 2,53-2,52 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,33-2,18 (m, 1H), 1,90-1,88 (m, 1H).

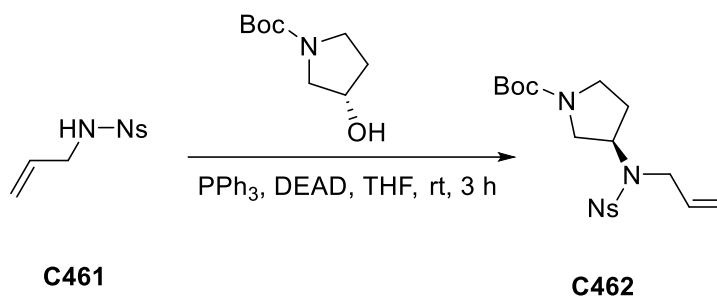
Ejemplo 271: Síntesis del compuesto 554

Síntesis del intermedio C461



A una solución agitada de alilamina (2,0 g, 35,029 mmol, 1,0 eqv.) y DIEA (9,0 g, 70,058 mmol, 2,0 eqv.) en DCM (30 mL) se añadió cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo (7,7 g, 35,029 mmol, 1,0 eqv.) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (5:1) para obtener la 4-nitro-N-(prop-2-en-1-il)benzenosulfonamida (5 g, 53%) como un sólido. LCMS (ES, *m/z*): 243 [M+H]⁺

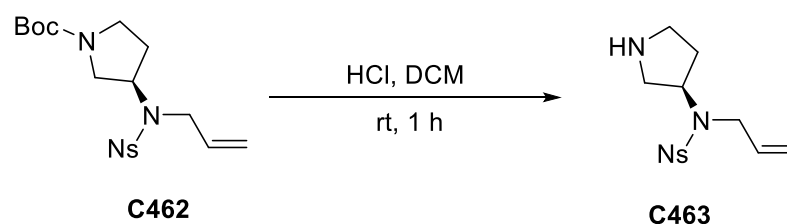
Síntesis del intermedio C462



A una solución agitada de 4-nitro-N-(prop-2-en-1-il)benzenosulfonamida (1,5 g, 6,192 mmol, 1,0 eqv.), trifenilfosfina (2,7 g, 10,526 mmol, 1,7 eqv.) y (3S)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,7 g, 9,288 mmol, 1,5 eqv.) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió DEAD (2,1 g, 12,384 mmol, 2,0 eqv.) gota a gota a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se supervisó por LCMS. La mezcla resultante se diluyó con agua desionizada (50

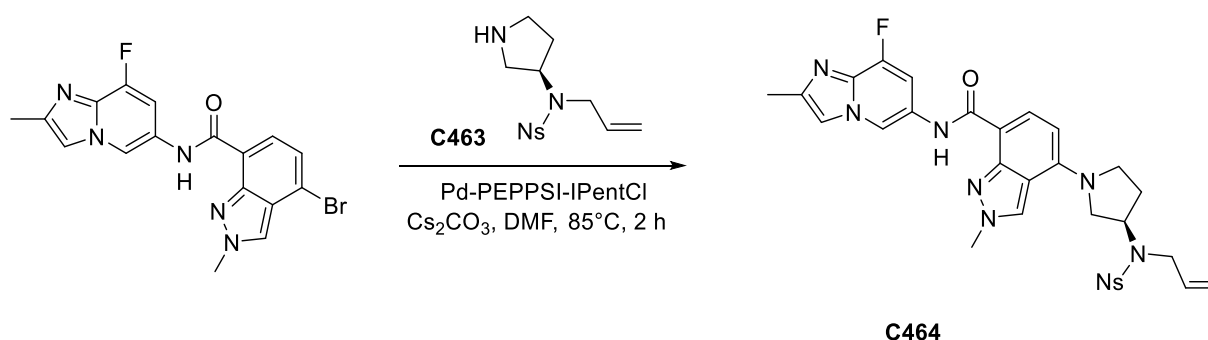
mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (5:1) para obtener el (3R)-3-[N-(prop-2-en-1-il)4-nitrobenzenesulfonamido]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,6 g, 56%) como un aceite. **LCMS** (ES, *m/z*): 412 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C463



A una solución agitada de (3R)-3-[N-(prop-2-en-1-il)4-nitrobenzenosulfonamido]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (800,0 mg, 1,944 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (3 mL) se añadió HCl (gas) en 1,4-dioxano (1 mL, 4 M) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se neutralizó a PH=7 con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con DCM (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. Se obtuvo la 4-nitro-N-(prop-2-en-1-il)-N-[(3R)-pirrolidina-3-il] benzenosulfonamida (450 mg, 68%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 312 [M+H]⁺

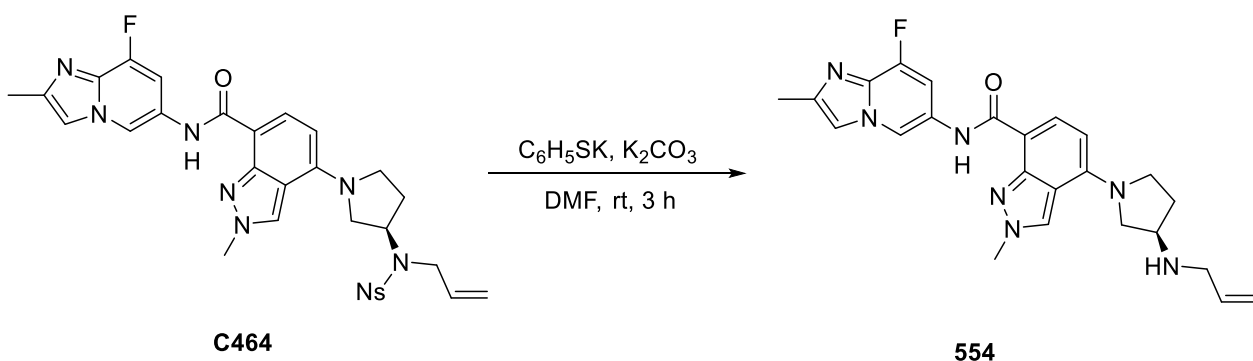
Síntesis del intermedio C464



En un vial de 20 mL se añadió 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (200,0 mg, 0,497 mmol, 1,0 eqv.), Cs₂CO₃ (325,0mg, 0,994 mmol, 2,0 eqv.), 4-nitro-N-(prop-2-en-1-il)-N-[(3R)-pirrolidina-3-il]benzenosulfonamida

(309,6 mg, 0,994 mmol, 2,0 eqv.), Pd-PEPSI-IPentCl (20,9 mg, 0,025 mmol, 0,05 eqv.) y dimetilformamida (5 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 70 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (1:2) para obtener N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metil-4-[(3R)-3-[N-(prop-2-en-1-il)4-nitrobenzenesulfonamido]pirrolidin-1-il]indazol-7-carboxamida (220 mg, 35%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 633 $[M+H]^+$

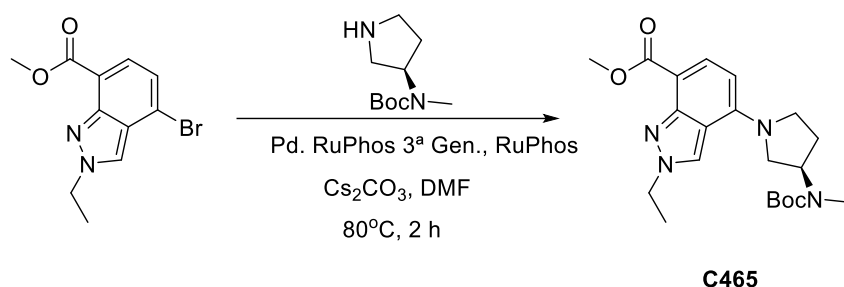
Síntesis del compuesto 554



En un vial de 8 mL se añadió N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metil-4-[(3R)-3-[N-(prop-2-en-1-il)4-nitrobenzenesulfonamido]pirrolidin-1-il]indazol-7-carboxamida (100,0 mg, 0,158 mmol, 1,0 eqv.), K_2CO_3 (43,6 mg, 0,316 mmol, 2,0 eqv.) y C_6H_5SK (35,0 mg, 0,237 mmol, 1,5 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 / MeOH (10:1) para obtener N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metil-4-[(3R)-3-(prop-2-en-1-ilamino)pirrolidin-1-il]indazol-7-carboxamida (70 mg) como un sólido. El producto bruto (70 mg) se purificó por HPLC preparativa (Condición 13, Gradiente 1) para obtener N-{8-fluoro-2-metilimidazo [1,2-a]piridin-6-il}-2-metil-4-[(3R)-3-(prop-2-en-1-ilamino)pirrolidin-1-il]indazol-7-carboxamida (15 mg, 21%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 448 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,01 (s, 1H), 9,20 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,96-7,86 (m, 2H), 7,31 (dd, $J = 12,4, 1,6$ Hz, 1H), 6,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,89 (ddt, $J = 16,3, 11,3, 5,8$ Hz, 1H), 5,21 (dq, $J = 17,3, 1,7$ Hz, 1H), 5,07 (dt, $J = 10,3, 1,7$ Hz, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,78 (dd, $J = 19,9, 6,9$ Hz, 2H), 3,64 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,51-3,40 (m, 2H), 3,26 (dt, $J = 5,8, 1,6$ Hz, 2H), 2,37-2,33 (m, 3H), 2,17 (dd, $J = 11,9, 5,7$ Hz, 1H), 1,93 (dd, $J = 12,2, 6,2$ Hz, 1H).

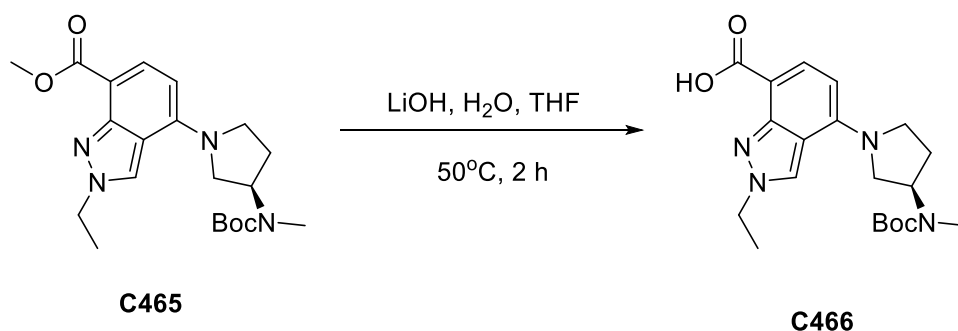
Ejemplo 272: Síntesis del compuesto 556

Síntesis del intermedio C465



A una mezcla agitada de 4-bromo-2-etilindazol-7-carboxilato de metilo (1,5 g, 5,298 mmol, 1 eqv.) y N-metil-N-[(3R)-pirrolidina-3-il]carbamato de terc-butilo (1,27 g, 6,358 mmol, 1,2 eqv.) en Dioxano (30 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (5,18 g, 15,894 mmol, 3 eqv.) y RuPhos (0,49 g, 1,060 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (443,1 mg, 0,530 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 30 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EA para obtener 4-[(3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]pirrolidina-1-il]-2-etilindazol-7-carboxilato de metilo (1,9 g, 89%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$

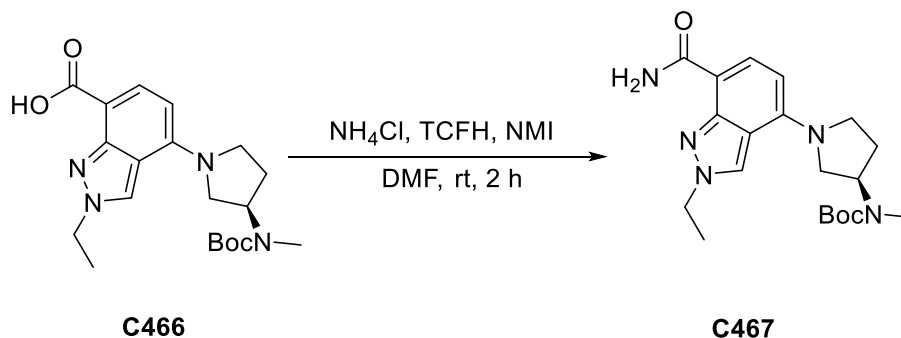
Síntesis del intermedio C466



A una mezcla agitada de 4-[(3R)-3-[(terc-butoxicarbonilo)(metil)amino]pirrolidina-1-il]-2-etilindazol-7-carboxilato de metilo (1,9 g, 4,721 mmol, 1 eqv.) en THF (20 mL) y H_2O (20 mL) se añadió $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,99 g, 23,605 mmol, 5 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 50°C. La mezcla se acidificó a pH 4 con HCl (2M). La

mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 40 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener ácido 4-[(3R)-3-[(terc-butoxicarbonilo)(metil)amino]pirrolidin-1-il]-2-etilindazol-7-carboxílico (1,4 g, 76%) como un sólido. LCMS (ES, m/z): 389 [M+H]⁺

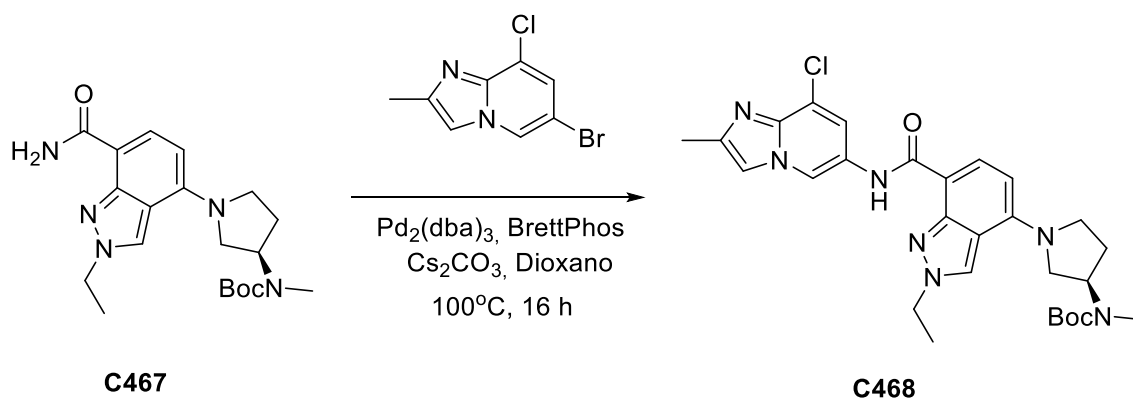
Síntesis del intermedio C467



A una mezcla agitada de ácido 4-[(3R)-3-[(terc-butoxicarbonilo)(metil)amino]pirrolidin-1-il]-2-etilindazol-7-carboxílico (1,2 g, 3,089 mmol, 1 eqv.) y NH₄Cl (0,83 g, 15,445 mmol, 5 eqv.) en DMF (24 mL) se añadieron NMI (1,01 g, 12,356 mmol, 4 eqv.) y TCFH (1,73 g, 6,178 mmol, 2 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con EtOAc (3 x 10 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener N-[(3R)-1-(7-carbamoyl-2-etilindazol-4-yl)pirrolidin-3-yl]-N-metilcarbamato de terc-butilo (900 mg, 75%) como un sólido.

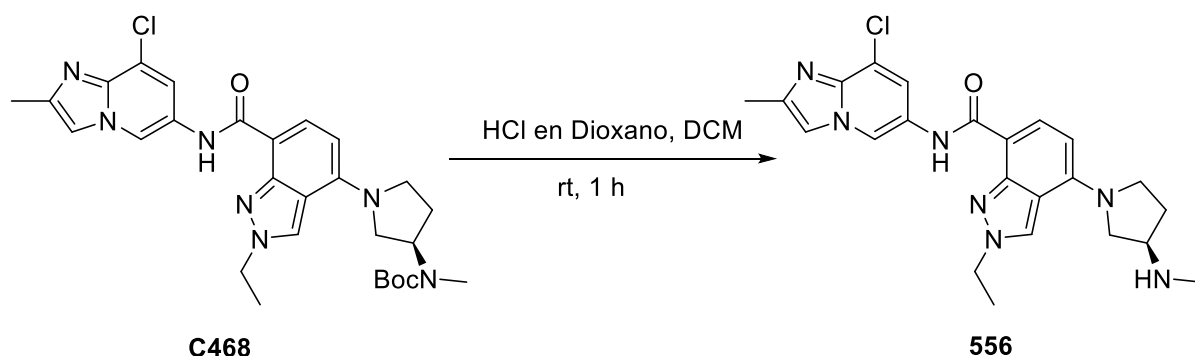
LCMS (ES, m/z): 388 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C468



A una solución agitada de N-[(3R)-1-(7-carbamoyl-2-etilindazol-4-il)pirrolidin-3-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo (400 mg, 1,032 mmol, 1 eqv.) y 6-bromo-8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (380,1 mg, 1,548 mmol, 1,5 eqv.) en Dioxano (8 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (672,7 mg, 2,064 mmol, 2 eqv.) y BrettPhos (110,8 mg, 0,206 mmol, 0,2 eqv.) y Pd₂(dba)₃ (94,5 mg, 0,103 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (10:1) para obtener N-[(3R)-1-[7-({8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoyl)-2-etilindazol-4-il]pirrolidin-3-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo (80 mg, 14%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 552 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 556

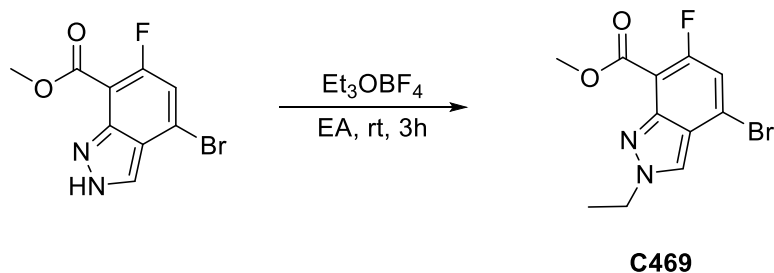


A una mezcla agitada de N-[(3R)-1-[7-({8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoyl)-2-etilindazol-4-il]pirrolidin-3-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo (80 mg, 0,145 mmol, 1 eqv.) en DCM (1,5 mL) se añadió HCl(gas) en 1,4-dioxano (0,5 mL, 4M) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 2) para obtener N-{8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-etil-4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]indazol-7-carboxamida (12,8 mg, 20%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 452 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,03 (s, 1H), 9,30 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,02 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,58 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,77 (dd, *J* = 13,5, 7,1 Hz, 2H),

3,66 (s, 1H), 3,43 (dd, $J = 11,1, 3,9$ Hz, 1H), 2,35 (d, $J = 3,5$ Hz, 6H), 2,15 (dd, $J = 12,7, 6,1$ Hz, 1H), 1,92 (dd, $J = 12,5, 6,7$ Hz, 2H), 1,61 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

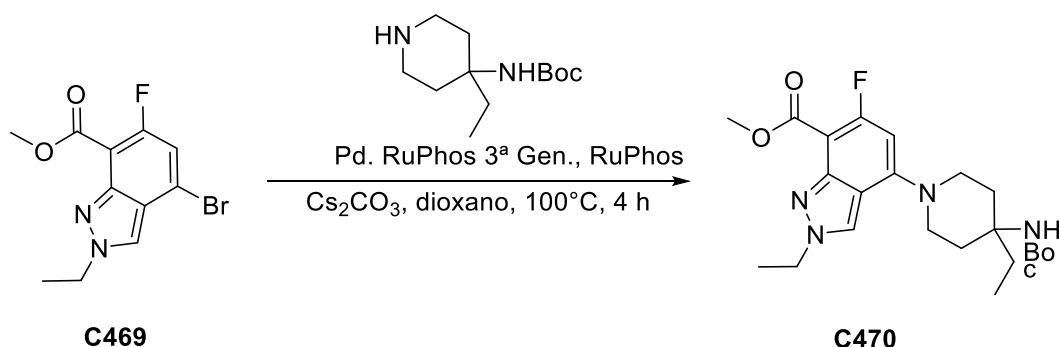
Ejemplo 273: Síntesis del compuesto 557

Síntesis del intermedio C469



A una solución agitada de 4-bromo-6-fluoro-2H-indazol-7-carboxilato de metilo (2 g, 7,324 mmol, 1 eqv.) en EA (20 mL) se añadió tetrafluoroborano; trietiloxidanio (2,8 g, 14,648 mmol, 2 eqv.) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado (100 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 4-bromo-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxilato de metilo (2,1 g, 95%) como un sólido. LCMS (ES, m/z): 301 [M+H]⁺

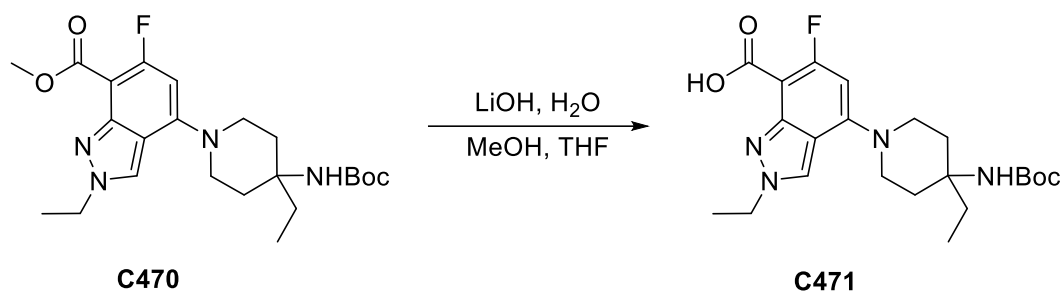
Síntesis del intermedio C470



A una solución agitada de 4-bromo-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxilato de metilo (300 mg, 0,996 mmol, 1 eqv.) y N-(4-etilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (455 mg, 1,992 mmol, 2 eqv.) en dioxano (10 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (649 mg, 1,992 mmol, 2 eqv.), RuPhos (93 mg, 0,199 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (83 mg, 0,1 mmol,

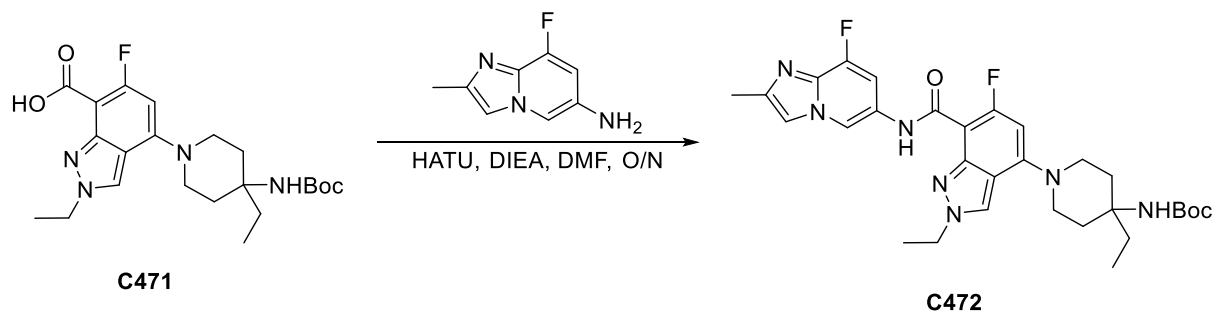
0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 5 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (1:1) para obtener 4-{4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-etilpiperidina-1-il}-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxilato de metilo (150 mg, 34%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 449 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C471



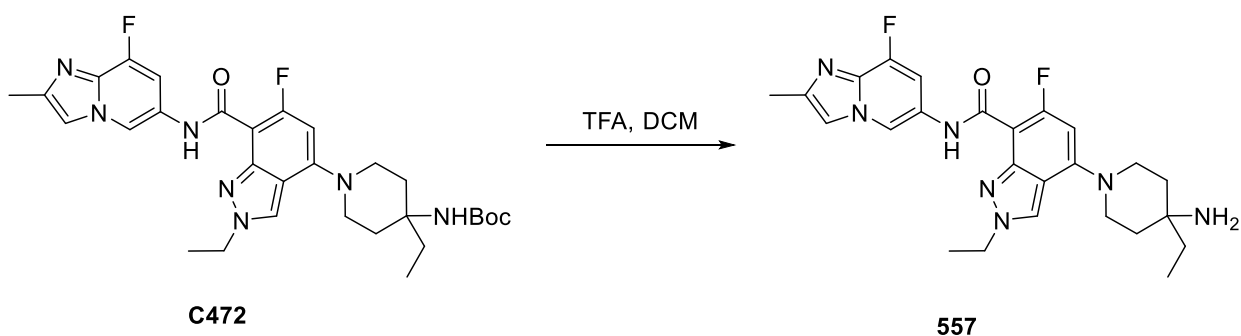
Una mezcla de 4-{4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-etilpiperidina-1-il}-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxilato de metilo (376 mg, 0,838 mmol, 1 eqv.) y LiOH (201 mg, 8,38 mmol, 10 eqv.) en H₂O (4 mL), THF (4 mL) y MeOH (4 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 mL). La mezcla se acidificó a pH 2 con 1 M de HCl (acuoso). La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el ácido 4-{4-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-4-etilpiperidín-1-il}-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxílico (136 mg, 37%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 435 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C472



A una solución agitada de ácido 4-{4-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-4-etilpiperidin-1-il}-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxílico (136 mg, 0,313 mmol, 1 eqv.) y 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (57 mg, 0,344 mmol, 1,1 eqv.) en DMF (5 mL) se añadieron HATU (143 mg, 0,376 mmol, 1,2 eqv.) y DIEA (202 mg, 1,565 mmol, 5 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó mediante la adición de agua (20 mL) a temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se lavaron con agua (3 x 5 mL) para obtener N-{4-etil-1-[2-etil-6-fluoro-7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]piperidin-4-il} carbamato de terc-butilo (130 mg, 71%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 582 $[M+H]^+$

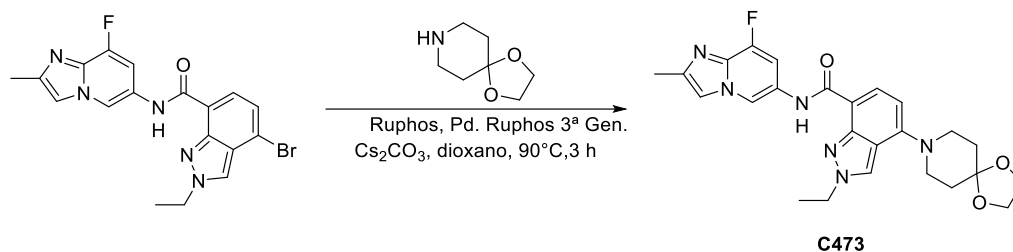
Síntesis del compuesto 557



Una mezcla de N-{4-etil-1-[2-etil-6-fluoro-7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]piperidin-4-il} carbamato de terc-butilo (150 mg, 0,258 mmol, 1 eqv.) en TFA (1 mL) y DCM (3 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se basificó a pH 8 con 7M NH_3 (g) en MeOH. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 2) para obtener 4-(4-amino-4-etilpiperidina-1-il)-2-etil-6-fluoro-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-6-il} indazol-7-carboxamida (40 mg, 32%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 482 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,97 (s, 1H), 9,19 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 12,4, 1,7$ Hz, 1H), 6,22 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 4,50 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,63 (dt, $J = 13,1, 4,3$ Hz, 2H), 3,51-3,40 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,66-1,58 (m, 1H), 1,57 (q, $J = 7,3, 6,2$ Hz, 4H), 1,52-1,45 (m, 2H), 1,40 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 0,88 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

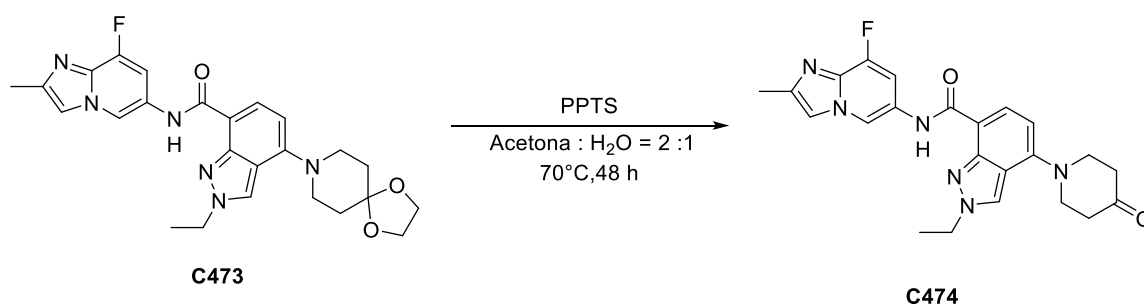
Ejemplo 274: Síntesis de los compuestos 559 y 560

Síntesis del intermedio C473



A una solución agitada de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (500 mg, 1,201 mmol, 1,0 eqv.) y 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano (206,4 mg, 1,441 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (5 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (1,27 g, 3,90 mmol, 3,0 eqv.), Ruphos (112,1 mg, 0,240 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (100,4 mg, 0,120 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 100°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (10:1) para obtener 4-{1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-il}-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (510 mg, 89%) como un sólido. LCMS (ES, m/z): 479 [M+H]⁺

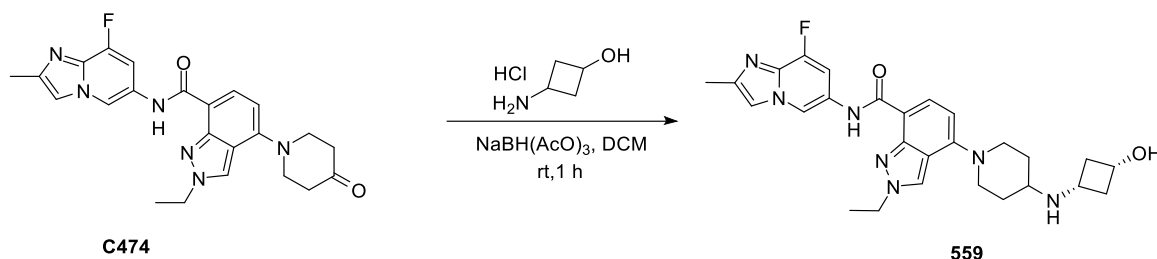
Síntesis del intermedio C474



Una solución de 4-{1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-il}-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (370 mg, 0,773 mmol, 1 eqv.) en acetona (4 mL) y H₂O (2 mL) se trató con PPTS (3,89 g, 15,460 mmol, 20 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 48 h a 70°C. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó a pH 7 con NaHCO₃ saturado (ac.). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el

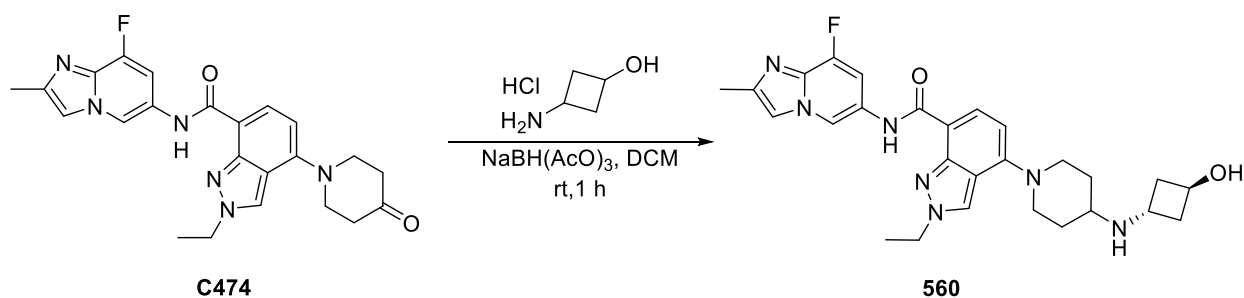
filtrado se concentró a presión reducida para obtener 2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-(4-oxopiperidin-1-il)indazol-7-carboxamida (230 mg, 68,47%) como un sólido amarillo. **LCMS** (ES, m/z): 435 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 559



A una mezcla agitada de 2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-(4-oxopiperidin-1-il)indazol-7-carboxamida (100 mg, 0,230 mmol, 1 eqv.) y 3-aminociclobutan-1-ol (24,06 mg, 0,276 mmol, 1,2 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió NaBH(AcO)₃ (97,56 mg, 0,460 mmol, 2 eqv.) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con agua a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 14) para obtener 2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-(4-[(1S,3S)-3-hidroxiciclobutil]amino)piperidin-1-il)indazol-7-carboxamida (4,1 mg, 4%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 506 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, Metanol-*d*₆) δ 9,04 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 30 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 11,7, 1,7 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,59 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,40 (s, 1H), 3,97 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 3,68 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,00 (t, *J* = 12,3 Hz, 2H), 2,73 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,18 (q, *J* = 6,8 Hz, 4H), 2,01 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 1,69 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,57 (q, *J* = 10,1 Hz, 2H).

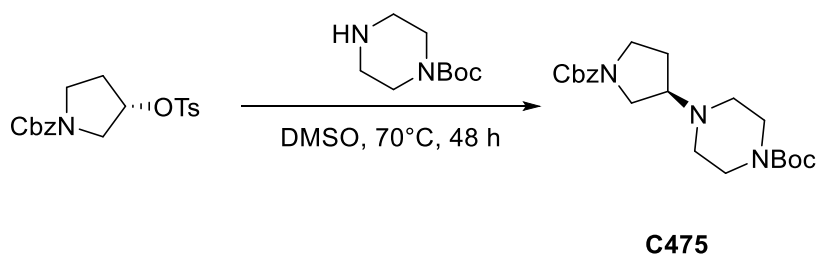
Síntesis del compuesto 560



A una mezcla agitada de 2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-(4-oxopiperidin-1-il)indazol-7-carboxamida (100 mg, 0,230 mmol, 1 eqv.) y 3-aminociclobutan-1-ol (24,06 mg, 0,276 mmol, 1,2 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió NaBH(AcO)₃ (97,56 mg, 0,460 mmol, 2 eqv.) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con agua a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, gradiente 14) para obtener 2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-(4-{[(1*r*,3*r*)-3-hidroxiciclobutil]amino}piperidin-1-il)indazol-7-carboxamida (3,6 mg, 3%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 506 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, Metanol-*d*₆) δ 9,07 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 3,0, 1,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 11,8, 1,6 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,61 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,06-3,90 (m, 3H), 3,12-2,88 (m, 3H), 2,86-2,57 (m, 3H), 2,43 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 2,04 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 1,87-1,67 (m, 5H), 1,59 (q, *J* = 12,1, 11,1 Hz, 2H).

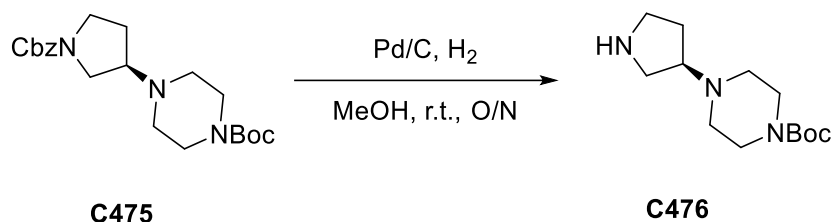
Ejemplo 275: Síntesis del compuesto 562

Síntesis del intermedio C475



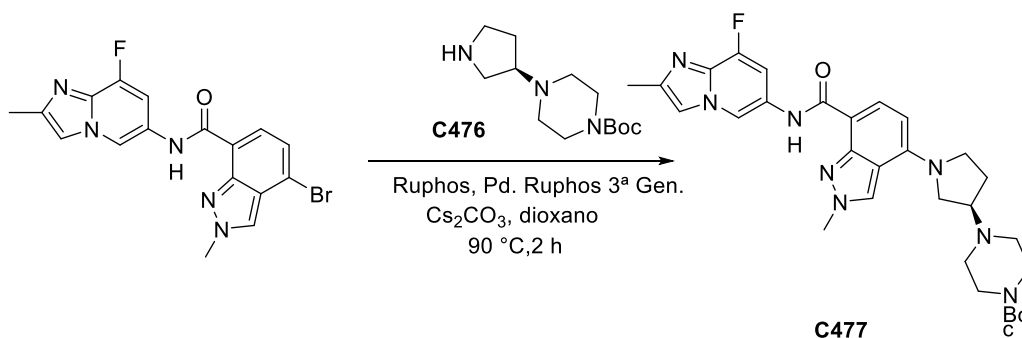
Una solución de (3*S*)-3-[(4-metilbencenosulfonil)oxi]pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (500 mg, 1,332 mmol, 1,0 eqv.) en DMSO (5 mL) se trató con piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,24 g, 6,660 mmol, 5,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 70°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 30 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (2:1) para obtener 4-[(3*R*)-1-[(benzoxi)carbonyl]pirrolidina-3-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (510 mg, 98%) como un aceite. **LCMS** (ES, *m/z*): 390 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C476



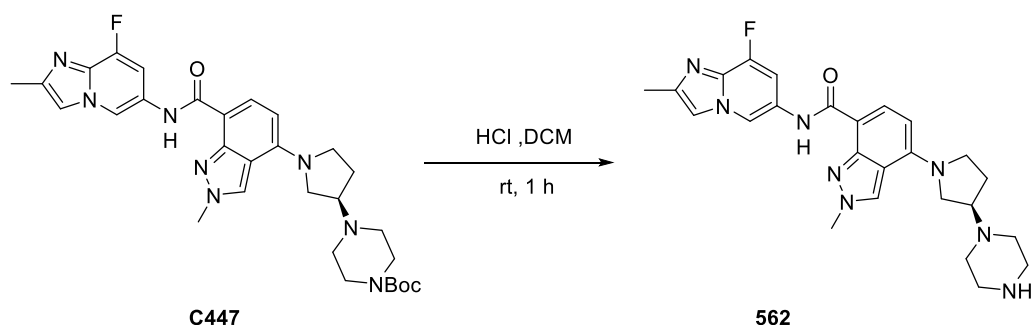
A una solución de 4-[(3R)-1-[(benzoxi)carbonilo]pirrolidin-3-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (510 mg, 1,309 mmol, 1,0 eqv.) en 10 mL de MeOH se añadió Pd/C (10%, 50 mg) en un depósito a presión. La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente bajo 5 psi de presión de hidrógeno durante la noche, se filtró a través de una almohadilla de Celita y se concentró a presión reducida para obtener el 4-[(3R)-pirrolidin-3-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 105%) como un aceite.

Síntesis del intermedio C477



A una mezcla agitada de 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (70 mg, 0,174 mmol, 1,0 eqv.) y 4-[(3R)-pirrolidin-3-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (53,3 mg, 0,209 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (1 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (170,1 mg, 0,522 mmol, 3,0 eqv.), Ruphos (8,1 mg, 0,017 mmol, 0,1 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (14,6 mg, 0,017 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ /MeOH (10:1) para obtener 4-[(3R)-1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]pirrolidin-3-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (94 mg, 94%) como un sólido. LCMS (ES, m/z): 577 [M+H]⁺

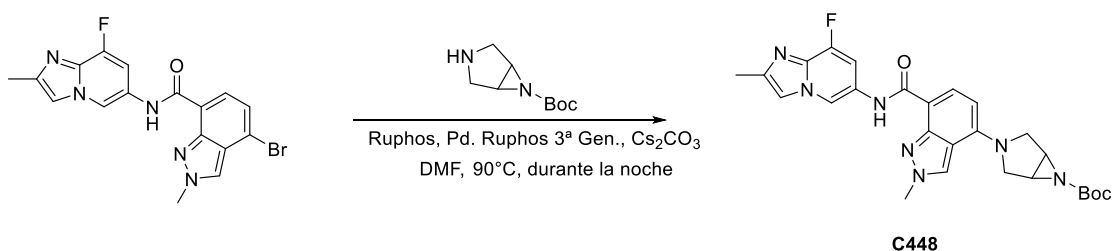
Síntesis del compuesto 562



Una solución de 4-[(3R)-1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]pirrolidin-3-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (93 mg, 0,161 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (0,9 mL) se trató con HCl (gas) en 1,4-dioxano (0,3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 18, Gradiente 1) para obtener clorhidrato de N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metil-4-[(3R)-3-(piperazin-1-il)pirrolidin-1-il]indazol-7-carboxamida (39 mg, 47%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 477 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,33 (s, 1H), 10,01 (s, 2H), 9,60 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,32 (s, 3H), 4,17 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,05-4,04 (m, 4H), 3,92-3,91 (m, 2H), 3,64-3,63 (m, 2H), 3,61-3,49 (m, 4H), 2,64-2,63 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,44-2,43 (m, 1H).

Ejemplo 276: Síntesis del compuesto 563

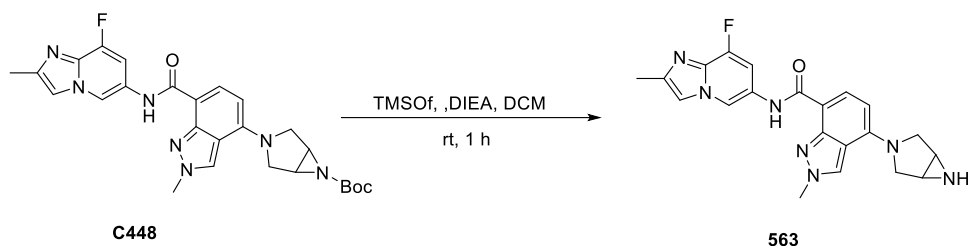
Síntesis del intermedio C448



A una solución de 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (100,0 mg, 0,249 mmol, 1,0 eqv.) y 3,6-diazabicyclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato (68,7 mg, 0,373 mmol, 1,5 eqv.) en DMF (4 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (162,0 mg, 0,498 mmol, 2,0 eqv.) y Ruphos (11,6 mg, 0,025 mmol, 0,1 eqv.), Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (20,7 mg, 0,025 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar

durante la noche a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (1:3) para obtener 3-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metilindazol-4-il]-3,6-diazabicyclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 72%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 506 $[M+H]^+$

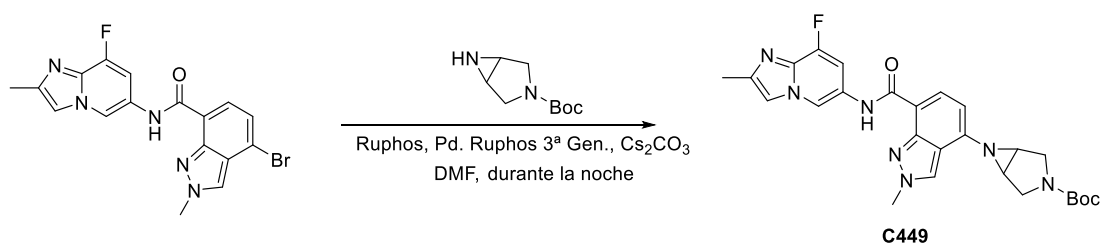
Síntesis del compuesto 563



Una solución de 3-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metilindazol-4-il]-3,6-diazabicyclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de terc-butilo (100,0 mg, 0,198 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (2 mL) se trató con DIEA (76,7 mg, 0,594 mmol, 3,0 eqv.), TMSOTf (131,8 mg, 0,594 mmol, 3,0 eqv.) durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se supervisó por LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 13, Gradiente 1) para obtener 4-{3,6-diazabicyclo[3,1,0]hexan-3-il}-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (10 mg, 11%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 406 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,97 (s, 1H), 9,21 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 31$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 12,2, 1,7$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,33 (s, 3H), 3,28-3,19 (m, 4H), 2,65 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 2,36 (s, 3H).

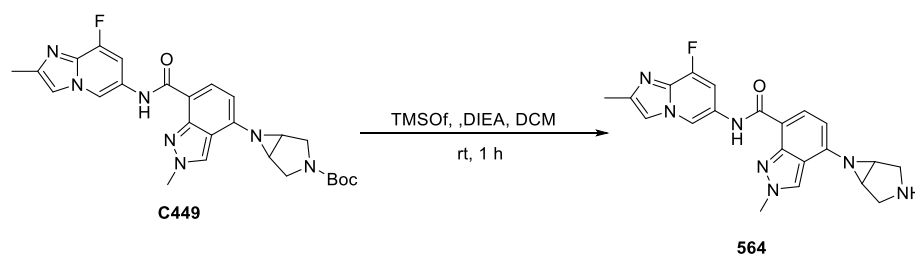
Ejemplo 277: Síntesis del compuesto 564

Síntesis del intermedio C449



A una solución de 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (100,0 mg, 0,249 mmol, 1,0 eqv.) y 3,6-diazabicyclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (68,7 mg, 0,373 mmol, 1,5 eqv.) en DMF (4 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (162,0 mg, 0,498 mmol, 2,0 eqv.) y Ruphos (11,60 mg, 0,025 mmol, 0,1 eqv.), Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (20,7 mg, 0,025 mmol, 0,1 eqv.). Después de agitar durante la noche a 90°C bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:3) para obtener el terc-butil 6-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]-3,6-diazabicyclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato (80 mg, 57%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 506 [M+H]⁺

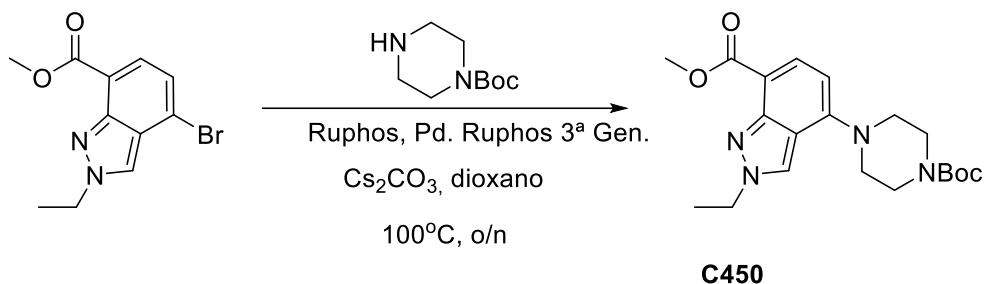
Síntesis del compuesto 564



En un vial de 40 mL se añadió 6-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]-3,6-diazabicyclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (80,0 mg, 0,158 mmol, 1,0 eqv.), DCM (2 mL), DIEA (61,3 mg, 0,474 mmol, 3,0 eqv.) y TMSOTf (105,5 mg, 0,474 mmol, 3,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 13, Gradiente 1) para obtener 4-{3,6-diazabicyclo[3,1,0]hexan-6-il}-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (10 mg, 15%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 406 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,01-7,85 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,33 (s, 3H), 3,28-3,19 (m, 4H), 2,65 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H).

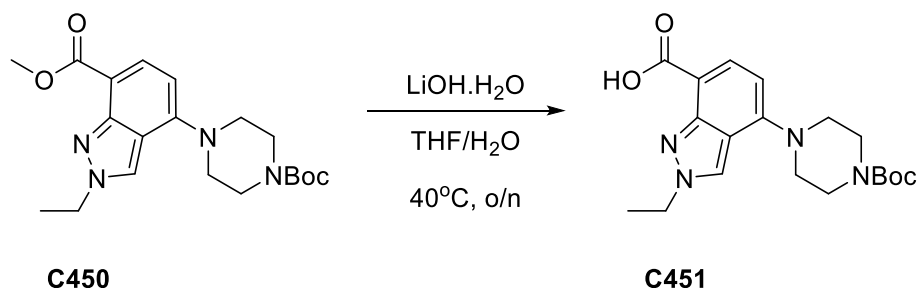
Ejemplo 278: Síntesis del compuesto 565

Síntesis del intermedio C450



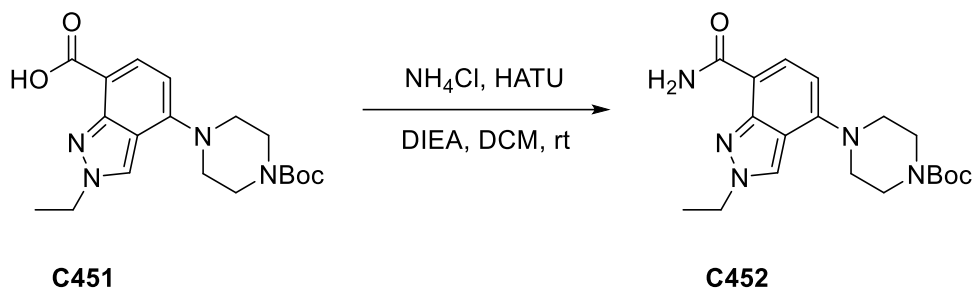
A una mezcla agitada de 4-bromo-2-etilindazol-7-carboxilato de metilo (1 g, 3,532 mmol, 1 eqv.), piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,79 g, 4,238 mmol, 12 eqv.) y Cs_2CO_3 (3,45 g, 10,596 mmol, 3 eqv.) en 1,4-dioxano (20 mL) se añadieron RuPhos (0,33 g, 0,706 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (0,30 g, 0,353 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 100°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (1:1) para obtener 4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-etilindazol-7-carboxilato de metilo (1,1 g, 80%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 389[M+H]⁺

Síntesis del intermedio C451



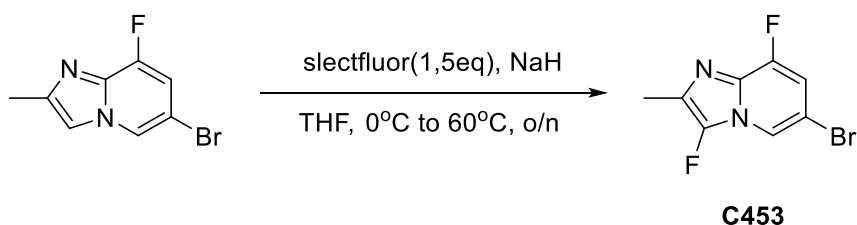
A una solución agitada de 4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-etilindazol-7-carboxilato de metilo (1,1 g, 2,832 mmol, 1 eqv.) en THF/H₂O (9 mL/3 mL) se añadió hidrato de litio (0,36 g, 8,496 mmol, 3 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 40°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. La mezcla resultante se diluyó con H₂O (10 mL). La mezcla se acidificó a pH 4 con ácido cítrico. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se secaron bajo luz infrarroja para obtener el ácido 4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-etilindazol-7-carboxílico (850 mg, 80%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 375 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C452



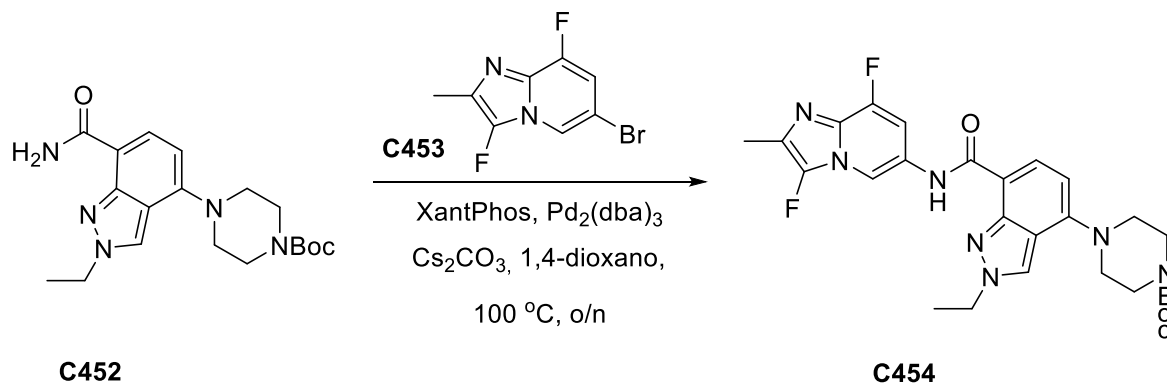
A una solución agitada de ácido 4-[4-(terc-butoxicarbonilo)piperazin-1-il]-2-etilindazol-7-carboxílico (850 mg, 2,270 mmol, 1 eqv.) y HATU (1035,78 mg, 2,724 mmol, 1,2 eqv.) en DCM (20 mL) se añadió DIEA (1466,99 mg, 11,350 mmol, 5 eqv.) y NH₄Cl (485,70 mg, 9,080 mmol, 4 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con DCM (100 mL), se lavó con 2 x 50 mL de H₂O y 1 x 50 mL de salmuera. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ /MeOH (10:1) para obtener 4-(7-carbamoyl-2-etilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 83%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 374 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C453



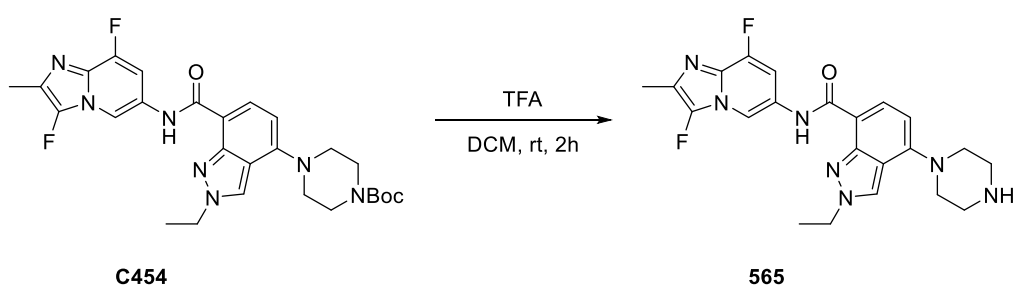
A una solución agitada de 6-bromo-8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (1,0 g, 4,366 mmol, 1 eqv.) en THF (20 mL) se añadió NaH (0,16 g, 6,549 mmol, 1,5 eqv.) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 0,5 h a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se añadió F-TEDA-BF₄ (2,32 g, 6,549 mmol, 1,5 eqv.) en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 h adicionales a 60 °C. La reacción se neutralizó con MeOH a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ /MeOH (10:1) para obtener 6-bromo-3,8-difluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (400 mg, 37,09%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 247 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C454



A una mezcla agitada de 4-(7-carbamoyl-2-etilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 0,428 mmol, 1 eqv.), Cs₂CO₃ (418,77 mg, 1,284 mmol, 3 eqv.) y 6-bromo-3,8-difluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (127,01 mg, 0,514 mmol, 1,2 eqv.) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadieron XantPhos (49,58 mg, 0,086 mmol, 0,2 eqv.) y Pd₂(dba)₃ (39,23 mg, 0,043 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (10:1) para obtener 4-[7-({3,8-difluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoyl)-2-etilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 43%) como un sólido. LCMS (ES, *m/z*): 540 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 565

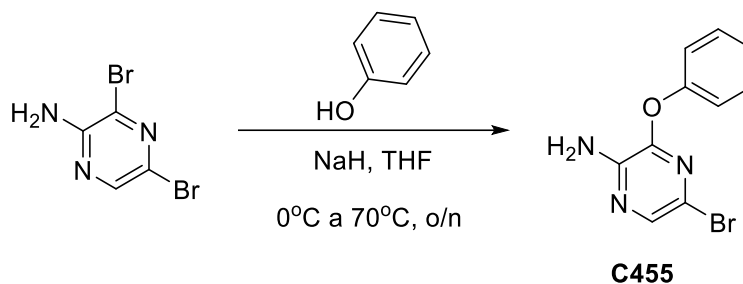


A una solución agitada de 4-[7-({3,8-difluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoyl)-2-etilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,185 mmol, 1 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió TFA (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 15, Gradiente 1) para obtener N-{3,8-difluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-etil-4-(piperazin-1-il)indazol-7-

carboxamida; ácido trifluoroacético (19 mg, 19%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 440 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,21 (s, 1H), 8,99 - 8,90 (m, 2H), 8,82 (s, 2H), 8,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,63 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,60 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 3,36 (s, 4H), 2,35 (d, $J = 1,3$ Hz, 3H), 1,64 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

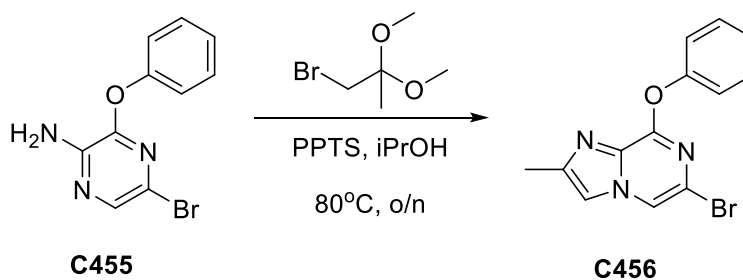
Ejemplo 279: Síntesis del compuesto 566

Síntesis del intermedio C455



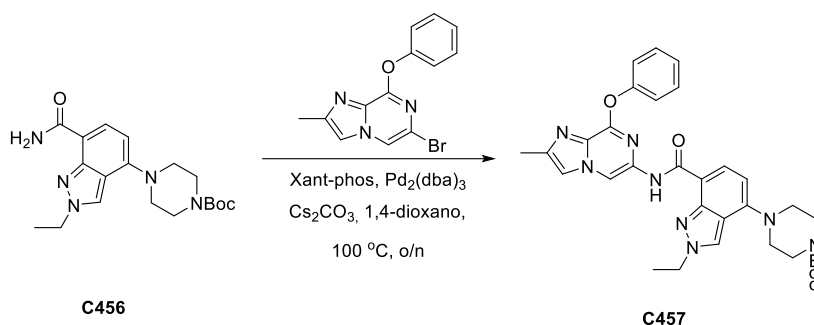
A una solución de fenol (4,30 g, 45,671 mmol, 1,1 eqv.) en THF (55 mL) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 1,83 g, 1,1 eqv.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió la solución de 3,5-dibromopirazina-2-amina (10,5 g, 41,519 mmol, 1 eqv.) en THF (50 mL) y se dejó que la mezcla se calentara a 70 °C y se agitó durante la noche. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con agua/hielo. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener la 5-bromo-3-fenoxipirazina-2-amina (2,3 g, 21%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 266 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C456



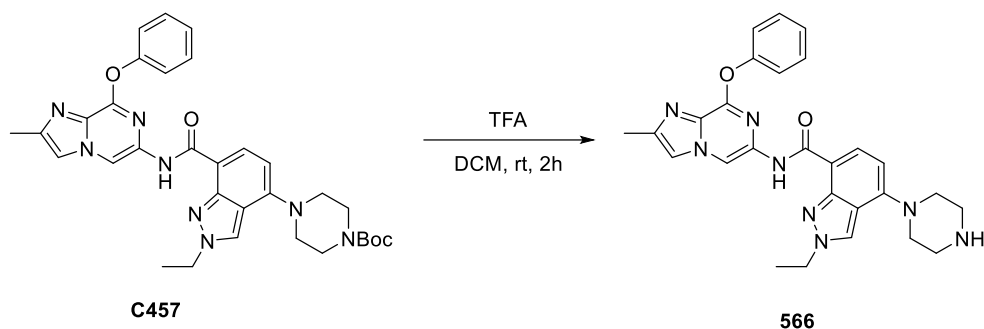
A una solución agitada de 5-bromo-3-fenoxipirazina-2-amina (2,3 g, 8,643 mmol, 1 eqv.) en isopropanol (23 mL) se añadieron 1-bromo-2,2-dimetoxipropano (1,90 g, 10,372 mmol, 1,2 eqv.) y PPTS (0,22 g, 0,864 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80°C. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y los sólidos se secaron al vacío para obtener 6-bromo-2-metil-8-fenoxiimidazo[1,2-a]pirazina (800 mg, 30%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 304 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C457



A una mezcla agitada de 4-(7-carbamoyl-2-etilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 0,428 mmol, 1 eqv.), 6-bromo-2-metil-8-fenoxiimidazo[1,2-a]pirazina (156,37 mg, 0,514 mmol, 12 eqv.) y Cs_2CO_3 (418,77 mg, 1,284 mmol, 3 eqv.) en 1,4-dioxano (3,2 mL) se añadió XantPhos (49,58 mg, 0,086 mmol, 0,2 eqv.) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (39,23 mg, 0,043 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1) para obtener 4-[2-etil-7-(2-metil-8-fenoxiimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)carbamoyl]indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 43%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 597 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto 566



A una solución agitada de 4-[2-etil-7-({2-metil-8-fenoxiimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 0,184 mmol, 1 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió TFA (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 15) para obtener 2-etil-N-{2-metil-8-fenoxiimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (17,1 mg, 19%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 497 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,23 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,53 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,37 (dd, $J = 13,8, 7,4$ Hz, 3H), 6,46 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,30 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,34 (d, $J = 4,9$ Hz, 4H) 2,90 (dd, $J = 6,1, 3,6$ Hz, 4H), 2,41 (s, 4H), 1,34 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,24 (s, 1H).

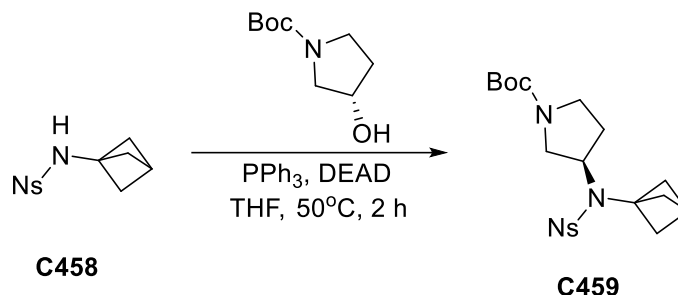
Ejemplo 280: Síntesis del compuesto 568

Síntesis del intermedio C458



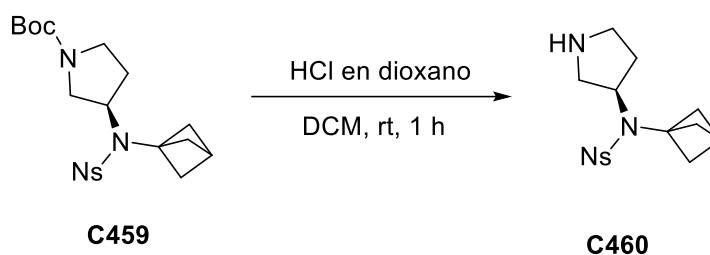
A una mezcla agitada de clorhidrato de biciclo[1,1,1]pentan-1-amina (550 mg, 4,599 mmol, 1 eqv.) en DCM (10 mL) se añadieron Et_3N (1,40 g, 13,797 mmol, 3 eqv.) y cloruro de 4-nitrobenceno-1-sulfonilo (1,12 g, 5,059 mmol, 1,1 eqv.) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se lavó con 3 x 10 mL de agua. Se secó con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener N-{biciclo[1,1,1]pentan-1-il}-4-nitrobencenosulfonamida (780 mg, 63%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 267 $[M-H]^-$

Síntesis del intermedio C459



A una mezcla agitada de N-{biciclo[1,1,1]pentan-1-il}-4-nitrobenzenosulfonamida (750 mg, 2,795 mmol, 1,0 eqv.) y (3S)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (785,1 mg, 4,192 mmol, 1,5 eqv.) en THF (15 mL) se añadieron PPh₃ (1,4 g, 5,590 mmol, 2,0 eqv.) y DEAD (973,7 mg, 5,590 mmol, 2,0 eqv.) gota a gota a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 50 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (1:1) para obtener el (3R)-3-(N-{biciclo[1,1,1]pentan-1-il}-4-nitrobenzenosulfonamido)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (760 mg, 62%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):438 [M+H]⁺

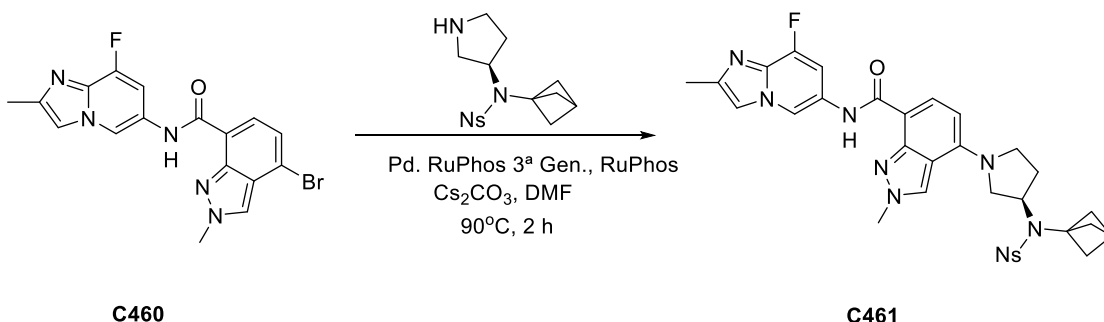
Síntesis del intermedio C460



A una mezcla agitada de (3R)-3-(N-{biciclo[1,1,1]pentan-1-il}-4-nitrobenzenosulfonamido)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (320 mg, 0,731 mmol, 1 eqv.) en DCM (2 mL) se añadió HCl(gas) en 1,4-dioxano (0,5 mL, 4M) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. La mezcla se basificó a pH 8 con NaHCO₃ saturado (ac.). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 2 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 2 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el

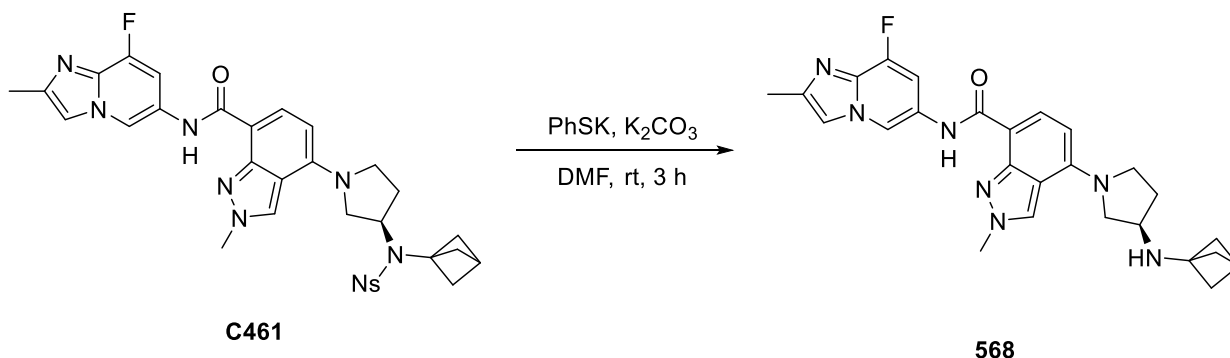
filtrado se concentró a presión reducida para obtener N-{biciclo[1,1,1]pentan-1-il}-4-nitro-N-[(3R)-pirrolidina-3-il]bencenosulfonamida (230 mg, 93%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 338 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C461



A una mezcla agitada de 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (110 mg, 0,273 mmol, 1,0 eqv.) y N-{biciclo[1,1,1]pentan-1-il}-4-nitro-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]benzenesulfonamida (119,95 mg, 0,355 mmol, 1,3 eqv.) en DMF (2 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (222,7 mg, 0,683 mmol, 2,5 eqv.) y RuPhos (25,5 mg, 0,055 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (22,9 mg, 0,027 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 90°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (5 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 5 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EA para obtener 4-[(3R)-3-(N-{biciclo[1,1,1]pentan-1-il}4-nitrobencenosulfonamido)pirrolidin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (60 mg, 33%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 658 [M+H]⁺

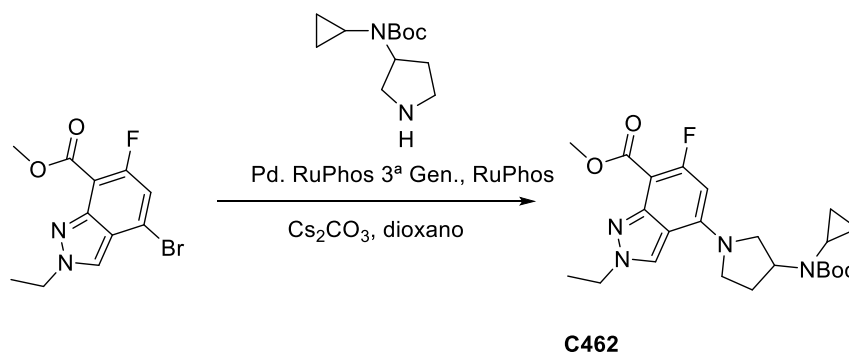
Síntesis del compuesto 568



A una mezcla agitada de 4-[(3R)-3-(N-{biciclo[1,1,1]pentan-1-il}4-nitrobenzenosulfonamido)pirrolidin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (40 mg, 0,061 mmol, 1 eqv.) en DMF (1 mL) se añadieron K_2CO_3 (16,8 mg, 0,122 mmol, 2 eqv.) y PhSK (13,4 mg, 0,092 mmol, 1,5 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (5 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 5 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 2) para obtener 4-[(3R)-3-{biciclo[1,1,1]pentan-1-ilamino}pirrolidina-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (11 mg, 38%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 558 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,01 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,91 (dd, $J = 12,8, 5,7$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 6,00 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,93-3,44 (m, 4H), 2,36 (d, $J = 7,6$ Hz, 5H), 2,28-2,27 (m, 1H), 1,79-1,78 (m, 7H).

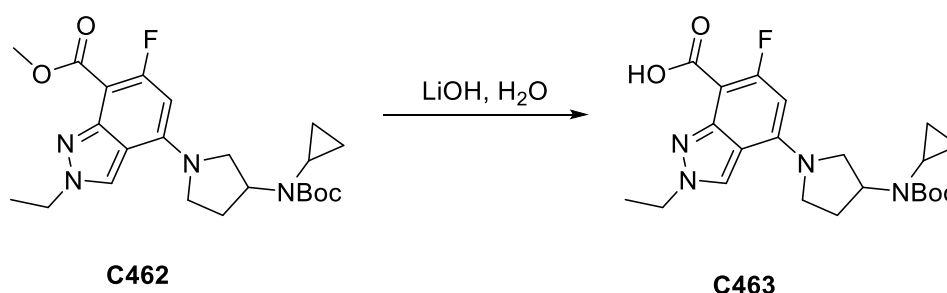
Ejemplo 281: Síntesis del compuesto 569

Síntesis del intermedio C462



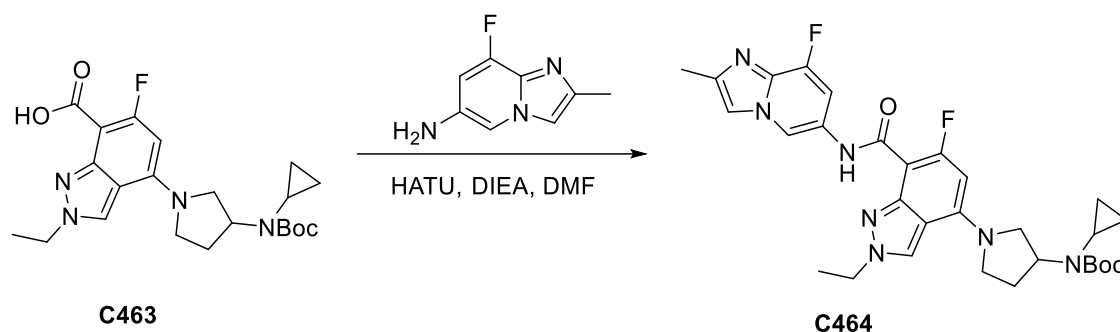
A una solución agitada de 4-bromo-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxilato de metilo (500 mg, 1,66 mmol, 1 eqv.), Cs₂CO₃ (1082 mg, 3,32 mmol, 2 eqv.) y N-ciclopropil-N-(pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (752 mg, 3,32 mmol, 2 eqv.) en dioxano (10 mL) se añadieron RuPhos (775 mg, 1,66 mmol, 1 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (278 mg, 0,332 mmol, 0,2 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 100°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La reacción se neutralizó mediante la adición de agua (30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 1) para obtener 4-{3-[(terc-butoxicarbonilo)(ciclopropilo)amino]pirrolidin-1-il}-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxilato de metilo (150 mg, 20%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 447 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C463



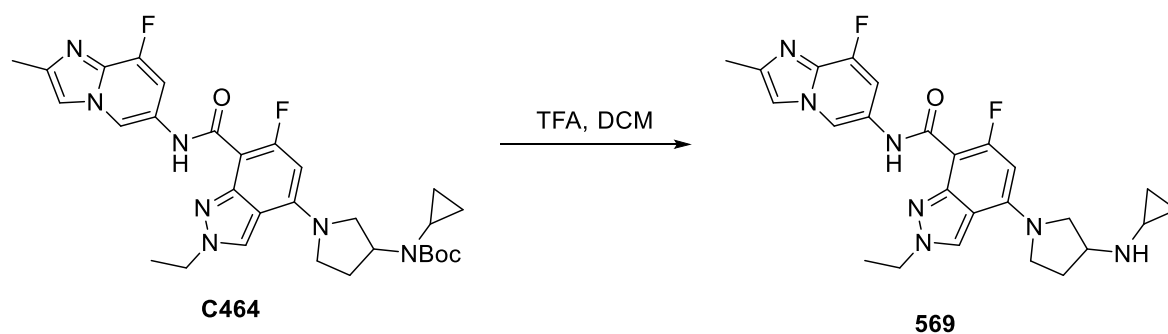
Una mezcla de 4-{3-[(terc-butoxicarbonilo)(ciclopropilo)amino]pirrolidina-1-il}-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxilato de metilo (150 mg, 0,336 mmol, 1 eqv.) y LiOH-H₂O (282 mg, 6,720 mmol, 20 eqv.) en H₂O (2 mL) y THF (4 mL) se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (5,0 mL) y luego se ajustó a pH 5 con HCl ac. 1 mol/L. La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 5 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el ácido 4-{3-[(terc-butoxicarbonilo)(ciclopropilo)amino]pirrolidin-1-il}-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxílico (130 mg, 89%) como un aceite. **LCMS** (ES, *m/z*): 433 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C464



A una solución agitada de ácido 4-{{3-[(terc-butoxicarbonilo)(ciclopropilo)amino]pirrolidin-1-il}-2-etil-6-fluoroindazol-7-carboxílico (130 mg, 0,301 mmol, 1 eqv.) y 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (55 mg, 0,331 mmol, 1,1 eqv.) en DMF (5 mL) se añadieron HATU (137 mg, 0,361 mmol, 1,2 eqv.) y DIEA (117 mg, 0,903 mmol, 3 eqv.) a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó mediante la adición de agua (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (1:3) para obtener N-ciclopropil-N-{1-[2-etil-6-fluoro-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]pirrolidin-3-il} carbamato de terc-butilo (130 mg, 75%) como un sólido. LCMS (ES, *m/z*): 580 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 569

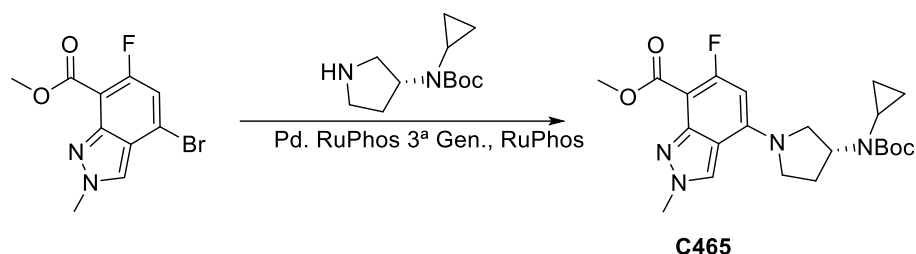


Una solución de N-ciclopropil-N-{1-[2-etil-6-fluoro-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]pirrolidin-3-il} carbamato de terc-butilo (130 mg, 0,224 mmol, 1 eqv.) en TFA (1 mL) y DCM (3 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se basificó a pH 8 con NH₄OH (g) 7M en MeOH. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante

cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 3) para obtener 4-[3-(ciclopropilamino) pirrolidin-1-il]-2-etil-6-fluoro-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (27 mg, 25%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 480 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,07 (s, 1H), 9,17 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 31$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 12,4, 1,7$ Hz, 1H), 5,74 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 4,52 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,85-3,48 (m, 4H), 3,44 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,15 (tt, $J = 7,0, 3,5$ Hz, 2H), 1,98 (p, $J = 6,1$ Hz, 1H), 1,58 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,42 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 0,26 (dq, $J = 7,2, 4,8, 3,3$ Hz, 2H).

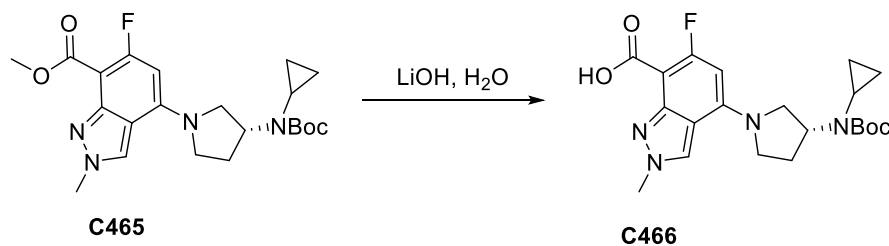
Ejemplo 282: Síntesis del compuesto 571

Síntesis del intermedio C465



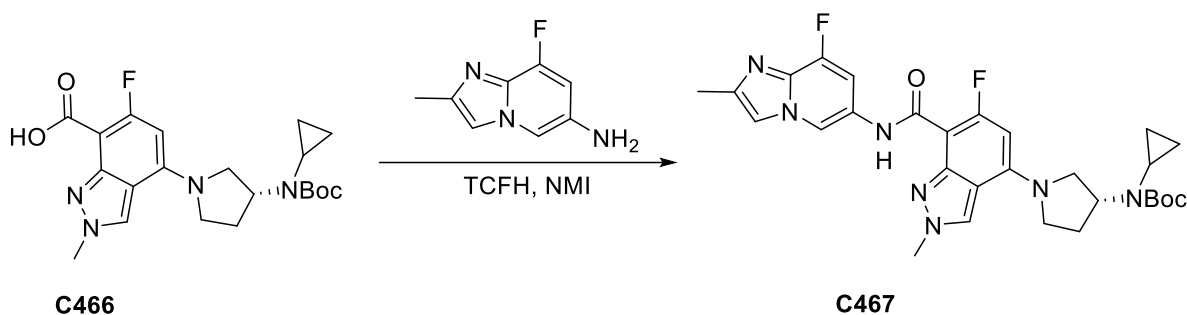
A una solución de 4-bromo-6-fluoro-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (200 mg, 0,697 mmol, 1 eqv.) y N-ciclopropil-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (173 mg, 0,767 mmol, 1,1 eqv.) en dioxano (6 mL) se añadieron CS_2CO_3 (680 mg, 2,091 mmol, 3,0 eqv.), RuPhos (32,5 mg, 0,07 mmol, 0,1 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (58,2 mg, 0,070 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 2 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 5, Gradiente 2) para obtener 4-[(3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)(ciclopropil)amino] pirrolidin-1-il]-6-fluoro-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (210 mg, 70%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 433 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C466



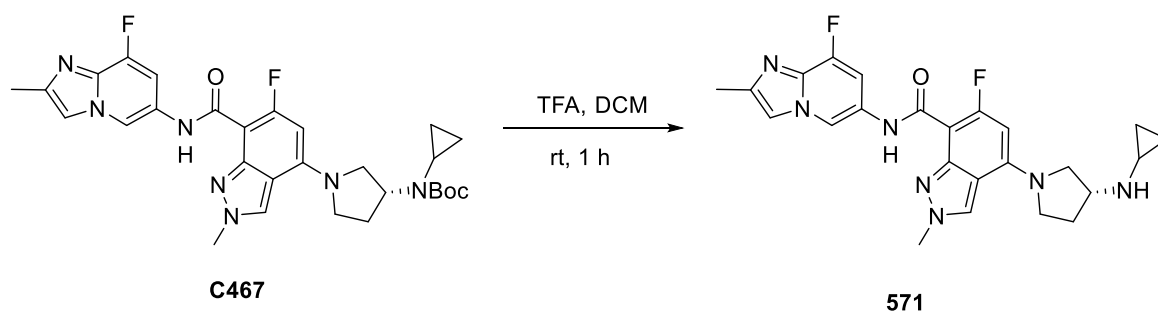
Una mezcla de 4-[(3R)-3-[(terc-butoxicarbonilo)(ciclopropilo)amino]pirrolidina-1-il]-6-fluoro-2-metilindazol-7-carboxilato de metilo (200 mg, 0,462 mmol, 1 eqv.) y LiOH•H₂O (66 mg, 2,772 mmol, 6,0 eqv.) en H₂O (2 mL), THF (2 mL) y MeOH (2 mL) se agitó durante 12 h a 60°C. La mezcla se acidificó a pH 3 con HCl acuoso (2 M). La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 5, Gradiente 2) para obtener el ácido 4-[(3R)-3-[(terc-butoxicarbonilo)(ciclopropilo)amino] pirrolidin-1-il]-6-fluoro-2-metilindazol-7-carboxílico (100 mg, 52%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 419 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C467



A una solución agitada del ácido 4-[(3R)-3-[(terc-butoxicarbonilo)(ciclopropilo)amino]pirrolidin-1-il]-6-fluoro-2-metilindazol-7-carboxílico (100 mg, 0,239 mmol, 1 eqv.) y TCFH (109 mg, 0,287 mmol, 12 eqv.) en CH₃CN (2 mL) se añadieron NMI (123,5 mg, 0,956 mmol, 4,0 eqv.) y 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (47,3 mg, 0,287 mmol, 1,2 eqv.) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash inversa (Condición 5, Gradiente 3) N-ciclopropil-N-[(3R)-1-[6-fluoro-7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metilindazol-4-il]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (20 mg, 15%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 566 [M+H]⁺

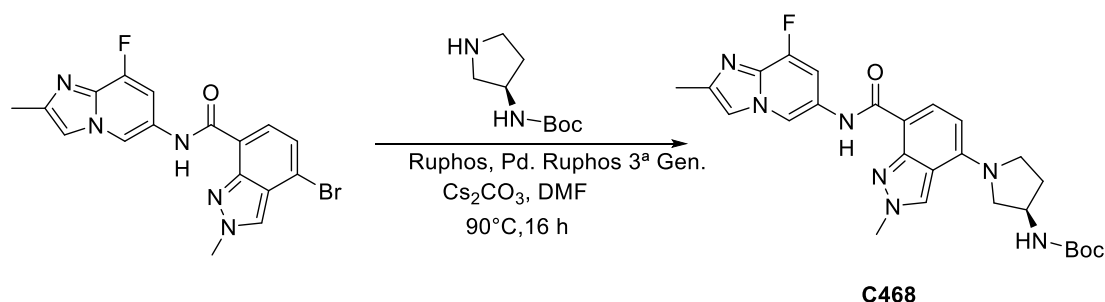
Síntesis del compuesto 571



A una solución agitada de N-ciclopropil-N-[(3R)-1-[6-fluoro-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoyl)-2-metilindazol-4-il]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (15 mg, 0,027 mmol, 1 eqv.) en DCM (2 mL) se añadió TFA (0,05 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se basificó a pH 8 con $\text{NH}_3(\text{g})$ en MeOH. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 5) para obtener 4-[(3R)-3-(ciclopropilamino)pirrolidin-1-il]-6-fluoro-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (4 mg, 32%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 466 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,03 (s, 1H), 9,18 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,91-7,83 (m, 1H), 7,25 (dd, $J = 12,5, 1,7$ Hz, 1H), 5,76 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,72 (d, $J = 14,9$ Hz, 3H), 3,65-3,51 (m, 2H), 2,38-2,31 (m, 3H), 2,16 (dd, $J = 8,3, 4,5$ Hz, 2H), 1,98 (dd, $J = 12,2, 6,1$ Hz, 1H), 0,42 (dd, $J = 6,6, 1,5$ Hz, 2H), 0,25 (s, 2H).

Ejemplo 283: Síntesis del compuesto 573

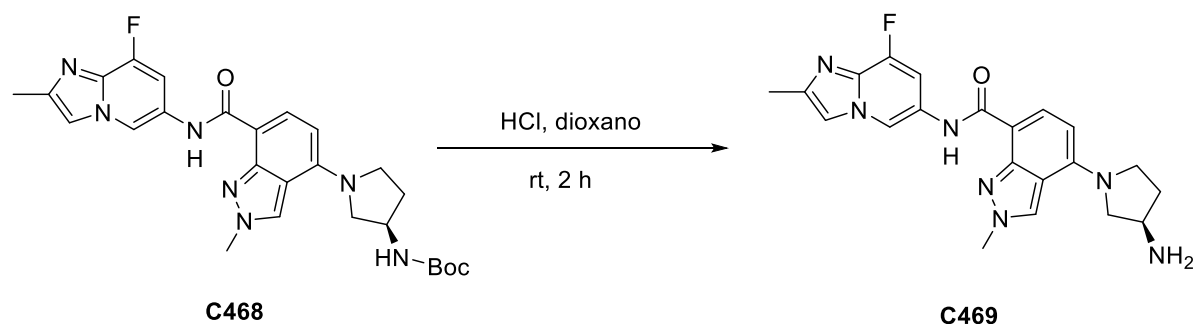
Síntesis del intermedio C468



A una mezcla agitada de 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (220 mg, 0,547 mmol, 1 eqv.) y N-[(3R)-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (122,3 mg, 0,656 mmol, 1,2 eqv.) en DMF (5,5 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (534,6 mg, 1,641 mmol, 3 eqv.) y Ruphos (51,1 mg, 0,109 mmol, 0,2 eqv.) y

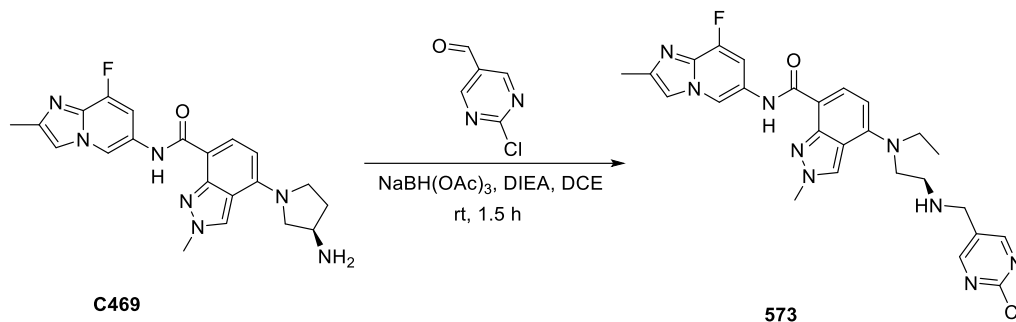
Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (45,8 mg, 0,055 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (15 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (10:1) para obtener N-[(3R)-1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (200 mg, 72%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 508 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C469



A una mezcla agitada de N-[(3R)-1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (170 mg, 0,335 mmol, 1 eqv.) en DCM (2,5 mL) se añadió HCl(gas) en 1,4-dioxano (1 mL) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para obtener clorhidrato de 4-[(3R)-3-aminopirrolidina-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (140 mg, 103%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 408 [M+H]⁺

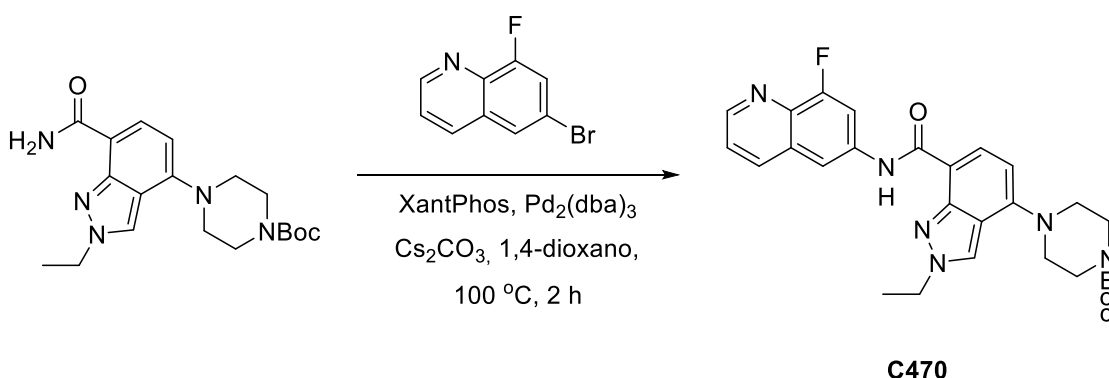
Síntesis del compuesto 573



A una mezcla agitada de 4-[(3R)-3-aminopirrolidina-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (76,2 mg, 0,172 mmol, 1,0 eqv.) y DIEA (24,4 mg, 0,189 mmol, 1,1 eqv.) en DCE (1,75 mL) se añadieron 2-cloropirimidina-5-carbaldehído (24,49 mg, 0,172 mmol, 1,0 eqv.) y NaBH(OAc)₃ (54,6 mg, 0,258 mmol, 1,5 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con agua a 0 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 2) para obtener 4-[(3R)-3-{[(2-cloropirimidin-5-il)amino]}pirrolidina-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (13,5 mg, 15%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 534 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,01 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 16,3 Hz, 3H), 7,97-7,80 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 6,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,28 (s, 3H), 3,92-3,59 (m, 5H), 3,47 (s, 2H), 2,75-2,72 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,23 (d, *J* = 31,4 Hz, 1H), 1,98-1,97 (m, 1H).

Ejemplo 284: Síntesis del compuesto 575

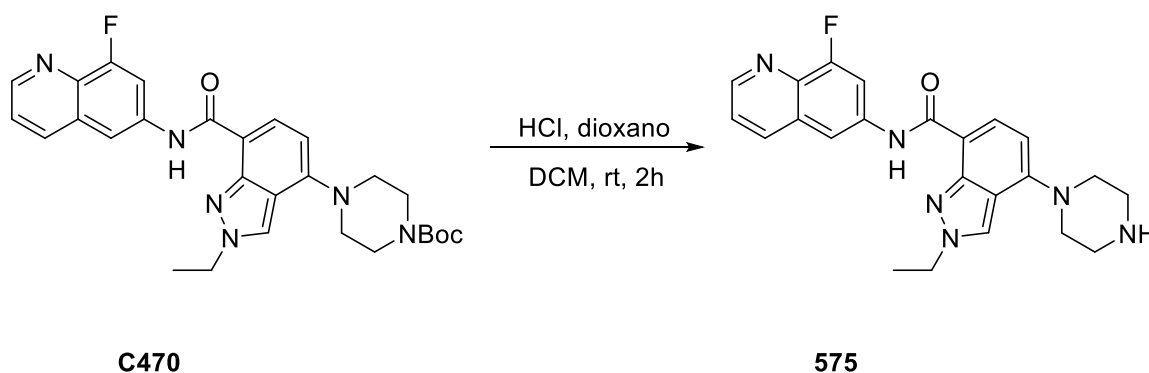
Síntesis del intermedio C470



A una mezcla agitada de 4-(7-carbamoyl-2-etilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,268 mmol, 1 eqv.) y 6-bromo-8-fluoroquinolina (78,7 mg, 0,348 mmol, 13 eqv.) en dioxano (2 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (261,7 mg, 0,804 mmol, 3 eqv.) y XantPhos

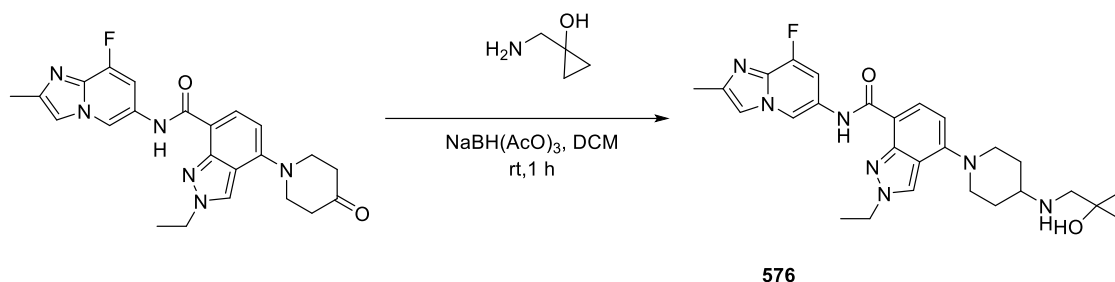
(31 mg, 0,054 mmol, 0,2 eqv.) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24,5 mg, 0,027 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (5 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 5 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (1:1) para obtener 4-{2-etil-7-[(8-fluoroquinolin-6-il)carbamoi]indazol-4-il}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 72%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 519 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntesis del compuesto 575



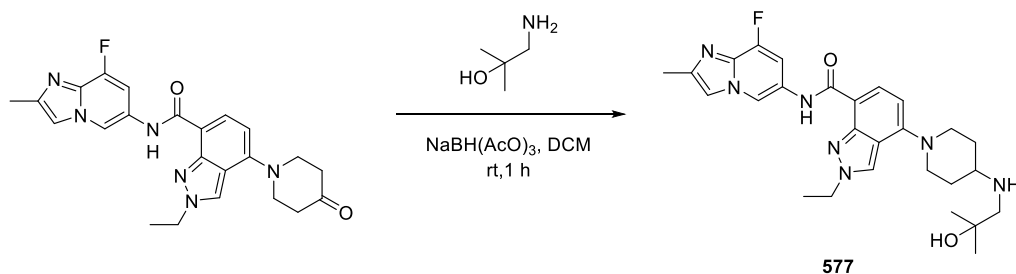
A una mezcla agitada de 4-[7-({8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il} carbamoi)-2-etilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,111 mmol, 1 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió HCl(gas) en 1,4-dioxano (0,25 mL) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 2) para obtener N-{8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-etil-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (15,8 mg, 32%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,56 (s, 1H), 8,85 (s, 2H), 8,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,10-8,01 (m, 2H), 7,61 (dd, $J = 8,4, 4,2$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,63 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,37 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 2,92 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 1,66 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 285: Síntesis del compuesto 576



A una mezcla agitada de 2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-(4-oxopiperidin-1-il)indazol-7-carboxamida (100,0 mg, 0,230 mmol, 1,0 eqv.) y 1-(aminometil)ciclopropan-1-ol (30,0 mg, 0,345 mmol, 1,5 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (97,6 mg, 0,460 mmol, 2,0 eqv.) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con agua a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 2) para obtener 2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-(4-((1-hidroxiciclopropil)metil)amino)piperidin-1-il)indazol-7-carboxamida (41 mg, 35%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 506 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,10 (s, 1H), 9,21 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 12,3, 1,7$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,60 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,94-3,83 (m, 2H), 3,13-2,97 (m, 2H), 2,75 (dq, $J = 9,1, 4,7, 3,8$ Hz, 1H), 2,67 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,97 (dd, $J = 13,3, 4,0$ Hz, 2H), 1,62 (t, $J = 7,2$ Hz, 4H), 1,54-1,37 (m, 2H), 0,54 (q, $J = 4,5, 4,0$ Hz, 2H), 0,44 (q, $J = 4,9, 4,5$ Hz, 2H).

Ejemplo 286: Síntesis del compuesto 577

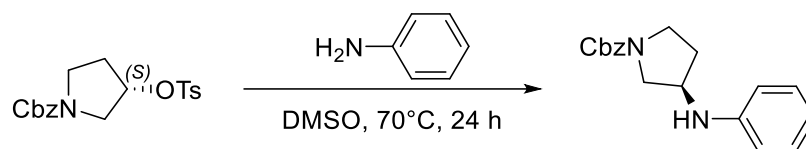


A una mezcla agitada de 2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-(4-oxopiperidin-1-il)indazol-7-carboxamida (100 mg, 0,230 mmol, 1 eqv.) y 1-amino-2-metilpropan-2-ol (30,7 mg, 0,345 mmol, 1,5 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$

(97,5 mg, 0,460 mmol, 2 eqv.) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con agua a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 3) para obtener la 2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-{4-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]piperidin-1-il}indazol-7-carboxamida (50,1 mg, 47%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 506 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,11 (s, 1H), 9,21 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 12,3, 1,6$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,60 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,17 (s, 1H), 3,88 (dd, $J = 10,7, 6,6$ Hz, 2H), 3,07 (t, $J = 11,8$ Hz, 2H), 2,66 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,47 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,97 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H), 1,63 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,57-1,40 (m, 3H), 1,11 (s, 6H).

Ejemplo 287: Síntesis del compuesto 579

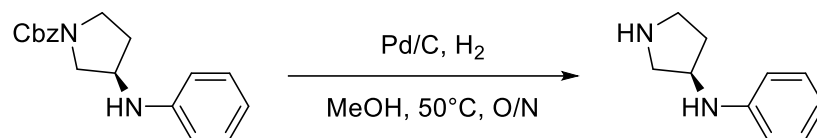
Síntesis del intermedio C471



C471

A una solución de (3S)-3-[(4-metilbencenosulfonil)oxi]pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (1 g, 2,664 mmol, 1 eqv.) en DMSO (5 mL) se añadió DIEA (1,72 g, 13,320 mmol, 5 eqv.) y anilina (1,24 g, 13,320 mmol, 5 eqv.). La mezcla se agitó durante 24 h a 70 °C. La mezcla resultante se lavó con 3 x 10 mL de agua y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (15%) para obtener el (3R)-3-(fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (530 mg, 67%) como un aceite. **LCMS** (ES, m/z): 297 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C472

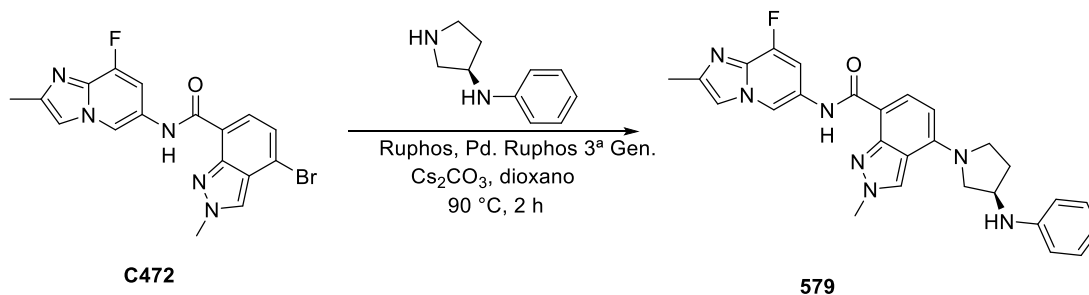


C471

C472

Una solución de (3R)-3-(fenilamino) pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (120 mg, 0,405 mmol, 1 eqv.) en MeOH (10 mL) se añadió Pd/C (20 mg, 10%). La mezcla se agitó durante la noche a 50°C bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener (3R)-N-fenilpirrolidina-3-amina (60 mg, 91,34%) como un aceite. **LCMS** (ES, m/z): 163 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto 579



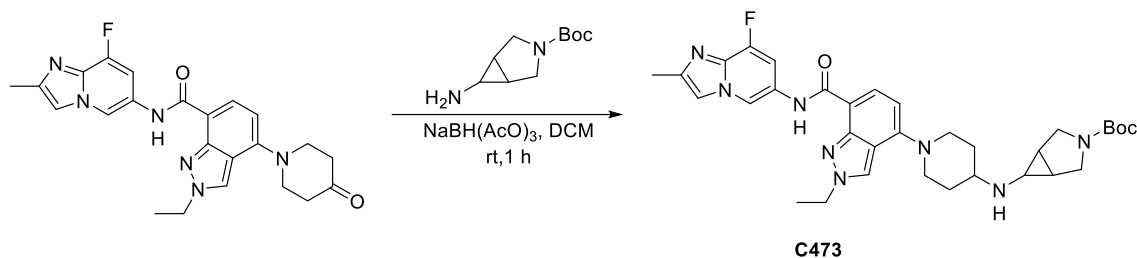
C472

579

Una solución de 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a] piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (60 mg, 0,149 mmol, 1,0 eqv.) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se añadió (3R)-N-fenilpirrolidina-3-amina (36,30 mg, 0,223 mmol, 1,5 eqv.), RuPhos (13,92 mg, 0,030 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (12,48 mg, 0,015 mmol, 0,1 eqv.) bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 2 h a 90 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (60%) para obtener el producto bruto. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 2) para obtener N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a] piridin-6-il}-2-metil-4-[(3R)-3-(fenilamino) pirrolidin-1-il]indazol-7-carboxamida (5 mg, 7%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 460 $[M+H]^+$. **NMR de ¹H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,02 (s, 1H), 9,20 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,91- 7,86 (m, 1H), 7,32 (dd, $J = 12,3, 1,6$ Hz, 1H), 7,11 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 6,67 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,57 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,96 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,27 (s, 3H), 4,22 (s, 1H), 4,01 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,84 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,53 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,14-1,92 (m, 2H), 1,30-1,24 (m, 5H), 0,85 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H).

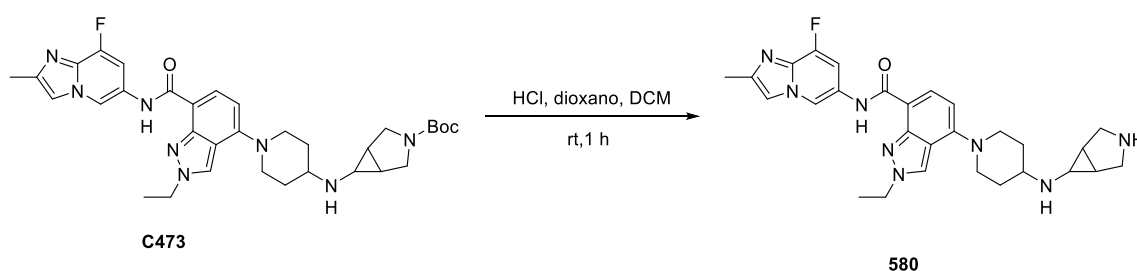
Ejemplo 288: Síntesis del compuesto 580

Síntesis del intermedio C473



A una mezcla agitada de 2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-(4-oxopiperidin-1-il)indazol-7-carboxamida (100,0 mg, 0,230 mmol, 1,0 eqv.) y 6-amino-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (68,4 mg, 0,345 mmol, 1,5 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió NaBH(AcO)₃ (97,6 mg, 0,460 mmol, 2,0 eqv.) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con agua a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 6-({1-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]piperidin-4-il}amino)-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (113,8 mg, 80%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 617 [M+H]⁺

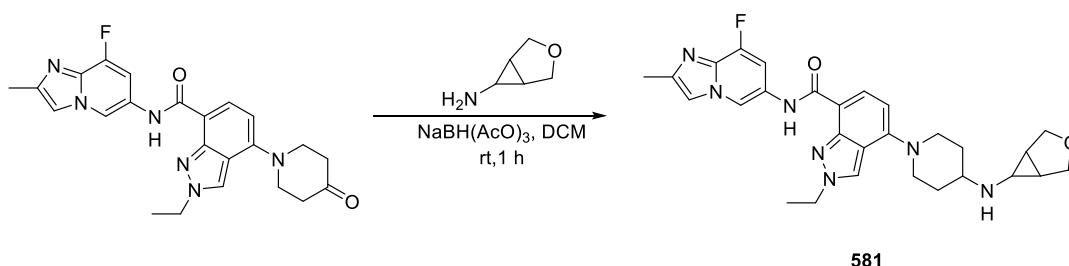
Síntesis del compuesto 580



Una solución de 6-({1-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]piperidin-4-il}amino)-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (113 mg, 0,183 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (0,9 mL) se trató con HCl(gas) en 1,4-dioxano (0,3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 2) para obtener 4-(4-{3-azabicyclo[3,1,0]hexan-6-ilamino}piperidin-1-il)-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-

a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida; bis(ácido trifluoroacético) (60 mg, 44%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 517 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,23 (s, 1H), 9,45-9,30 (m, 4H), 8,88 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,62 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,08 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 3,46 (d, *J* = 5,9 Hz, 5H), 3,06 (t, *J* = 12,4 Hz, 2H), 2,81 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,33 (s, 2H), 2,22-2,09 (m, 2H), 1,76 (td, *J* = 13,7, 9,9 Hz, 2H), 1,64 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

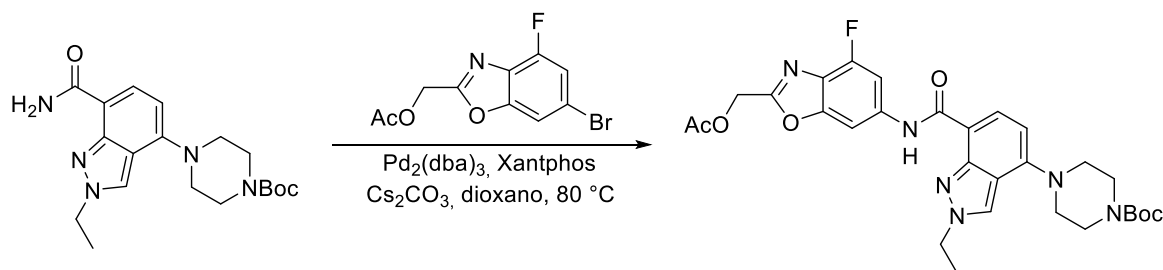
Ejemplo 289: Síntesis del compuesto 581



A una mezcla agitada de 2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-(4-oxopiperidin-1-il)indazol-7-carboxamida (100,0 mg, 0,230 mmol, 1,0 eqv.) y 1-(aminometil)ciclopropan-1-ol (30,0 mg, 0,345 mmol, 1,5 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió NaBH(AcO)₃ (97,6 mg, 0,460 mmol, 2,0 eqv.) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con agua a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 2) para obtener 2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-(4-{3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-6-ilamino}piperidin-1-il)indazol-7-carboxamida (16,6 mg, 14%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 518 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,10 (s, 1H), 9,21 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 12,3, 1,7 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,59 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,96-3,82 (m, 2H), 3,75 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 3,59 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 3,12-2,98 (m, 2H), 2,75 (tt, *J* = 9,5, 4,0 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,26 (s, 1H), 2,04-1,93 (m, 2H), 1,91 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 1,66-1,54 (m, 5H), 1,55-1,36 (m, 2H).

Ejemplo 290: Síntesis del compuesto 582

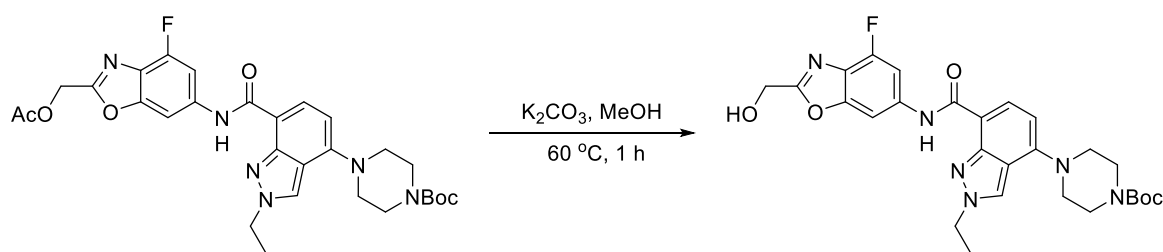
Síntesis del intermedio C474



C474

A una solución de 4-(7-carbamoyl-2-etilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,268 mmol, 1 eqv.) y acetato de (6-bromo-4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)metilo (92,5 mg, 0,322 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (2 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (261,7 mg, 0,804 mmol, 3,0 eqv.), XantPhos (30,9 mg, 0,054 mmol, 0,2 eqv.) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (27,7 mg, 0,027 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 1 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE:EA (2:1) para obtener 4-[7-({2-[(acetil)metil]-4-fluoro-1,3-benzoxazol-6-il} carbamoil)-2-etilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 77%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 581 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntesis del intermedio C475

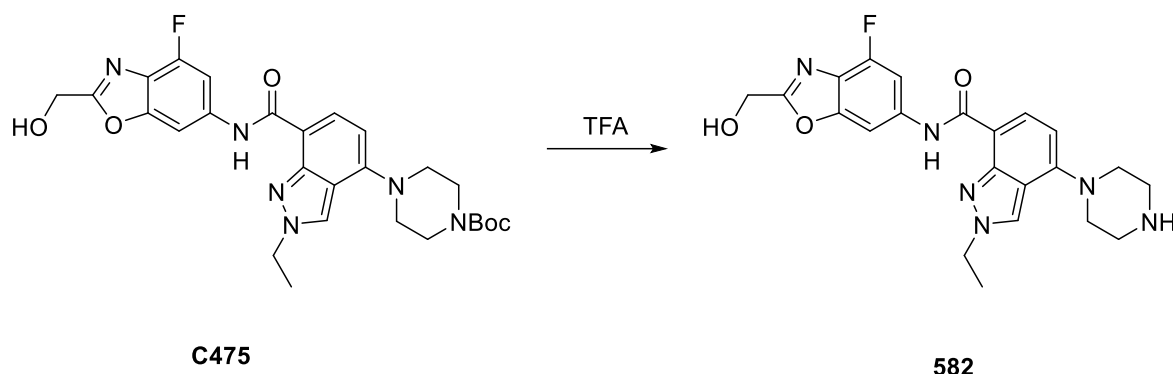


C474

C475

A una solución agitada de 4-[7-({2-[(acetil)metil]-4-fluoro-1,3-benzoxazol-6-il} carbamoil)-2-etilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,207 mmol, 1 eqv.) en MeOH (2 mL) se añadió K_2CO_3 (171 mg, 1,242 mmol, 6,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 60 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 5, Gradiente 3) para obtener 4-(2-etil-7-{[4-fluoro-2-(hidroximetil)-1,3-benzoxazol-6-il] carbamoil}indazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 90%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 539 $[\text{M}+\text{H}]^+$

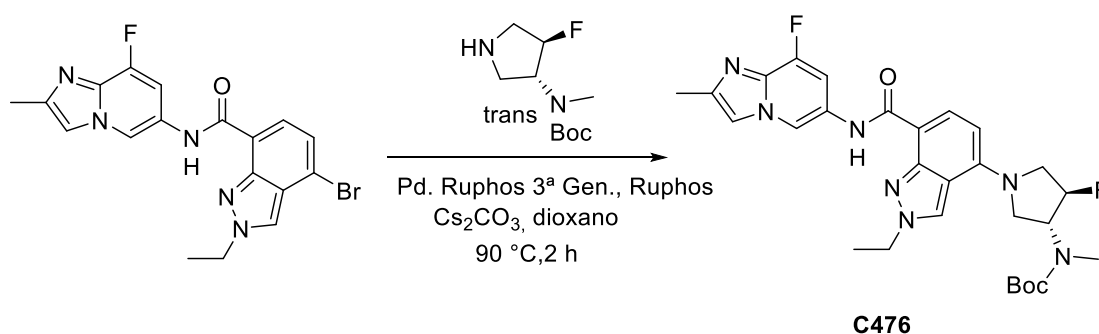
Síntesis del compuesto 582



Una solución de 4-(2-etil-7-{[4-fluoro-2-(hidroximetil)-1,3-benzoxazol-6-il]carbamoyl}indazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,093 mmol, 1 eqv.) y TFA (0,2 mL) en DCM (2 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se basificó a pH 8 con NH_3 (g) en MeOH. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 5) para obtener 2-etil-N-[4-fluoro-2-(hidroximetil)-1,3-benzoxazol-6-il]-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (20 mg, 49%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,53 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 12,0, 1,7$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,71 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,61 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,37-3,32 (m, 4H), 2,92 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 1,63 (t, $J = 7,3$ Hz,

Ejemplo 291: Síntesis del compuesto 584

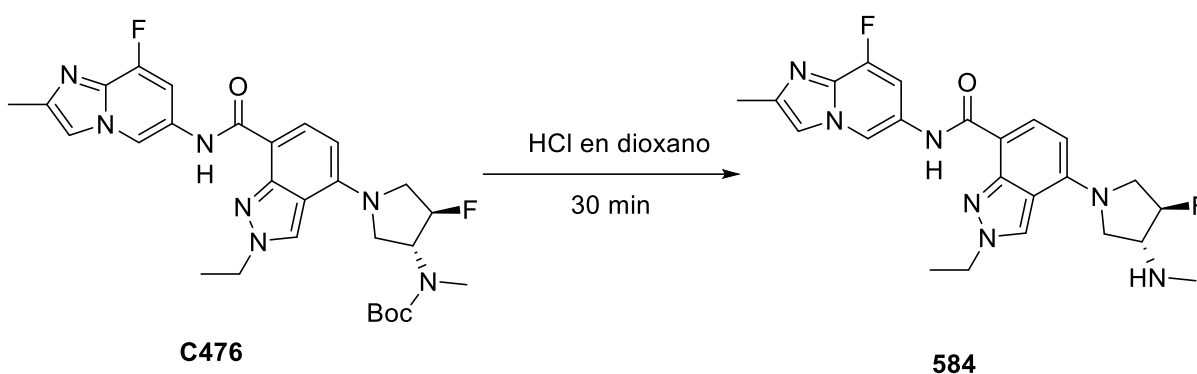
Síntesis del intermedio C476



A una mezcla agitada de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (200 mg, 0,480 mmol, 1 eqv.), N-[(3R,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il]-N-metilcarbamato de trans-terc-butil (126 mg, 0,576 mmol, 1,2 eqv.) y Cs_2CO_3 (313 mg,

0,960 mmol, 2 eqv.) en 1,4-dioxano (2 mL) se añadieron Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (40 mg, 0,048 mmol, 0,1 eqv.) y Ruphos (22 mg, 0,048 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE:EA (1:1) para obtener N-[(3R,4R)-1-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]-4-fluoropirrolidin-3-il]-N-metilcarbamato de trans-terc-butilo (108 mg, 41%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 554 [M+H]⁺

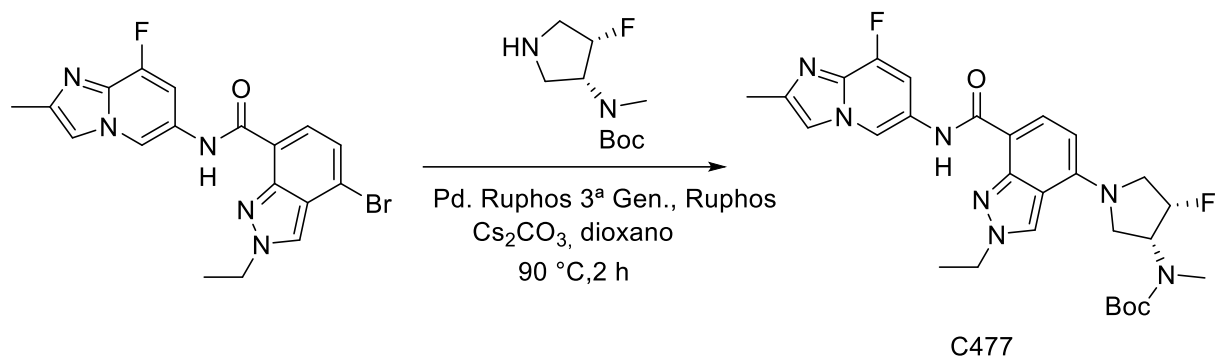
Síntesis del compuesto 584



A una solución agitada de N-[(3R,4R)-1-[2-etil-7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)indazol-4-il]-4-fluoropirrolidin-3-il]-N-metilcarbamato de trans-terc-butilo (100 mg, 0,181 mmol, 1 eqv.) en DCM (2 mL) se añadió 4M de HCl(gas) en 1,4-dioxano (0,2 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 1) para obtener la 2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-[(3R,4R)-3-fluoro-4-(metilamino)pirrolidin-1-il]indazol-7-carboxamida (6,7 mg, 8%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 454 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,06 (s, 1H), 9,20 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,91-7,87 (m, 1H), 7,29 (dd, *J* = 12,4, 1,7 Hz, 1H), 6,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,27 (d, *J* = 50,8 Hz, 1H), 4,58 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,20-3,78 (m, 3H), 3,62 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 2,40-2,32 (m, 6H), 1,62 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

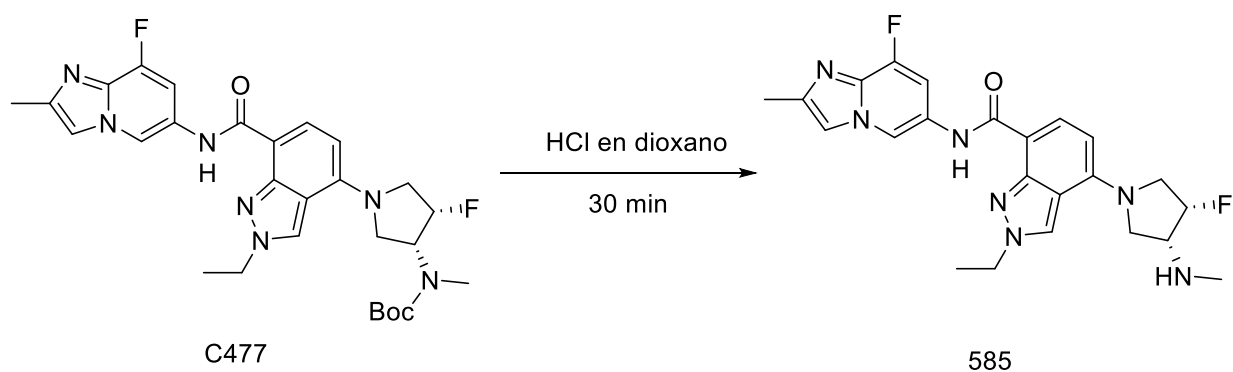
Ejemplo 292: Síntesis del compuesto 585

Síntesis del intermedio C477



A una mezcla agitada de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (200 mg, 0,480 mmol, 1 eqv.), N-[(3R,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il]-N-metilcarbamato de *cis*-terc-butilo (125,85 mg, 0,576 mmol, 1,2 eqv.) y Cs₂CO₃ (313,10 mg, 0,960 mmol, 2 eqv.) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadieron Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (40,19 mg, 0,048 mmol, 0,1 eqv.) y Ruphos (22,42 mg, 0,048 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 90°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE:EA (1:1) para obtener N-[(3R,4S)-1-[2-etil-7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]-4-fluoropirrolidin-3-il]-N-metilcarbamato de *cis*-terc-butilo (110 mg, 41%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 554 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 585

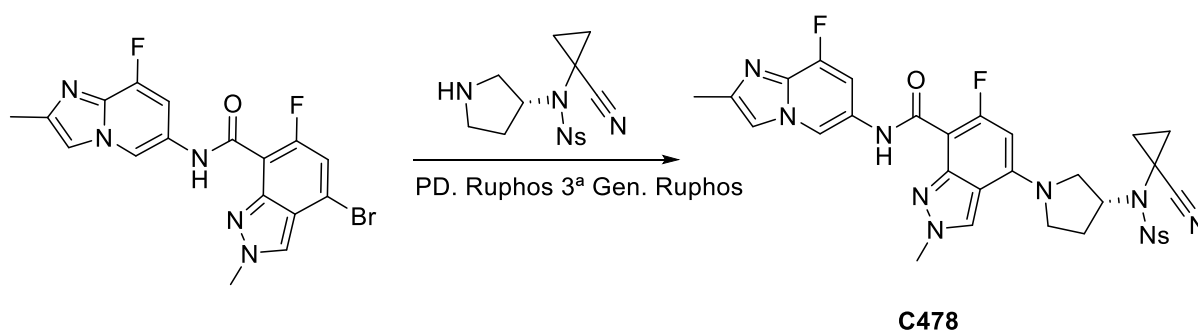


A una solución agitada de N-[(3R,4S)-1-[2-etil-7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)indazol-4-il]-4-fluoropirrolidin-3-il]-N-metilcarbamato de *cis*-terc-butilo (100 mg, 0,181 mmol, 1 eqv.) en DCM (2 mL) se añadió 4M de HCl(gas) en 1,4-dioxano (0,2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se

purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 6, Gradiente 3) para obtener *cis*-2-etil-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4-((3S,4R)-3-fluoro-4-(metilamino)pirrolidin-1-il)-2H-indazol-7-carboxamida bis(2,2,2-trifluoroacetato) (55 mg, 39%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 454 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,27 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 10,02 (s, 1H), 9,44 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,86-8,73 (m, 1H), 8,06-7,95 (m, 2H), 7,57 (dd, $J = 23,2, 13,1$ Hz, 1H), 6,04 (q, $J = 8,7, 6,9$ Hz, 1H), 5,66 (d, $J = 53,9$ Hz, 1H), 4,58 (q, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,28-3,97 (m, 4H), 3,93-3,80 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 1,66 (td, $J = 7,3, 2,3$ Hz, 3H).

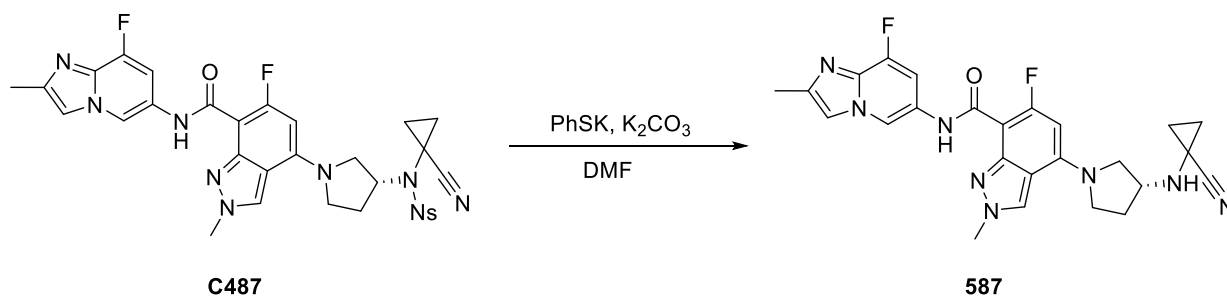
Ejemplo 293: Síntesis del compuesto 587

Síntesis del intermedio C478



A una solución de 4-bromo-6-fluoro-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (150 mg, 0,357 mmol, 1 eqv.) y N-(1-cianociclopropil)-4-nitro-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]bencenosulfonamida (144,0 mg, 0,428 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (3 mL) se añadieron RuPhos (33,3 mg, 0,071 mmol, 0,2 eqv.), CS_2CO_3 (348,9 mg, 1,071 mmol, 3,0 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (29,8 mg, 0,036 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 3 h a 80°C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 5, Gradiente 2) para obtener 4-[(3R)-3-[N-(1-cianociclopropil)-4-nitrobenzenosulfonamido]pirrolidin-1-il]-6-fluoro-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (120 mg, 50%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 676 $[M+H]^+$

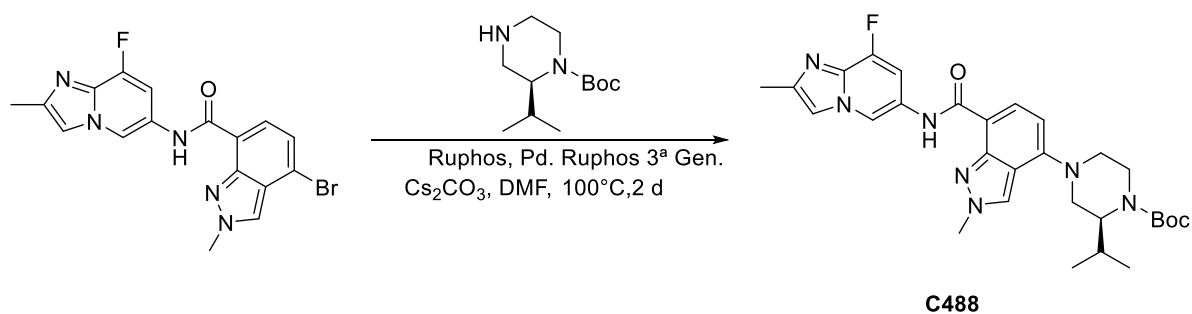
Síntesis del compuesto 587



A una solución agitada de 4-[(3R)-3-[N-(1-cianociclopropil)4-nitrobenzenosulfonamido]pirrolidin-1-il]-6-fluoro-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (70 mg, 0,104 mmol, 1 eqv.) y (fenilsulfanil)potasio (23,0 mg, 0,156 mmol, 1,5 eqv.) en DMF (2 mL) se añadió K₂CO₃ (28,6 mg, 0,208 mmol, 2,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con H₂O (5 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 5) para obtener 4-[(3R)-3-[(1-cianociclopropil)amino]pirrolidina-1-il]-6-fluoro-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (20 mg, 39%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 491 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,02 (s, 1H), 9,19 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 12,6, 1,7 Hz, 1H), 5,76 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,44 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,37-2,31 (m, 3H), 2,28- 2,18 (m, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,26 (s, 2H), 1,08-0,95 (m, 2H).

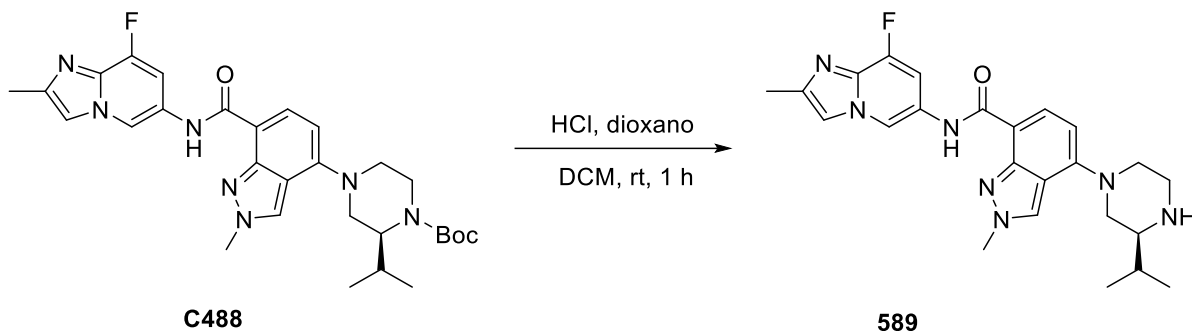
Ejemplo 294: Síntesis del compuesto 589

Síntesis del intermedio C488



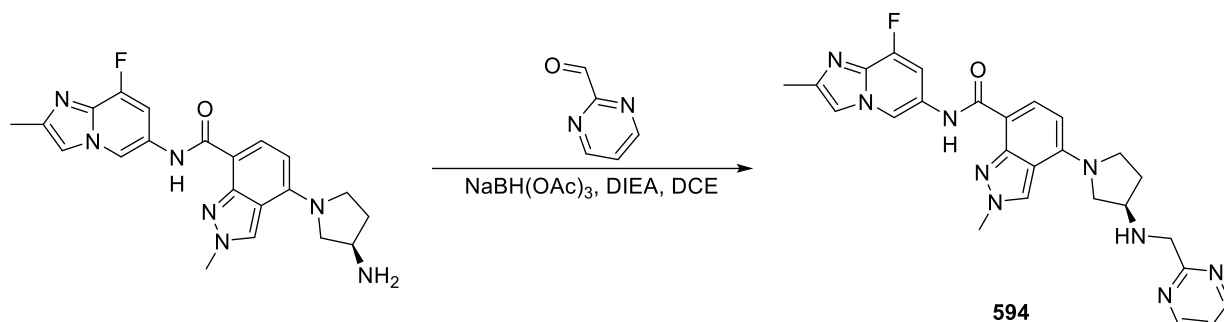
A una solución de 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (80,0 mg, 0,199 mmol, 1,0 eqv.) y (2S)-2-isopropilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (68,1 mg, 0,298 mmol, 1,5 eqv.) en DMF (2 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (129,6 mg, 0,398 mmol, 2,0 eqv.) y Ruphos (18,5 mg, 0,040 mmol, 0,2 eqv.), Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (16,6 mg, 0,020 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 2 días a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (1:2) para obtener el (2S)-4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metilindazol-4-il]-2-isopropilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 82%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 550 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 589



En un vial de 8 mL se añadió (2S)-4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metilindazol-4-il]-2-isopropilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (80,0 mg, 0,146 mmol, 1 eqv.), DCM (1 mL) y HCl (gas) en 1,4-dioxano (0,5 mL, 4M) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 13, Gradiente 1) para obtener N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-[(3S)-3-isopropilpiperazin-1-il]-2-metilindazol-7-carboxamida (8 mg, 12%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 450 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,07 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,31 (s, 3H), 3,80 (dd, *J* = 27,2, 10,4 Hz, 2H), 3,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,94-2,87 (m, 2H), 2,67 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,67 (dt, *J* = 13,1, 6,7 Hz, 1H), 0,98 (dd, *J* = 6,8, 2,0 Hz, 6H).

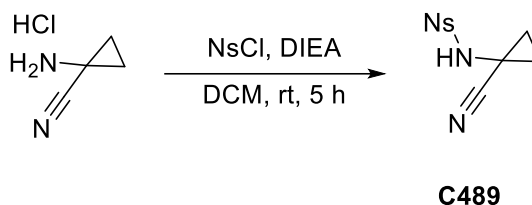
Ejemplo 295: Síntesis del compuesto 594



A una mezcla agitada de clorhidrato de (R)-4-(3-aminopirrolidina-1-il)-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metil-2H-indazol-7-carboxamida (40 mg, 0,090 mmol, 1 eqv.) y DIEA (12 mg, 0,099 mmol, 1,1 eqv.) en DCE (2 mL) se añadieron pirimidina-2-carbaldehído (10 mg, 0,090 mmol, 1 eqv.) y NaBH(OAc)₃ (66 mg, 0,315 mmol, 3,5 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con agua (2 mL) a 0°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 10, Gradiente 1) para obtener N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metil-4-[(3R)-3-[(pirimidin-2-ilmetil)amino]pirrolidin-1-il]indazol-7-carboxamida (6 mg, 13,33%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 500 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,02 (s, 1H), 9,20 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,87-8,76 (m, 3H), 7,97-7,85 (m, 2H), 7,41 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,36-7,25 (m, 1H), 6,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,27 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 3,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,55 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,22-2,12 (m, 1H), 2,03 (s, 1H).

Ejemplo 296: Síntesis del compuesto 596

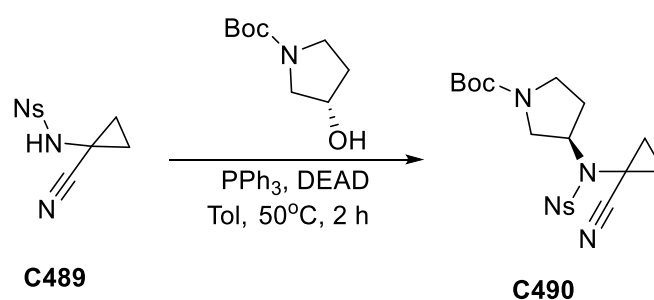
Síntesis del intermedio C489



A una solución agitada de clorhidrato de 1-aminociclopropano-1-carbonitrilo (2,0 g, 16,869 mmol, 1,0 eqv.) y DIEA (4,3 g, 33,738 mmol, 2,0 eqv.) en DCM (30 mL) se añadió cloruro de 4-nitrobenceno-1-sulfonilo (3,4 g, 15,182 mmol, 0,9 eqv.) a temperatura ambiente.

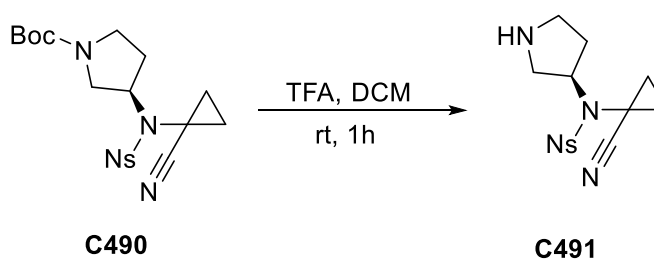
La mezcla resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua desionizada (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (5:1) para obtener la N-(1-cianociclopropil)-4-nitrobenzenosulfonamida (2,5 g, 50%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 268 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C490



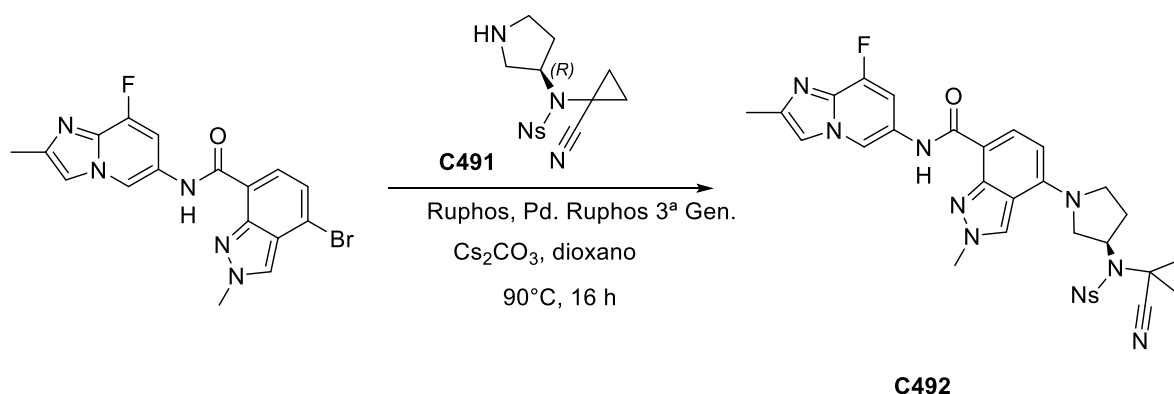
A una solución agitada de N-(1-cianociclopropil)-4-nitrobenzenosulfonamida (1,5 g, 5,613 mmol, 1,0 eqv.) y (3S)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,4 g, 7,297 mmol, 1,3 eqv.) en THF (30 mL) se añadió DEAD (1,7 g, 10,103 mmol, 1,8 eqv.) gota a gota a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (50mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (1:1) para obtener el (3R)-3-[N-(1-cianociclopropil)4-nitrobenzenosulfonamido]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 38%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 437 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C491



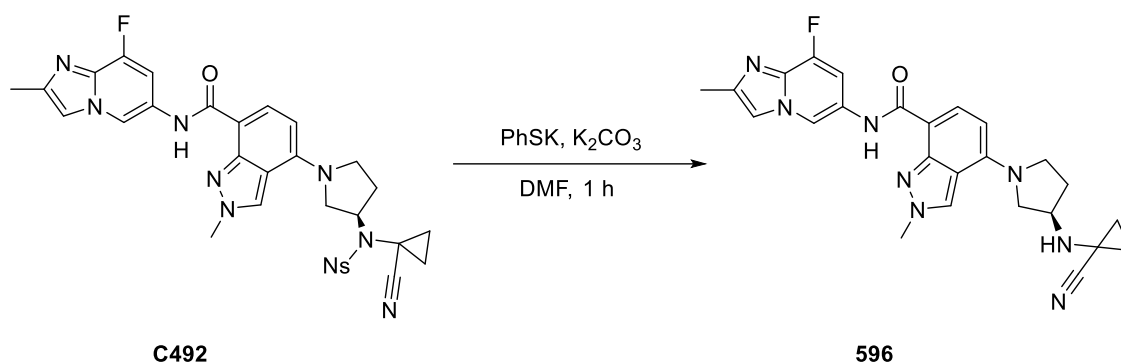
A una solución agitada de (3R)-3-[N-(1-cianociclopropil)4-nitrobenzenosulfonamido] pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 2,291 mmol, 1,0 eqv.) en DCM (10 mL) se añadió TFA (5 mL) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. La mezcla se basificó a pH 8 con NaHCO₃ saturado (ac.). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Se obtuvo la N-(1-cianociclopropil)-4-nitro-N-[(3R)-pirrolidina-3-il]bencenosulfonamida (0,7 g, 84%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 337 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C492



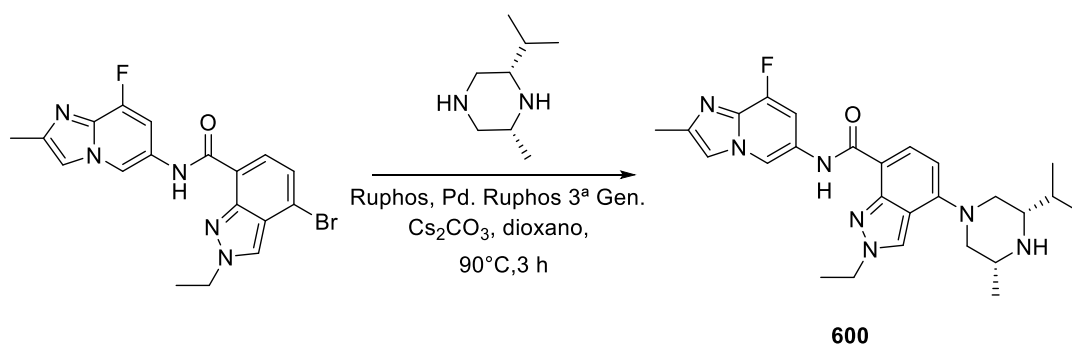
A una solución de 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (100,0 mg, 0,249 mmol, 1,0 eqv.) y N-(1-cianociclopropil)-4-nitro-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]bencenosulfonamida (125,4 mg, 0,373 mmol, 1,5 eqv.) en DMF (4 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (162,01 mg, 0,498 mmol, 2,0 eqv.) y Ruphos (23,2 mg, 0,050 mmol, 0,2 eqv.), Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (20,8 mg, 0,025 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 16 h a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (1:3) para obtener 4-[(3R)-3-[N-(1-cianociclopropil)4-nitrobenzenosulfonamido]pirrolidin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (75 mg, 41%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 658 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 596



A una solución agitada de 4-[(3R)-3-[N-(1-cianociclopropil)4-nitrobencenosulfonamido]pirrolidin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (60,0 mg, 0,091 mmol, 1,0 eqv.) y K_2CO_3 (25,2 mg, 0,182 mmol, 2,0 eqv.) en DMF (2 mL) se añadió PhSK (20,3 mg, 0,137 mmol, 1,5 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 3 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 13, Gradiente 1) para obtener 4-[(3R)-3-[(1-cianociclopropil)amino]pirrolidina-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (35 mg, 81%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 473 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,01 (s, 1H), 9,20 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 6,02 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,28 (s, 3H), 3,84-3,82 (m, 1H), 3,76-3,70 (m, 4H), 3,48 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,24-2,23 (m, 1H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,33-1,16 (m, 2H), 1,04 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 0,98 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H).

Ejemplo 297: Síntesis del compuesto 600

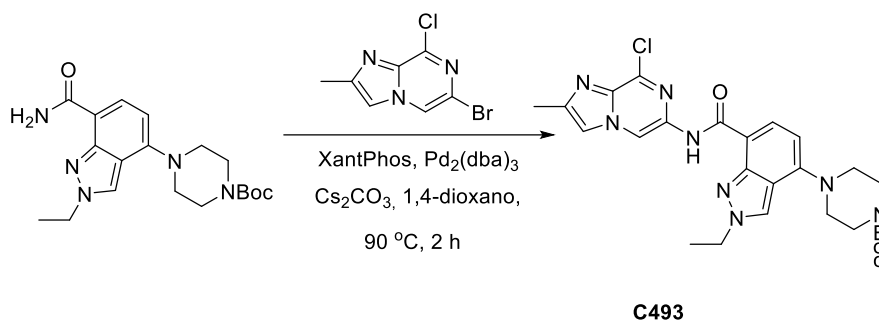


Una solución de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (120 mg, 0,288 mmol, 1 eqv.) en 1,4-dioxano (1.5 mL) se añadió (2S,6R)-2-

isopropil-6-metilpiperazina (61,51 mg, 0,432 mmol, 1,5 eqv.), Cs₂CO₃ (234,82 mg, 0,720 mmol, 2,5 eqv.), RuPhos (26,91 mg, 0,058 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (24,11 mg, 0,029 mmol, 0,1 eqv.) bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 2 h a 90°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (90%) para obtener el producto bruto. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, gradiente 16) para obtener la 2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a] piridin-6-il}-4-[(3S,5R)-3-isopropil-5-metilpiperazin-1-il] indazol-7-carboxamida (40 mg, 29%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 478 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,11 (s, 1H), 9,21 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 12,3, 1,7 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,61 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,80 (dd, *J* = 20,3, 10,2 Hz, 2H), 2,95-2,94 (m, 1H), 2,67-2,55 (m, 2H), 2,50-2,49 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,05 (s, 1H), 1,62 (t, *J* = 7,3 Hz, 4H), 1,10 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,99 (dd, *J* = 6,8, 1,5 Hz, 6H).

Ejemplo 298: Síntesis del compuesto 604

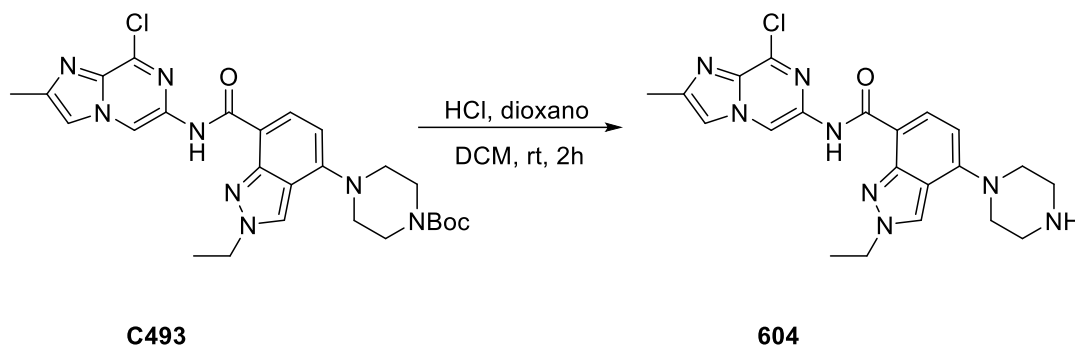
Síntesis del intermedio C493



A una solución agitada de 4-(7-carbamoyl-2-etilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,321 mmol, 1 eqv.) y 6-bromo-8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]pirazina (95 mg, 0,385 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (2,4 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (314,1 mg, 0,963 mmol, 3 eqv.) y XantPhos (37,2 mg, 0,064 mmol, 0,2 eqv.) y Pd₂(dba)₃ (29,4 mg, 0,032 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (3 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 5 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EA para obtener

4-[7-({8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il} carbamoil)-2-etilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 87%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 539 $[M+H]^+$

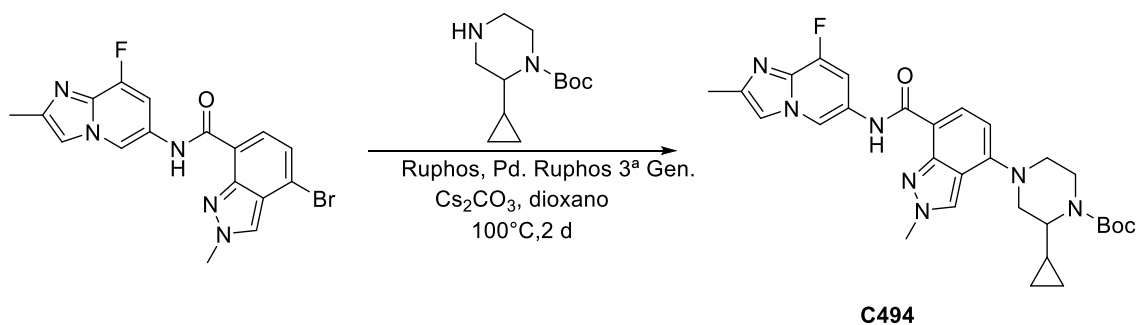
Síntesis del compuesto 604



A una mezcla agitada de 4-[7-({8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il} carbamoil)-2-etilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,186 mmol, 1 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió HCl(gas) en 1,4-dioxano (0,3 mL) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 2) para obtener N-{8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-etil-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (24 mg, 29%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 439 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,45 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,57 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,38 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 2,92 (dd, $J = 6,0, 3,5$ Hz, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,64 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 299: Síntesis de los compuestos 605, 606 y 607

Síntesis del intermedio C494



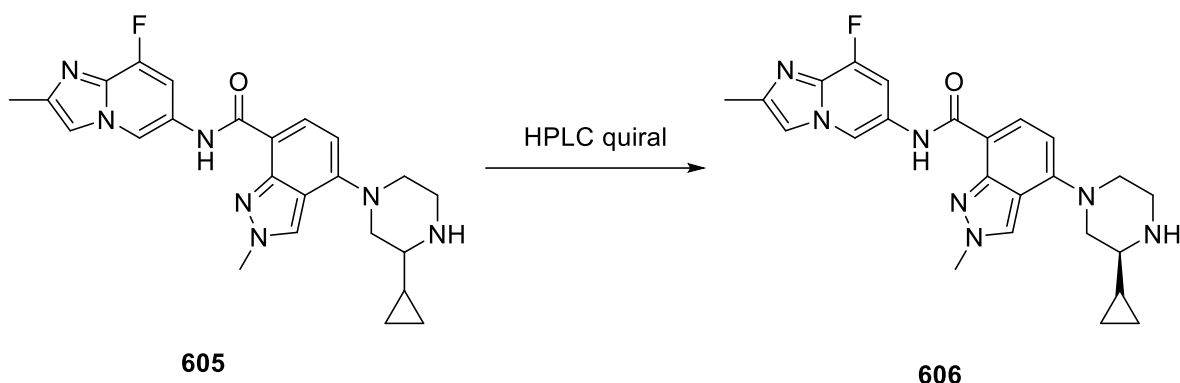
A una solución de 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (110,0 mg, 0,273 mmol, 1,0 eqv.) y 2-ciclopropilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (92,8 mg, 0,410 mmol, 1,5 eqv.) en DMF (3 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (178,2 mg, 0,546 mmol, 2,0 eqv.) y Ruphos (25,5 mg, 0,055 mmol, 0,2 eqv.), Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (22,8 mg, 0,027 mmol, 0,1 eqv.). Luego de agitar durante 2 días a 100°C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:2) para obtener el 2-ciclopropil-4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoyl)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 85%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 548 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 605



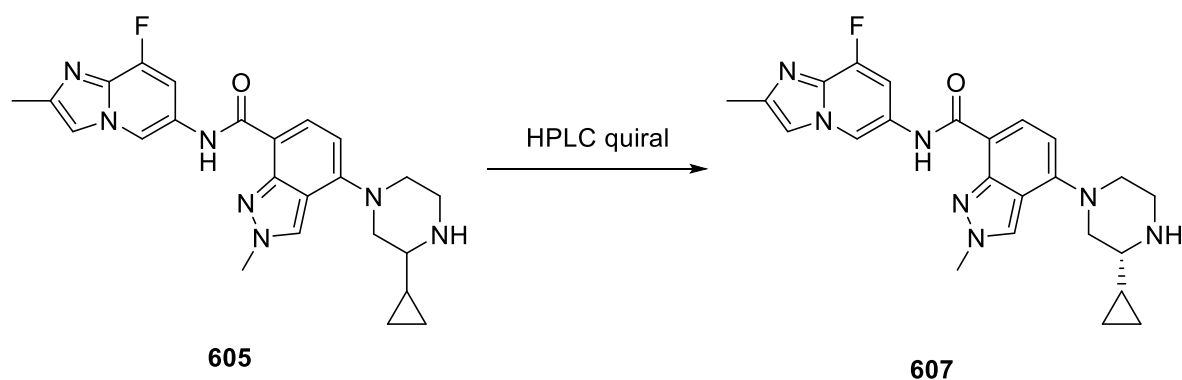
En un matraz de fondo redondo de 8 mL se añadió 2-ciclopropil-4-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoyl)-2-metilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (140,0 mg, 0,256 mmol, 1,0 eqv.), DCM (2 mL) y HCl (gas) en 1,4-dioxano (1 mL, 4M) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 13, Gradiente 1) para obtener 4-(3-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (18 mg, 16%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 448 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,07 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,31 (s, 3H), 3,78 (t, *J* = 10,1 Hz, 2H), 3,17 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,02 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,94 (t, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,81 (dt, *J* = 22,0, 11,0 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,08 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 0,84-0,76 (m, 1H), 0,43 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 0,36 (s, 1H), 0,33-0,26 (m, 1H).

Síntesis del compuesto 606



Se purificaron 18 mg de 4-(3-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida mediante HPLC quiral preparativa (Condición 11, Gradiente 1) para obtener 4-[(3S)-3-ciclopropilpiperazina-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (4,6 mg, 26%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 448 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,07 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,31 (s, 3H), 3,78 (t, $J = 10,1$ Hz, 2H), 3,17 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 3,02 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,94 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,81 (dt, $J = 22,0, 11,0$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,08 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 0,84-0,76 (m, 1H), 0,43 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 0,36-0,35 (m, 1H), 0,33-0,26 (m, 1H).

Síntesis del compuesto 607

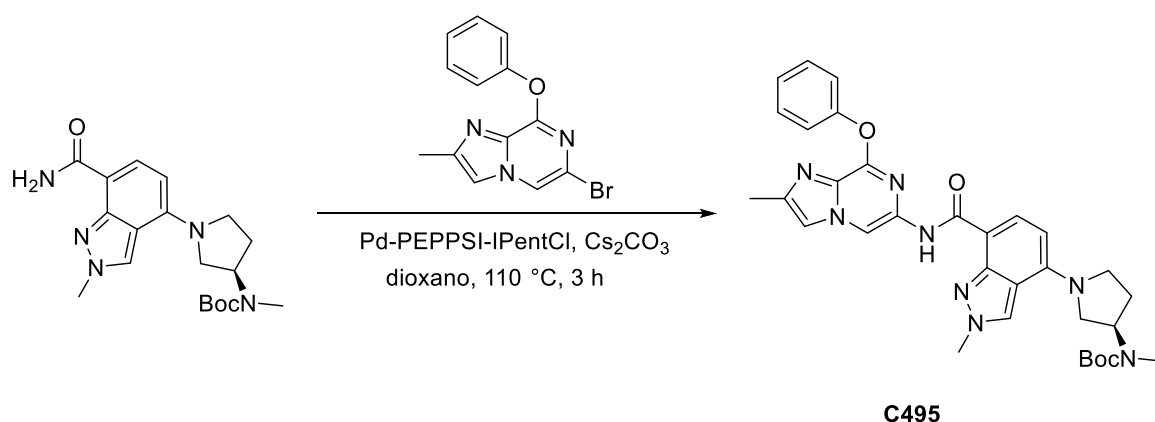


Se purificaron 18 mg de 4-(3-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida mediante HPLC quiral preparativa (Condición 11, Gradiente 1) para obtener 4-[(3R)-3-ciclopropilpiperazina-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (6 mg, 33%) como un sólido.

LCMS (ES, m/z): 448 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,07 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,31 (s, 3H), 3,78 (t, $J = 10,1$ Hz, 2H), 3,17 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 3,02 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,94 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,81 (dt, $J = 22,0, 11,0$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,08 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 0,84-0,76 (m, 1H), 0,43 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 0,36-0,35 (m, 1H), 0,33-0,26 (m, 1H).

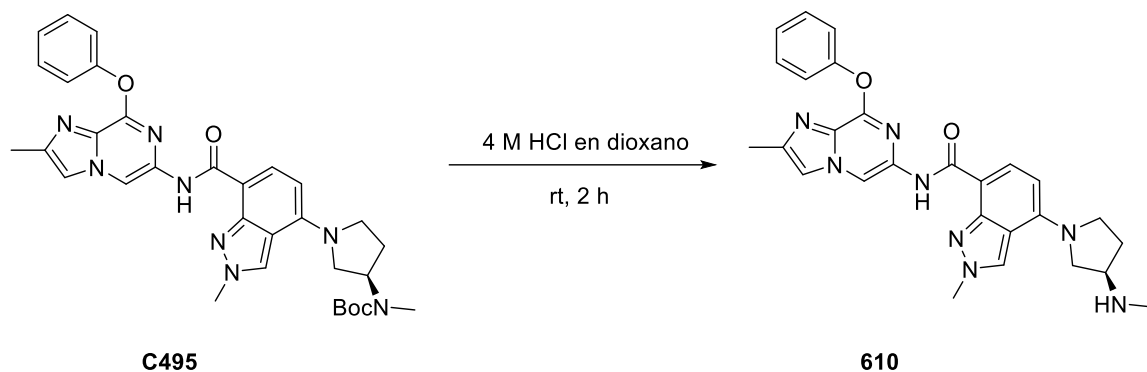
Ejemplo 300: Síntesis del compuesto 610

Síntesis del intermedio C495



Una solución de N-[(3R)-1-(7-carbamoyl-2-metilindazol-4-il)pirrolidin-3-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo (100 mg, 0,268 mmol, 1 eqv.), 6-bromo-2-metil-8-fenoxiimidazo[1,2-a]pirazina (122 mg, 0,402 mmol, 1,5 eqv.), Cs_2CO_3 (261 mg, 0,804 mmol, 3 eqv.) y Pd PEPPSI IPentCl (23 mg, 0,027 mmol, 0,1 eqv.) en 1,4-dioxano se agitó durante 3 h a 110°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (0:1) para obtener N-metil-N-[(3R)-1-[2-metil-7-(2-metil-8-fenoxiimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}carbamoyl)indazol-4-il]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (96 mg, 60%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 597 $[M+H]^+$

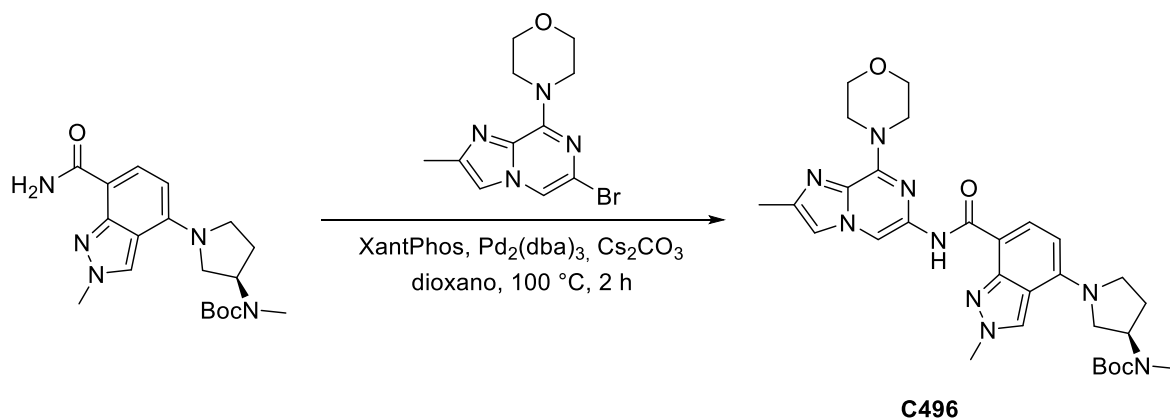
Síntesis del compuesto 610



Se agitó una solución de N-[(3R)-1-[2-metil-7-(2-metil-8-fenoxiimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)carbamoil]indazol-4-il]pirrolidin-3-il] carbamato de terc-butilo (96 mg, 0,161 mmol, 1 eqv.) en HCl(gas) en 1,4-dioxano (2 mL) durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, gradiente 9) para obtener 2-metil-N-{2-metil-8-fenoxiimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]indazol-7-carboxamida (10 mg, 13%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 497 $[M+H]^+$. **¹H NMR** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,12 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,36 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,70 (s, 1H), 3,62 (s, 1H), 3,26 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,14 (dd, $J = 12,4, 6,2$ Hz, 1H), 1,95 - 1,87 (m, 1H).

Ejemplo 301: Síntesis del compuesto 612

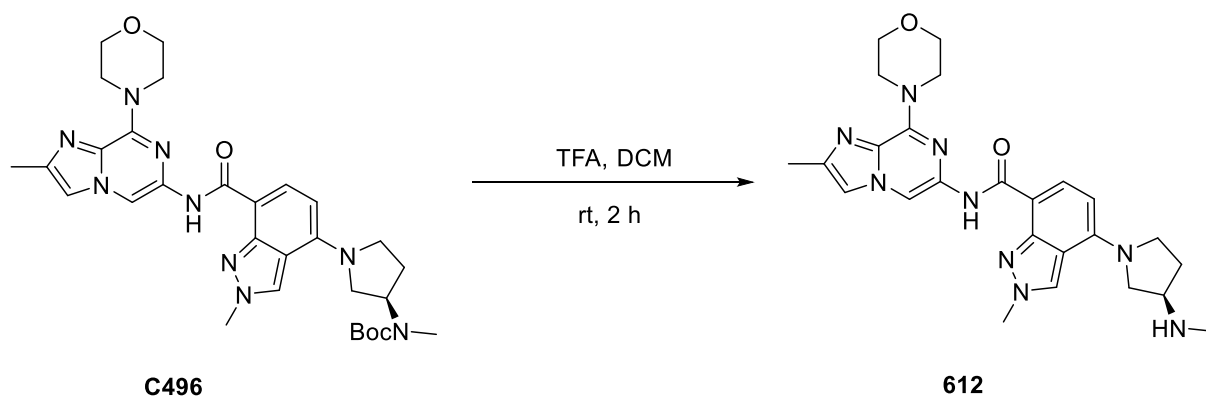
Síntesis del intermedio C496



A una solución agitada de N-[(3R)-1-(7-carbamoil-2-metilindazol-4-il)pirrolidin-3-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo (100 mg, 0,268 mmol, 1 eqv.), 4-{6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il}morfolina (90 mg, 0,322 mmol, 1,2 eqv.) y Cs_2CO_3 (175 mg, 0,536 mmol, 2,0

eqv.) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadieron XantPhos (31 mg, 0,0536 mmol, 0,2 eqv.) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25 mg, 0,027 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 90 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (1:1) para obtener N-metil-N-[(3R)-1-(2-metil-7-{[2-metil-8-(morfolino-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]carbamoil}indazol-4-il)pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (96 mg, 61%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 590 $[\text{M}+\text{H}]^+$

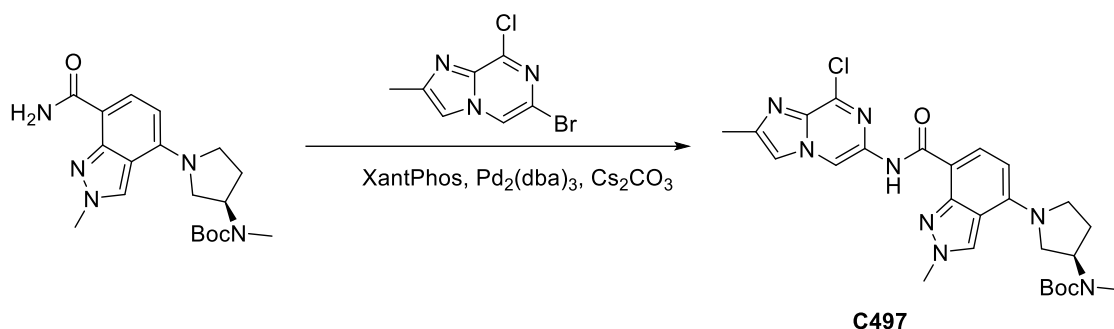
Síntesis del compuesto 612



Una solución de N-metil-N-[(3R)-1-(2-metil-7-{[2-metil-8-(morfolino-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]carbamoil}indazol-4-il)pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,170 mmol, 1 eqv.) y TFA (0,25 mL) en DCM (0,75 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, gradiente 9) para obtener 2-metil-N-[2-metil-8-(morfolino-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]indazol-7-carboxamida (30 mg, 36%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 490 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,08 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,00 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J = 6,0$ Hz, 7H), 3,78 (t, $J = 4,8$ Hz, 6H), 3,74 (s, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,42 (dd, $J = 10,3, 4,1$ Hz, 1H), 2,33 (d, $J = 9,0$ Hz, 6H), 2,15 (dq, $J = 13,2, 7,2$ Hz, 1H), 2,08 (s, 1H), 1,92 (dt, $J = 11,5, 6,0$ Hz, 1H)

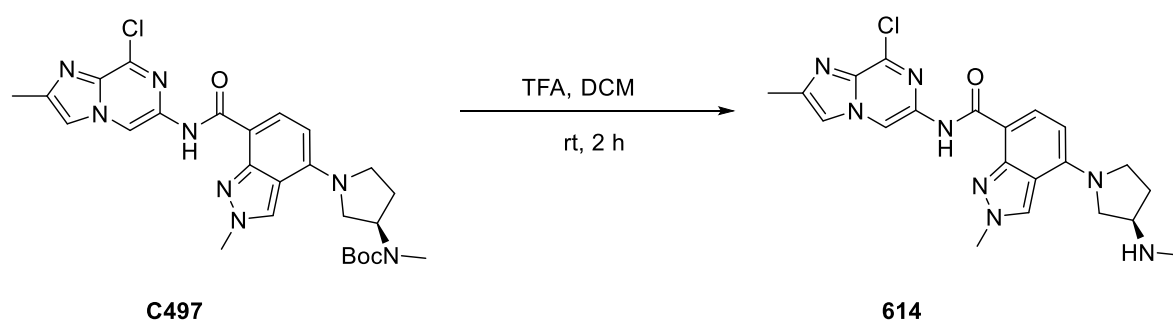
Ejemplo 302: Síntesis del compuesto 614

Síntesis del intermedio C497



A una solución agitada de N-[(3R)-1-(7-carbamoyl-2-metilindazol-4-il)pirrolidin-3-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo (65 mg, 0,174 mmol, 1 eqv.), Cs₂CO₃ (170 mg, 0,522 mmol, 3 eqv.) y 6-bromo-8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]pirazina (64 mg, 0,261 mmol, 1,5 eqv.) en 1,4-dioxano (3,0 mL) se añadieron XantPhos (20 mg, 0,035 mmol, 0,2 eqv.) y Pd₂(dba)₃ (15 mg, 0,017 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (0:1) para obtener N-[(3R)-1-[7-({8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il} carbamoyl)-2-metilindazol-4-il]pirrolidin-3-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo (66 mg, 70%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 539 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 614

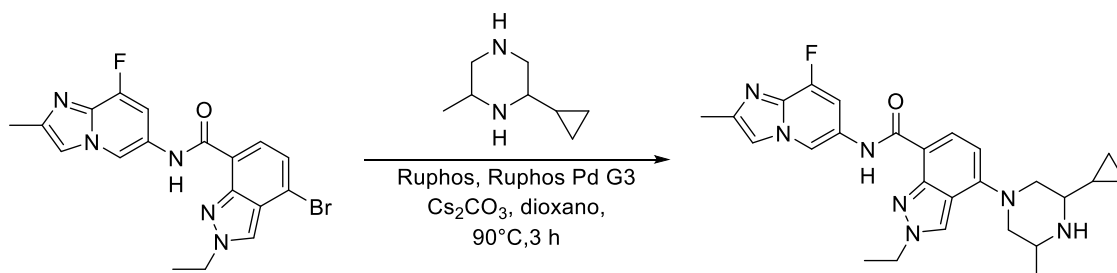


Una solución de N-[(3R)-1-[7-({8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il} carbamoyl)-2-metilindazol-4-il]pirrolidin-3-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo (66 mg, 0,122 mmol, 1 eqv.) y TFA (0,25 mL) en DCM (0,75mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 3) para obtener N-{8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]indazol-7-carboxamida (10 mg, 19%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 439 [M+H]⁺. ¹H NMR (400

MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,25 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,26 (s, 3H), 3,66 (s, 1H), 3,36-.32 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (dt, *J* = 12,9, 6,5 Hz, -1H), 1,97-1,89 (m, 1H).

Ejemplo 303: Síntesis del compuesto 615, 616 y 617

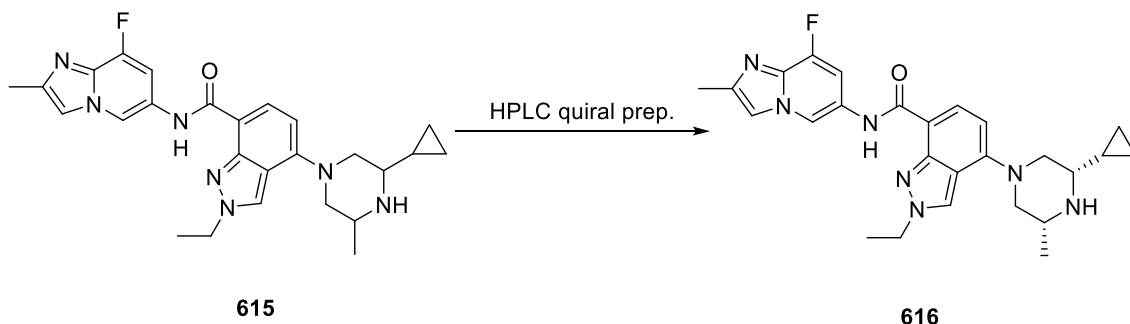
Síntesis del compuesto 615



615

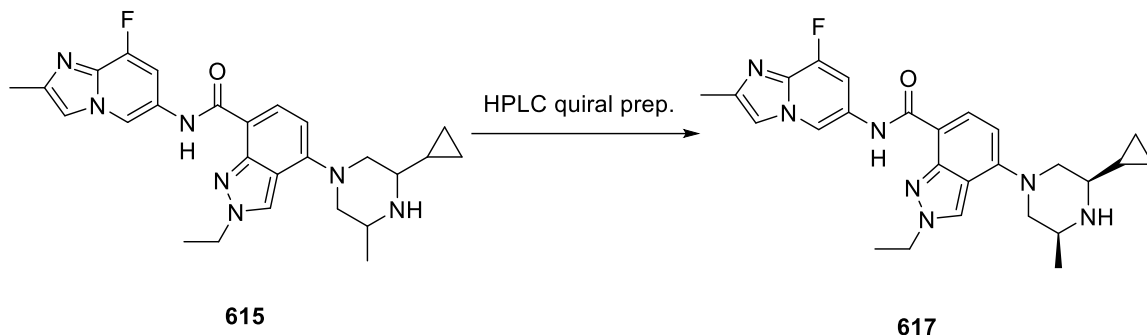
A una mezcla agitada de 4-bromo-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (150 mg, 0,360 mmol, 1 eqv.) y 2-ciclopropil-6-metilpiperazina (65,7 mg, 0,468 mmol, 1,3 eqv.) en dioxano (3 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (352,2 mg, 1,080 mmol, 3 eqv.) y Ruphos (33,6 mg, 0,072 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (30,1 mg, 0,036 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ /MeOH (10:1) para obtener 4-(3-ciclopropil-5-metilpiperazin-1-il)-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (80 mg, 47%) como un sólido. LCMS (ES, *m/z*): 476 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 616



Se purificaron 80 mg de 4-(3-ciclopropil-5-metilpiperazin-1-il)-2-etil-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2H-indazol-7-carboxamida mediante HPLC quiral preparativa (Condición 12, Gradiente 1) para obtener 4-((3S,5R)-3-ciclopropil-5-metilpiperazin-1-il)-2-etil-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2H-indazol-7-carboxamida (8,9 mg, 11,12%) como un sólido amarillo. **LCMS** (ES, m/z): 476 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,11 (s, 1H), 9,21 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 12,3, 1,7$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,61 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,84-3,76 (m, 2H), 2,92 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 2,72 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 2,50-2,49 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,62 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,09 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 0,77 (qt, $J = 8,1, 4,8$ Hz, 1H), 0,48-0,27 (m, 4H).

Síntesis del compuesto 617

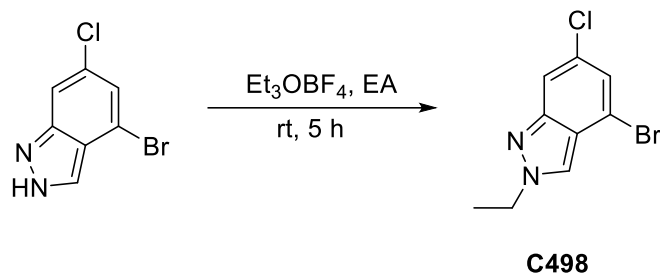


Se purificaron 80 mg de 4-(3-ciclopropil-5-metilpiperazin-1-il)-2-etil-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2H-indazol-7-carboxamida mediante HPLC quiral preparativa (Condición 12, Gradiente 1) para obtener 4-((3R,5S)-3-ciclopropil-5-metilpiperazin-1-il)-2-etil-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2H-indazol-7-carboxamida (16,5 mg, 21%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 476 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,11 (s, 1H), 9,21 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 12,3, 1,7$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,61 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,84-3,76 (m, 2H), 2,92 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 2,72 (d, $J = 10,9$ Hz,

1H), 2,50-2,49 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,62 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,09 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 0,77 (qt, $J = 8,1, 4,8$ Hz, 1H), 0,48-0,27 (m, 4H).

Ejemplo 304: Síntesis del compuesto 619

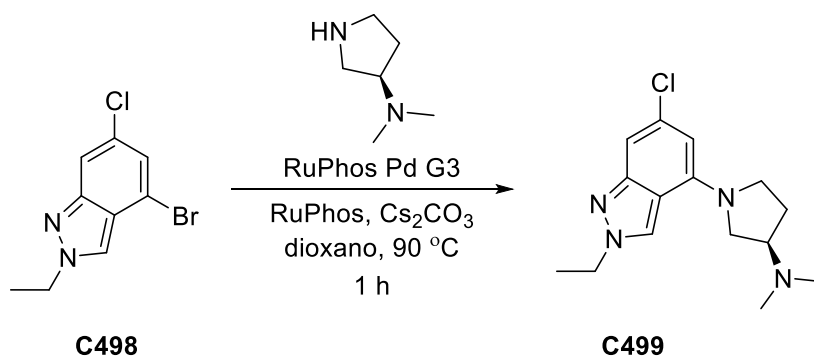
Síntesis del intermedio C498



A una solución de 4-bromo-6-cloro-2H-indazol (2,0 g, 8,651 mmol, 1 eqv.) en EA (30 mL) se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (1,98 g, 10,389 mmol, 1,2 eqv.) en porciones a 0 grados C. La mezcla resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 20 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 4-bromo-6-cloro-2-etil-2H-indazol (1,8 g, 80%) como un sólido.

LCMS (ES, m/z): 259 $[M+H]^+$

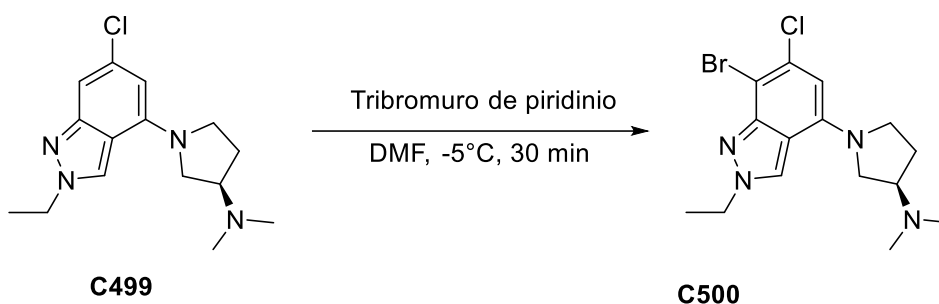
Síntesis del intermedio C499



A una solución de 4-bromo-6-cloro-2-etilindazol (600 mg, 2,312 mmol, 1,0 eqv.) y (3R)-N,N-dimetilpirrolidina-3-amina (316 mg, 2,774 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (6,0 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (1,5 g, 4,624 mmol, 2,0 eqv.), Paladaciclo de RuPhos 3^a Gen. (193 mg, 0,231 mmol, 0,1 eqv.) y RuPhos (107 mg, 0,231 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente. Luego de agitar durante 1 h a 90°C bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se

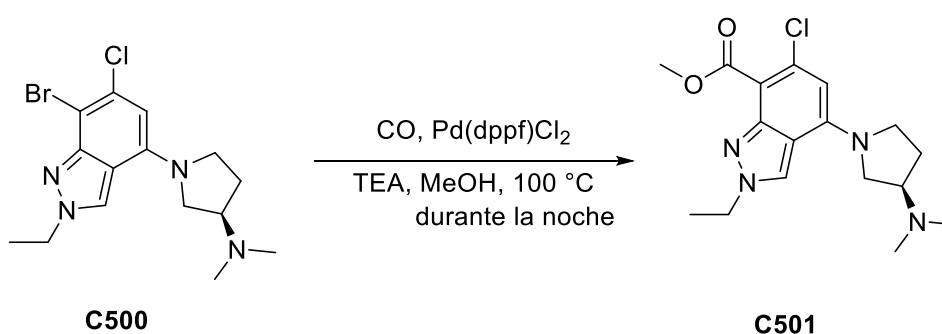
concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ / MeOH (20:1) para obtener (3R)-1-(6-cloro-2-etilindazol-4-il)-N,N-dimetilpirrolidina-3-amina (600 mg, 89%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 293 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C500



A una solución agitada de (3R)-1-(6-cloro-2-etilindazol-4-il)-N,N-dimetilpirrolidina-3-amina (600 mg, 2,049 mmol, 1,0 eqv.) en DMF (12 mL) se añadió tribromuro de piridinio (590 mg, 1,844 mmol, 0,9 eqv.) en porciones a -10 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a -10 °C. La reacción se neutralizó con agua (2 mL) a 0 °C. La mezcla se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 1) para obtener (3R)-1-(7-bromo-6-cloro-2-etilindazol-4-il)-N,N-dimetilpirrolidina-3-amina (350 mg, 46%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 371 [M+H]⁺

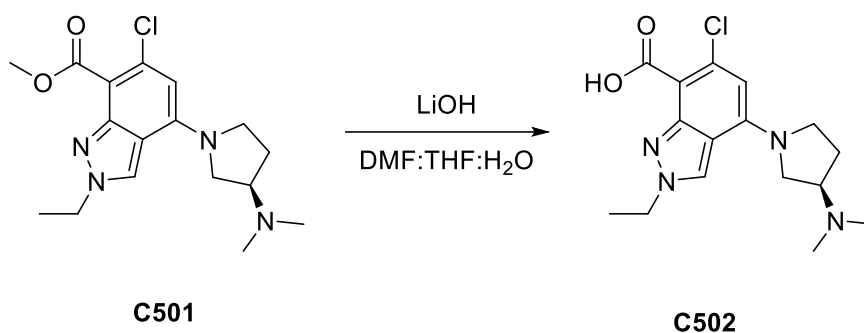
Síntesis del intermedio C501



A una solución de (3R)-1-(7-bromo-6-cloro-2-etilindazol-4-il)-N,N-dimetilpirrolidina-3-amina (350 mg, 0,942 mmol, 1,0 eqv.) en MeOH (4 mL) se añadieron Pd(dppf)Cl₂ (68 mg, 0,094 mmol, 0,1 eqv.) y TEA (476 mg, 4,710 mmol, 5,0 eqv.) en un tanque a presión. La mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 min y luego se presurizó a 20 atm con monóxido de carbono a 100°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se neutralizó a temperatura

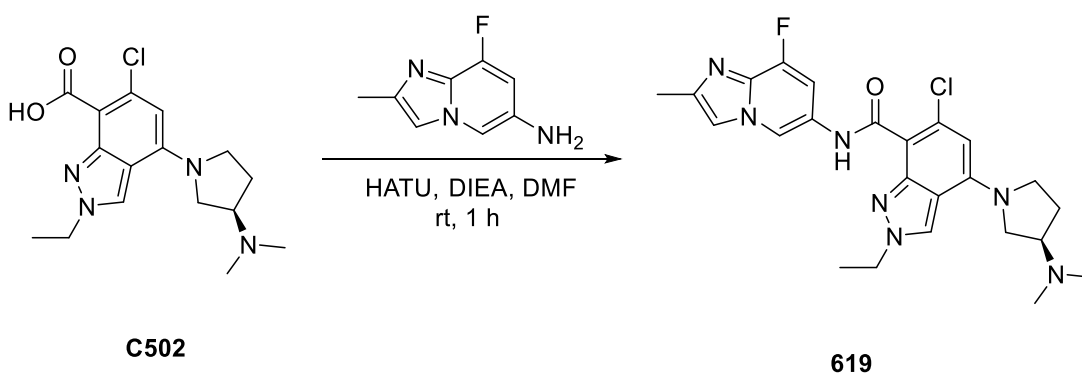
ambiente y se filtró para eliminar los sólidos insolubles. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 1) para obtener 6-cloro-4-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-etilindazol-7-carboxilato de metilo (310 mg, 94%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 351 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C502



Una mezcla de 6-cloro-4-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-etilindazol-7-carboxilato de metilo (310 mg, 0,884 mmol, 1,0 eqv.) y LiOH (211 mg, 8,840 mmol, 10,0 eqv.) en THF (1 mL), MeOH (1 mL) y H₂O (1 mL) se agitó durante 2 h a 50°C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash inversa (Condición 5, Gradiente 2) para obtener el ácido 6-cloro-4-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-etilindazol-7-carboxílico (150 mg, 50%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 337 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 619

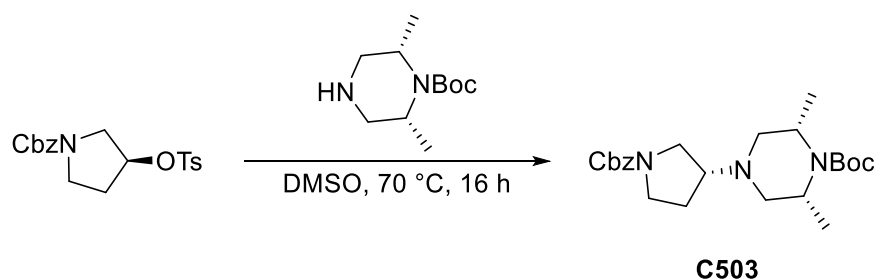


A una solución de ácido 6-cloro-4-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-etilindazol-7-carboxílico (150 mg, 0,445 mmol, 1,0 eqv.) y DIEA (201 mg, 1,558 mmol, 3,5 eqv.) en DMF (4 mL) se añadieron HATU (338 mg, 0,890 mmol, 2,0 eqv.) y 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (110 mg, 0,667 mmol, 1,5 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla

resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se neutralizó con agua (10 mL). Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se purificaron por cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 1) para obtener 6-cloro-4-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}indazol-7-carboxamida (62 mg, 29%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 484 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,75 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,45 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,82-3,68 (m, 2H), 3,61 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,41 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 2,87 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,26 (s, 6H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,52 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

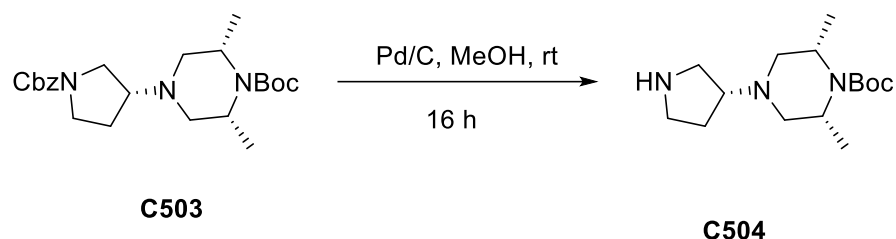
Ejemplo 305: Síntesis del compuesto 621

Síntesis del intermedio C503



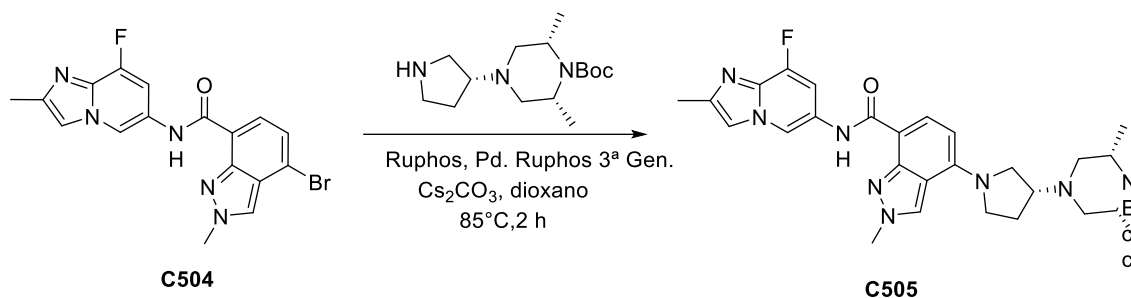
Una solución de (3S)-3-[(4-metilbencenosulfonil)oxi]pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (2 g, 5,328 mmol, 1,0 eqv.) en DMSO (5 mL) se trató con (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (3,42 g, 15,67 mmol, 3,0 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 70 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (1:2) para obtener el (2R,6S)-4-[(3R)-1-[(benzoxi)carbonyl]pirrolidin-3-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (710 mg, 52%) como un aceite. **LCMS** (ES, m/z): 418 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C504



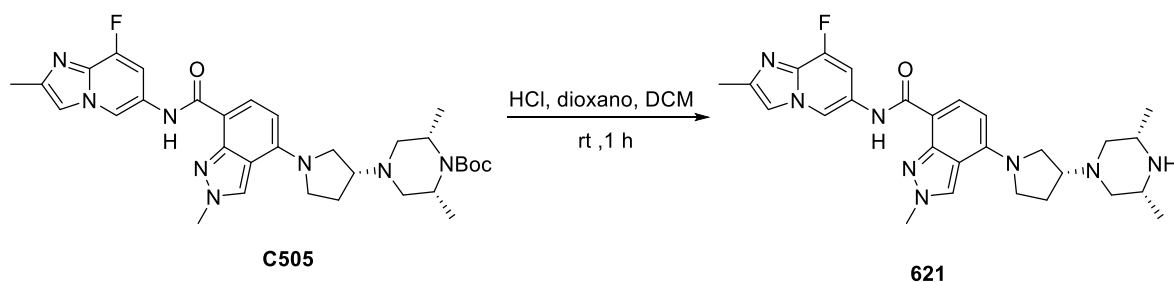
Una solución de (2R,6S)-4-[(3R)-1-[(benzoxi)carbonil]pirrolidin-3-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (710 mg, 0,431 mmol, 1 eqv.) en MeOH (10 mL) se trató con Pd/C (71 mg) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de H₂. La mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con MeOH (20 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[(3R)-pirrolidina-3-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (322 mg, 83%) como un aceite. **LCMS** (ES, m/z): 284 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C505



A una solución agitada de 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (300 mg, 0,746 mmol, 1,0 eqv.) y (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[(3R)-pirrolidina-3-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (253,6 mg, 0,895 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (5 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (729,0 mg, 2,238 mmol, 3,0 eqv.), Ruphos (69,6 mg, 0,149 mmol, 0,2 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (62,3 mg, 0,075 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 85°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (10:1) para obtener (2R,6S)-4-[(3R)-1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metilindazol-4-il]pirrolidin-3-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (238 mg, 53%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 605 [M+H]⁺

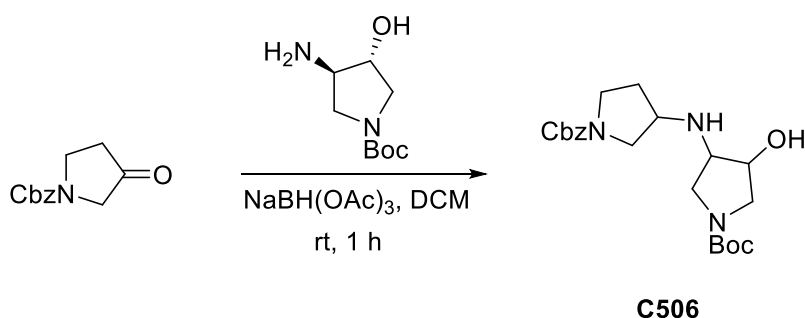
Síntesis del compuesto 621



Una solución de (2R,6S)-4-[(3R)-1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]pirrolidin-3-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 0,182 mmol, 1 eqv.) en DCM (1 mL) se trató con HCl (gas) en 1,4-dioxano (0,2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, gradiente 11) para obtener 4-[(3R)-3-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]pirrolidin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (34 mg, 37%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 505 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,02 (s, 1H), 9,19 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 12,5, 1,7 Hz, 1H), 6,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,86 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,74 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,46 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,94 (p, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,89-2,70 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,27 (dd, *J* = 12,2, 6,2 Hz, 1H), 1,88 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 1,60 (q, *J* = 10,2 Hz, 2H), 0,96 (t, *J* = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 306: Síntesis del compuesto 622

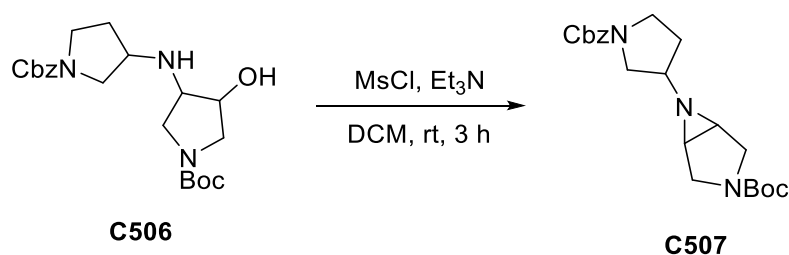
Síntesis del intermedio C506



A una mezcla agitada de 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de bencilo (550 mg, 2,509 mmol, 1,0 eqv.) y (3R,4R)-3-amino-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (608,8 mg, 3,011 mmol, 1,2 eqv.) en DCE (5,5 mL) se añadió NaBH(AcO)₃ (797,5 mg, 3,763 mmol,

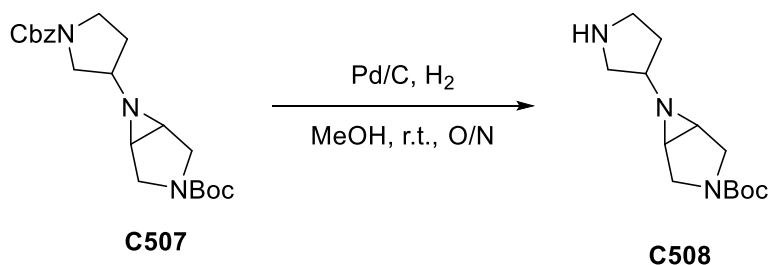
1,5 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con agua a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (80%) para obtener 3-(1-[(benzoxi)carbonil]pirrolidina-3-il)amino)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (802 mg, 79%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 406 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C507



A una mezcla agitada de 3-(1-[(benzoxi)carbonilo]pirrolidina-3-il)amino)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 1,973 mmol, 1,0 eqv.) y TEA (399,2 mg, 3,946 mmol, 2,0 eqv.) en DCM (8 mL) se añadió MsCl (271,1 mg, 2,368 mmol, 1,2 eqv.) gota a gota a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se neutralizó con agua a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 6-{1-[(benzoxi)carbonilo]pirrolidina-3-il}-3,6-diazabicyclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (623 mg, 82%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 388 [M+H]⁺

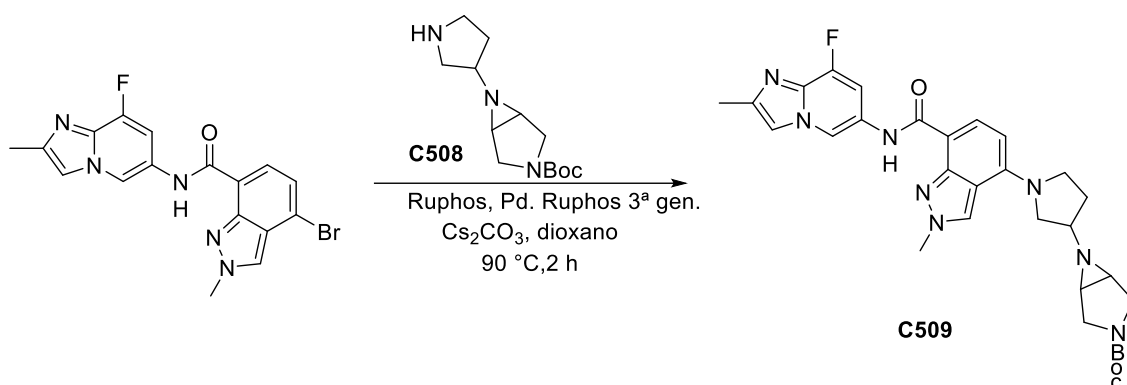
Síntesis del intermedio C508



Una solución de 6-{1-[(benzoxi)carbonilo]pirrolidina-3-il}-3,6-diazabicyclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (623 mg, 1,608 mmol, 1 eqv.) en MeOH (20 mL) se trató con Pd/C (62 mg) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se

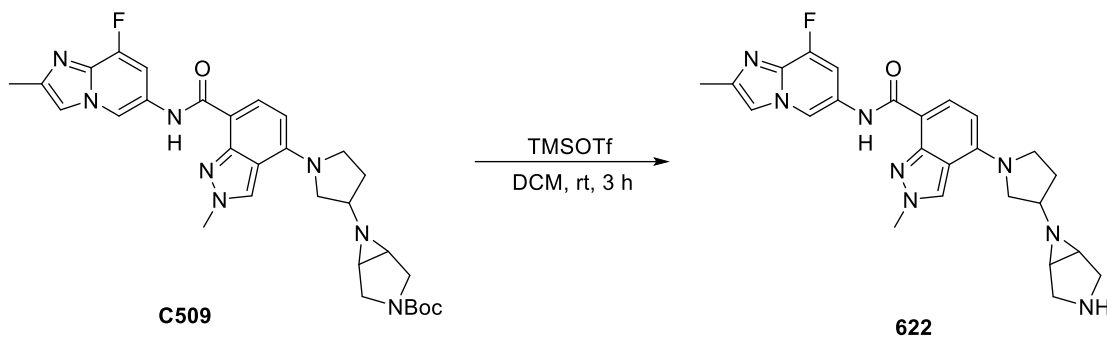
agitó durante 16 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de H₂. La mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con MeOH (10 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 6-(pirrolidina-3-il)-3,6-diazabicyclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (280 mg, 69%) como un aceite. **LCMS** (ES, m/z): 254 [M+H]⁺

Síntesis del intermedio C509



A una mezcla agitada de 4-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (220,0 mg, 0,547 mmol, 1,0 eqv.) y 6-(pirrolidin-3-il)-3,6-diazabicyclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato (207,8 mg, 0,821 mmol, 1,5 eqv.) en 1,4-dioxano (4 mL) se añadieron Ruphos (51,0 mg, 0,109 mmol, 0,2 eqv.), Cs₂CO₃ (534,6 mg, 1,641 mmol, 3,0 eqv.) y Paladaciclo de RuPhos 3ª Gen. (56,2 mg, 0,11 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 90°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 20 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (10:1) para obtener 6-{1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoyl)-2-metilindazol-4-il]pirrolidin-3-il}-3,6-diazabicyclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (260 mg, 83%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 575 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 622

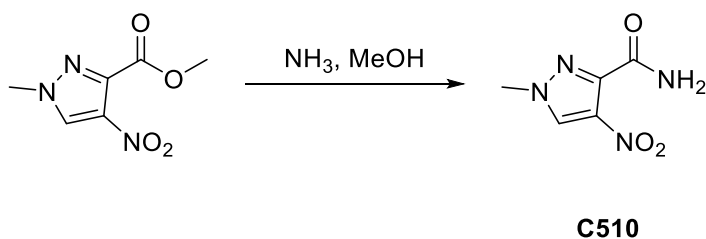


A una mezcla agitada de 6-{1-[7-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]pirrolidin-3-il}-3,6-diazabicyclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,104 mmol, 1 eqv.) y DIEA (67,4 mg, 0,520 mmol, 5 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió TMSOTf (116,0 mg, 0,520 mmol, 5 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 3) para obtener 4-(3-{3,6-diazabicyclo[3,1,0]hexano-6-il}pirrolidina-1-il)-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilindazol-7-carboxamida (15 mg, 30%) como un sólido.

LCMS (ES, m/z): 475 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,01 (s, 1H), 9,20 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 12,4, 1,7$ Hz, 1H), 6,02 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,81 (d, $J = 9,5$ Hz, 2H), 3,68 (s, 1H), 3,52 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 2,82 (t, $J = 11,8$ Hz, 2H), 2,56-2,54 (m, 2H), 2,41 (dd, $J = 14,8, 12,3$ Hz, 1H), 2,34-2,32 (m, 5H), 2,14 (tt, $J = 13,8, 7,0$ Hz, 1H), 2,08-1,96 (m, 1H).

Ejemplo 307: Síntesis del compuesto 624

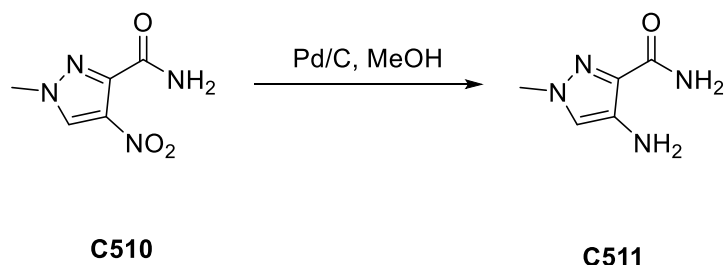
Síntesis del intermedio C510



Se agitó una solución de 1-metil-4-nitropirazol-3-carboxilato de metilo (2 g, 10,803 mmol, 1 eqv.) en 7M NH_3 (g) en MeOH (32 mL) durante la noche a 50°C. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida

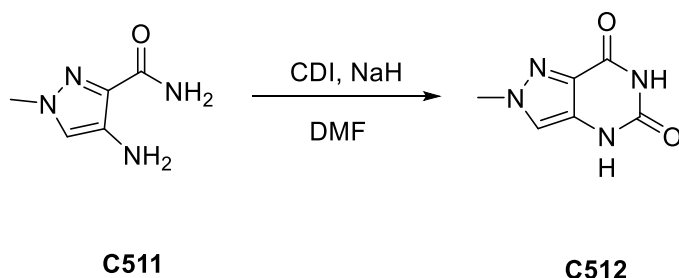
para obtener 1-metil-4-nitropirazol-3-carboxamida (1,8 g, 98%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 171 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C511



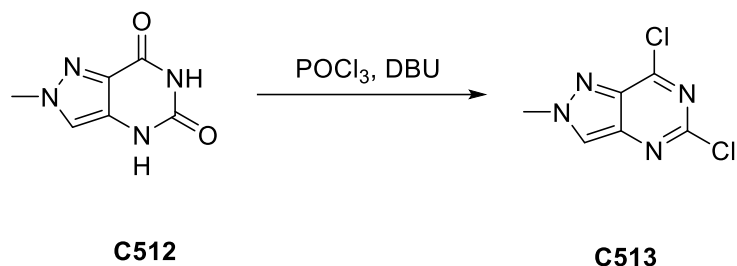
A una solución de 1-metil-4-nitropirazol-3-carboxamida (1,9 g, 11,168 mmol, 1 eqv.) en MeOH (20 mL) se añadió Pd/C (10%, 1,19 g) bajo atmósfera de nitrógeno en un matraz de fondo redondo de 50 mL. La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente durante la noche bajo atmósfera de hidrógeno utilizando un globo de hidrógeno, se filtró a través de una almohadilla de Celita y se concentró a presión reducida para obtener la 4-amino-1-metilpirazol-3-carboxamida (1,5 g, 96%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 141 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C512



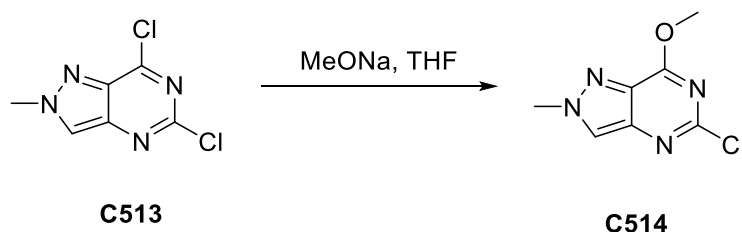
A una solución agitada de 4-amino-1-metilpirazol-3-carboxamida (1,5 g, 10,703 mmol, 1 eqv.) en dimetilformamida (20 mL) se añadió NaH (1,54 g, 64,218 mmol, 6 eqv.) en porciones a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 0,5 h a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se añadió CDI (5,21 g, 32,109 mmol, 3 eqv.) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 3 h adicionales a 75 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La reacción se neutralizó mediante la adición de agua (50 mL) a temperatura ambiente. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 5, Gradient 7) para obtener 2-metil-4H,6H-pirazo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona (300 mg, 17%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 167 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C513



Una solución de 2-metil-4H,6H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona (300 mg, 1,806 mmol, 1 eqv.) en POCl₃ (2,8 g, 18,060 mmol, 10 eqv.) se agitó durante 2 h a 50 °C. A la mezcla anterior se añadió DBU (1,65 g, 10,836 mmol, 6 eqv.) a 50 °C. La mezcla resultante se agitó durante 8 h adicionales a 80 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La reacción se neutralizó mediante la adición de agua (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se basificó a pH 8 con NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (1:10) para obtener 5,7-dicloro-2-metilpirazolo[4,3-d]pirimidina (250 mg, 68%) como un sólido. LCMS (ES, *m/z*): 203 [M+H]⁺

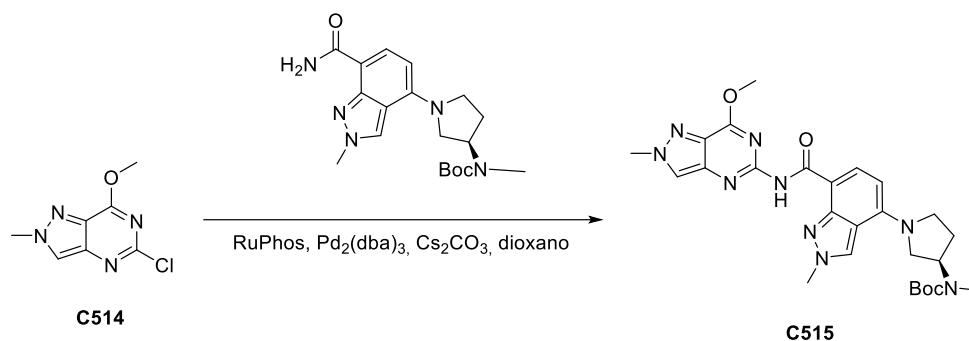
Síntesis del intermedio C514



A una solución agitada de 5,7-dicloro-2-metilpirazolo[4,3-d]pirimidina (250 mg, 1,231 mmol, 1 eqv.) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió metóxido de sodio (63 mg, 1,169 mmol, 0,95 eqv.) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se neutralizó mediante la adición de agua (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Luego de la filtración, el

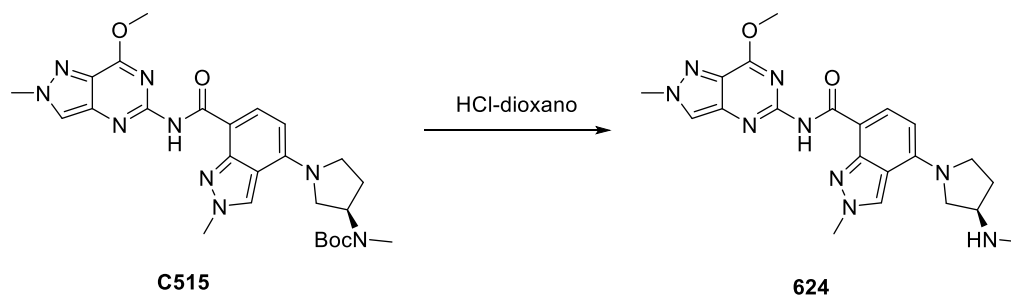
filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (1:1) para obtener 5-cloro-7-metoxi-2-metilpirazolo[4,3-d]pirimidina (180 mg, 74%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 199 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C515



A una solución agitada de N-[(3R)-1-(7-carbamoyl-2-metilindazol-4-il)pirrolidin-3-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo (100 mg, 0,268 mmol, 1 eqv.) y 5-cloro-7-metoxi-2-metilpirazolo[4,3-d]pirimidina (53 mg, 0,268 mmol, 1 eqv.) en dioxano (3 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (175 mg, 0,536 mmol, 2 eqv.), RuPhos (25 mg, 0,054 mmol, 0,2 eqv.) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25 mg, 0,027 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La reacción se neutralizó mediante la adición de agua (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 5 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 10, Gradiente 3) para obtener N-[(3R)-1-[7-(7-metoxi-2-metilpirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il} carbamoyl)-2-metilindazol-4-il]pirrolidin-3-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo (90 mg, 63%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 536 $[M+H]^+$

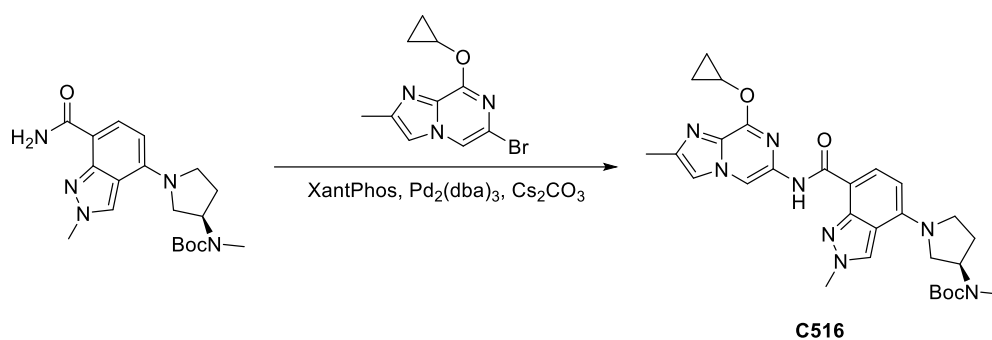
Síntesis del compuesto 624



Una solución de N-[(3R)-1-[7-(7-metoxi-2-metilpirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]pirrolidin-3-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo (90 mg, 0,168 mmol, 1 eqv.) en HCl(gas) 4 M en 1,4-dioxano (3 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 3) para obtener N-{7-metoxi-2-metilpirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il}-2-metil-4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]indazol-7-carboxamida (16 mg, 19%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 436 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,50 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 4,17 (d, $J = 3,6$ Hz, 6H), 3,77 (q, $J = 9,6$ Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,21-2,09 (m, 1H), 1,95 (s, 2H).

Ejemplo 308: Síntesis del compuesto 626

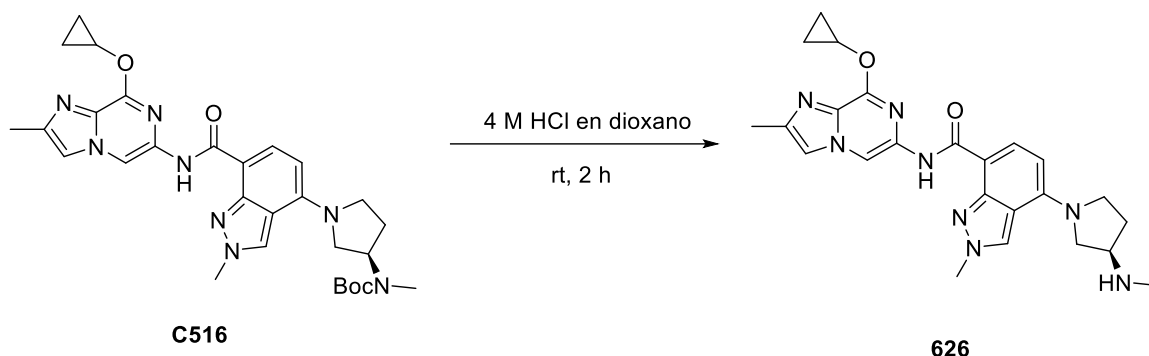
Síntesis del intermedio C516



A una solución agitada de N-[(3R)-1-(7-carbamoyl-2-metilindazol-4-il]pirrolidin-3-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo (100 mg, 0,268 mmol, 1 eqv.) y 6-bromo-8-ciclopropoxi-2-metilimidazo[1,2-a]pirazina (107 mg, 0,402 mmol, 1,5 eqv.) en 1,4-dioxano (4,0 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (261 mg, 0,804 mmol, 3 eqv.), RuPhos (24 mg, 0,054 mmol, 0,2 eqv.) y $Pd_2(dba)_3$ (24 mg, 0,027 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 90 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta la

temperatura ambiente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EA para obtener N-[(3R)-1-[7-({8-ciclopropoxi-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]pirrolidin-3-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo (90 mg, 60%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 561 $[M+H]^+$

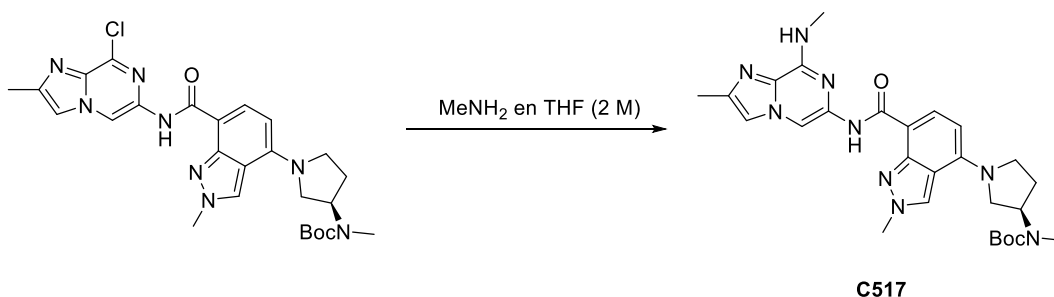
Síntesis del compuesto 626



Una solución de N-[(3R)-1-[7-({8-ciclopropoxi-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]pirrolidin-3-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo (90 mg, 0,161 mmol, 1 eqv.) en HCl 4 M (gas) en 1,4-dioxano (4 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 3) para obtener N-{8-ciclopropoxi-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]indazol-7-carboxamida (22 mg, 30%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 461 $[M+H]^+$ **¹H NMR** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,28 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,98-7,89 (m, 2H), 6,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,53 (tt, $J = 6,5, 3,3$ Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,82-3,70 (m, 1H), 3,65 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,42 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 2,33 (d, $J = 7,5$ Hz, 6H), 2,14 (dt, $J = 13,1, 6,5$ Hz, 1H), 2,00 (s, 1H), 1,92 (dd, $J = 12,0, 6,5$ Hz, 1H), 0,98-0,82 (m, 4H).

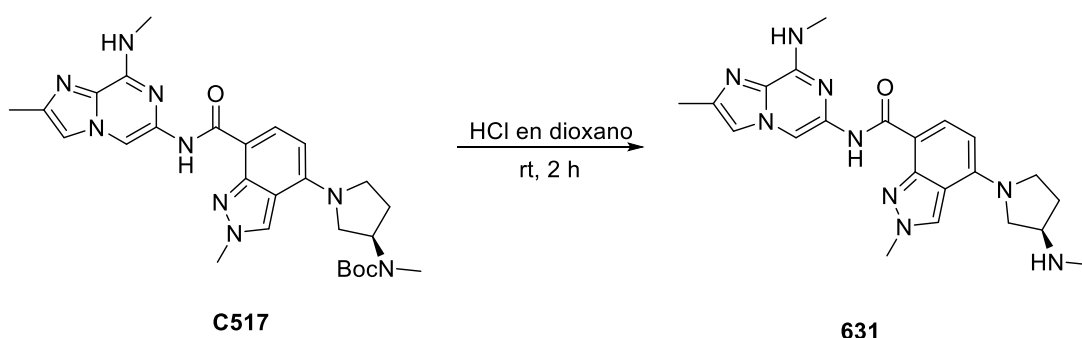
Ejemplo 309: Síntesis del compuesto 631

Síntesis del intermedio C517



Una solución de N-[(3R)-1-[7-({8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il} carbamoil)-2-metilindazol-4-il]pirrolidin-3-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo (200 mg, 0,371 mmol, 1 eqv.) en metilamina 2 M en THF (2 mL) se agitó durante la noche a 80 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EA para obtener N-metil-N-[(3R)-1-(2-metil-7-{[2-metil-8-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il] carbamoil} indazol-4-il)pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (150 mg, 76%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 534 $[M+H]^+$

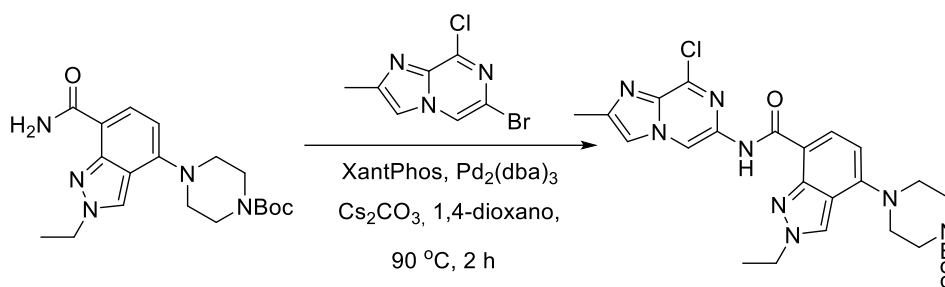
Síntesis del compuesto 631



Una solución de N-metil-N-[(3R)-1-(2-metil-7-{[2-metil-8-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il] carbamoil} indazol-4-il)pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (90 mg, 0,169 mmol, 1 eqv.) en HCl(gas) 4 M en 1,4-dioxano (2 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (Condición 3, Gradiente 3) para obtener 2-metil-N-[2-metil-8-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]indazol-7-carboxamida (35 mg, 48%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 434 $[M+H]^+$ **¹H NMR** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,03 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 6,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,84-3,69 (m, 2H), 3,65 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 3,45 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,00 (d, $J = 4,7$ Hz, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,18 (dd, $J = 12,4, 5,9$ Hz, 1H), 1,95 (dd, $J = 12,0, 6,4$ Hz, 1H).

Ejemplo 310: Síntesis del compuesto 656

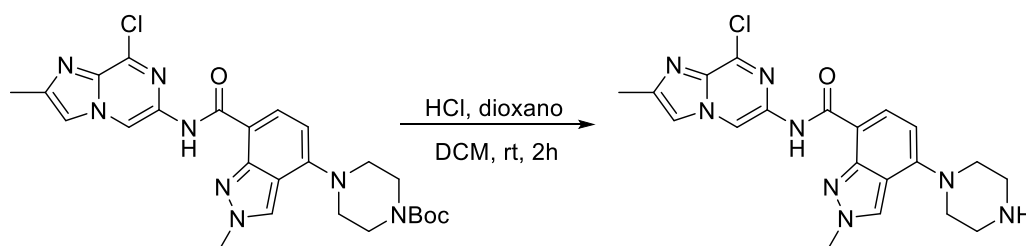
Síntesis del intermedio C518



C518

A una solución agitada de 4-(7-carbamoyl-2-etilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,321 mmol, 1 eqv.) y 6-bromo-8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]pirazina (95 mg, 0,385 mmol, 1,2 eqv.) en dioxano (2,4 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (314,1 mg, 0,963 mmol, 3 eqv.) y XantPhos (37,2 mg, 0,064 mmol, 0,2 eqv.) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (29,4 mg, 0,032 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 90°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (3 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 5 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EA para obtener 4-[7-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)carbamoyl]-2-etilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 87%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 539 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntesis del compuesto 656



C518

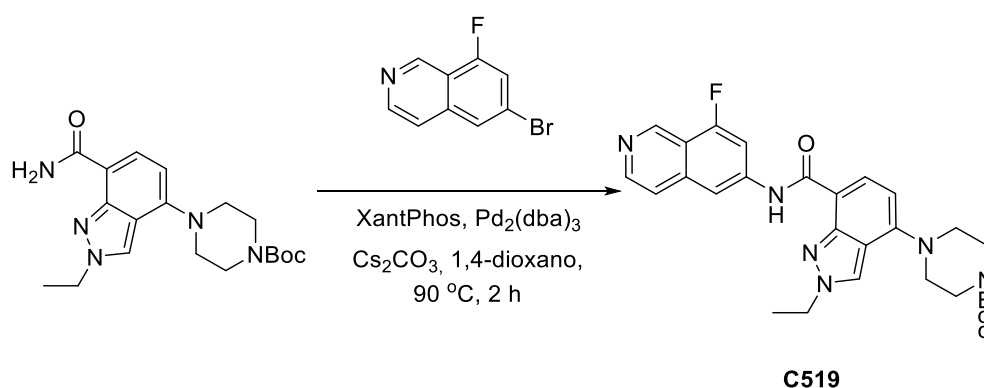
656

A una mezcla agitada de 4-[7-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)carbamoyl]-2-etilindazol-4-il]piperazina-1-carboxilato (100 mg, 0,186 mmol, 1 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió HCl(gas) en 1,4-dioxano (0,3 mL) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 2) para obtener N-{8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-etil-4-(piperazin-1-il)indazol-7-

carboxamida (24 mg, 29%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 439 $[M+H]^+$. **NMR de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,45 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,57 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,38 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 2,92 (dd, $J = 6,0, 3,5$ Hz, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,64 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

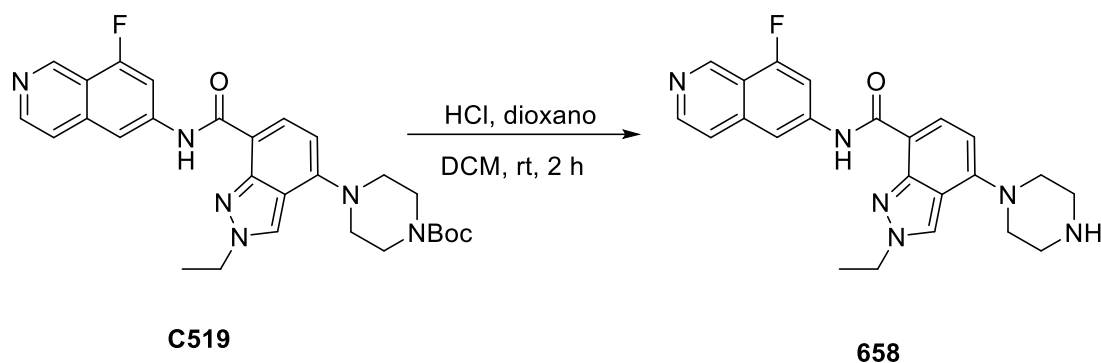
Ejemplo 311: Síntesis del compuesto 658

Síntesis del intermedio C519



A una mezcla agitada de 4-(7-carbamoyl-2-etilindazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,268 mmol, 1 eqv.) y 6-bromo-8-fluoroisoquinolina (78,7 mg, 0,348 mmol, 1,3 eqv.) en dioxano (2.5 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (174,49 mg, 0,536 mmol, 2 eqv.) y XantPhos (31 mg, 0,054 mmol, 0,2 eqv.) y $Pd_2(dba)_3$ (24,5 mg, 0,027 mmol, 0,1 eqv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (5 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 5 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EA para obtener 4-{2-etil-7-[(8-fluoroisoquinolin-6-il)carbamoyl]indazol-4-il}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 97%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 519 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto 658



A una mezcla agitada de 4-{2-etil-7-[(8-fluoroisoquinolin-6-il)carbamoi]indazol-4-il}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,193 mmol, 1 eqv.) en DCM (1 mL) se añadió HCl (gas) en 1,4-dioxano (0,3 mL) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Condición 10, Gradiente 2) para obtener 2-etil-N-(8-fluoroisoquinolin-6-il)-4-(piperazin-1-il)indazol-7-carboxamida (30 mg, 37%) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 419 [M+H]⁺. **NMR de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,66 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 12,5, 1,8 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 5,8, 1,8 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,63 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,42-3,35 (m, 4H), 2,95-2,88 (m, 4H), 1,65 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 312: Ensayo de empalme ejemplar para controlar los niveles de expresión de las variantes de empalme

Los compuestos descritos en este documento se utilizaron para modular la abundancia del transcrito de ARN en las células. La expresión de un ARNm diana se midió detectando la formación de una unión exón-exón en el transcrito canónico (CJ). Un evento de inclusión de exón mediado por el compuesto se detectó observando un aumento en la formación de una nueva unión con un exón alternativo (AJ). Se utilizaron ensayos de qPCR en tiempo real para detectar estos cambios de empalme e interrogar la potencia de varios compuestos hacia diferentes genes diana. Se desarrolló un ensayo de PCR cuantitativa en tiempo real (RT-qPCR) de alto rendimiento para medir estas dos isoformas del ARNm (CJ y AJ) para genes ejemplares, como el HTT, el SMN2 y el MYB, junto con un gen de mantenimiento de control,

el GAPDH o el GUSB o el PPIA, utilizado para la normalización. Brevemente, la línea celular A673 o K562 se trató con diversos compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, compuestos de Fórmula (I)). Luego del tratamiento, se determinaron los niveles de las dianas de ARNm de HTT, MYB o SMN2 de cada muestra de lisado celular mediante la síntesis de ADNc seguida de qPCR.

Materiales:

Kit Cells-to-C_T de 1 paso: ThermoFisher A25602, reactivo de lisis Cells-to-C_T :

ThermoFisher 4391851C, TaqMan™ Fast Virus 1-Step Master Mix: ThermoFisher 4444436

GAPDH: VIC-PL, ThermoFisher 4326317E (Ensayo: Hs99999905_m1) - utilizado para las líneas celulares K562/suspensión

GUSB: VIC-PL, ThermoFisher 4326320E (Ensayo: Hs99999908_m1) - utilizado para las líneas celulares K562/suspensión

PPIA: VIC-PL, ThermoFisher 4326316E (Ensayo: Hs99999904_m1) - utilizado para las líneas celulares A673/adherentes

Secuencias de sonda/cebador

Unión canónica (CJ)

Cebador HTT 1: TCCTCCTGAGAAAGAAGGAC

Cebador HTT 2: GCCTGGAGATCCAGACTCA

Sonda HTT CY5: /5Cy5/TGGCAACCCTTGAGGCTGTCCT/3IAbRQSp/

Cebador MYB 1: CCTCATTGGTCACAAATTGACTG

Cebador MYB 2: TGGAGCTTTCTAAGATTGACC

Sonda MYB CY5: /5Cy5/AGGAAAATACTGTTTTTAGAACCCAG/3IAbRQSp/

Cruce alternativo (AJ)

Cebador HTT 1: TCCTGAGAAAGAAGGACATTG

Cebador HTT 2: CTGTGGCTCCTGTAGAAATC

Sonda HTT FAM: /56-FAM/TGGCAACCC/ZEN/TTGAGGCAAGCCCT/3IABkFQ/

Cebador MYB 1: CAACACCATTTCATAGAGACCAGAC

Cebador MYB 2: GTTCTAAAATCATCCCTTGCTTCTAAT

Sonda FAM de MYB: /56-

FAM/AAATACTGT/ZEN/ATAGGACCTTCTGACATCC/3IABkFQ/

Descripción

La línea celular A673 se cultivó en DMEM con un 10% de FBS. Las células se diluyeron con medio de crecimiento completo y se colocaron en una placa de 96 pocillos (15.000 células en 100ul de medio por pocillo). La placa se incubó a 37°C con un 5% de CO₂ durante 24 horas para permitir la adhesión de las células. Se realizó una dilución en serie de 11 veces de los compuestos en DMSO y luego se diluyó en medio en una placa intermedia. Los compuestos se transfirieron de la placa intermedia a la placa celular con la dosis superior a una concentración final de 10uM en el pocillo. La concentración final de DMSO se mantuvo igual o inferior al 0,25%. La placa celular se devolvió a la incubadora a 37°C con 5% de CO₂ durante 24 horas más.

La línea celular K562 se cultivó en IMDM con un 10% de FBS. En el caso de K562, las células se diluyeron con medios de crecimiento completos y se sembraron en una placa de 96 pocillos (50.000 células en 50uL de medio por pocillo) o en una placa de 384 pocillos (8.000-40.000 células en 45uL de medio por pocillo). Se hizo una dilución en serie de 11 veces de los compuestos en DMSO y luego se diluyó en medio en una placa intermedia. El compuesto se transfirió de la placa intermedia a la placa celular con la dosis superior a una concentración final de 10uM en el pocillo. La concentración final de DMSO se mantuvo en o por debajo del 0,25%. El volumen final fue de 100uL para la placa de 96 pocillos y de 50uL para la placa de 384 pocillos. A continuación, la placa de células se colocó en una incubadora a 37°C con 5% de CO₂ durante 24 horas.

A continuación, las células se lavaron suavemente con 50uL - 100uL de PBS frío antes de proceder a la adición del tampón de lisis. Se añadieron 30uL - 50uL de tampón de lisis a temperatura ambiente con DNase I (y opcionalmente RNAsin) a cada pocillo. Las células se agitaron/mezclaron a fondo a temperatura ambiente durante 5-10 minutos para que se produjera la lisis y, a continuación, se añadieron 3uL - 5uL de solución de parada a temperatura ambiente y los pocillos se agitaron/mezclaron de nuevo. Luego 2-5 minutos, la placa de lisado celular se transfirió a hielo para la preparación de la reacción RT-qPCR. Los lisados también podían congelarse a -80°C para su uso posterior.

En algunos casos, se utilizó un tampón de lisis directo. Se añadió directamente un volumen adecuado de tampón de lisis 3X (10 mM Tris, 150 mM NaCl, 1,5%-2,5% Igepal y 0,1-1 U/uL de ARNsina, pH 7,4) a las células K562 o A673 en el medio y se mezcló pipeteando 3 veces. A continuación, las placas se incubaron a temperatura ambiente con agitación/balanceo durante 20-50 minutos para permitir que se produjera la lisis. Transcurrido

este tiempo, la placa de lisado celular se transfirió a hielo para preparar las reacciones de RT-qPCR. Los lisados también pueden congelarse a -80°C para su uso posterior.

Para preparar reacciones de RT-qPCR de 10 uL, los lisados celulares se transfirieron a placas de qPCR de 384 pocillos que contenían la mezcla maestra según la tabla siguiente. Las placas se sellaron, se agitaron suavemente en vórtex y se centrifugaron antes de la ejecución. Los volúmenes se ajustaron en consecuencia en algunos casos en el que la reacción se llevó a cabo en 20 uL. La tabla siguiente resume los componentes de las reacciones de RT-qPCR:

Componente	1X
Mezcla Taqman de 1 paso RT-qPCR (4X)	2,5
20X AJ Primers+Sonda (FAM)	0,5
20X Cebadores CJ+Sonda (CY5)	0,5
20X Control de PPIA (VIC)	0,5
Lisado celular (1X)	1-2
H ₂ O	4-5
Volumen total	10

La reacción de RT-qPCR se realizó con un QuantStudio (ThermoFisher) bajo las siguientes condiciones de ciclado rápido. Todas las muestras y estándares se analizaron al menos por duplicado. En algunos casos, se completó el paso de temperatura ambiente (RT) de 5 a 10 minutos para todas las placas antes de proceder a la qPCR. La tabla siguiente resume el ciclo de PCR:

Paso	n.º ciclos	Temp.	Tiempo
Paso RT	1	50°C	5 minutos
Inactivación de la RT/desnaturalización inicial	1	95°C	20 segundos
Amplificación	40	95°C	3 segundos
		60°C	30 segundos

El análisis de los datos se realizó determinando en primer lugar el ΔC_t frente al gen doméstico (*housekeeper*). Este ΔC_t se normalizó entonces frente al control de DMSO ($\Delta \Delta C_t$) y se convirtió en RQ (cuantificación relativa) utilizando la ecuación $2^{(-\Delta \Delta C_t)}$. A

continuación, los RQ se convirtieron en un porcentaje de respuesta estableciendo arbitrariamente una ventana de ensayo de 3,5 y 4,0 Δ Ct para HTT-CJ y MYB-CJ respectivamente y una ventana de ensayo de 9 y 3 Δ Ct para HTT-AJ y MYB-AJ en formato de 96 pocillos (50.000 células K562/pocillo y 15000 células A673 por pocillo) y una ventana de ensayo de 3 y 4 Δ Ct para HTT-CJ y MYB-CJ respectivamente y una ventana de ensayo de 5 y 3 Δ Ct para HTT-AJ y MYB-AJ respectivamente en formato de 384 pocillos (ejemplo 8.000 K562 células/pocillo). Estas ventanas de ensayo corresponden a la modulación máxima observada a altas concentraciones de los compuestos más activos. A continuación, el porcentaje de respuesta se ajustó a las 4 ecuaciones logísticas paramétricas para evaluar la dependencia de la concentración del tratamiento de los compuestos. El aumento del ARNm de la AJ se reporta como AC_{50} (concentración del compuesto que tiene un 50% de respuesta en el aumento de la AJ) mientras que la disminución de los niveles de ARNm de la CJ se reporta como CI_{50} (concentración del compuesto que tiene un 50% de respuesta en la disminución de la CJ).

Un resumen de estos resultados se ilustra en las tablas 3A y 3B, en las que "A" representa una CA_{50}/CI_{50} de menos de 100 Nm; "B" representa una CA_{50}/CI_{50} de entre 100 Nm y 1 μ M; y "C" representa una CA_{50}/CI_{50} de entre 1 μ M y 10 μ M; y "D" representa una CA_{50}/CI_{50} de más de 10 μ M.

Tabla 3A: Modulación del empalme del ARN por compuestos ejemplares

Compuest o n.º	HT T CJ	HT T AJ	MY B CJ	MY B AJ
119	C	D	C	C
141	A	A	A	A
142	C	C	B	B
145	C	C	B	B
148	C	C	C	C
149	C	C	B	B
188	D	D	C	C
189	C	C	B	B
190	B	B	A	A

Compuest o n.º	HT T CJ	HT T AJ	MY B CJ	MY B AJ
191	B	C	B	B
192	C	C	B	B
193	C	C	B	B
195	D	D	B	C
197	D	D	C	C
199	B	B	B	B
200	C	C	C	C
201	D	D	D	D
202	D	C	B	A

Compuest o n.º	HT T CJ	HT T AJ	MY B CJ	MY B AJ
204	C	C	B	B
205	B	C	B	B
206	C	C	B	B
209	B	B	A	A
210	B	B	A	A
212	C	D	B	C
217	D	D	D	D
219	D	D	B	C
229	B	B	A	A
230	D	D	D	D
231	D	D	D	D
235	C	C	B	B
237	C	C	B	A
238	C	C	B	B
239	B	B	A	B
240	B	B	A	A
242	B	C	A	B
243	B	B	A	A
244	D	D	D	D
245	B	B	B	B
246	C	C	A	A
247	D	D	D	D
249	D	D	B	B
253	D	D	D	D
255	C	C	B	A
256	C	C	B	B
257	C	C	B	B
258	C	B	A	A

Compuest o n.º	HT T CJ	HT T AJ	MY B CJ	MY B AJ
259	C	C	B	C
260	B	B	A	A
261	D	D	D	D
262	C	C	B	B
263	C	C	B	B
264	D	D	D	D
265	D	D	D	D
266	C	C	B	A
267	D	C	C	B
268	D	D	D	D
269	B	B	A	A
270	D	D	D	D
271	D	D	C	C
272	B	B	B	A
273	D	D	B	B
274	C	D	B	B
275	C	C	B	A
278	C	C	B	A
280	C	C	D	C
281	C	C	C	C
282	C	C	D	D
283	C	D	C	D
286	D	D	B	C
289	C	D	B	B
290	D	D	B	B
291	C	C	B	B
292	C	C	A	A
293	C	B	A	A

Compuest o n.º	HT T CJ	HT T AJ	MY B CJ	MY B AJ
294	B	C	A	A
295	D	C	B	B
296	D	D	A	A
297	C	C	C	C
298	C	C	A	B
299	D	D	B	B
300	D	D	C	B
301	B	B	A	A
302	C	C	A	A
303	C	C	B	B
304	C	D	B	B
305	C	C	B	B
306	C	C	B	A
307	C	C	B	B
308	D	D	D	D
309	D	D	C	D
310	C	C	A	A
311	D	D	B	C
312	C	C	B	A
313	D	D	C	C
314	C	C	A	A
315	B	B	A	A
316	D	D	C	B
318	D	D	B	B
319	C	C	A	A
320	C	C	B	B
321	D	D	D	D
322	D	D	C	D

Compuest o n.º	HT T CJ	HT T AJ	MY B CJ	MY B AJ
323	A	B	A	A
324	D	C	B	B
325	D	D	C	C
326	B	B	A	A
327	D	D	B	B
328	D	D	C	D
329	D	D	D	D
330	D	D	B	B
332	D	D	D	D
333	C	C	B	B
334	D	D	B	B
335	D	D	C	C
336	B	B	A	A
337	C	C	B	B
338	C	C	B	B
339	D	D	C	C
340	D	D	C	C
341	D	D	C	C
342	D	D	C	D
343	A	A	A	A
344	D	D	C	C
347	C	C	A	A
348	C	C	A	A
349	B	B	A	A
350	C	C	A	A
351	C	C	A	A
352	B	B	A	A
353	B	B	A	A

Compuest o n.º	HT T CJ	HT T AJ	MY B CJ	MY B AJ
354	D	D	C	C
355	D	C	A	A
356	D	D	B	B
358	C	D	B	B
362	D	D	C	C
364	C	D	C	B
366	C	C	A	A
367	C	C	B	B
368	D	D	B	B
369	B	B	A	A
370	D	D	B	C
371	B	B	A	A
372	C	C	A	A
373	C	C	A	A
374	D	D	A	A
375	B	B	B	B
376	B	C	B	B
377	C	C	B	B
378	C	C	B	B
379	C	D	B	C
380	C	C	A	A
381	D	D	A	A
382	C	C	A	A
383	D	D	A	B
384	D	D	D	C
385	D	D	D	D
387	C	C	A	A
388	C	C		

Compuest o n.º	HT T CJ	HT T AJ	MY B CJ	MY B AJ
389	D	D	B	C
390	D	D	D	D
391	D	C	A	B
392	C	C	A	A
393	D	D	B	B
394	C	C	B	B
395	C	C	A	A
396	D	D	B	A
397	C	C	B	B
398	D	D	B	B
399	D	D	B	B
400	D	D	A	A
401	B	B	A	A
402	B	B	A	A
403	C	C	B	B
404				
405	C	C	A	B
406	B	B	A	A
407	D	D	B	B
408	D	D	B	B
409	D	D	B	A
410	D	D	B	C
411	C	C	A	A
412	C	D	A	A
413	C	C	A	A
414	D	D	C	C
415	B	B	B	B
416	D	D	D	D

Compuest o n.º	HT T CJ	HT T AJ	MY B CJ	MY B AJ
417	C	D	A	A
418	D	D	B	C
419	D	D	D	D
420	D	D	B	B
421	D	D	D	D
423	B	B	A	A
424	D	D	D	D
425	D	D	D	D
426	D	D	D	D
427	B	B	B	B
428	A	A	A	A
429	C	C	B	B
430	C	C	A	A
431	D	D	B	B
432	D	D	A	A
434	C	C	B	C
435	D	D	D	D
436	D	D	B	B
437	C	C	A	A
441	C	C	A	A
442	C	D	B	B
443	C	C	A	A
444	C	D	B	B
446	C	C	B	B
447	B	B	A	A
448	B	C	A	A
450	D	D	D	D
451	D	D	C	C

Compuest o n.º	HT T CJ	HT T AJ	MY B CJ	MY B AJ
452	D	D	C	C
453	D	D	C	C
454	C	C	B	C
455	D	D	D	D
456	D	D	D	C
457	D	D	D	D
458	A	B	A	A
459	B	B	A	A
460	A	B	A	A
461	C	D	A	B
462	B	B	A	A
463	B	B	A	A
464	B	B	A	A
469	D	D	D	D
470	D	D	D	D
472	D	C	A	A
473	C	C	A	A
474	A	B	A	A
475	B	B	A	A
476	B	C	C	C
477	C	D	B	B
478	C	D	A	B
479	C	C	A	A
481	B	C	A	B
482	D	D	C	C
484	D	D	D	D
486	B	B	B	B
487	C	C	C	C

Compuest o n.º	HT T CJ	HT T AJ	MY B CJ	MY B AJ
488	D	D	D	D
489	D	D	D	D
490	D	D	C	C
491	C	D	B	C
492	C	D	B	C
494	D	D	D	D
496	D	D	D	D
497	B	B	A	A
498	B	C	B	B
499	D	D	D	D
500	D	D	D	D
501	A	A	A	A
502	A	B	A	A
503	B	A	A	A
504	C	C	C	C
505	C	C	B	B
506	B	C	B	B
507	C	C	B	B
508	A	B	A	A
509	D	D	C	C
510	C	C	B	B
511	B	B	B	B
513	C	D	B	B
514	B	B	A	A
515	B	B	A	A
517	C	D	B	B
518	C	C	B	A
520	C	C	A	A

Compuest o n.º	HT T CJ	HT T AJ	MY B CJ	MY B AJ
522	C	C	A	B
524	D	D	A	A
525	B	B	A	A
526	D	D	C	C
527	D	D	B	B
528	D	D	B	B
529	A	B	A	A
531	C	C	B	C
533	C	C	A	A
535	D	D	B	B
537	D	D	C	C
538	C	C	C	C
539	D	D	C	C
541	D	D	B	B
542	C	C	B	B
543	C	C	A	A
544	D	D	C	C
545	C	D	B	B
547	D	D	D	D
548	D	D	D	D
550	D	D	C	C
552	B	B	B	B
554	D	D	B	A
556	D	D	C	D
557	B	B	A	A
559	C	C	A	A
560	C	C	B	B
562	D	D	C	C

Compuest o n.º	HT T CJ	HT T AJ	MY B CJ	MY B AJ
563	B	B	A	A
564	B	B	A	A
565	D	D	D	D
566	C	C	B	B
568	C	C	C	C
569	D	C	A	A
571	B	B	A	A
573	D	D	B	B
574	D	D	B	B
575	D	D	D	D
576	C	D	B	B
577	B	B	B	B
579	D	D	D	D
580	D	D	B	C
581	C	C	B	B
582	B	B	B	B
584	C	C	B	B
585	D	D	B	B
587	B	B	B	B
589	D	D	B	C
590	C	C	B	B
592	C	D	B	B
594	D	D	B	C
596	D	D	C	C
598	C	C	A	B
600	D	D	C	C
602	C	C	A	B

Compuest o n.º	HT T CJ	HT T AJ	MY B CJ	MY B AJ
603	D	D	C	D
604	D	D	C	C
606	B	C	B	B
607	C	C	B	B
610	D	C	B	B
612	D	D	D	D
614	D	D	B	B
616	B	C	B	B
617	C	D	B	C
619	D	D	B	B
621	D	D	C	B
622	D	D	C	D
624	C	C	C	C
626	C	C	B	B
627	C	C	B	B
629	C	C	C	C
631	D	D	C	C
633	C	D	B	B
635	D	D	B	C
637	C	C	B	C
639	D	D	B	B
641	C	C	A	A
643	D	D	B	B
645	C	D	B	B
649	D	D	B	B
651	D	D	D	D
653	D	D	D	D

Tabla 3B.

Compuest o n.º	HT T CJ	HT T AJ	MY B CJ	MY B AJ
908	B	B	A	A
916	B	B	A	A
932	D	D	C	C
940	A	B	A	A
941	B	B	A	A
942	B	C	B	B
943	B	C	A	A
944	C	C	B	B
945	C	C	A	A
946	A	B	A	A
949	A	A	A	A
950	B	B	A	B
952	B	B	B	B
953	C	C	B	B
954	C	C	B	B
955	B	C	A	A

Compuest o n.º	HT T CJ	HT T AJ	MY B CJ	MY B AJ
956	A	B	A	A
958	B	C	A	A
959	B	B	A	A
960	B	B	B	B
961	B	B	A	A
963	C	C	B	B
965	A	A	A	A
966	A	A	A	A
968	B	C	A	B
969	C	D	A	A
971	B	B	A	A
973	C	C	A	A
974	B	B	A	A
976	B	C	A	A
978	B	B	A	A
979	B	B	A	A

Se llevaron a cabo estudios adicionales para un panel más amplio de genes, utilizando el protocolo proporcionado anteriormente. La unión entre los exones flanqueantes de la etapa anterior y posterior aguas abajo se utilizó para diseñar ensayos de qPCR de unión canónica. Se diseñó al menos uno de los cebadores delanteros, el cebador inverso o la sonda de nucleasa marcada con CY5 (con enfriador 3' como ZEN / Iowa Black FQ) para que se solapara con la unión de los exones para capturar el transcrito del ARNm CJ. Se utilizó BLAST para confirmar la especificidad del juego de sondas y durante su diseño se tuvieron en cuenta parámetros como la temperatura de fusión, el contenido de GC, el tamaño del amplicón y la formación de dímeros del cebador. Los datos de la disminución de los niveles de ARNm de la CJ para tres genes ejemplares (HTT, SMN2 y diana C) analizados en este panel se informan

como CI_{50} (concentración del compuesto que tiene una respuesta del 50% en la disminución de la CJ).

Un resumen de los resultados del panel se ilustra en las tablas 4A y 4B, en las que "A" representa una CI_{50} de menos de 100 nM; "B" representa una CI_{50} de entre 100 nM y 1 μ M; y

5 "C" representa una CI_{50} de entre 1 μ M y 10 μ M; y "D" representa una CI_{50} de más de 10 μ M.

Tabla 4A: Modulación del empalme del ARN mediante compuestos ejemplares

Compuesto n.º	HTT	SMN2	Diana C	MYB	Compuesto n.º	HTT	SMN2	Diana C	MYB
118	C	B	D	B	201	D	C	D	D
119	C	B	D	C	202	D	A	D	B
140	C	B	C	C	203	D	A	D	B
141	A	A	B	A	204	C	A	C	B
142	C	A	B	B	205	B	A	C	B
143	A	A	B	A	206	C	A	D	B
145	C	A	B	B	207	B	A	C	A
148	C	B	C	C	208	B	A	B	A
149	C	A	D	B	209	B	C	B	A
187	B	A	C	B	210	B	A	C	A
188	D	B	C	C	211	C	A	C	B
189	C	A	C	B	212	C	B	D	B
190	B	B	C	A	217	D	C	D	D
191	B	A	C	B	218	C	A	C	B
192	C	A	C	B	219	D	B	D	B
193	C	A	D	B	228	B	A	B	A
194	C	A	D	B	229	B	A	C	A
195	D	A	D	B	230	D	D	D	D
196	C	A	C	B	231	D	D	D	D
197	D	B	D	C	234	C	A	C	A
198	C	A	C	A	235	C	A	D	B
199	B	A	C	B	237	C	A	D	B
200	C	A	C	C	238	C	A	D	B

Compuesto n.º	HTT	SMN2	Diana C	MYB	Compuesto n.º	HTT	SMN2	Diana C	MYB
239	B	A	C	A	270	D	D	D	D
240	B	A	C	A	271	D	B	D	C
241	B	A	C	B	272	B	A	B	B
242	B	A	C	A	273	D	A	D	B
243	B	A	C	A	274	C	A	D	B
244	D	B	D	D	275	C	A	D	B
245	B	A	B	B	277	B	A	C	A
246	C	A	D	A	278	C	A	C	B
247	D	D	D	D	279	C	A	C	A
249	D	A	D	B	280	C	C	D	D
250	A	A	B	A	281	C	B	C	C
251	B	A	C	A	282	C	B	D	D
252	B	A	B	A	283	C	B	D	C
253	D	C	D	D	284	C	A	C	A
255	C	A	D	B	285	B	A	B	A
256	C	A	D	B	286	D	B	D	B
257	C	A	D	B	288	C	A	C	A
258	C	A	C	A	289	C	A	D	B
259	C	A	C	B	290	D	A	D	B
260	B	C	C	A	291	C	A	C	B
261	D	C	D	D	292	C	A	C	A
262	C	A	D	B	293	C	A	D	A
263	C	A	C	B	294	B	A	D	A
264	D	D	D	D	295	D	A	D	B
265	D	C	D	D	296	D	A	D	A
266	C	A	D	B	297	C	B	C	C
267	D	A	D	C	298	C	A	C	A
268	D	D	D	D	299	D	A	D	B
269	B	A	C	A	300	D	B	D	C

Compuesto n.º	HTT	SMN2	Diana C	MYB
301	B	A	C	A
302	C	A	D	A
303	C	A	D	B
304	C	A	D	B
305	C	A	D	B
306	C	A	D	B
307	C	A	D	B
308	D	D	D	D
309	D	C	D	C
310	C	A	D	A
311	D	A	D	B
312	C	A	C	B
313	D	B	C	C
314	C	A	D	A
315	B	A	B	A
316	D	B	D	C
318	D	A	D	B
319	C	A	C	A
320	C	A	D	B
321	D	D	D	D
322	D	C	D	C
323	A	A	C	A
324	D	A	D	B
325	D	A	D	C
326	B	A	C	A
327	D	B	D	B
328	D	B	D	C
329	D	C	D	D
330	D	A	D	B

Compuesto n.º	HTT	SMN2	Diana C	MYB
332	D	D	D	D
333	C	A	D	B
334	D	A	D	B
335	D	B	D	C
336	B	A	B	A
337	C	A	D	B
338	C	A	D	B
339	D	B	D	C
340	D	B	D	C
341	D	B	D	C
342	D	D	D	C
343	A	A	B	A
344	D	B	D	C
347	C	A	C	A
348	C	A	C	A
349	B	A	B	A
350	C	A	D	A
351	C	A	D	A
352	B	A	C	A
353	B	A	C	A
354	D	B	D	C
355	D	A	D	A
356	D	A	D	B
358	C	A	D	B
361	A	A	A	A
362	D	B	D	C
363	A	A	A	A
364	C	A	D	C
366	C	A	D	A

Compuesto n.º	HTT	SMN2	Diana C	MYB
367	C	A	D	B
368	D	A	D	B
369	B	A	C	A
370	D	B	D	B
371	D	A	D	A
372	D	A	D	A
373	C	A	D	A
374	D	A	D	A
375	B	A	B	B
376	C	A	D	A
377	C	A	C	A
378	C	A	D	A
379	C	A	C	B
380	C	A	C	A
381	D	A	D	A
382	C	A	D	A
383	D	A	D	A
384	D	B	D	D
385	D	D	D	D
386	D	D	D	D
387	C	A	D	A
388	D	A	D	A
389	D	A	D	B
407	D	A	D	B
408	D	A	D	B
409	D	A	D	B
410	D	A	D	B
411	D	A	D	A
412	C	A	D	A

Compuesto n.º	HTT	SMN2	Diana C	MYB
413	C	A	D	A
414	D	C	D	C
415	B	B	B	B
416	D	C	D	D
417	D	A	D	A
418	D	A	D	B
419	D	D	D	D
420	D	A	D	B
421	D	D	D	D
422	A	A	B	A
423	B	A	C	A
424	D	C	D	D
425	D	D	D	D
426	D	D	D	D
427	B	A	C	B
428	A	A	B	A
429	C	A	D	B
430	C	A	D	A
431	C	A	C	A
432	D	A	D	B
433	C	A	C	B
434	D	A	D	A
435	C	A	C	B
436	D	D	D	D
437	D	A	D	B
440	A	A	C	A
441	C	A	D	A
442	C	A	D	A
443	C	A	D	B

Compuesto n.º	HTT	SMN2	Diana C	MYB
444	C	A	C	A
445	A	A	B	A
446	C	A	C	B
447	C	A	C	B
448	B	A	C	A
449	C	A	D	A
450	B	A	C	A
451	D	D	D	D
452	D	B	D	C
453	D	B	D	C
454	D	A	D	C
455	C	B	C	B
456	D	D	D	D
457	D	D	D	D
458	D	D	D	D

Compuesto n.º	HTT	SMN2	Diana C	MYB
459	A	A	C	A
460	B	A	B	A
461	C	A	D	A
462	B	A	D	A
463	B	A	D	A
464	B	A	C	A
469	D	D	D	D
470	D	D	D	D
471	A	A	A	A
472	D	A	D	A
473	C	A	D	A
474	B	A	C	A
475	B	A	C	A
476	B	B	C	C
477	C	B	D	B

Cuadro 4B.

Compuesto n.º	HTT	SMN2	Diana C	MYB
908	B	A	C	A
916	B	A	B	A
932	D	B	D	C
940	A	A	B	A
941	B	A	C	A
942	B	A	C	B
943	B	A	C	A
944	C	A	C	B
945	C	A	C	A
946	A	A	B	A

Compuesto n.º	HTT	SMN2	Diana C	MYB
949	A	A	A	A
950	B	A	D	A
952	B	A	B	B
953	C	A	C	B
954	C	A	C	B
955	B	A	D	A
956	A	A	B	A
958	B	A	D	A
959	B	A	B	A
960	B	A	B	B

Compuesto n.º	HTT	SMN2	Diana C	MYB
961	B	A	B	A
963	C	A	D	B
965	A	A	B	A
966	A	A	A	A
968	B	A	C	A
969	C	A	C	A

Compuesto n.º	HTT	SMN2	Diana C	MYB
971	B	A	B	A
973	C	A	C	A
974	B	A	B	A
976	B	A	C	A
978	B	A	C	A
979	B	A	C	A

Ejemplo 313: Evaluación del efecto de los compuestos ejemplares sobre la abundancia de proteínas

Los compuestos descritos en este documento se utilizaron para examinar los efectos sobre la abundancia cuantitativa de proteínas utilizando un sistema de ensayo HiBit (Promega). La abundancia cuantitativa de proteínas se determinó midiendo los niveles de proteína de las dianas proteicas marcadas con HiBit expresadas en cultivo celular mediante luminiscencia utilizando el sistema de detección lítica Nano-Glo HiBiT, que utiliza un formato de ensayo de complementación dividido para reconstituir la enzima NanoBiT y generar una señal luminiscente. Se desarrolló un ensayo de abundancia de proteínas de forma que las dianas proteicas endógenas pudieran modificarse con la etiqueta peptídica HiBiT y se pudiera evaluar su abundancia tras el tratamiento con el compuesto. Brevemente, las líneas celulares K562 que contenían una modificación HiBiT fueron tratadas con varios compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, compuestos de las fórmulas (I) o (II)). Luego del tratamiento durante 24 horas, se determinó la abundancia proteica de una diana específica midiendo la luminiscencia.

Materiales:

Sistema de detección lítica Nano-Glo HiBiT de Promega (cat. n.º N3030)

Microplacas Corning de 384 pocillos con tratamiento TC (cat. n.º 3570)

Clones de Células Knock-In Modificas Synthego

Tabla 5: Diseño de líneas celulares HiBiT modificadas genéticamente

Línea celular	Gen	Modificación	Secuencia de ARN guía	Ubicación del corte del ARN guía	Secuencia de donantes

K562	MYB	HiBiT	GCGCCA TGGCCC GAAGA CCC	cr6:135,181, 526	CGGTGGTCCCCGGCTCTC GGGAGCCCCGGGGtgagcg gctggcggctgttcaagaagattagcG GCAGCTGGGAGGATCTA GCGGCCCCGAAGACCGCA CAGgtaacggagccggggcgggag gg
K562	HTT	HiBiT	CAGCTT TTCCAG GGTCGC CA	cr4:3.074.83 0	CGAGTCGCCCCGAGGCCT GGGGACTGGTGCCGGGG GGAGACCGCCATGgtgagcg gctcggctgcaagaagattagcGCA GCTCCGGGAGGATCTAG CGGGACCGGAAGCTGAT GAAGCTTCTCCA

Descripción:

Las células se mantuvieron en IMDM con un 10% de FBS. Antes del ensayo, las células se diluyeron con un medio de crecimiento sin fenolftaleína (IMDM + medio con 1% de FBS) y se sembraron en una placa de 384 pocillos a una densidad de 10000 células/pocillo (para cada línea celular indicada en la Tabla 5). Cada compuesto se preparó como una dilución en serie de 10 veces en DMSO con la dosis máxima a una concentración final de 10 μ M en el pocillo. Se añadieron células K562 no modificadas a la densidad previamente especificada con DMSO para que sirviera como línea de base del ensayo y control positivo (PC) y se añadió DMSO sólo con las respectivas líneas celulares modificadas en las columnas de control negativo (NC). La concentración final de DMSO se mantuvo igual o inferior al 0,25%. Las placas de células tratadas se colocaron en una incubadora a 37°C con 5% de CO₂ durante 24 horas. Después de 24 horas, se añadieron 25 μ l de reactivo lítico HiBit completo a cada pocillo a temperatura ambiente (por ejemplo, una placa requería 10 mL de tampón lítico, 100 μ l de proteína LgBiT, 200 μ l de sustrato lítico), se agitó durante 5 minutos a 600 RPM y se dejó reposar durante 10 minutos para que la señal se estabilizara antes de leer en un lector de placas Spark Cyto (Tecan) con un tiempo de medición de 500 ms.

Para determinar los efectos de los compuestos sobre la abundancia de proteínas de cada diana en la Tabla 6, se calculó el porcentaje de respuesta para cada línea celular respectiva en cada concentración de compuesto de la siguiente manera:

$$\% \text{ de respuesta} = 100 * (S - PC) / (NC - PC)$$

Para la respuesta normalizada a cada concentración, se ajustó a los datos una regresión logística de cuatro parámetros y se interpoló la respuesta al valor del 50% para determinar una concentración para la abundancia de proteínas al 50% (CI₅₀) del control no tratado.

Un resumen de los resultados de la abundancia de proteínas se ilustra en la Tabla 6, en la que A representa <100 nM; B representa 100-1000 nM; C representa 1000-9999 nM; y D representa más de 10 µM.

Tabla 6.

Compuesto n.º	HTT	MYB	Diana C
118	B	A	C
119	C	C	D
140	C	C	C
141	B	B	C
142	B	A	C
143	A	A	A
145	C	A	C
148	C	C	C
149	C	A	C
187	A	B	B
189	D	B	C
190	B	A	C
191	B	A	C
192	C	B	C
193	C	B	D
194	C	B	D
195	D	C	C
196	B	A	C

197	D	C	D
198	C	A	D
199	C	A	D
200	C	C	C
187	C	A	C
190	B	A	C
191	C	B	C
192	C	B	C
193	C	B	D
194	C	B	D
197	D	C	D
198	C	A	D
199	C	A	D
200	A	A	B
208	B	A	B
217	D	D	D
556	C	C	C
557	B	A	B
559	B	A	B
560	C	A	C
562	D	D	D
563	B	A	B
564	B	B	B
565	C	C	D
566	C	B	C
568	C	C	C
569	C	A	C
571	B	A	C
573	D	C	D
574	D	B	D
575	C	C	D

Ejemplo 314: Investigación del efecto de los compuestos ejemplares sobre la viabilidad celular

Los compuestos descritos en este documento se sometieron a un examen de toxicidad en las células K562 (leucemia mielógena crónica humana) y SH-SY5Y (neuroblastoma humano) mediante un ensayo Cell Titer Glo 2.0.

Materiales:

Ensayo de viabilidad celular CellTiter-Glo® 2,0 de Promega (cat. n.º G9241)

Microplacas Corning de 384 pocillos con tratamiento TC (cat. n.º 3570)

Descripción:

Las células se sembraron a 500 células/pocillo (células K562) en 45 µl de IMDM suplementado con 10% de FBS en una placa opaca de 384 pocillos. Los pocillos que sólo contenían medio se utilizaron como control en blanco. Los compuestos de prueba (por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) o (II)) se diluyeron primero en serie en DMSO y luego se diluyeron 1:100 con IMDM + 10% de FBS. La concentración final de DMSO fue del 0,1% en cada pocillo. Las células se incubaron durante 72 horas a 37 °C y 5% de CO₂ antes de realizar el ensayo con el reactivo Cell Titer Glo 2.0.

Los compuestos probados mostraron el siguiente rango como se muestra en la tabla 7, en el que A representa <100 nM; B representa 100-1000 nM; C representa 1000-9999 nM; y D representa más de 10 µM en las células K562.

Table 7.

Compuesto No.	GI₅₀ nM
118	B
119	C
140	C
141	B
142	B
143	B
148	C
149	B
187	B
189	B

190	B
191	B
192	B
193	B
194	B
195	B
196	A
197	B
198	A
199	B
200	C
208	B
217	B
556	B
557	A
559	A
560	A
562	C
563	B
564	B
565	C
566	B
568	B
569	B
571	B
573	C
574	B
575	B

EQUIVALENCIAS Y ALCANCE

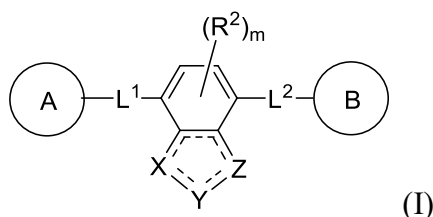
Esta solicitud hace referencia a varias patentes emitidas, solicitudes de patentes publicadas, artículos de revistas y otras publicaciones, todas las cuales se incorporan en este

documento por referencia. Si existe un conflicto entre cualquiera de las referencias incorporadas y la presente especificación, ésta prevalecerá. Además, cualquier realización particular de la presente invención que entre en el estado de la técnica puede ser excluida explícitamente de una o más de las reivindicaciones. Como se considera que tales realizaciones son conocidas por una persona con conocimientos ordinarios de la técnica, pueden excluirse incluso si la exclusión no se establece explícitamente en el presente documento. Cualquier realización particular de la invención puede ser excluida de cualquier reivindicación, por cualquier razón, esté o no relacionada con la existencia del estado de la técnica.

Los expertos en la materia reconocerán o podrán determinar, sin más que la experimentación rutinaria, muchos equivalentes a las realizaciones específicas descritas en este documento. El alcance de las presentes realizaciones descritas en este documento no pretende limitarse a la Descripción, las Figuras o los Ejemplos anteriores, sino más bien a lo establecido en las reivindicaciones adjuntas. Las personas con conocimientos ordinarios de la técnica apreciarán que se pueden realizar diversos cambios y modificaciones en esta descripción sin apartarse del espíritu o el alcance de la presente invención, tal como se define en las reivindicaciones siguientes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que

A y B son cada uno independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ;

X, Y y Z son cada uno de forma independiente $C(R^{3a})$, $C(R^{3a})(R^{3b})$, N, $N(R^{3c})$ u O, en el que al menos uno de X, Y y Z es N, $N(R^{3c})$ u O, y los enlaces en el anillo que comprende X, Y y Z pueden ser enlaces simples o dobles según lo permita la valencia;

cada uno de L^1 y L^2 está independientemente ausente, alquilenos C_1 - C_6 , heteroalquilenos C_1 - C_6 , -O-, -C(O)-, - $N(R^4)$ -, - $N(R^4)C(O)$ -, o -C(O) $N(R^4)$ -, en el que cada alquilenos y heteroalquilenos está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ;

cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 , alquenilo C_2 - C_6 , alquinilo C_2 - C_6 , heteroalquilo C_1 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilenos-arilo C_1 - C_6 , alquenilenos-arilo C_2 - C_6 , heteroalquilenos-arilo C_1 - C_6 , heteroarilo, alquilenos-heteroarilo C_1 - C_6 , heteroalquilenos-heteroarilo C_1 - C_6 , halo, ciano, oxo, - OR^A , - $NR^B R^C$, - $NR^B C(O)R^D$, - NO_2 , -C(O) $NR^B R^C$, -C(O) R^D , -C(O) OR^D , - SR^E , o -S(O) $_x R^D$, en el que cada alquilo, alquilenos, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; o

dos grupos R^1 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en el que cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ;

cada R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 , alquenilo C_2 - C_6 , alquinilo C_2 - C_6 , heteroalquilo C_1 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 , halo, ciano, - OR^A , - $NR^B R^C$, -C(O) R^D , o -C(O) OR^D

R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 , alquenilo C_2 - C_6 , alquinilo C_2 - C_6 , heteroalquilo C_1 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 , halo, ciano, - OR^A , - $NR^B R^C$, -C(O) R^D , o -C(O) OR^D ; o

cada uno de R^{3a} y R^{3b} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo oxo;

R^{3c} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, alqueno-cicloalquilo C_1-C_6 , heterociclilo, alqueno-heterociclilo C_1-C_6 , arilo, alqueno-arilo C_1-C_6 , heteroarilo, alqueno-heteroarilo C_1-C_6 , o $-C(O)R^D$, en el que cada alquilo, alqueno, alqueno, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^8 ;

cada R^4 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , o haloalquilo C_1-C_6 ;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, halo, ciano, oxo, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, o $-C(O)OR^D$;

cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, o $-S(O)_x R^D$, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} ;

cada R^7 es alquilo C_1-C_6 , halo, ciano, oxo, u $-OR^{A1}$;

cada R^8 es alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, o $-S(O)_x R^D$, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{12} ;

cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, u $-OR^A$;

cada R^{12} es independientemente alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, u $-OR^A$;

cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alqueno-arilo C_1-C_6 , alqueno-heteroarilo C_1-C_6 , $-C(O)R^D$, o $-S(O)_x R^D$;

cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-C(O)R^D$, o $-S(O)_x R^D$; o

R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7 ;

cada R^D es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alqueno-arilo C_1-C_6 , o alqueno-heteroarilo C_1-C_6 ;

cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

m es 0, 1 o 2; y

x es 0, 1 o 2.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que cada uno de A y B es independientemente heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 .

3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de A y B es independientemente un heteroarilo monocíclico o un heteroarilo bicíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 .

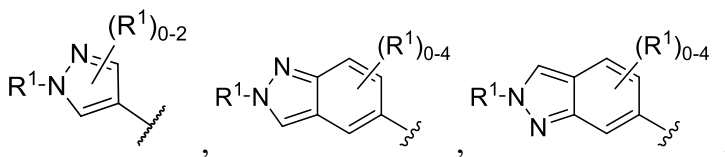
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de A y B es independientemente un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido con uno o más R^1 .

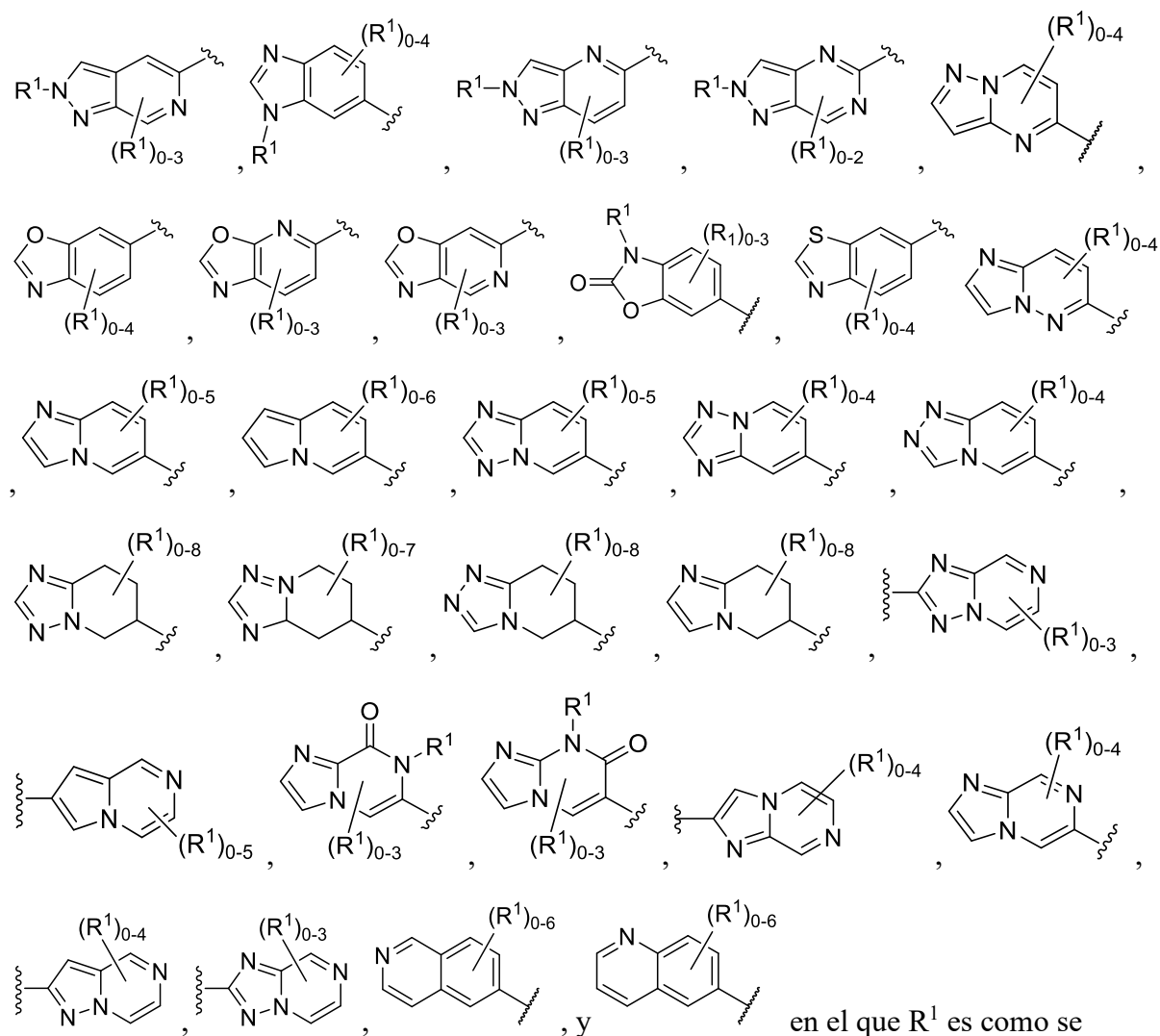
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de A y B es independientemente un heteroarilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con uno o más R^1 .

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de A y B es un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^1 .

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de A y B

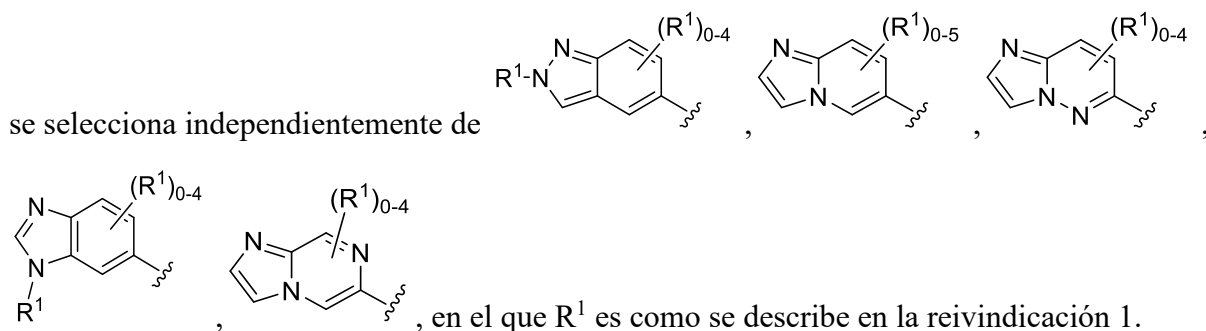
se selecciona independientemente de



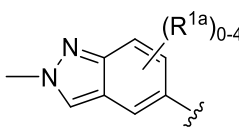
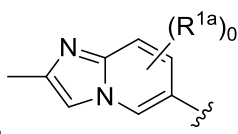
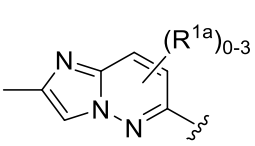
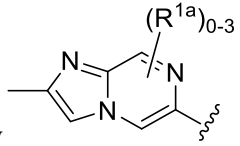


en el que R¹ es como se describe en la reivindicación 1.

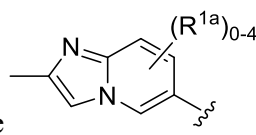
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de A y B



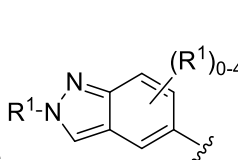
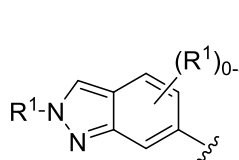
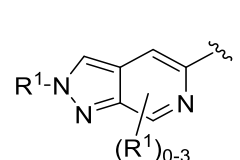
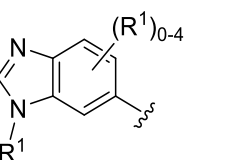
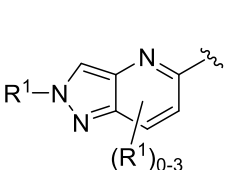
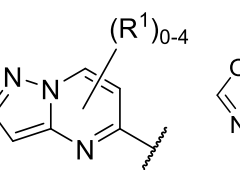
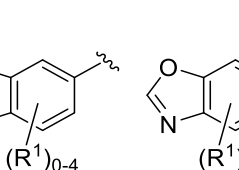
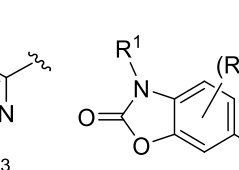
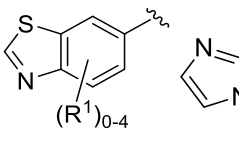
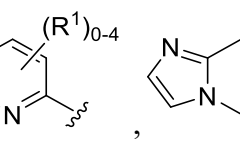
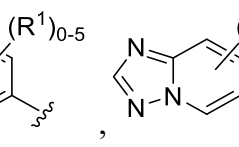
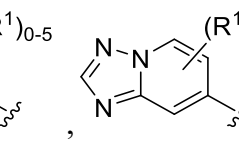
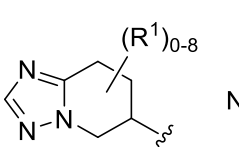
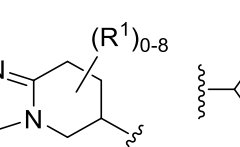
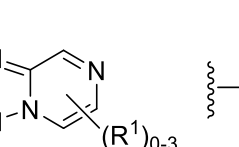
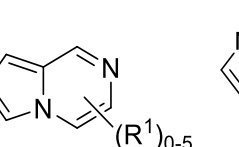
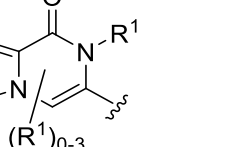
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de A y B

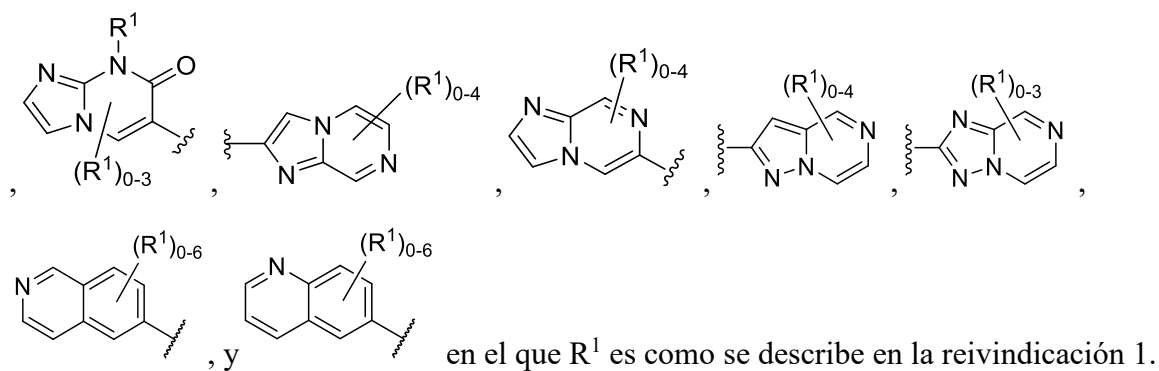
se selecciona independientemente de , ,
 y , en el que cada R^{1a} es independientemente alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halo, ciano, u -OR^A, y cada alquilo, heteroalquilo y haloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁷.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de A y B

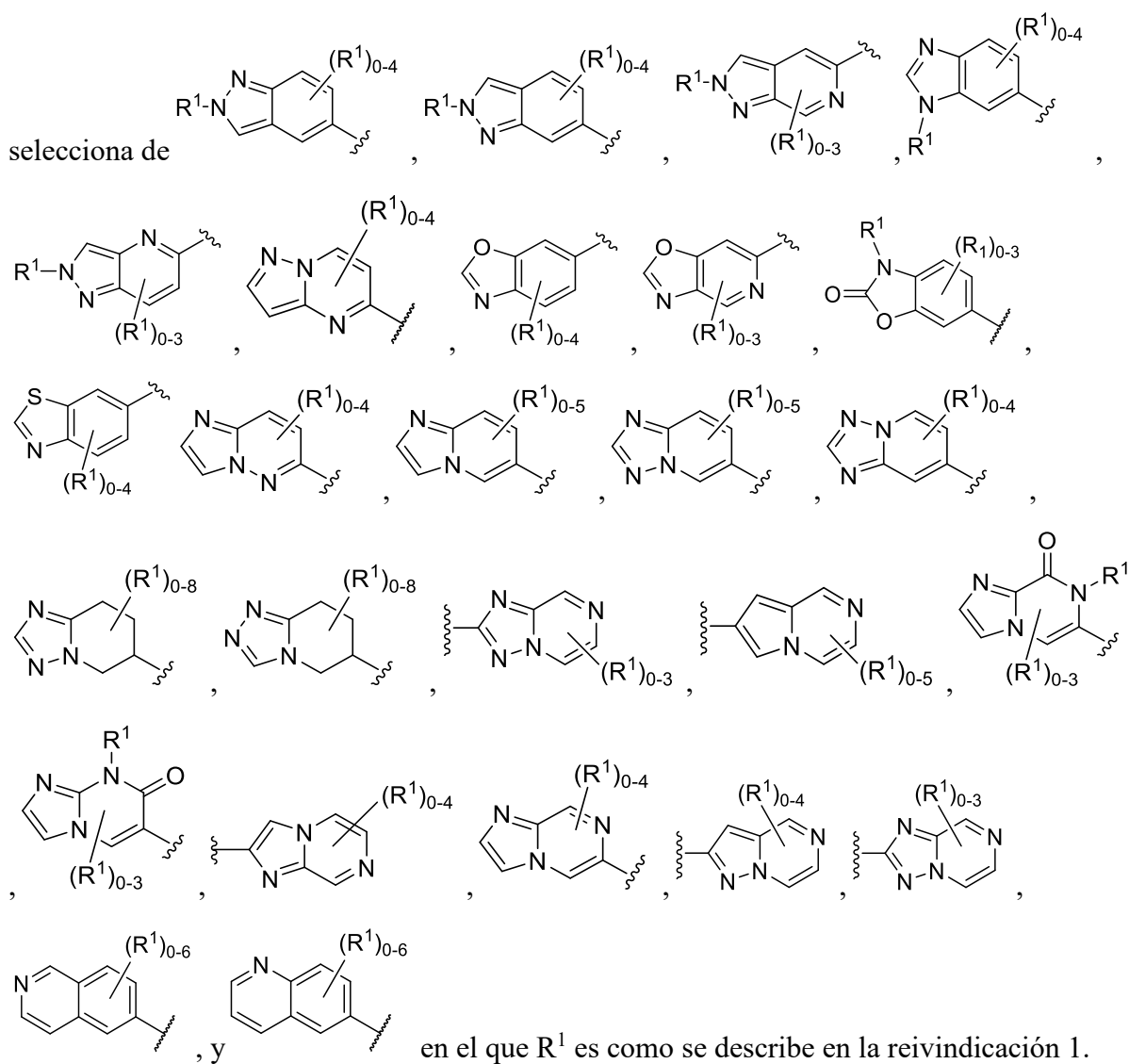
es independientemente , en el que cada R^{1a} es independientemente alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halo, ciano u -OR^A, y cada alquilo, heteroalquilo y haloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁷.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que A se

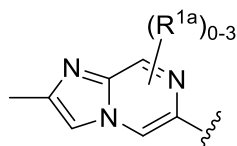
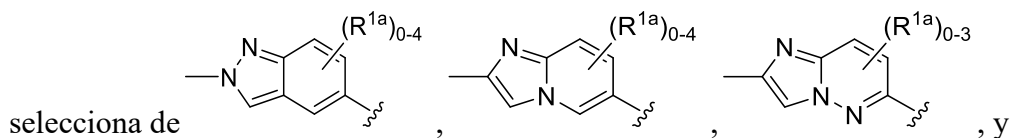
selecciona de , , , ,
, , , , ,
, , , , ,
, , , , 



12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que B se

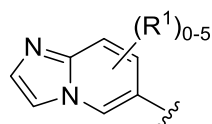


13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que A se



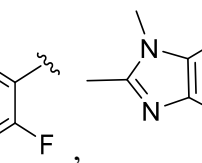
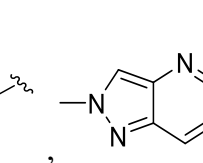
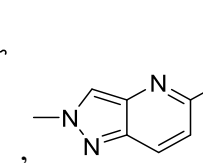
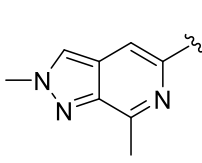
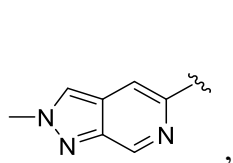
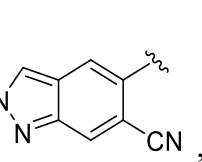
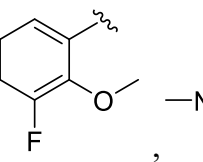
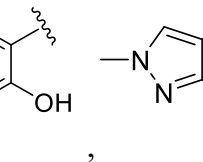
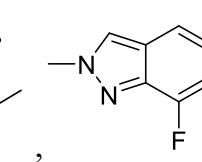
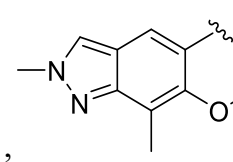
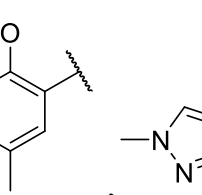
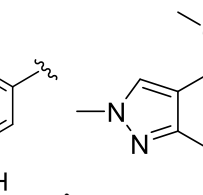
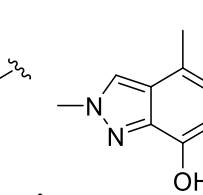
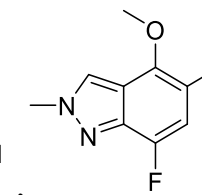
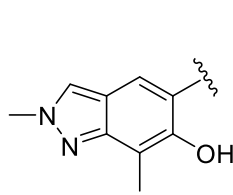
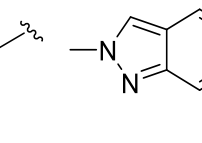
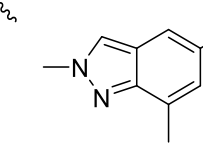
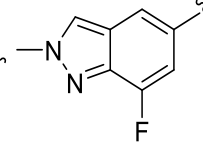
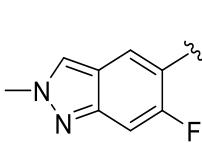
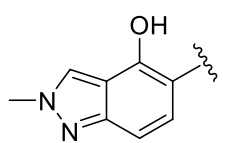
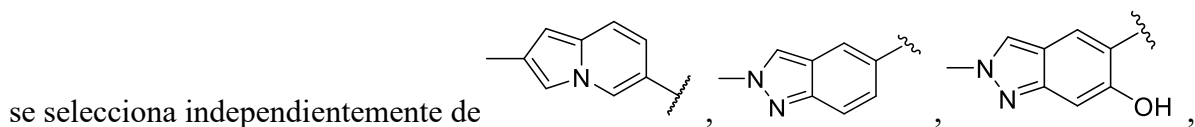
, en el que cada R^{1a} es independientemente alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halo, ciano, u -OR^A, y cada alquilo, heteroalquilo y haloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁷.

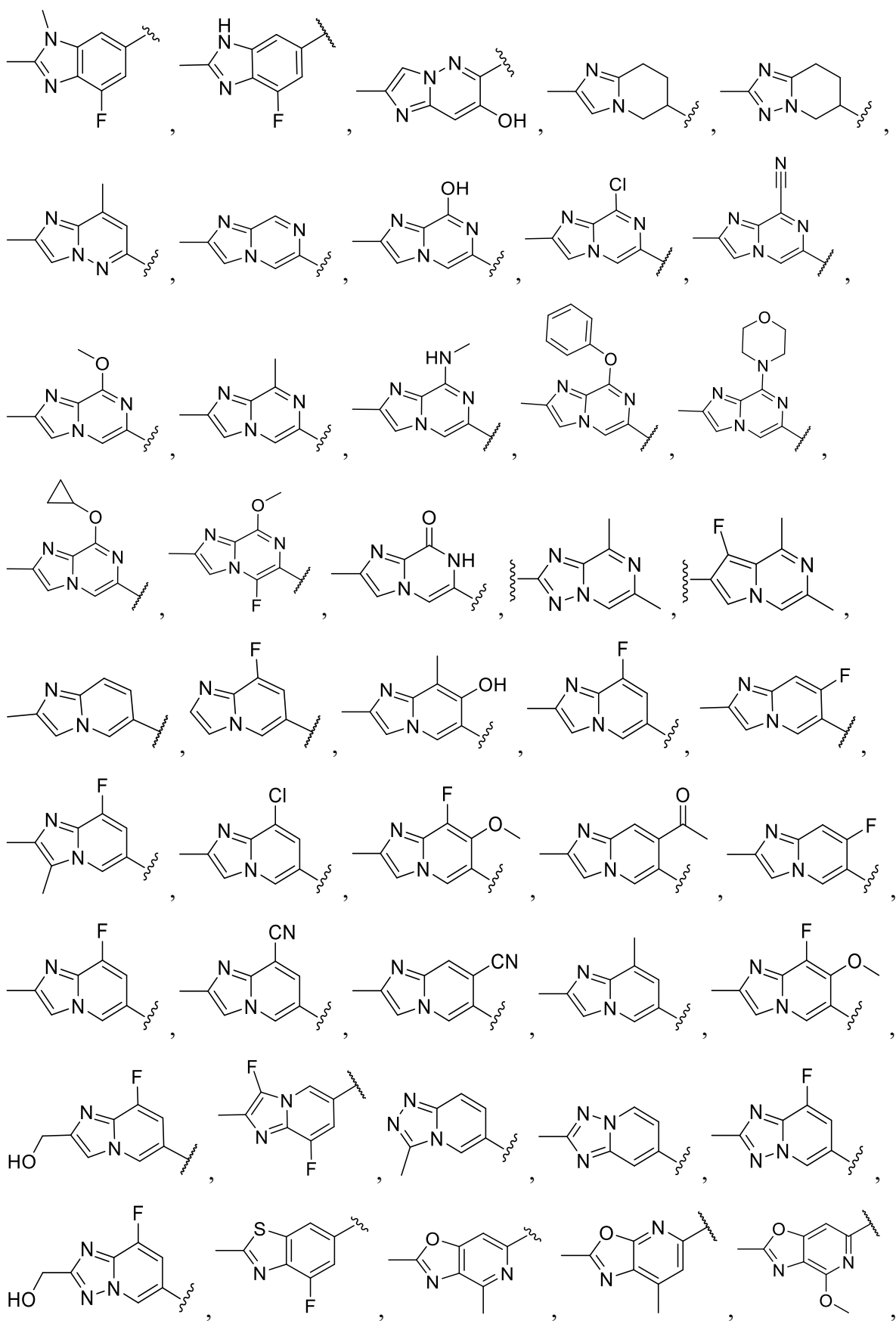
14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que A es

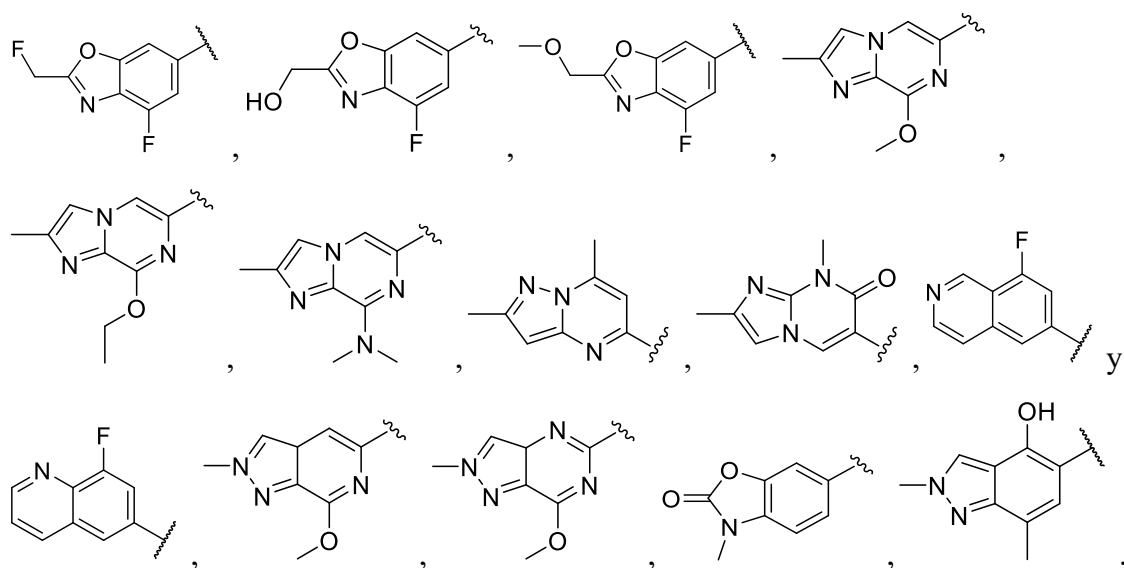


, en el que R¹ es como se describe en la reivindicación 1.

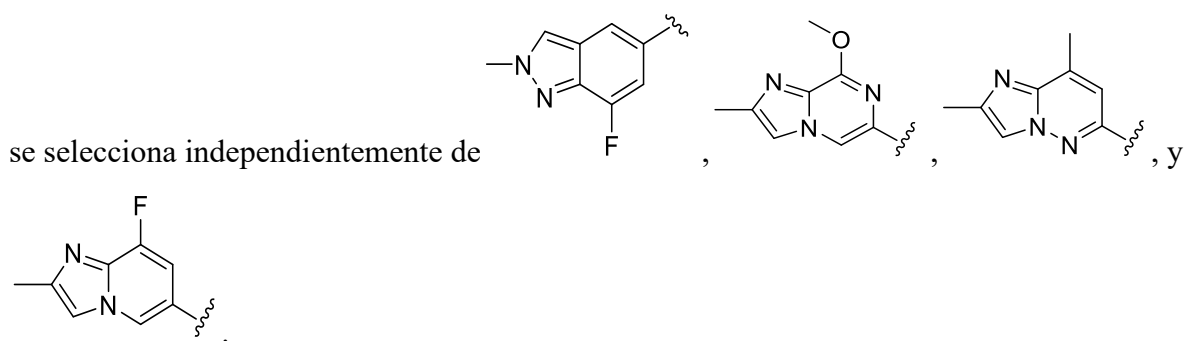
15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de A y B



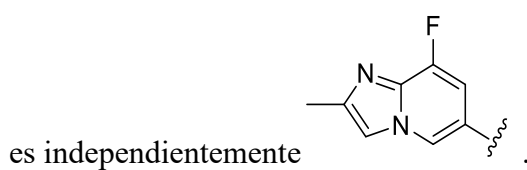




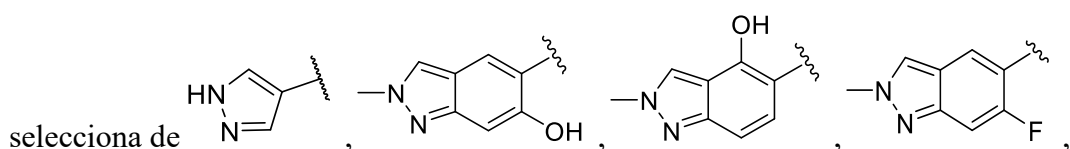
16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de A y B

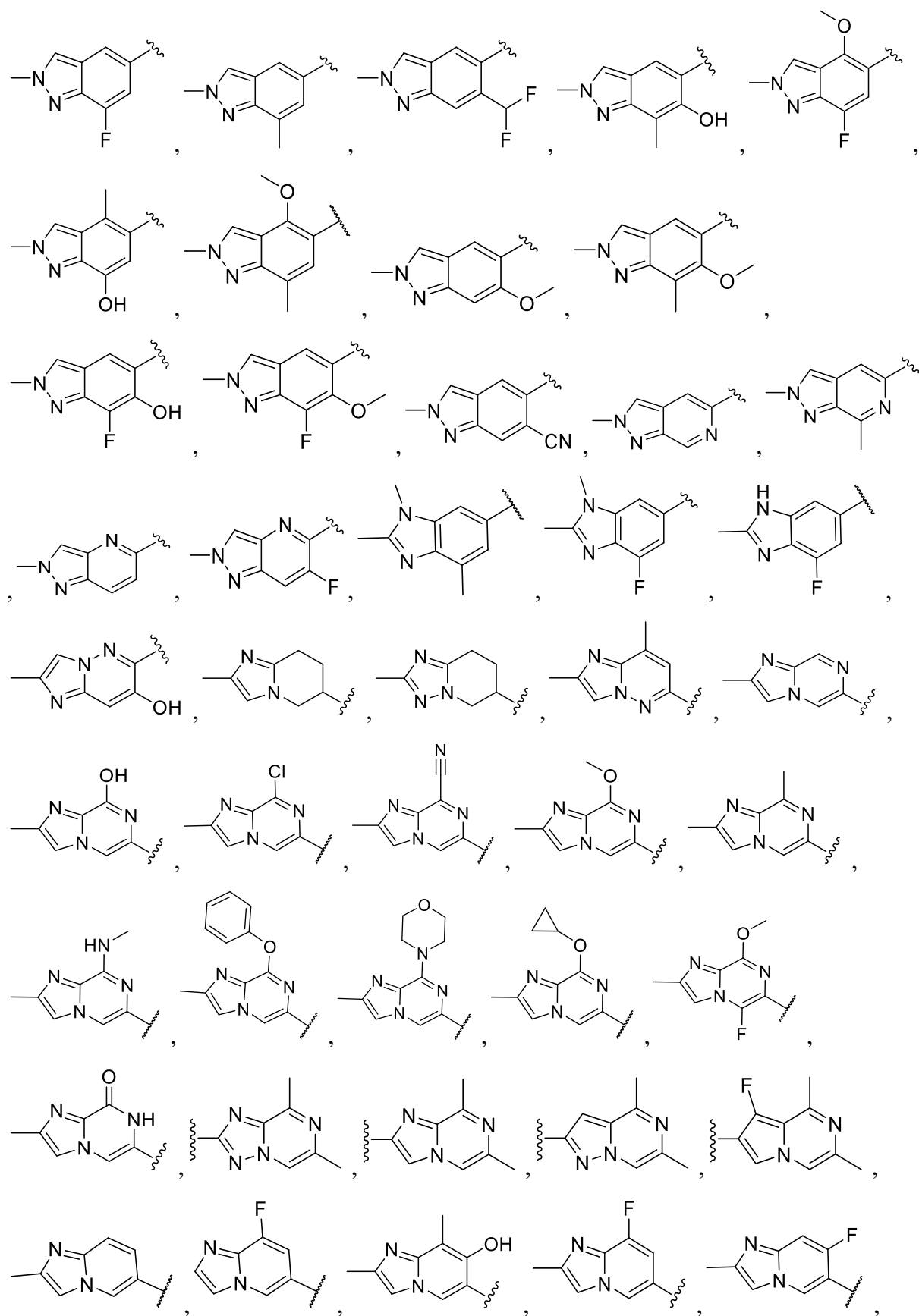


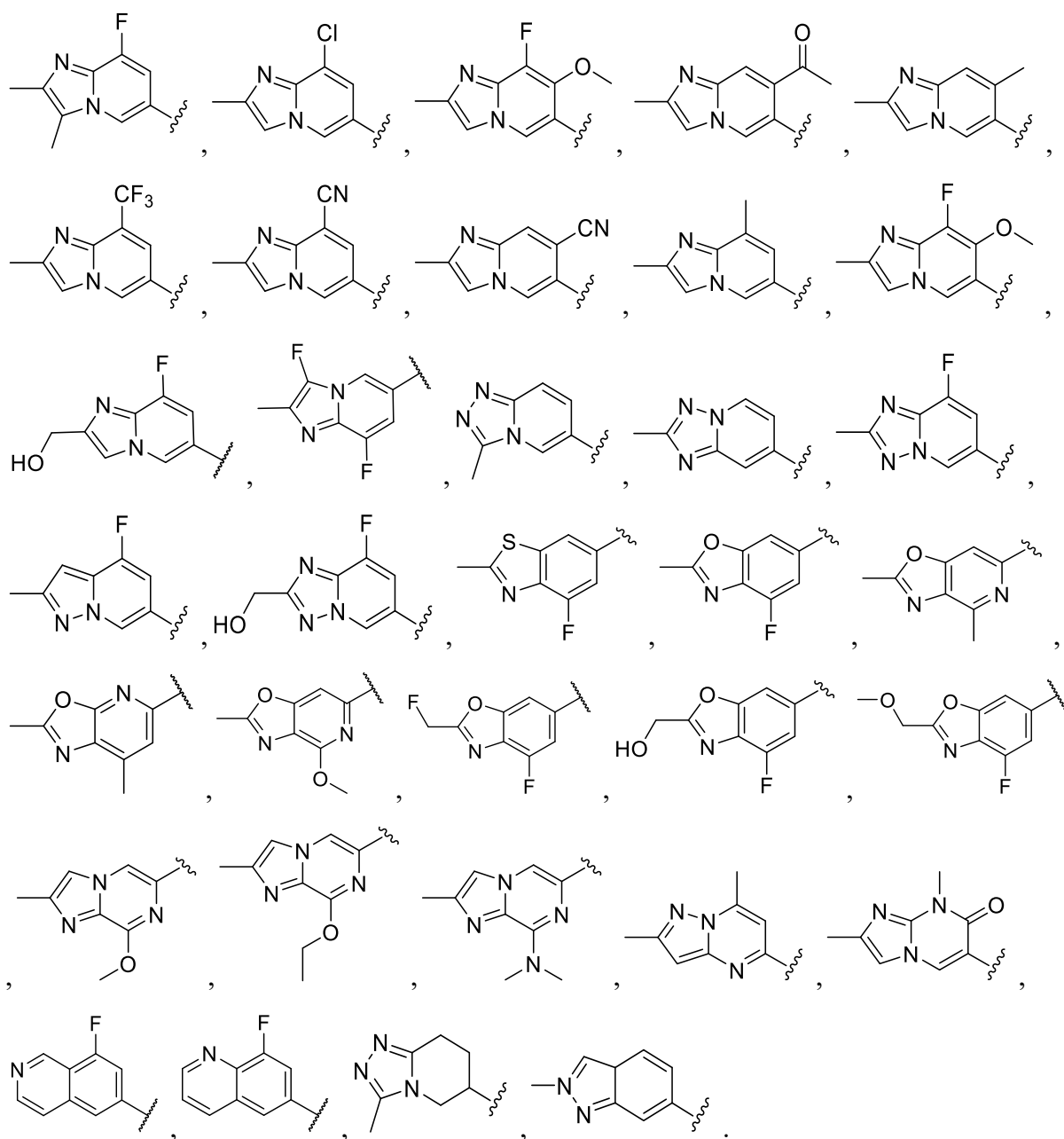
17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de A y B



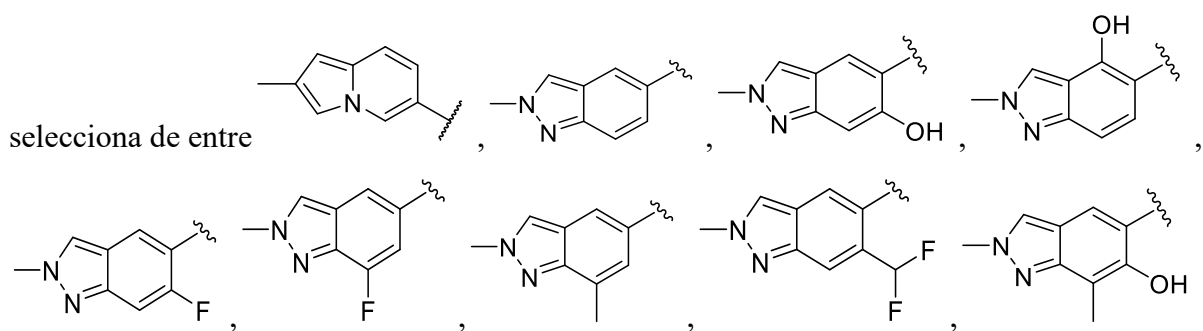
18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que A se

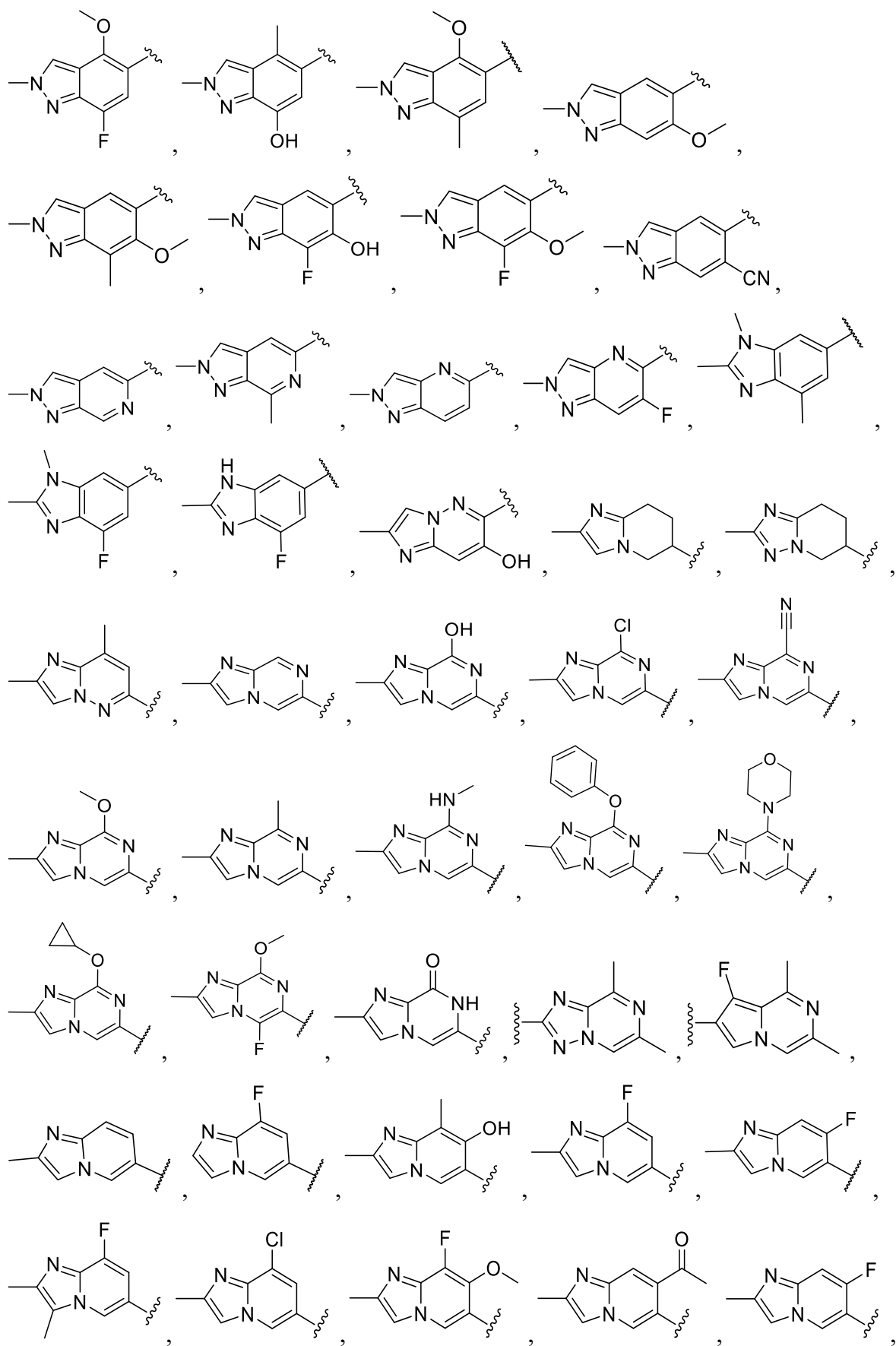


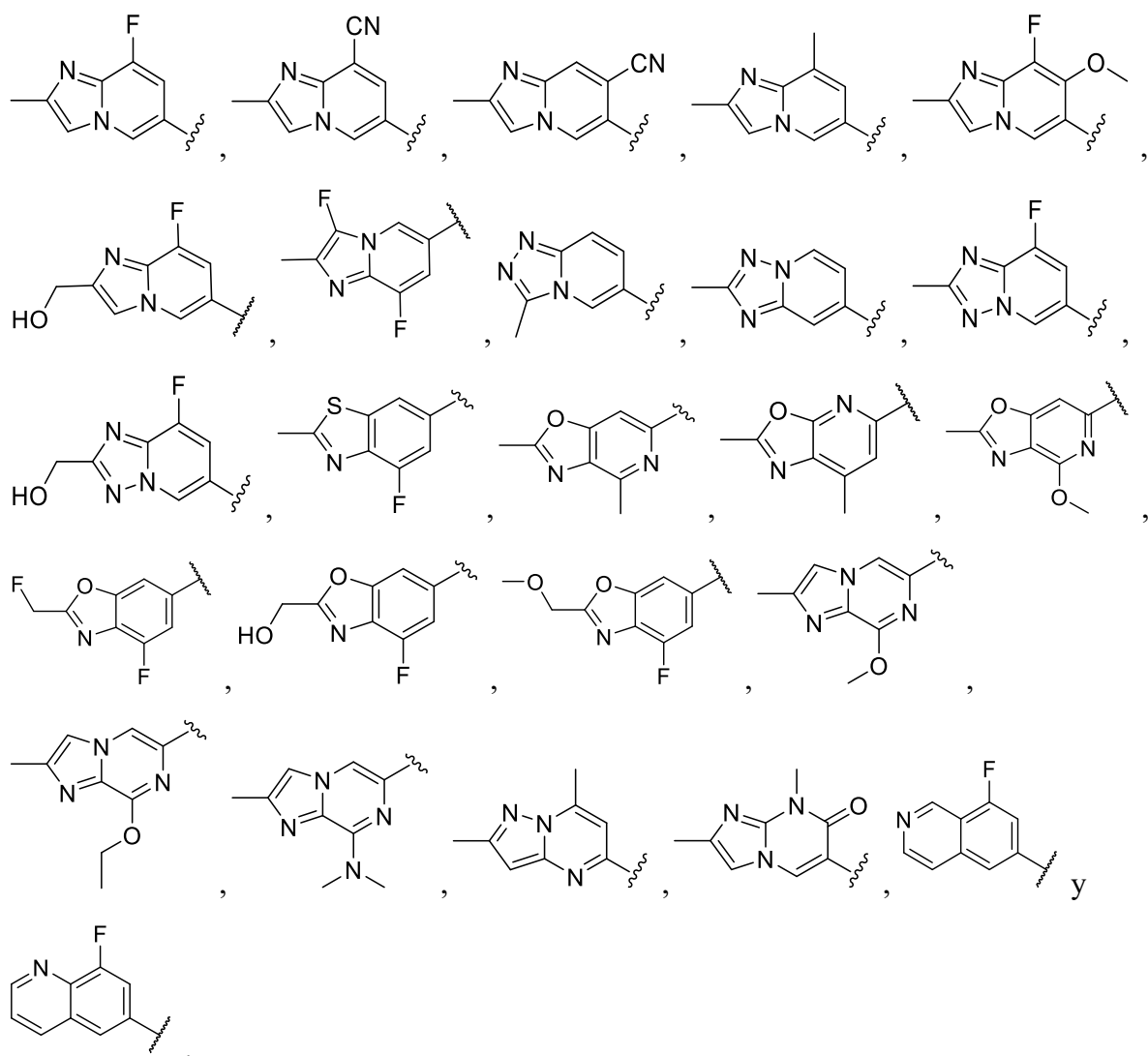




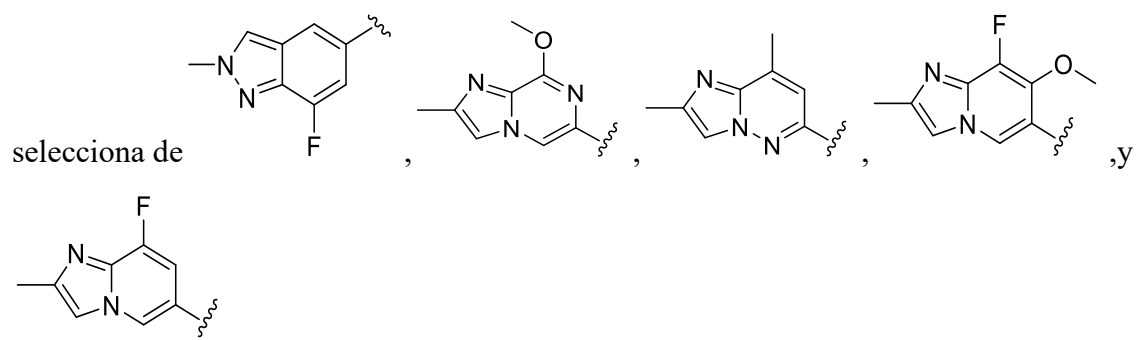
19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que B se



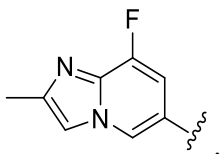




20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que A se



21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que A es

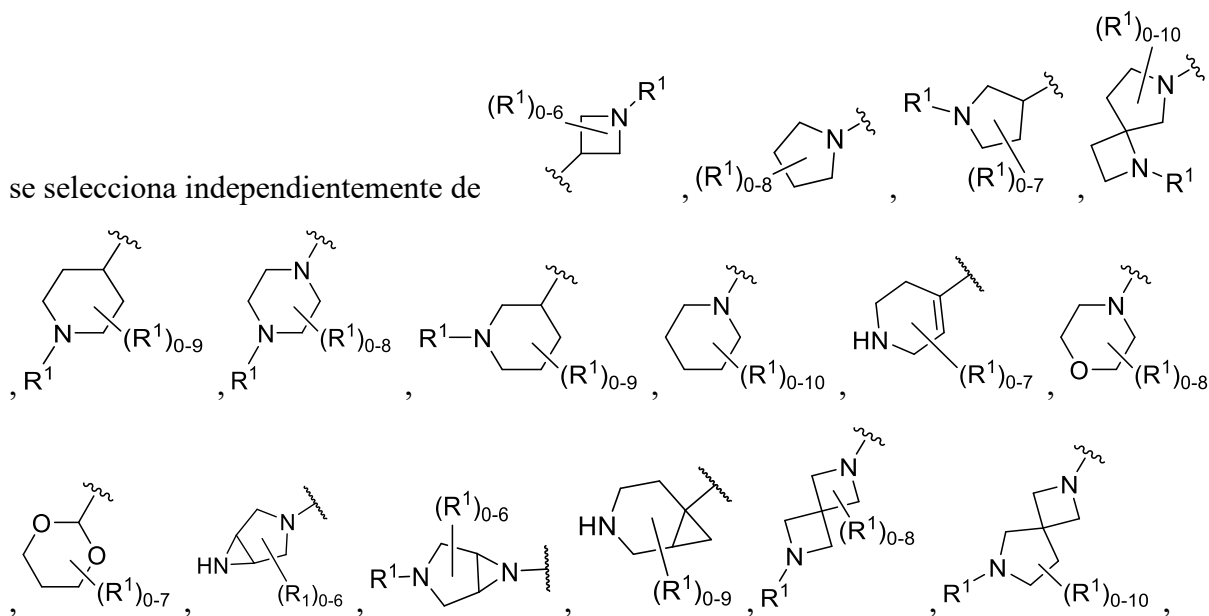


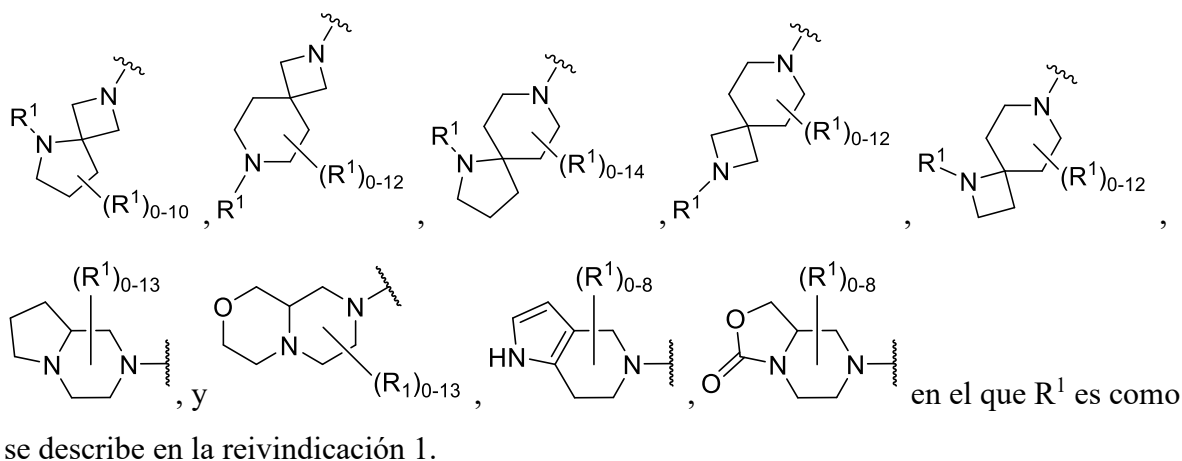
22. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de A y B es independientemente un heterociclilo monocíclico o un heterociclilo bicíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 .

23. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de A y B es independientemente un heterociclilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con uno o más R^1 .

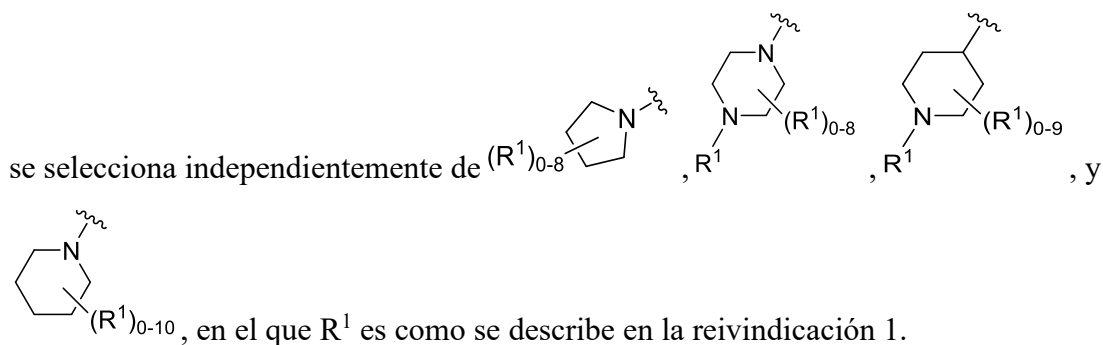
24. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de A y B es independientemente un heterociclilo de 4-8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^1 .

25. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de A y B

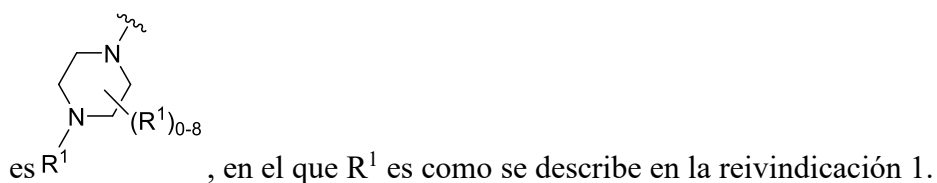




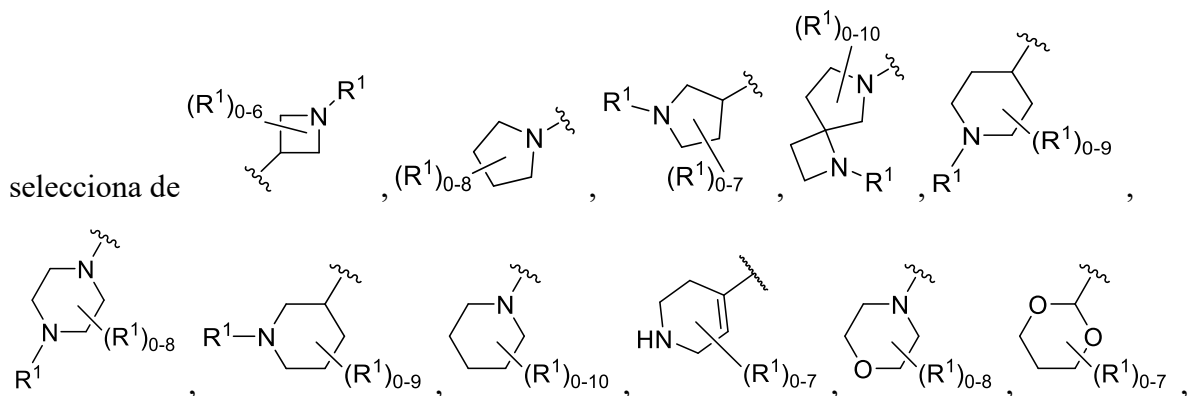
26. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de A y B

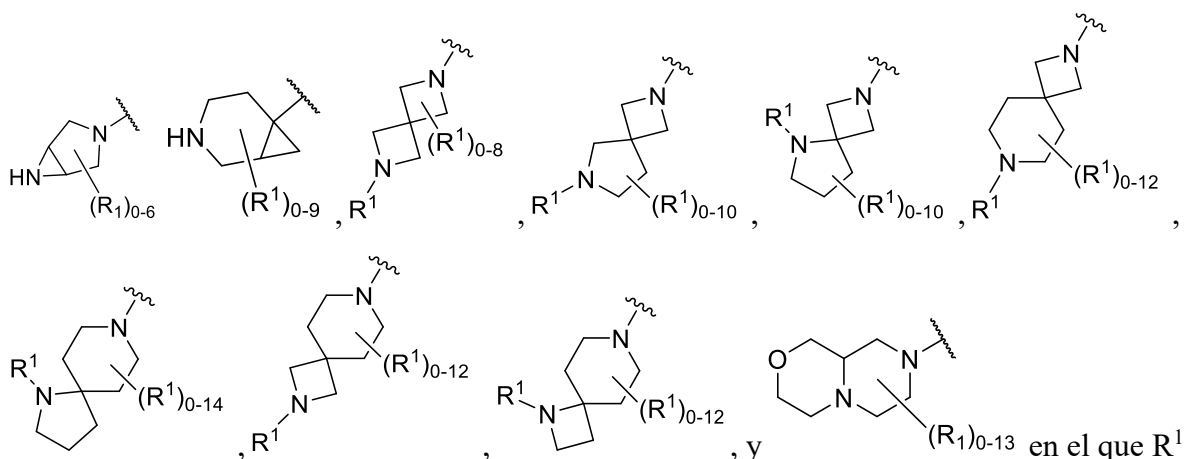


27. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de A y B



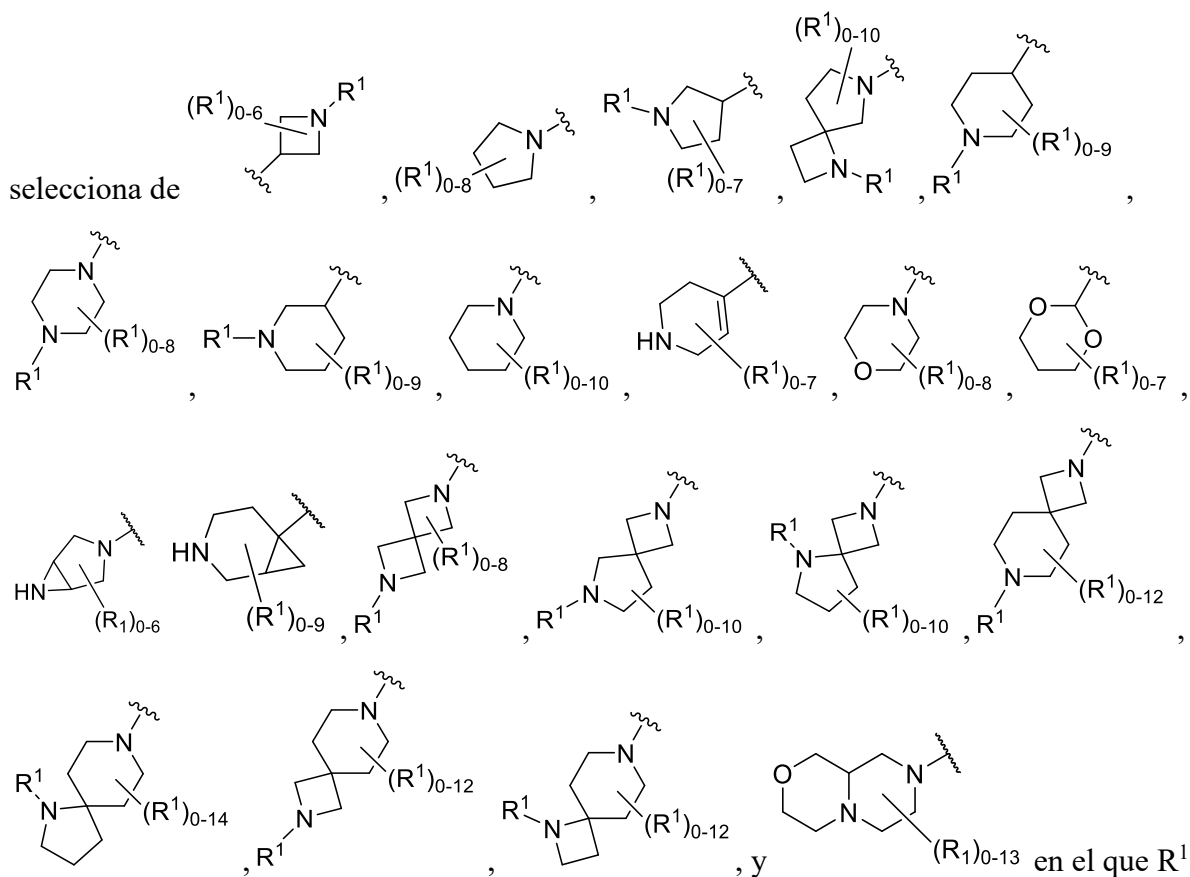
28. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que A se





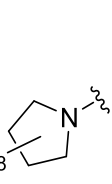
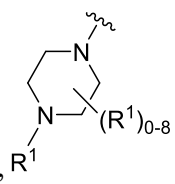
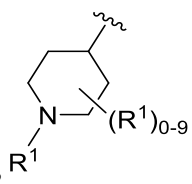
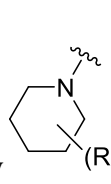
es como se describe en la reivindicación 1.

29. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que B se

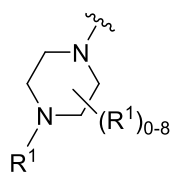


es como se describe en la reivindicación 1.

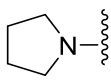
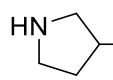
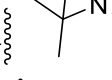
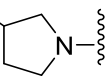
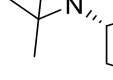
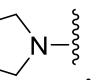
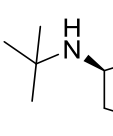
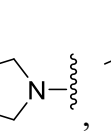
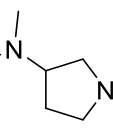
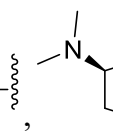
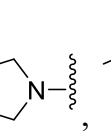
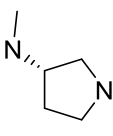
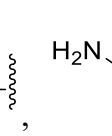
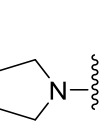
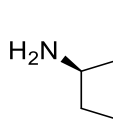
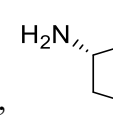
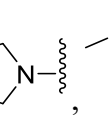
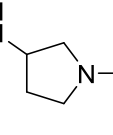
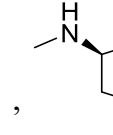
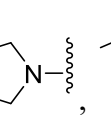
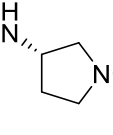
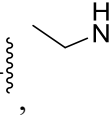
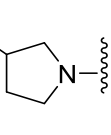
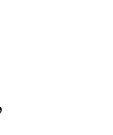
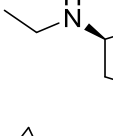
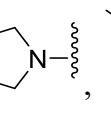
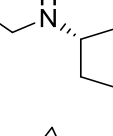
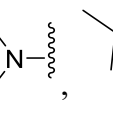
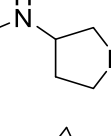
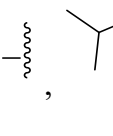
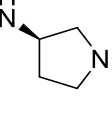
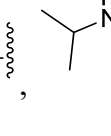
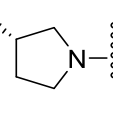
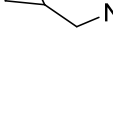
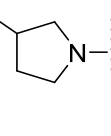
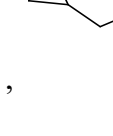
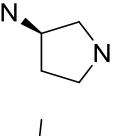
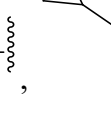
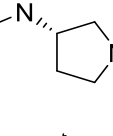
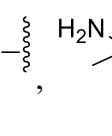
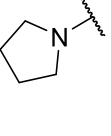
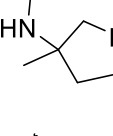
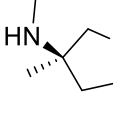
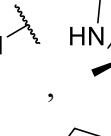
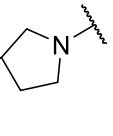
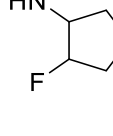
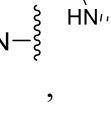
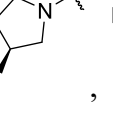
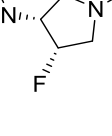
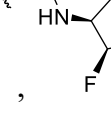
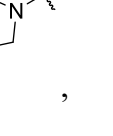
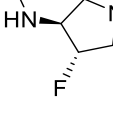
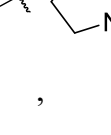
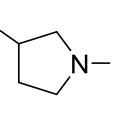
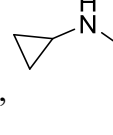
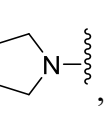
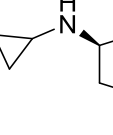
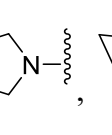
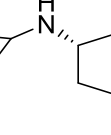
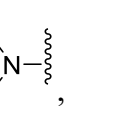
30. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que B se

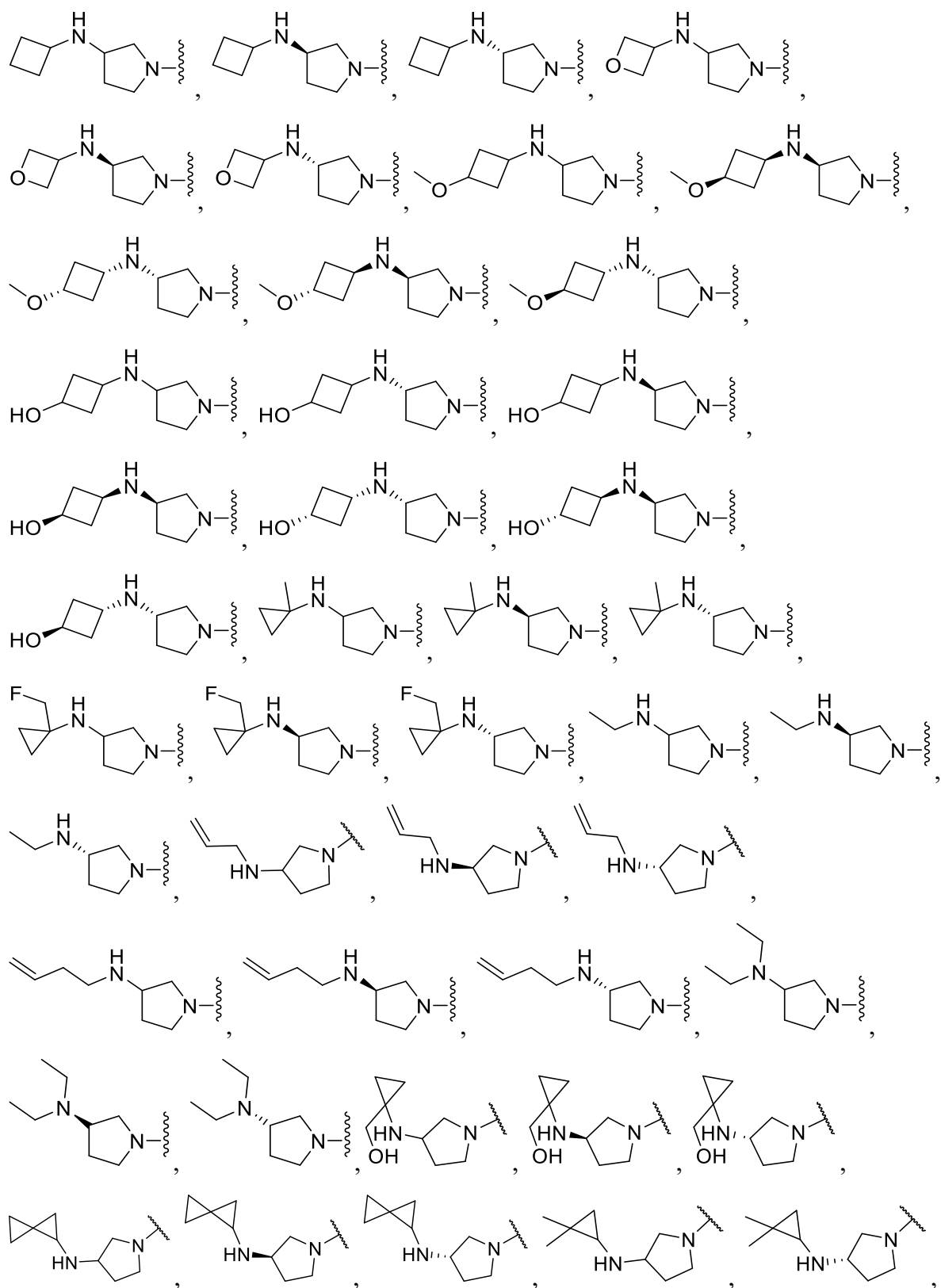
selecciona de entre $(R^1)_{0-8}$, , , , y , en el que R^1 es como se describe en la reivindicación 1.

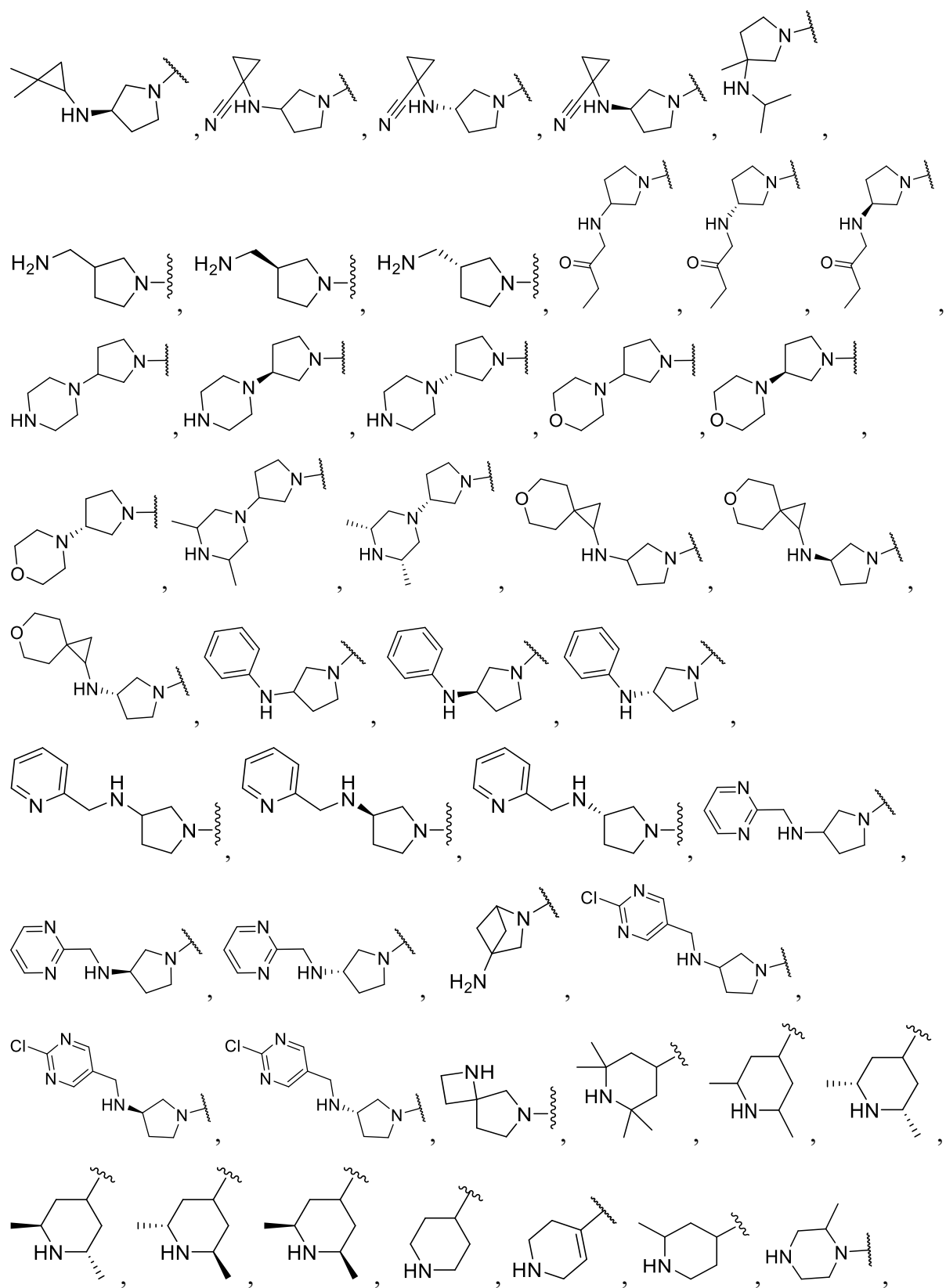
31. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que B es

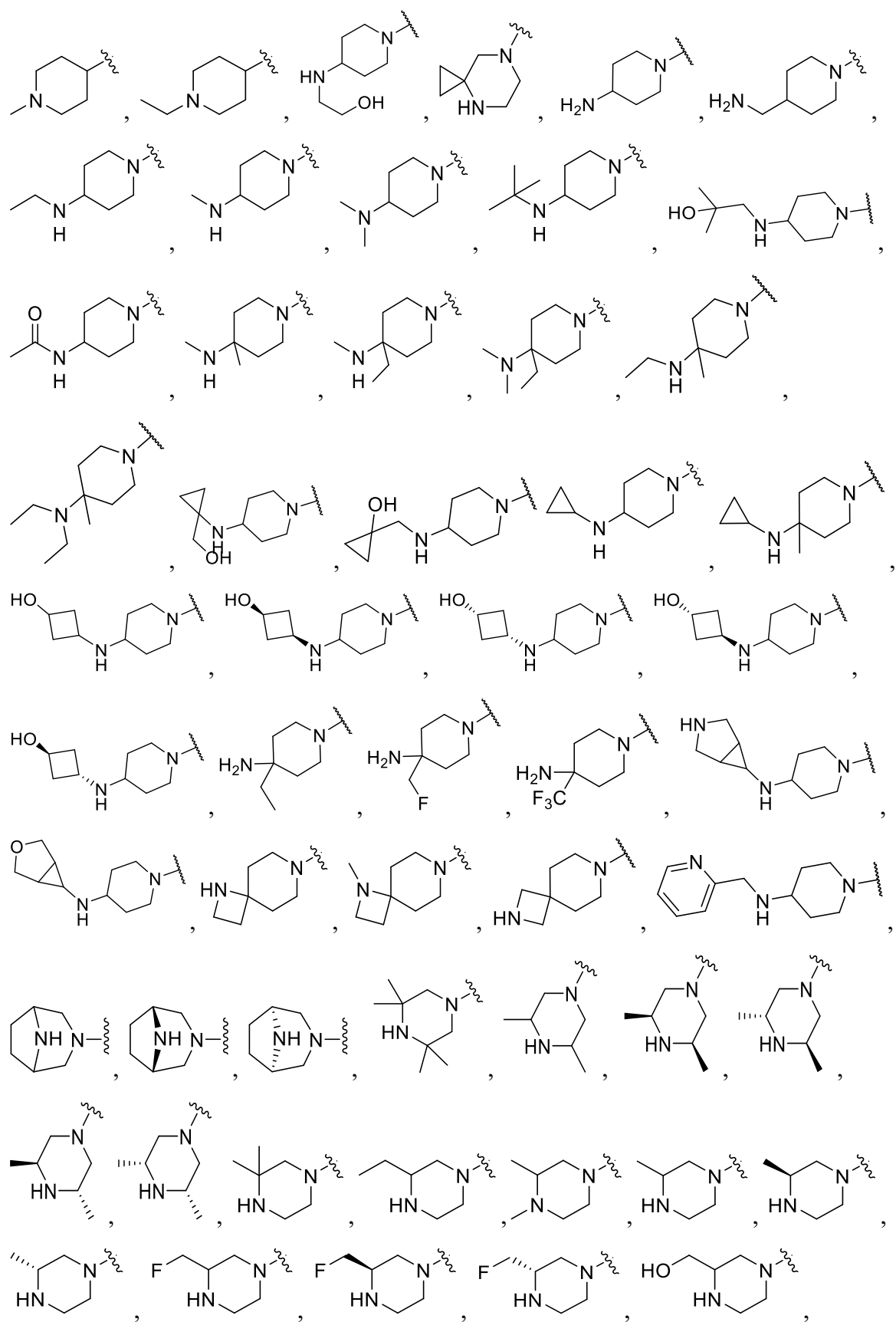
, en el que R^1 es como se describe en la reivindicación 1.

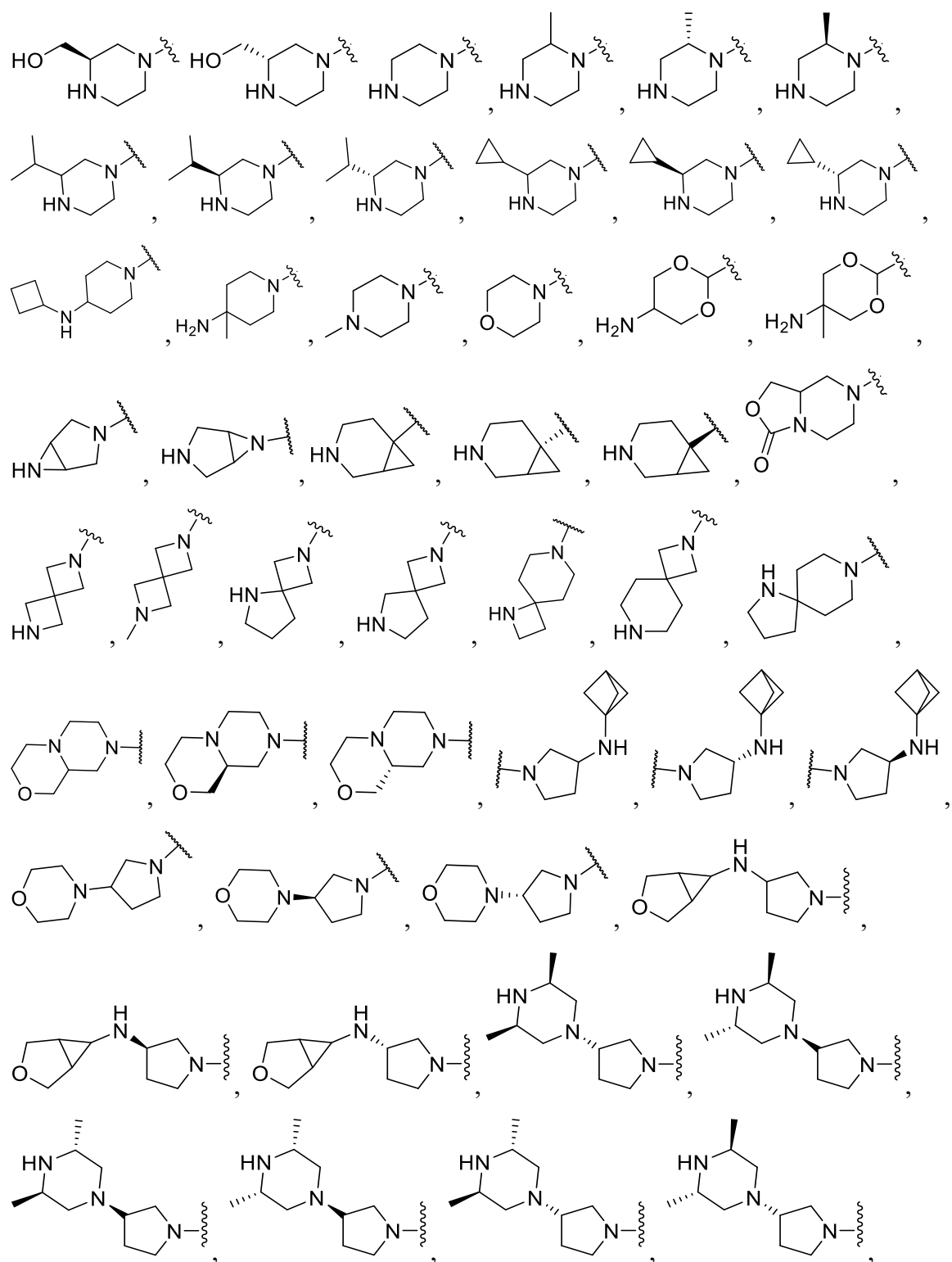
32. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de A y B

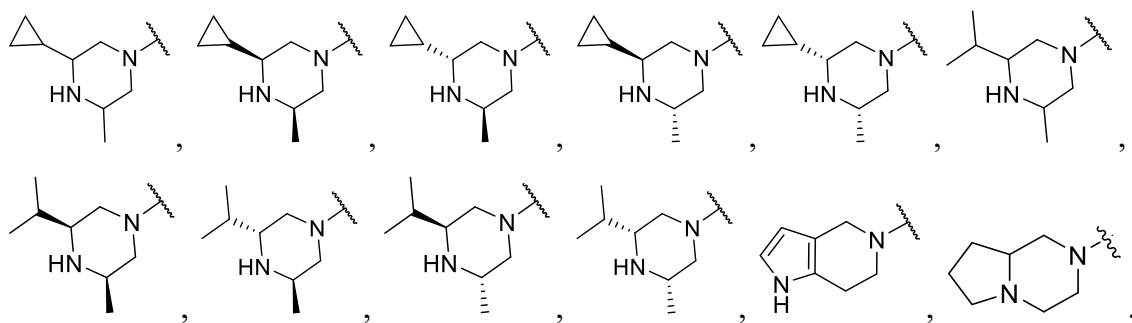
se selecciona independientemente de , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , 



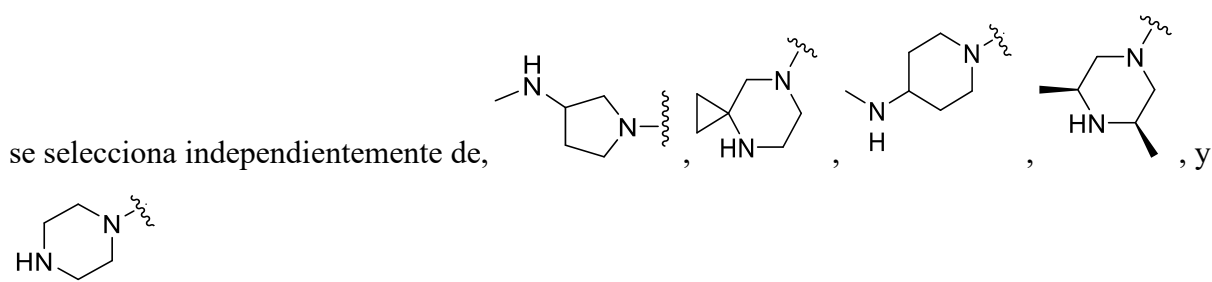




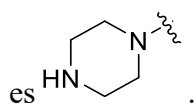




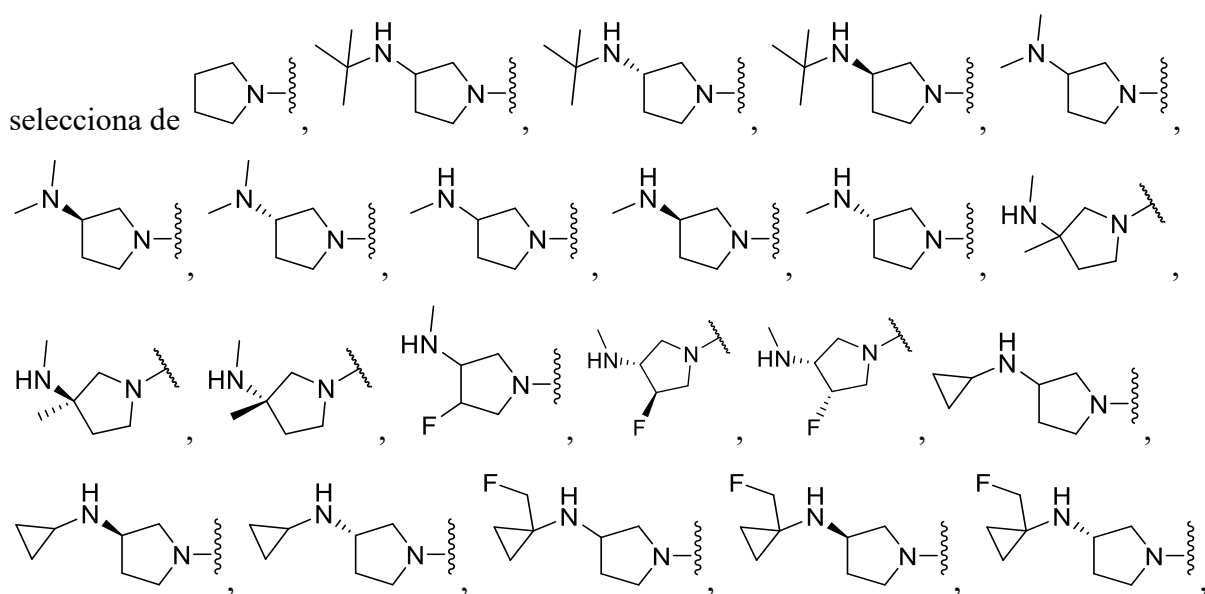
33. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de A y B

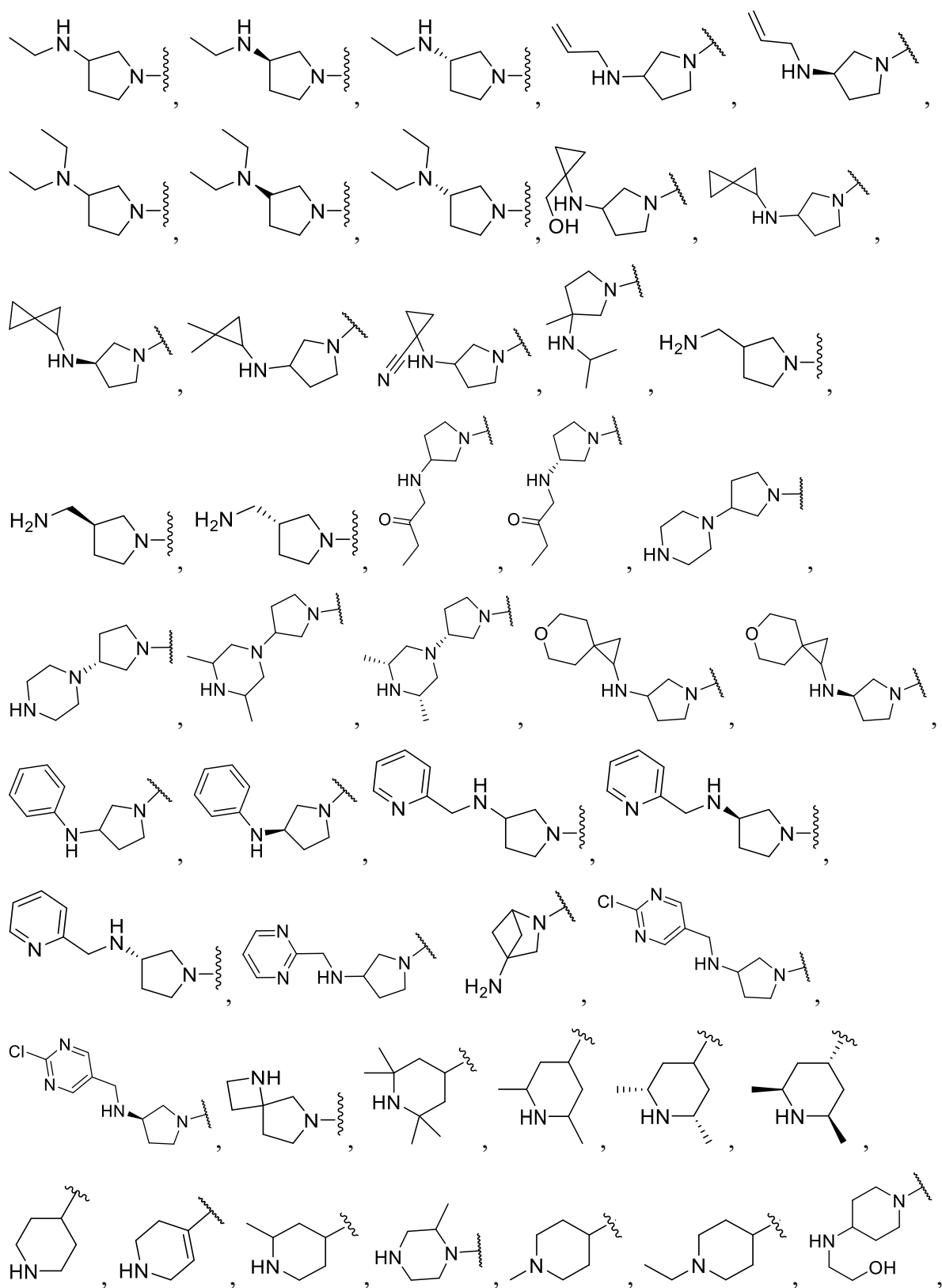


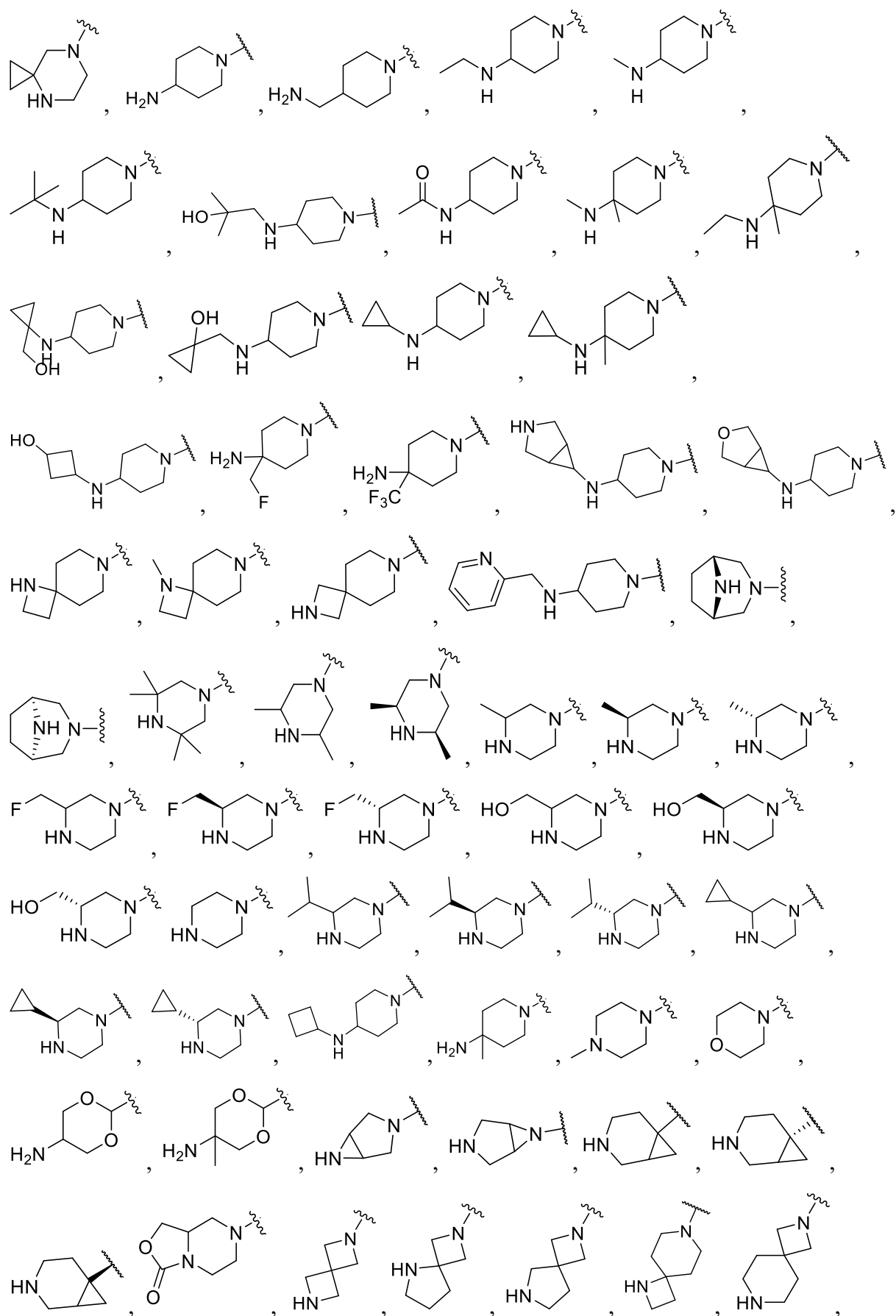
34. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de A y B

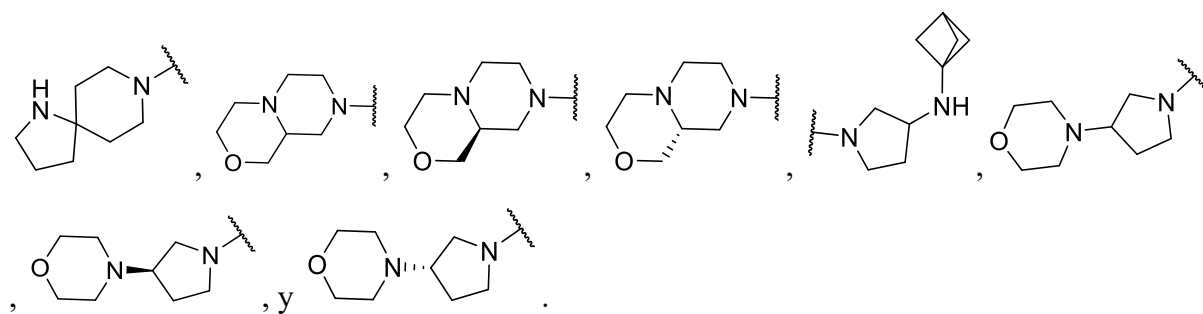


35. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que A se

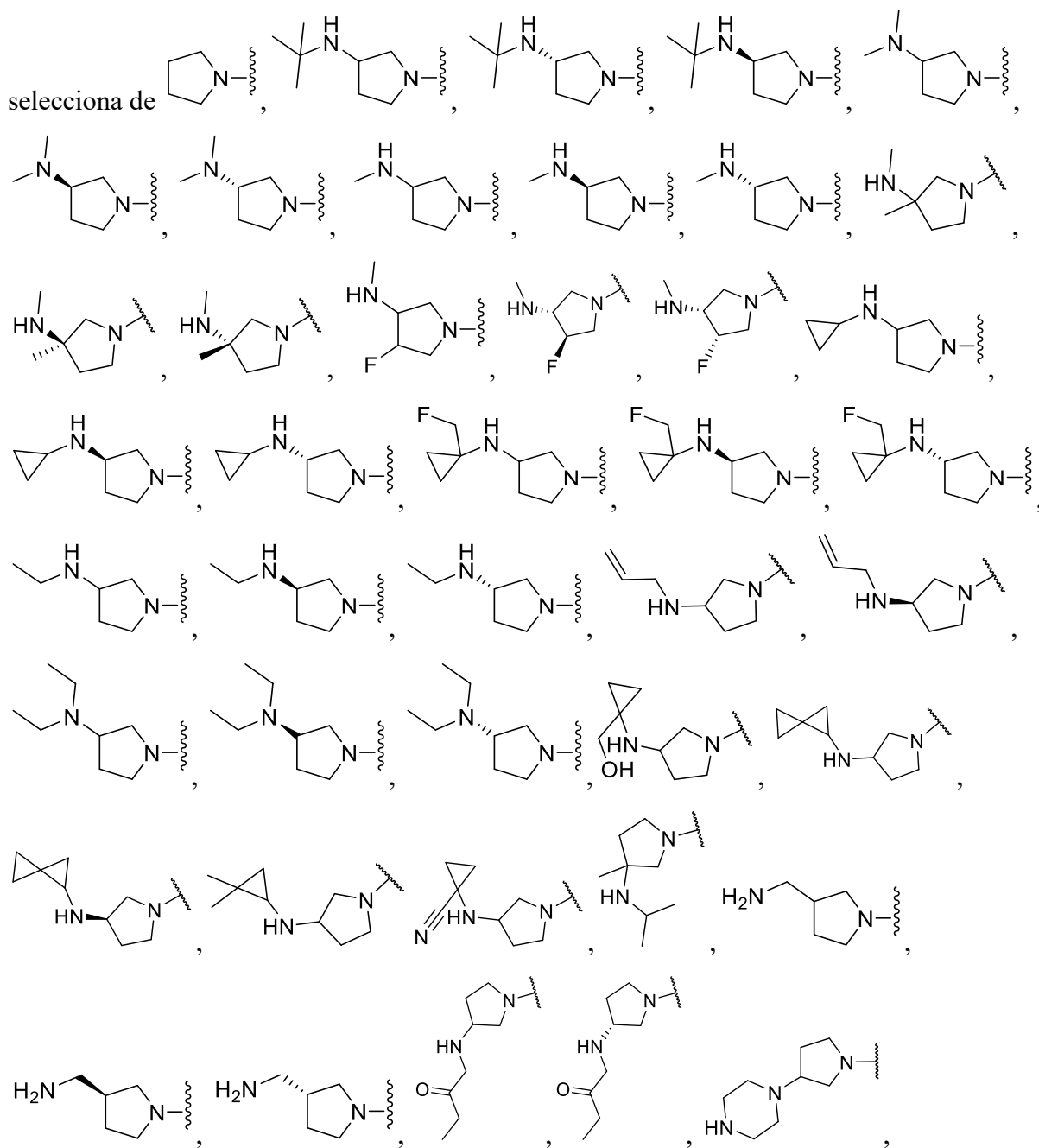


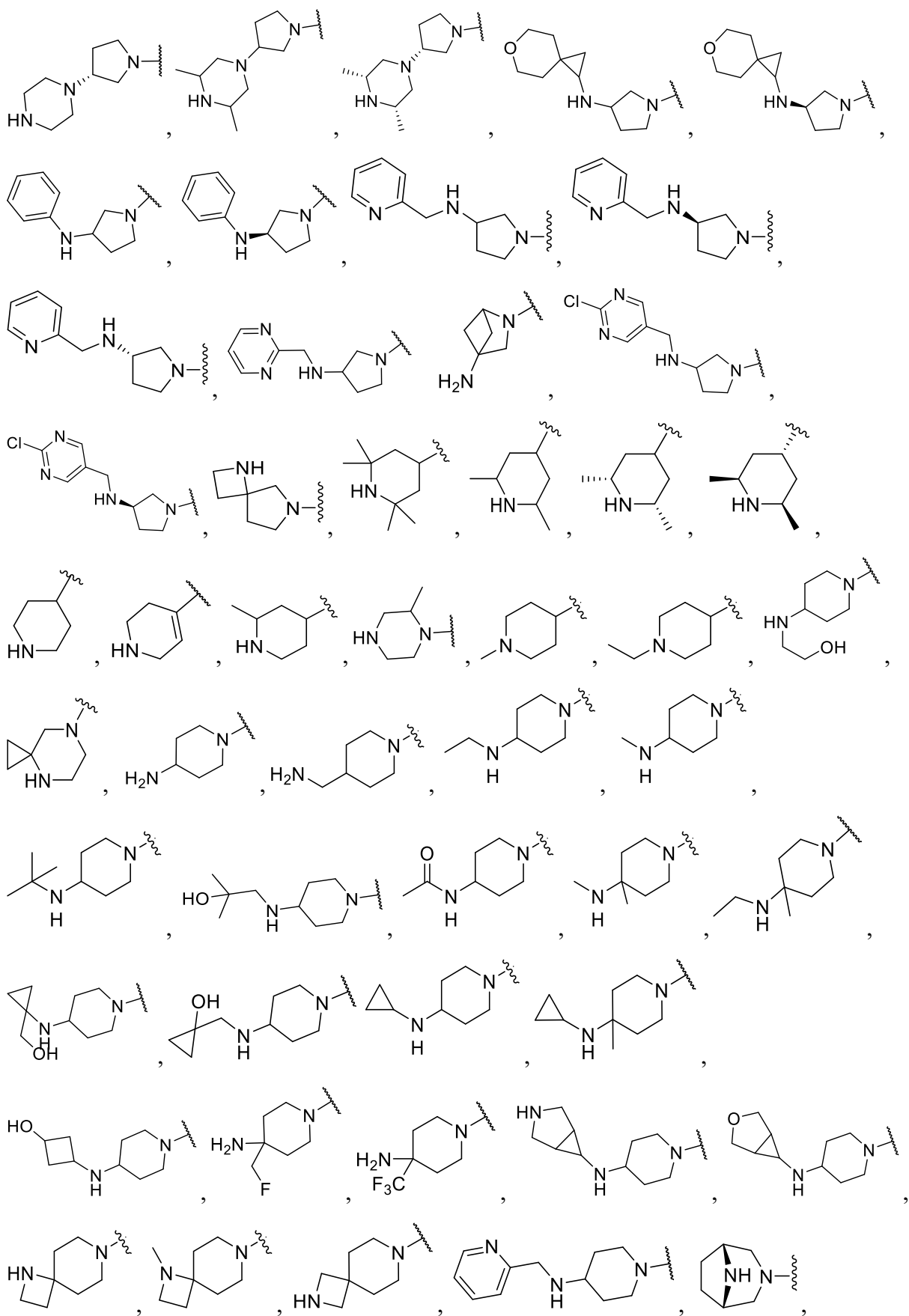


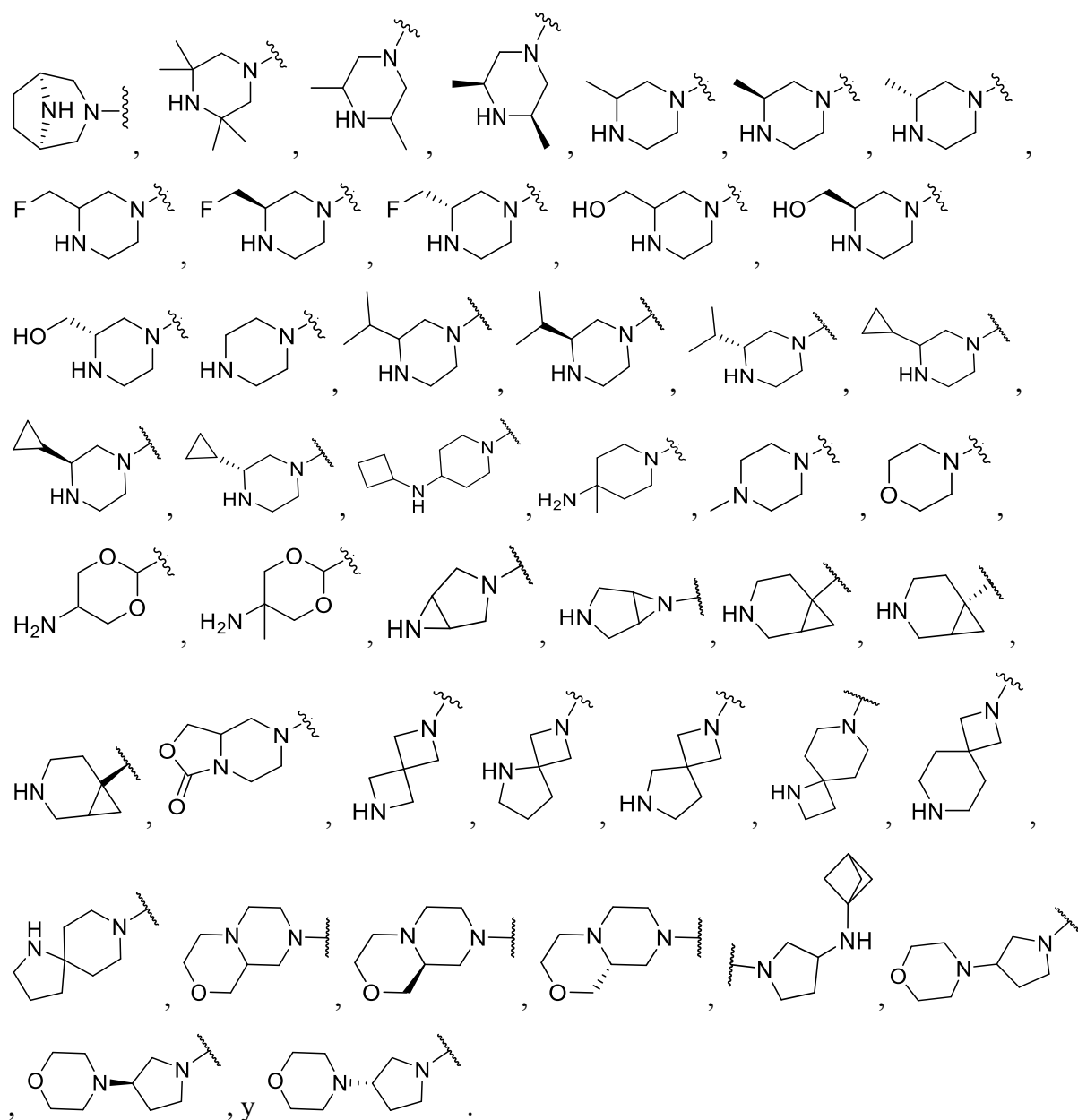




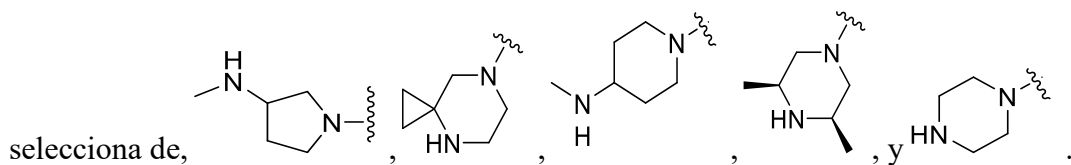
36. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que B se



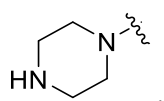




37. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que B se

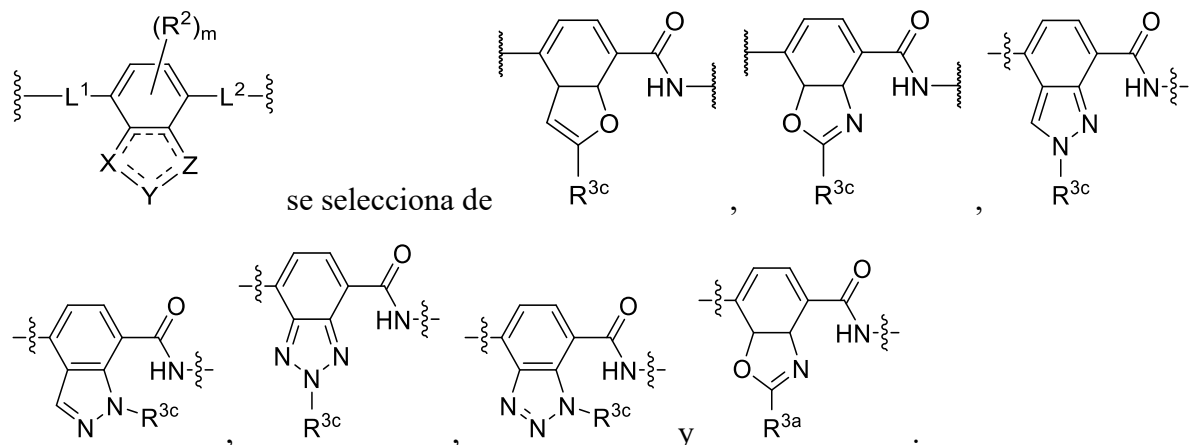


38. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que B es

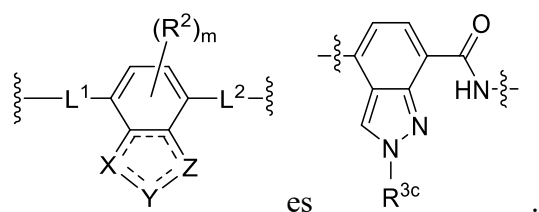


39. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de L^1 y L^2 está independientemente ausente, $-N(R^4)C(O)-$, o $-C(O)N(R^4)-$.
40. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que cada uno de L^1 y L^2 está independientemente ausente.
41. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que L^1 es $-C(O)N(R^4)-$.
42. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que L^2 está ausente.
43. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que L^1 es $-C(O)NH-$ y L^2 está ausente.
44. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que al menos uno de X, Y y Z es N o $N(R^{3c})$.
45. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de X, Y y Z es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH), y los otros de X, Y y Z son cada uno independientemente 4N o $N(R^{3c})$.
46. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Z e Y son cada uno independientemente N o $N(R^{3c})$, y X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH).
47. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH), e Y y Z son cada uno independientemente N o $N(R^{3c})$.

48. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que

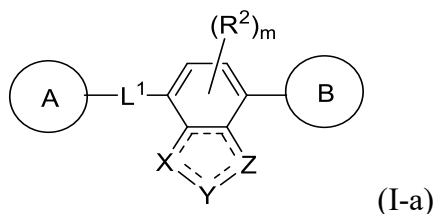


49. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que



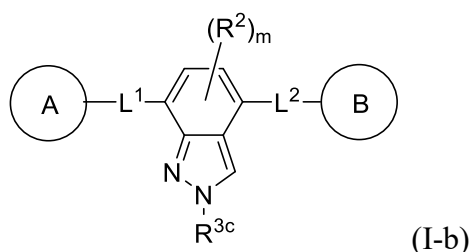
50. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^{3c} es alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, alquileno-heterociclilo C_1-C_6 , arilo, alquileno-arilo C_1-C_6 , heteroarilo, alquileno-heteroarilo C_1-C_6 , heteroarilo, en el que cada alquilo, alquileno, alquenilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^8 .

51. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de la fórmula (I) es la fórmula (I-a):



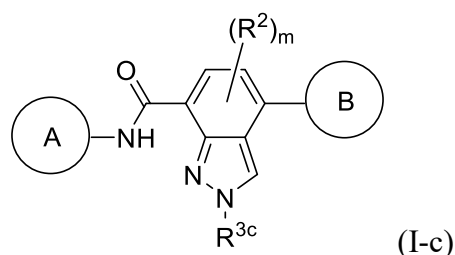
o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables de la misma, en la que cada una de A, B, L^1 , X, Y, Z, R^2 , m, y sus subvariables se definen como en la reivindicación 1.

52. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (I) es la fórmula (I-b):



o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables de la misma, en la que A, B, L¹, R², R^{3c}, m y sus subvariables se definen como en la reivindicación 1.

53. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I-c):



o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables de la misma, en la que cada uno de A, B, R², R^{3c}, m y sus subvariables se definen como en la reivindicación 1.

54. El compuesto de la reivindicación 52, en el que:

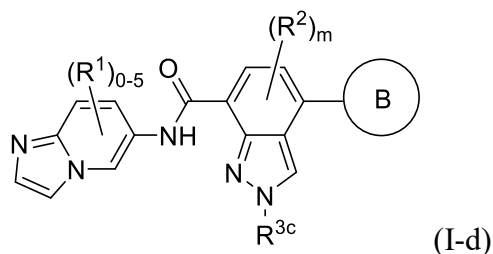
A es un heteroarilo (por ejemplo, un heteroarilo bicíclico) opcionalmente sustituido con R¹;

B es un heterociclilo (por ejemplo, un heterociclilo monocíclico), opcionalmente sustituido con uno o más R¹; y

R^{3c} es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, alquileno-heterociclilo C₁-C₆, arilo, alquileno-arilo C₁-C₆, heteroarilo, alquileno-heteroarilo C₁-C₆, heteroarilo, en el que cada alquilo, alquileno, alquenilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁸;

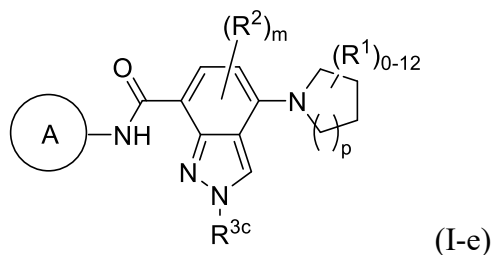
en el que cada uno de R^1 y R^8 se definen como en la reivindicación 1.

55. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I-d):



o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que cada uno de B, R^1 , R^2 , R^{3c} , m y sus subvariables se definen como en la reivindicación 1.

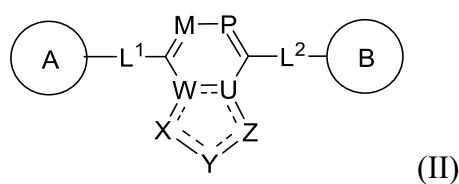
56. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I-e):



o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que p es 0, 1, 2 o 3, y cada una de A, R^1 , R^2 , R^{3c} , m y sus subvariables se definen como en la reivindicación 1.

57. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto se selecciona de un compuesto de la lista de la Tabla 1, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

58. Un compuesto de Fórmula (II):



o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que

A y B son cada uno independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ;

M y P son cada uno independientemente $C(R^2)$ o N;

U y W son cada uno independientemente C o N;

X, Y y Z son cada uno independientemente $C(R^{3a})$, N, $N(R^{3c})$, O o S, en el que al menos uno de X, Y y Z es N o $N(R^{3c})$, y los enlaces en el anillo que comprende U, W, X, Y y Z pueden ser enlaces simples o dobles según lo permita la valencia;

cada uno de L^1 y L^2 está independientemente ausente, alquilenilo C_1-C_6 , heteroalquilenilo C_1-C_6 , -O-, -C(O)-, -N(R^4)-, -N(R^4)C(O)-, o -C(O)N(R^4)-, en el que cada alquilenilo y heteroalquilenilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ;

cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilenilo-arilo C_1-C_6 , alquilenilo-arilo C_2-C_6 , alquilenilo-heteroarilo C_1-C_6 , heteroarilo, halo, ciano, oxo, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, o -S(O)_xR^D, en el que cada alquilo, alquilenilo, alquenilo, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ; o

dos grupos R^1 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en el que cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ;

cada R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, u -OR^A;

R^{3a} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -NO₂, -C(O)NR^BR^C, -C(O)OR^D, o -S(O)_xR^D, o -C(O)R^D;

R^{3c} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, alquilenilo-cicloalquilo C_1-C_6 , heterociclilo, alquilenilo-heterociclilo C_1-C_6 , arilo, alquilenilo-arilo C_1-C_6 , heteroarilo, alquilenilo-heteroarilo C_1-C_6 , o -C(O)R^D, en el que cada alquilo, alquilenilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^8 ;

cada R^4 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , o haloalquilo C_1-C_6 ;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, halo, ciano, oxo, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, o $-C(O)OR^D$;

cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, o $-S(O)_x R^D$, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} ;

cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, alqueno-arilo C_1-C_6 , alqueno-heteroarilo C_1-C_6 , $-C(O)R^D$, o $-S(O)_x R^D$;

cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alqueno-arilo C_1-C_6 , o alqueno-heteroarilo C_1-C_6 , $-OR^A$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, o $-S(O)_x R^D$; o

R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7 ;

cada R^D es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alqueno-arilo C_1-C_6 , o alqueno-heteroarilo C_1-C_6 ;

cada R^7 es alquilo C_1-C_6 , halo, ciano, oxo, u $-OR^{A1}$;

cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, u $-OR^A$;

cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; y

x es 0, 1 o 2.

59. El compuesto de la reivindicación 58, en el que cada uno de A y B es independientemente heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 .

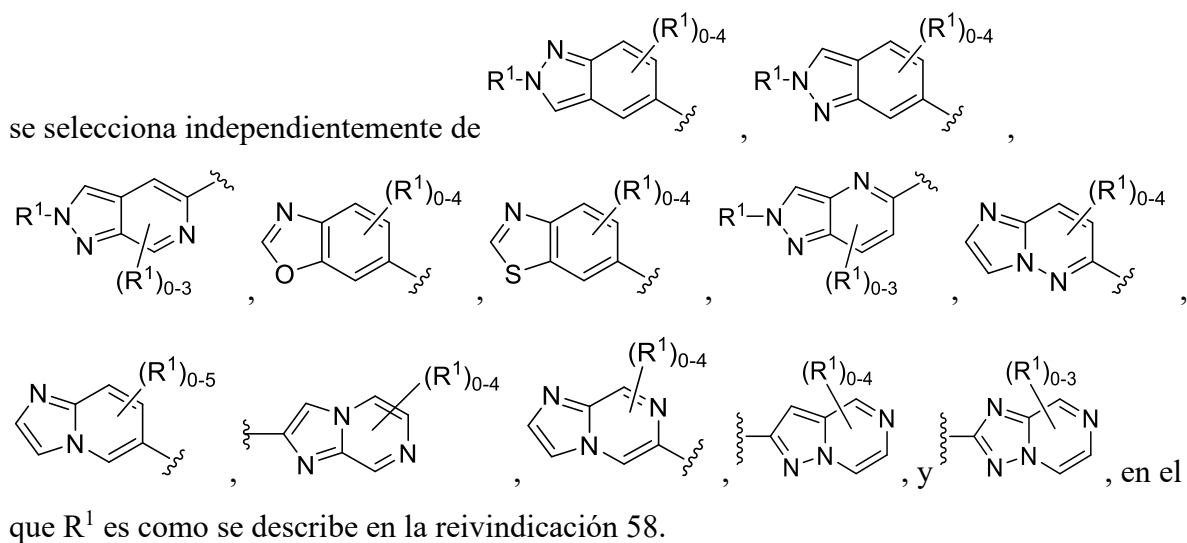
60. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de A y B es independientemente un heteroarilo monocíclico o un heteroarilo bicíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 .

61. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de A y B es independientemente un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido con uno o más R^1 .

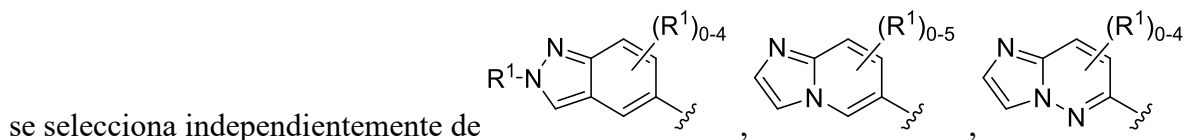
62. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de A y B es independientemente un heteroarilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con uno o más R^1 .

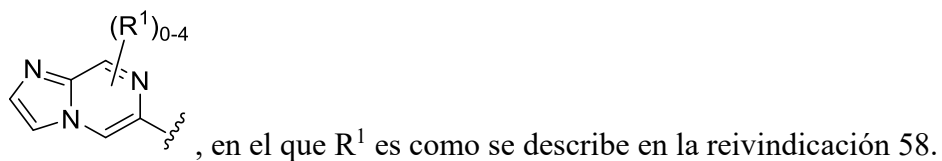
63. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de A y B es un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^1 .

64. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de A y B

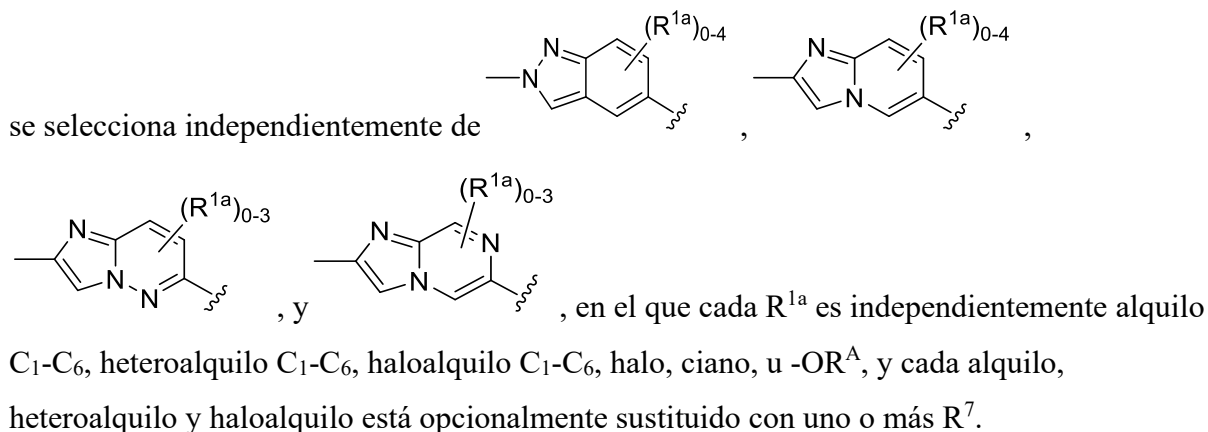


65. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de A y B

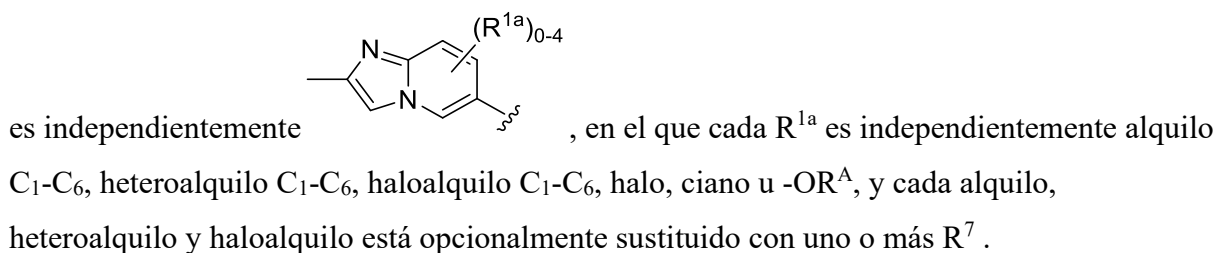




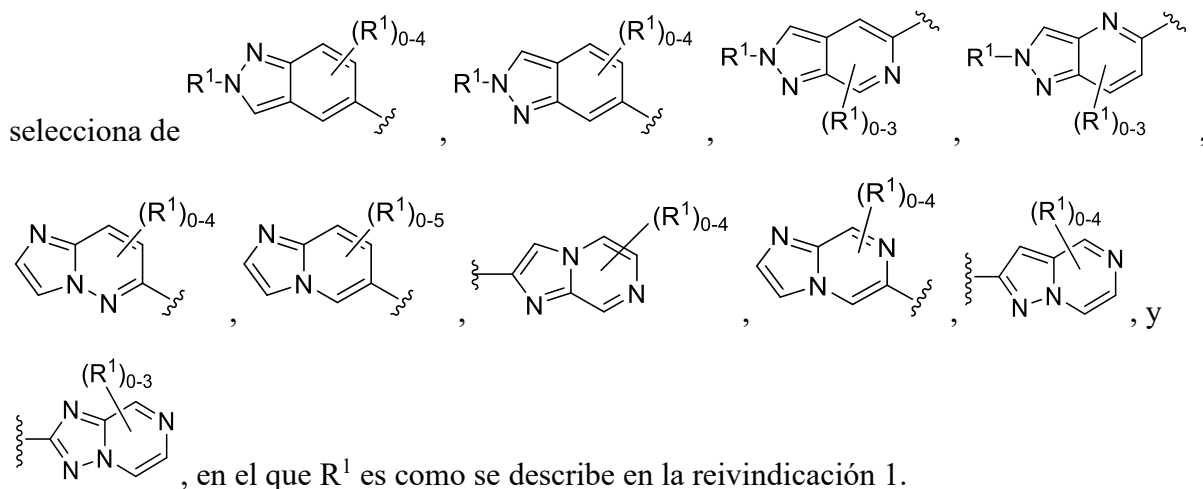
66. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de A y B



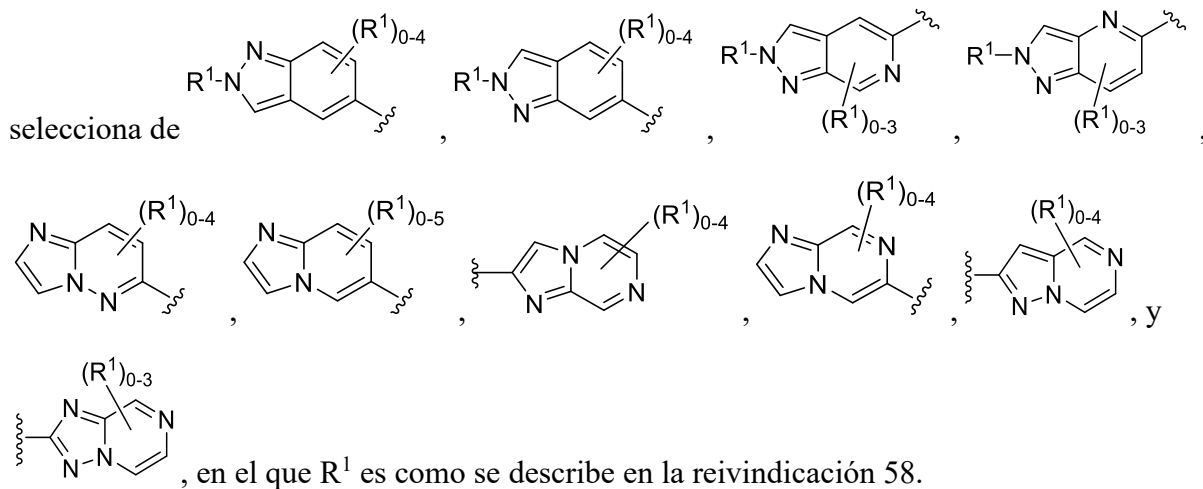
67. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de A y B



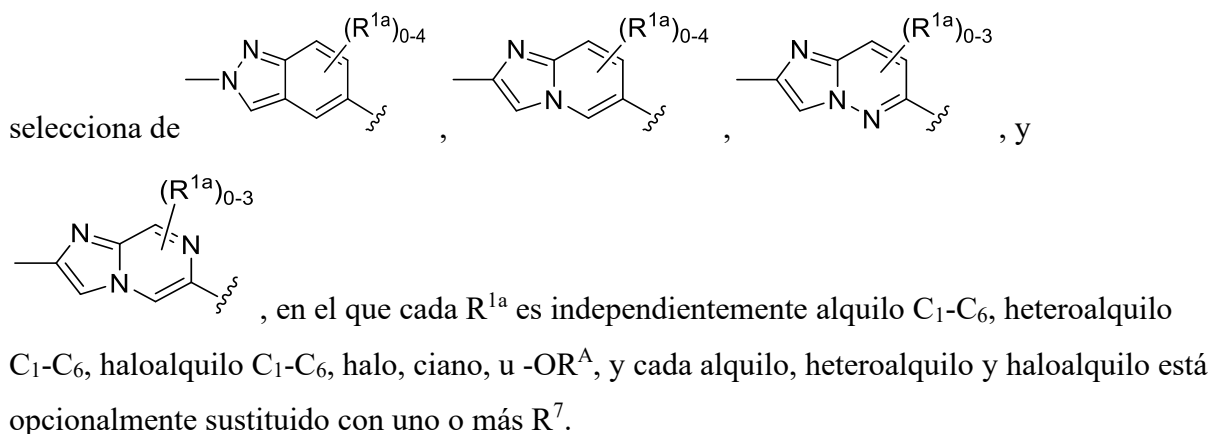
68. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que A se



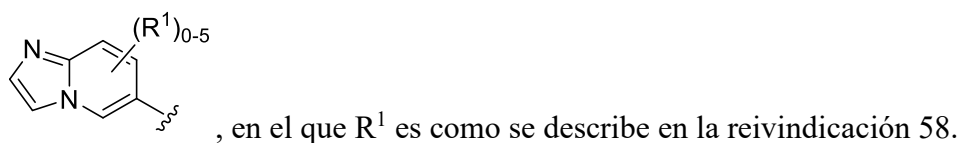
69. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que B se



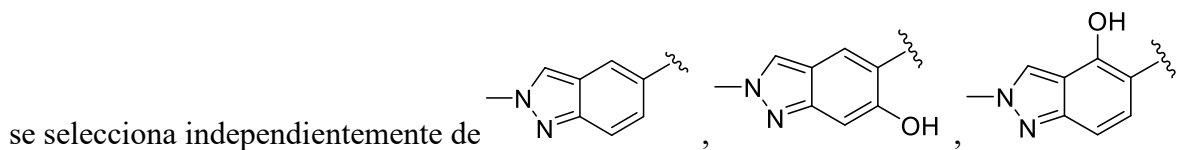
70. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que A se

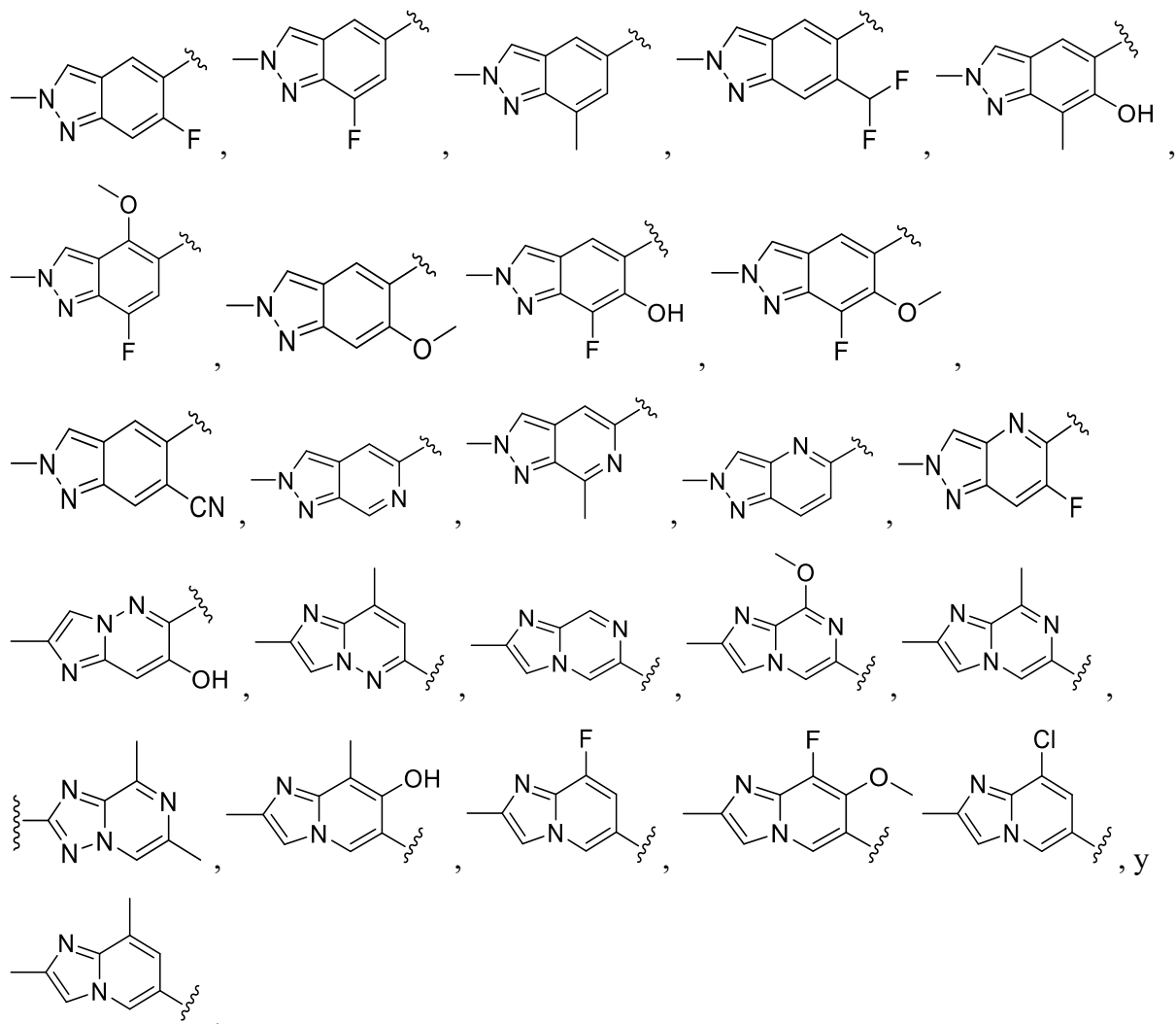


71. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que A es

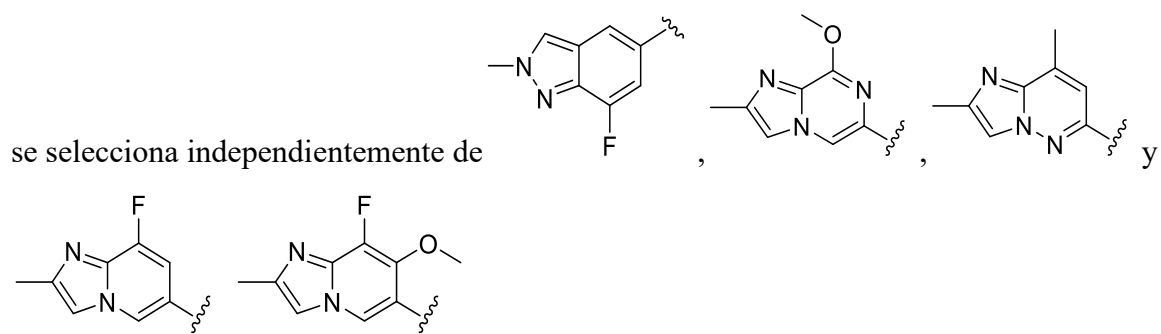


72. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de A y B

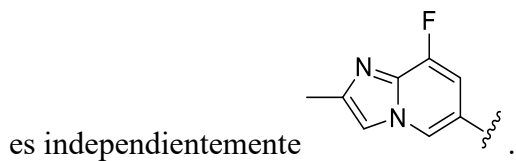




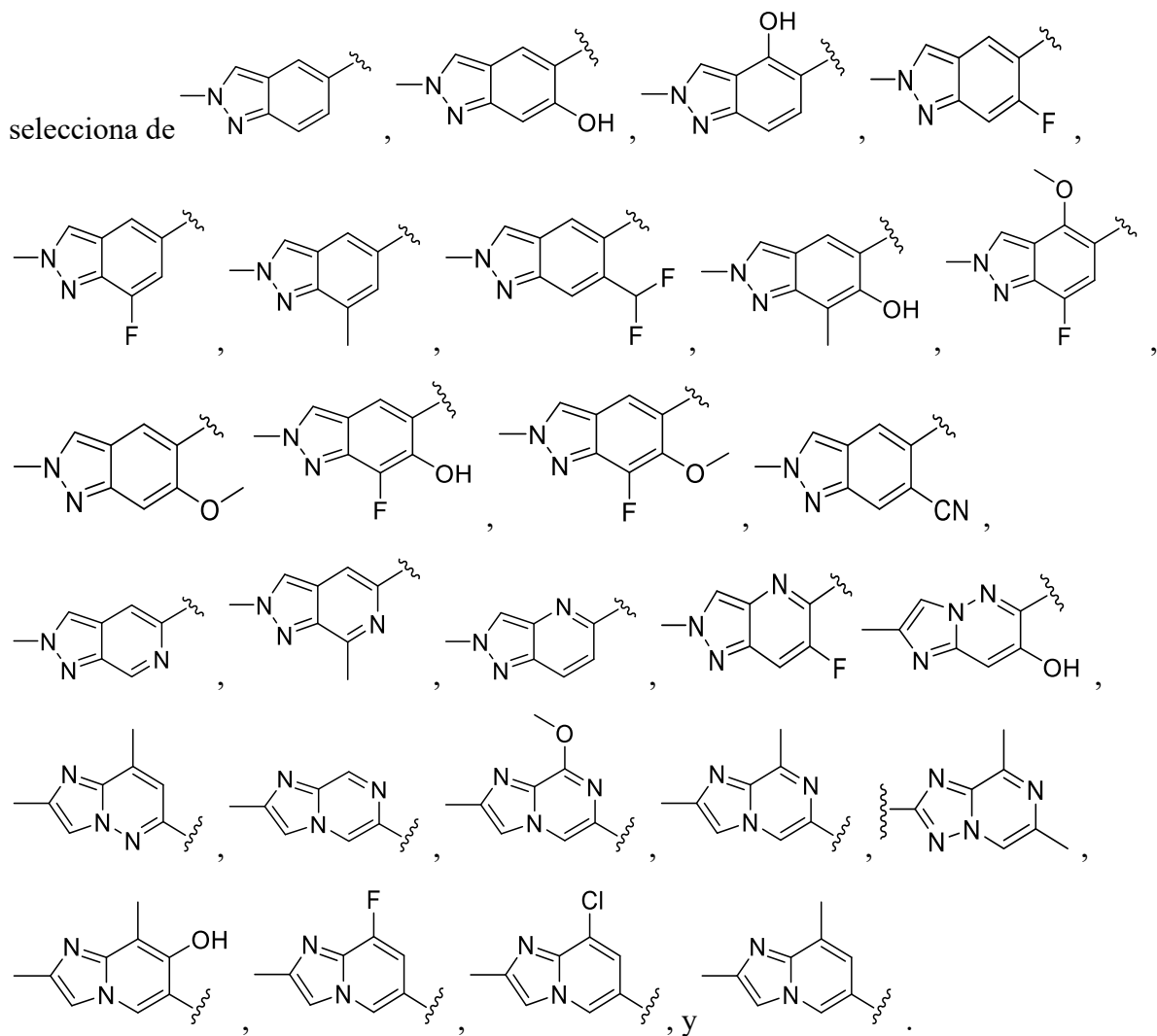
73. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de A y B



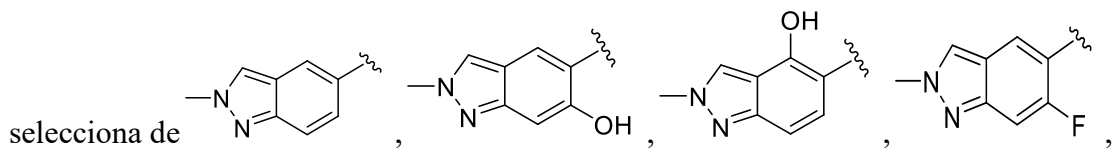
74. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de A y B

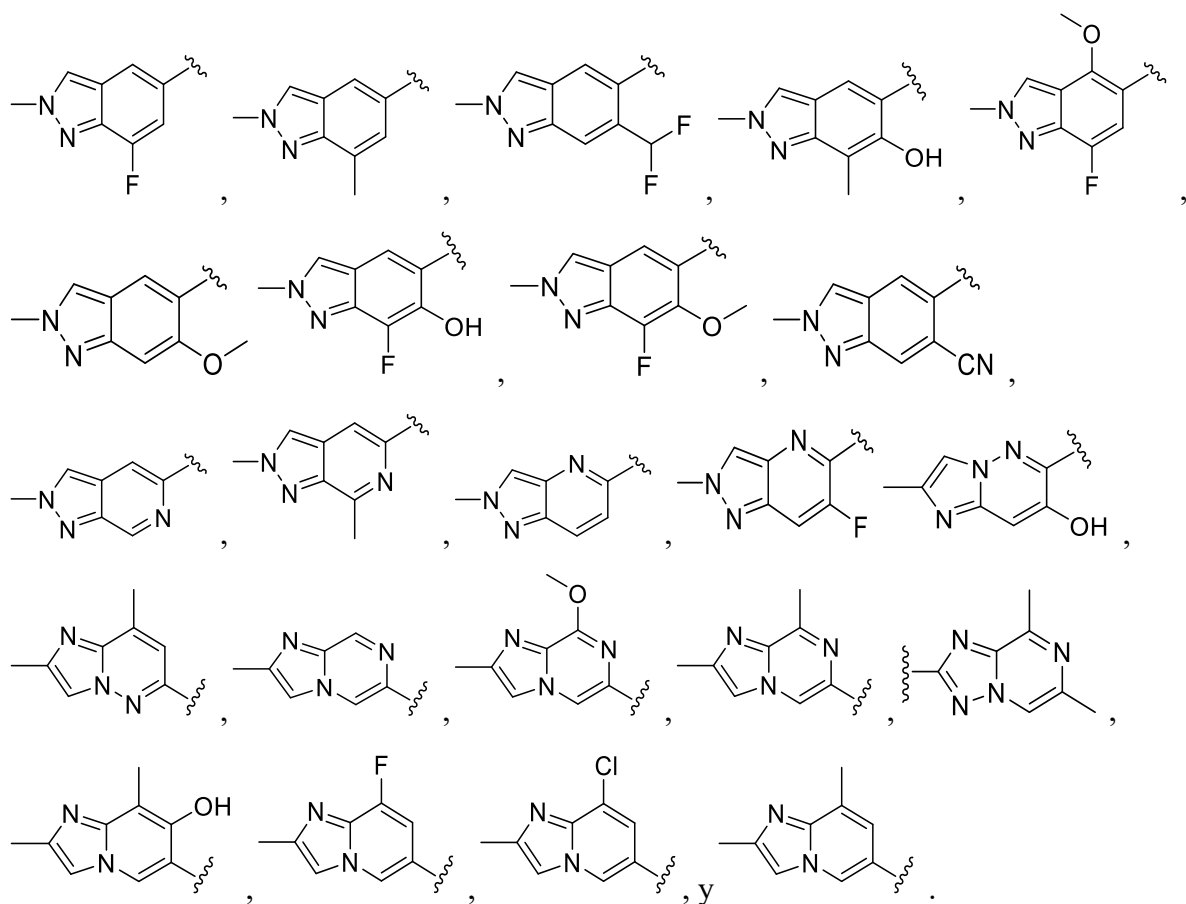


75. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que A se

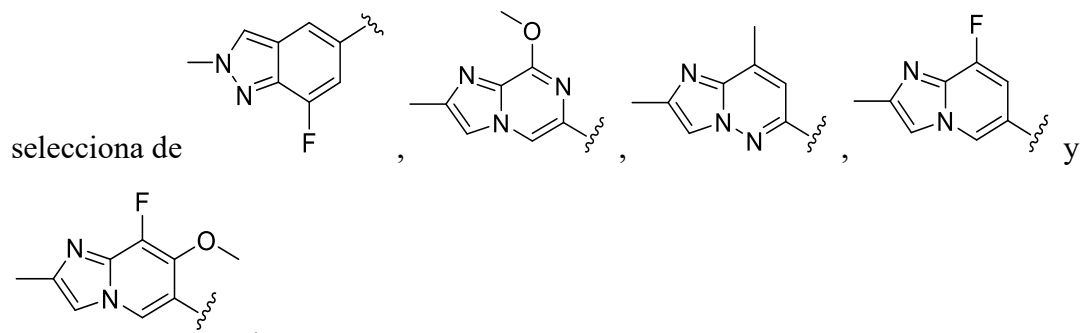


76. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que B se

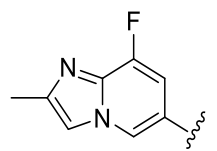




77. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que A se



78. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que A es

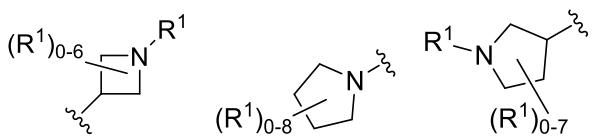
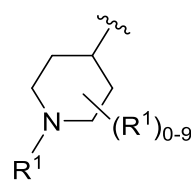
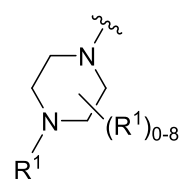
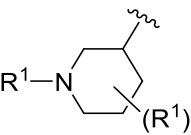
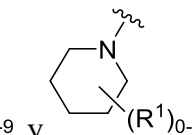


79. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de A y B es independientemente un heterociclilo monocíclico o un heterociclilo bicíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 .

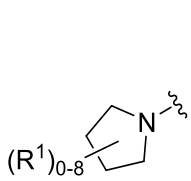
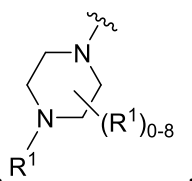
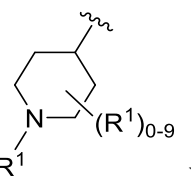
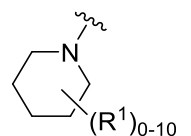
80. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de A y B es independientemente un heterociclilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con uno o más R^1 .

81. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de A y B es independientemente un heterociclilo de 4-8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^1 .

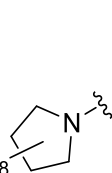
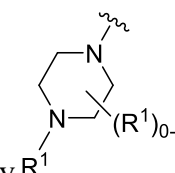
82. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de A y B

se selecciona independientemente de , , ,  y , en el que R^1 es como se describe en la reivindicación 58.

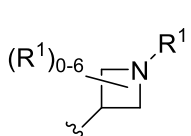
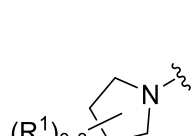
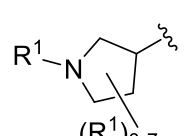
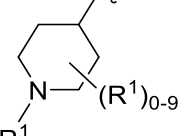
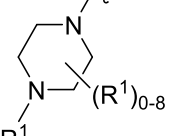
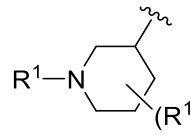
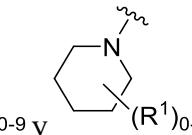
83. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de A y B

se selecciona independientemente de , ,  y , en el que R^1 es como se describe en la reivindicación 58.

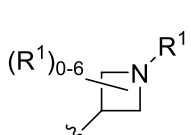
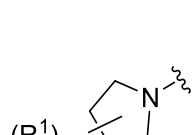
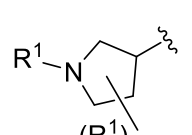
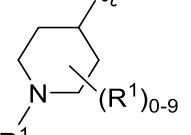
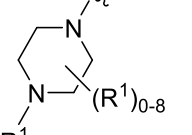
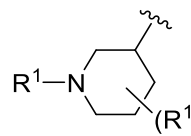
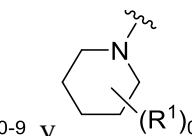
84. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de A y B

se selecciona de  y , en el que R¹ es como se describe en la reivindicación 58.

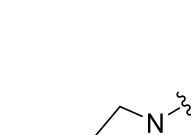
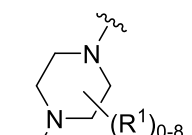
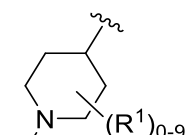
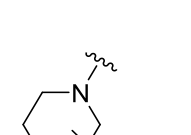
85. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que A se

selecciona de , , , , ,  y , en el que R¹ es como se describe en la reivindicación 1.

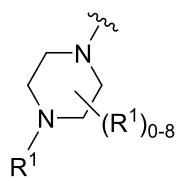
86. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que B se

selecciona de , , , , ,  y , en el que R¹ es como se describe en la reivindicación 58.

87. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que B se

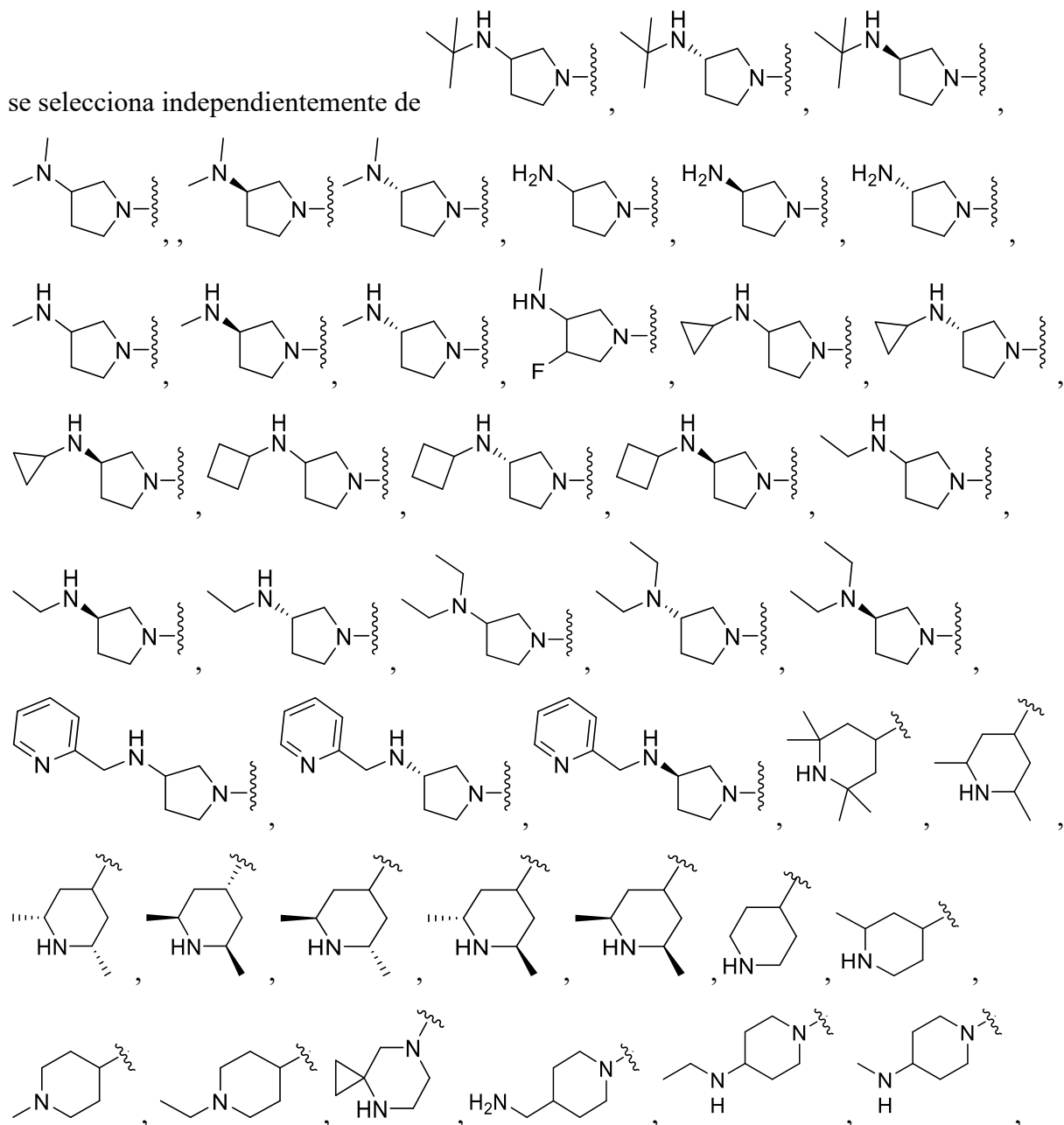
selecciona de , , , y , en el que R¹ es como se describe en la reivindicación 58.

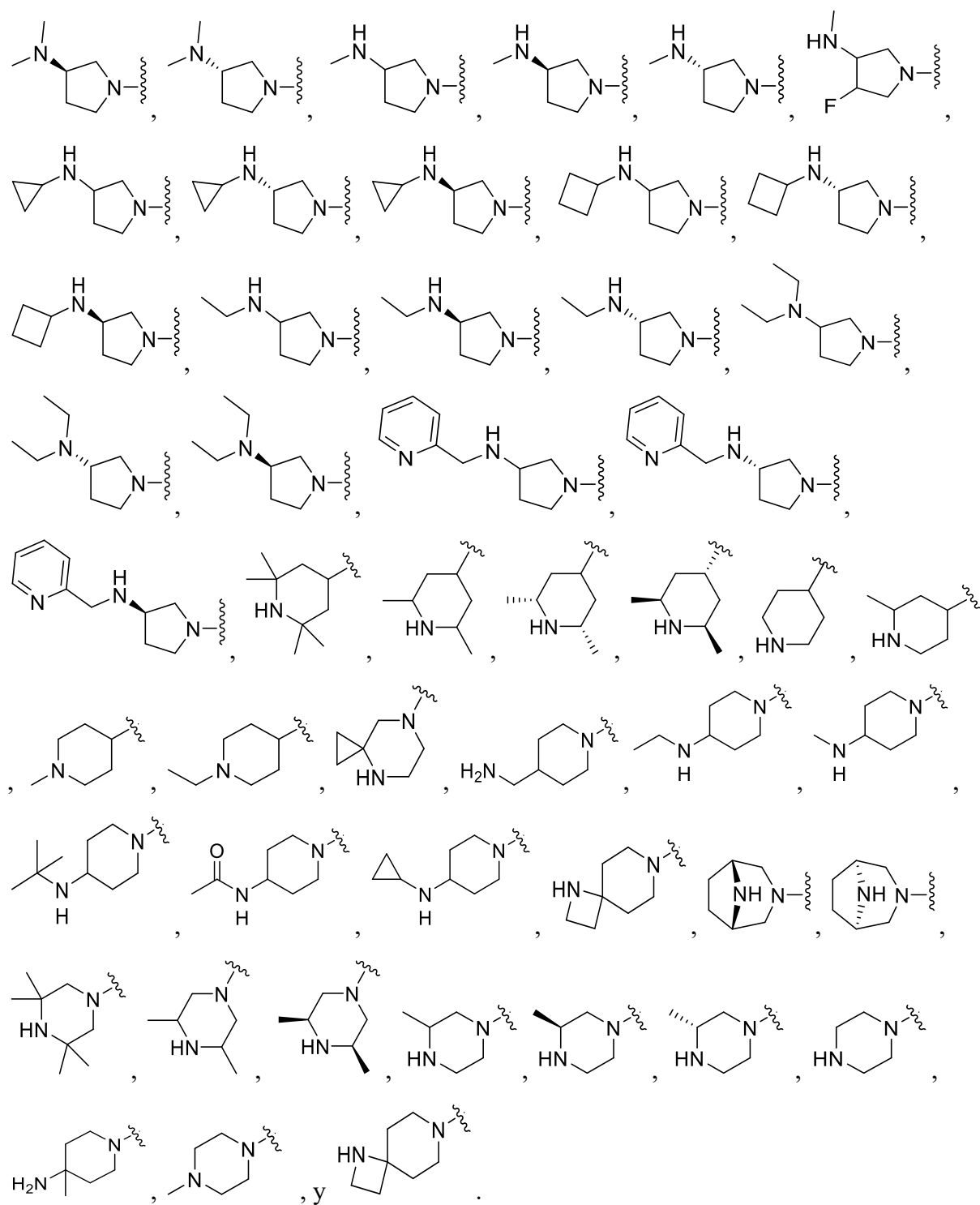
88. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que B es



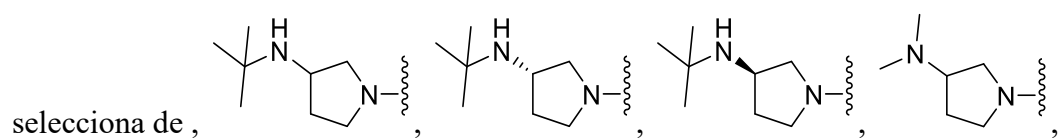
, en el que R¹ es como se describe en la reivindicación 58.

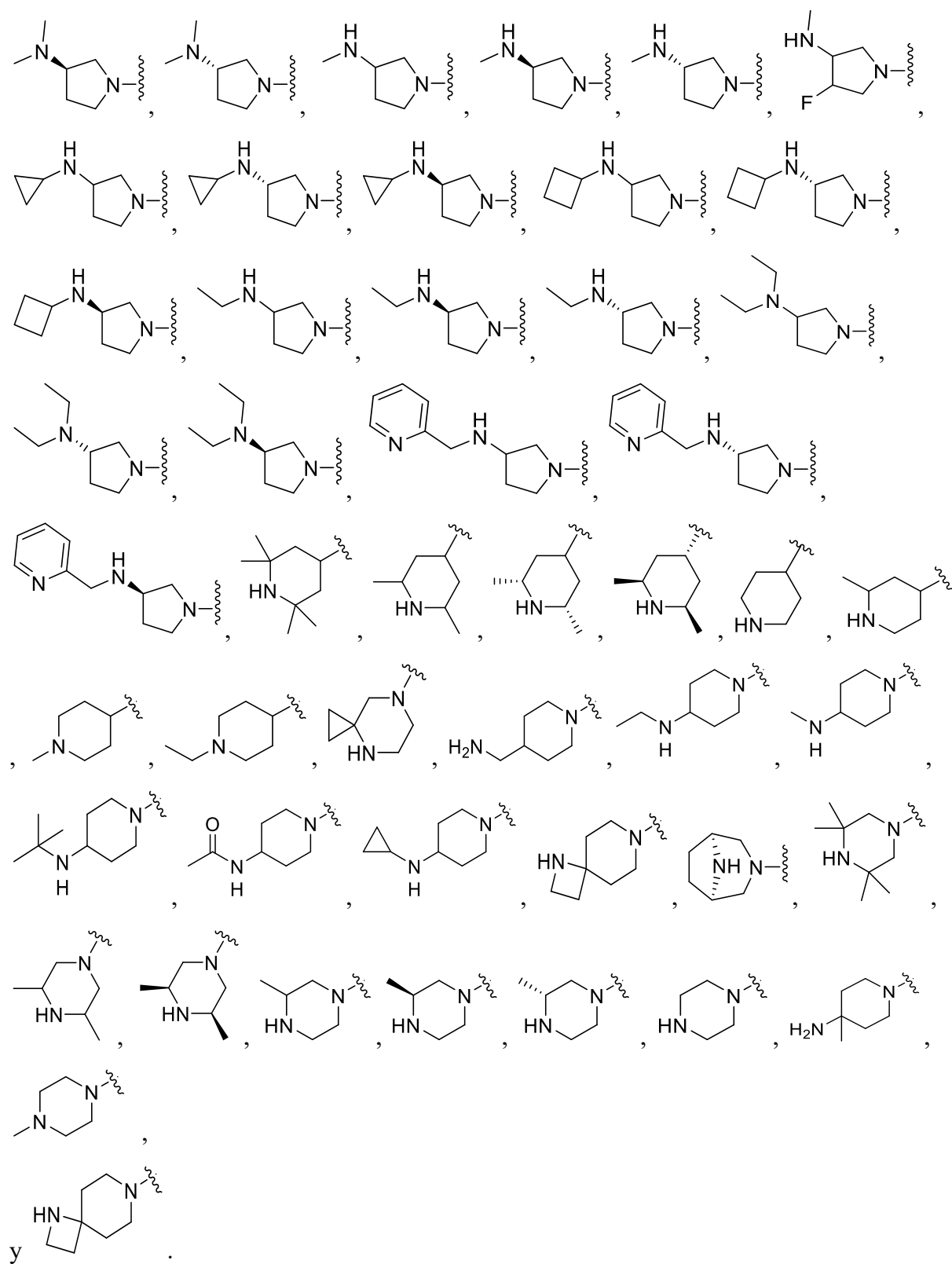
89. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de A y B



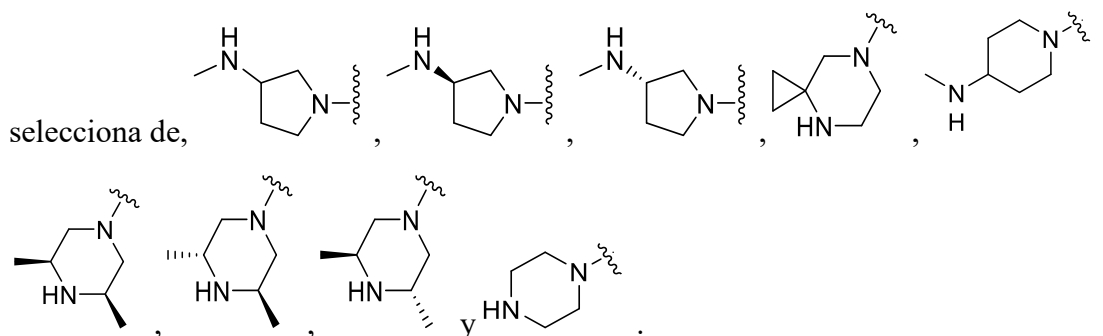


93. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que B se

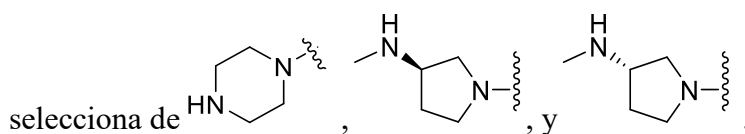




94. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que B se



95. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que B se



96. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que cada uno de L^1 y L^2 está independientemente ausente, $-N(R^3)-$ (por ejemplo, $-N(CH_3)-$), arileno C_6-C_{12} , $-N(R^4)C(O)-$, o $-C(O)N(R^4)-$, en el que el arileno está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 .

97. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de L^1 y L^2 está independientemente ausente, $-N(R^4)C(O)-$, o $-C(O)N(R^4)-$.

98. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que cada uno de L^1 y L^2 está independientemente ausente.

99. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que L^1 es $-C(O)N(R^4)-$.

100. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que L^2 está ausente.

101. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que L^1 es $-C(O)NH-$ y L^2 está ausente.

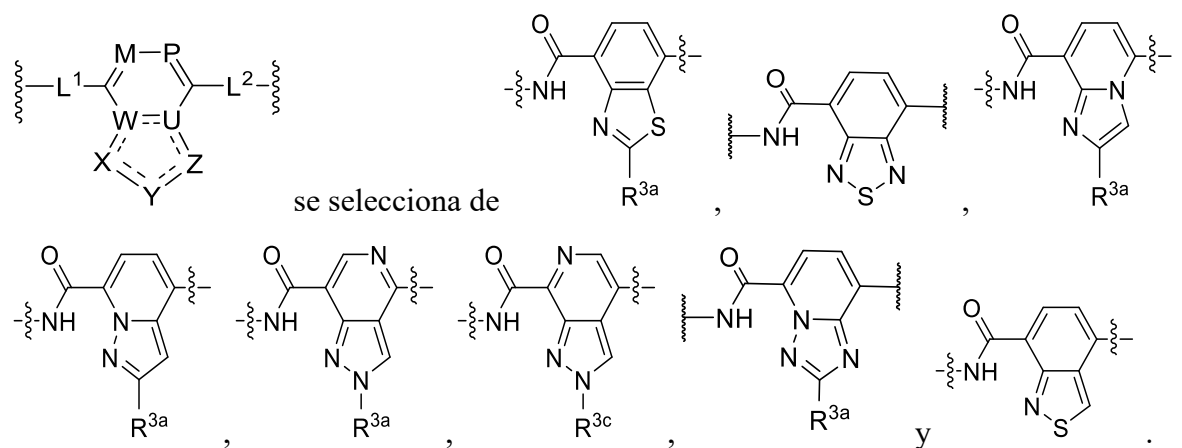
102. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que cada uno de M y P es independientemente $C(R^2)$ (por ejemplo, CH).
103. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que M es $C(R^2)$ (por ejemplo, CH) y P es N.
104. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que M es N y P es $C(R^2)$ (por ejemplo, CH).
105. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que cada uno de U y W es independientemente C.
106. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que U es C y W es N.
107. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que U es N y W es C.
108. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de X, Y y Z es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH), y los otros de X, Y y Z son cada uno independientemente N, $N(R^{3c})$ o S.
109. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dos de X, Y y Z son independientemente N o $N(R^{3c})$.
110. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que X e Y son cada uno independientemente N o $N(R^{3c})$, y Z es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH).
111. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que X es $C(R^{3a})$ (por ejemplo, CH), e Y y Z son cada uno independientemente N o $N(R^{3c})$.

112. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dos de X, Y y Z, independientemente, son C(R^{3a}) (por ejemplo, CH).

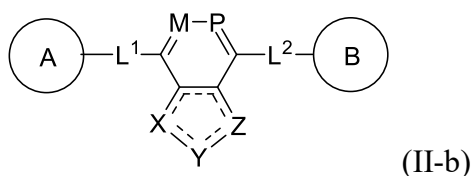
113. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que X es N y Z es S.

114. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que X es N e Y es S.

115. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que

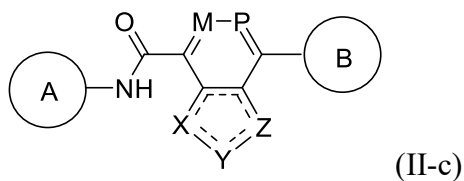


116. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (II) es de fórmula (II-a):



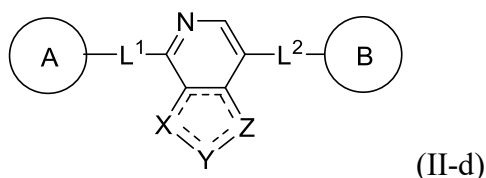
o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que cada una de A, B, X, Y, Z, M, P, L¹, L², y sus subvariables se definen como en la reivindicación 58.

117. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (II) es de fórmula (II-c):



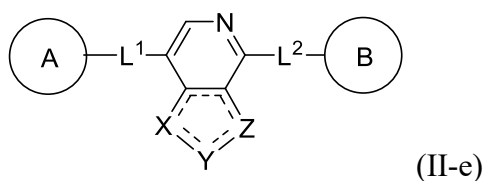
o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que cada uno de A, B, M, P, X, Y, Z y sus subvariables se definen como en la reivindicación 58.

118. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (II) es de fórmula (II-d):



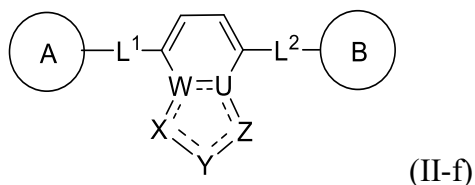
o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que cada una de A, B, X, Y, Z, M, P, L¹, L², y sus subvariables se definen como en la reivindicación 58.

119. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (II) es de fórmula (II-e):



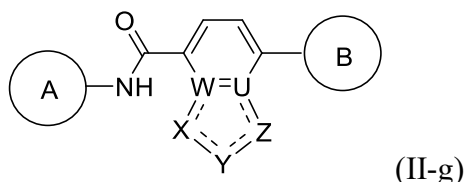
o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que cada una de A, B, X, Y, Z, M, P, L¹, L², y sus subvariables se definen como en la reivindicación 58.

120. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (II) es de fórmula (II-f):



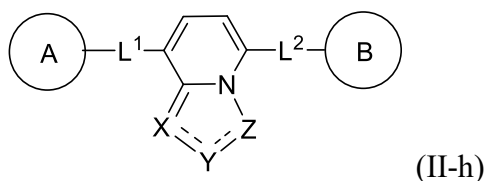
o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que cada una de A, B, X, Y, Z, U, W, L¹, L², y sus subvariables se definen como en la reivindicación 58.

121. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (II) es de fórmula (II-g):



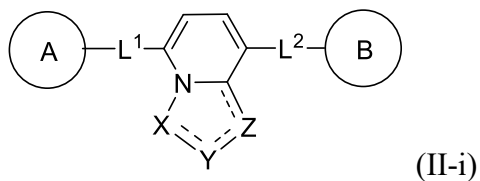
o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que cada una de A, B, W, U, X, Y, Z y sus subvariables se definen como en la reivindicación 58.

122. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (II) es de fórmula (II-h):



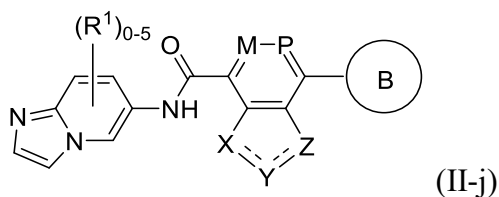
o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que cada una de A, B, X, Y, Z, L¹, L², y sus subvariables se definen como en la reivindicación 58.

123. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (II) es de fórmula (II-i):



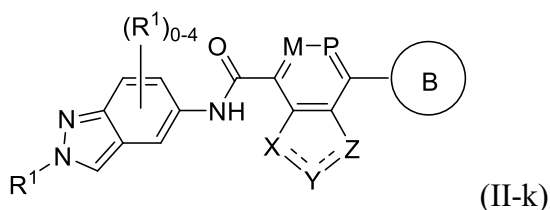
o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que cada una de A, B, X, Y, Z, L¹, L², y sus subvariables se definen como en la reivindicación 58.

124. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (II) es la fórmula (II-j):



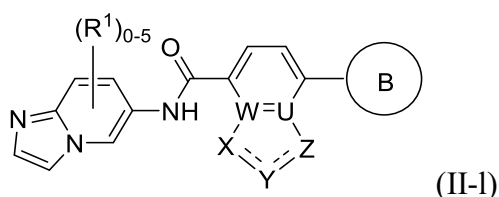
o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que cada uno de B, M, P, X, Y, Z, R¹, y sus subvariables se definen como en la reivindicación 58.

125. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (II) es la fórmula (II-k):



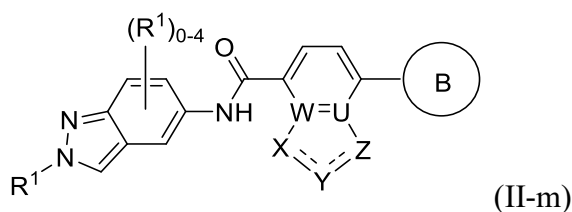
o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que cada uno de B, M, P, X, Y, Z, R¹, y sus subvariables se definen como en la reivindicación 58.

126. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (II) es la fórmula (II-l):



o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que cada uno de B, W, U, X, Y, Z, R¹, y sus subvariables se definen como en la reivindicación 58.

127. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (II) es la fórmula (II-m):



o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que cada uno de B, W, U, X, Y, Z, R¹, y sus subvariables se definen como en la reivindicación 58.

128. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto se selecciona de cualquiera de los compuestos mostrados en la Tabla 1 o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

129. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

130. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-128, o la composición farmacéutica de la reivindicación 129, en el que el compuesto altera un ácido nucleico diana (por ejemplo, un ARN, por ejemplo, un pre-ARNm).

131. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-128, o la composición farmacéutica de la reivindicación 129, en el que el compuesto se une a un ácido nucleico diana (por ejemplo, un ARN, por ejemplo, un pre-ARNm).

132. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-128, o la composición farmacéutica de la reivindicación 129, en el que el compuesto estabiliza un ácido nucleico diana (por ejemplo, un ARN, por ejemplo, un pre-ARNm).

133. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-128, o la composición farmacéutica de la reivindicación 129, en el que el compuesto aumenta el empalme en el sitio de empalme en un ácido nucleico diana (por ejemplo, un ARN un pre-ARNm), en aproximadamente un 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%,

30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, o más, por ejemplo, según lo determinado por qPCR.

134. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-128, o la composición farmacéutica de la reivindicación 129, en el que el compuesto disminuye el empalme en el sitio de empalme en un ácido nucleico diana (por ejemplo, un ARN, por ejemplo, un pre-ARNm), en aproximadamente un 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, o más, por ejemplo, según lo determinado por qPCR %.

135. Un método para formar un complejo que comprenda un componente de un espliceosoma (por ejemplo, un componente mayor del espliceosoma o un componente menor del espliceosoma), un ácido nucleico (por ejemplo, un ADN, ARN, por ejemplo, un pre-ARNm), y un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una composición del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-129:

comprendiendo el contacto del ácido nucleico (por ejemplo, un ADN, ARN, por ejemplo, un pre-ARNm) con un compuesto de Fórmula (I) o (II).

136. El método de la reivindicación 135, en el que el componente de un espliceosoma es reclutado al ácido nucleico en presencia del compuesto de Fórmula (I) o (II).

137. Un método para alterar la conformación de un ácido nucleico (por ejemplo, un ADN, ARN, por ejemplo, un pre-ARNm) que comprende el contacto del ácido nucleico con un compuesto de Fórmula (I) o (II) según cualquiera de las reivindicaciones 1-128, o la composición farmacéutica de la reivindicación 129.

138. El método de la reivindicación 137, en el que la alteración comprende la formación de una protuberancia en el ácido nucleico.

139. El método de la reivindicación 137, en el que la alteración comprende estabilizar una protuberancia en el ácido nucleico.

140. El método de la reivindicación 137, en el que la alteración comprende la reducción de una protuberancia en el ácido nucleico.

141. El método de cualquiera de las reivindicaciones 137-140, en el que el ácido nucleico comprende un sitio de empalme.

142. Un método para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto que comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula (I) o (II) según cualquiera de las reivindicaciones 1-128 o la composición farmacéutica de la reivindicación 129.

143. El método de la reivindicación 142, en el que la enfermedad o el trastorno comprende una enfermedad proliferativa (por ejemplo, cáncer, una neoplasia benigna o angiogénesis).

144. El método de uno cualquiera de los clones 142-143, en el que la enfermedad proliferativa es el cáncer.

145. El método de cualquiera de las reivindicaciones 142-143, en el que la enfermedad proliferativa comprende el carcinoma adenoide quístico, el cáncer colorrectal, la leucemia, el cáncer de pulmón, el cáncer de próstata, el cáncer de mama o el cáncer de ovario

146. El método de la reivindicación 142, en el que la enfermedad o trastorno comprende una enfermedad o trastorno neurológico, una enfermedad o trastorno autoinmune, una enfermedad o trastorno de inmunodeficiencia, una enfermedad o trastorno de almacenamiento lisosómico, una enfermedad o trastorno cardiovascular, una enfermedad o trastorno metabólico, una enfermedad o trastorno respiratorio, una enfermedad o trastorno renal o una enfermedad infecciosa.

147. El método de la reivindicación 146, en el que la enfermedad o trastorno comprende una enfermedad o trastorno neurológico.

148. El método de la reivindicación 146, en el que la enfermedad o trastorno comprende la enfermedad de Huntington.

RESUMEN

La presente divulgación presenta compuestos y composiciones relacionadas que, entre otras cosas, modulan el empalme (*splicing*) de ácidos nucleicos, por ejemplo, el empalme de un pre-ARNm, así como métodos de uso de los mismos.