

MACROCICLOS DE INDAZOL Y SU USO

SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional EE.UU. N° 63/350.307, presentada el 8 de junio de 2022, y de la Solicitud Provisional U.S. N° 63/501.114, presentada el 9 de mayo de 2023, cuyas divulgaciones completas se incorporan en la presente a modo de referencia.

LISTADO DE SECUENCIAS

[0002] La presente solicitud contiene un Listado de Secuencias que se ha enviado electrónicamente en formato XML y se incorpora a la presente como referencia en su totalidad. Dicha copia XML, creada el 23 de mayo de 2023 se denomina 83573–390331_SL.xml y su tamaño es de 21.203 bytes.

CAMPO TÉCNICO

[0003] La presente descripción se refiere a compuestos macrocíclicos de indazol, composiciones farmacéuticas que contienen compuestos macrocíclicos y métodos de uso de compuestos macrocíclicos para tratar enfermedades, como el cáncer.

ANTECEDENTES

[0004] Las proteínas quinasas son proteínas de señalización estrechamente reguladas que orquestan la activación de cascadas de señalización mediante la fosforilación de proteínas diana en respuesta a estímulos extracelulares e intracelulares. El genoma humano codifica aproximadamente 518 proteínas quinasas (Manning G, et al The protein kinase complement of the human genoma. *Science*. 2002, 298, 1912– 34). La desregulación de la actividad de la quinasa está asociada con muchas enfermedades, incluidas el cáncer y las enfermedades cardiovasculares, degenerativas, inmunológicas, infecciosas, inflamatorias y metabólicas (Levitzki, A. *Protein kinase inhibitors as a therapeutic modality*. *Acc. Chem. Res.* 2003, 36, 462– 469). Las bases moleculares que conducen a varias enfermedades incluyen mutaciones de ganancia y pérdida de función de cinasa, amplificaciones y deleciones de genes, cambios de empalme y translocaciones (Wilson LJ, et al New Perspectives, Opportunities, and Challenges in Exploring the Human Protein Kinome. *Cancer Res.* 2018) 78: 15–29). El papel crítico de las quinasas en el cáncer y otras enfermedades las convierte en objetivos atractivos para las invenciones de fármacos con 62 inhibidores de quinasa de molécula pequeña que han sido aprobados y 55 de ellos para terapias dirigidas contra el cáncer (Roskoski R Jr, Properties

of FDA-approved Small Molecule Protein Kinase Inhibitors: una actualización 2021. *Pharmacol Res* 2021, 165:105463). Aunque los inhibidores de quinasas han logrado un éxito espectacular en las terapias dirigidas contra el cáncer, el desarrollo de resistencia al tratamiento sigue siendo un desafío para los inhibidores de quinasas de molécula pequeña. Las mutaciones secundarias adquiridas dentro del dominio de la quinasa durante el tratamiento a menudo conducen a la resistencia al tratamiento con inhibidores de la quinasa (Pottier C, et al Inhibidores de la tiroquina quinasa en Cáncer: Avance y desafíos de la terapia dirigida. *Cancer*(Basel), 2020, 12:731). La resistencia también puede surgir de subpoblaciones de células tolerantes/persistentes que sobreviven en presencia del tratamiento. Diferentes procesos contribuyen a la aparición de células persistentes tolerantes, incluido el rebote de la vía a través de la liberación de bucles de retroalimentación negativa, el cableado transcripcional mediado por la remodelación de la cromatina y la comunicación autocrina/paracrina entre las células tumorales y dentro del microambiente tumoral.(Swayden M, et al Tolerant/Persister Cancer Cells and the Path to Resistance to Targeted Therapy. *Cell* 2020, 9, 2601). Por lo tanto, es necesario inventar inhibidores de la cinasa que puedan dirigirse no solo a los impulsores oncogénicos de la cinasa, superar las mutaciones de resistencia más frecuentes, sino también a las células cancerosas persistentes tolerantes para superar la resistencia, logrando una mejor eficacia y un control de la enfermedad más prolongado.

[0005] La leucemia mieloide aguda (LMA) es una neoplasia maligna compleja con muchas anomalías citogenéticas o cromosómicas. La mutación identificada con mayor frecuencia en la LMA es la tirosina quinasa 3 similar a FMS (*FLT3*), con aproximadamente el 25 % de los pacientes adultos que tienen duplicación interna en tándem de *FLT3* (*FLT3-ITD*) y entre el 7 y el 10 % con mutaciones puntuales o deleciones (Daver N, et al. Apuntar a las mutaciones *FLT3* en la AML: revisión del conocimiento y la evidencia actuales. *Leukemia* 2019, 33:299–312). La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó dos inhibidores de *FLT3* para indicaciones de LMA: midostaurina para LMA con mutación de *FLT3* recién diagnosticada en combinación con quimioterapia estándar de inducción y consolidación y gilteritinib para LMA con mutación de *FLT3* recidivante o refractaria como monoterapia. Aunque se ha logrado un progreso significativo en el tratamiento de la AML con inhibidores de *FLT3*, la recaída de la leucemia sigue siendo una de las principales causas de fracaso del tratamiento. Los mecanismos de resistencia a los medicamentos incluyen la evolución de mutaciones de resistencia a *FLT3*, mecanismos celulares adaptativos y un microambiente protector contra la leucemia. Las ubicaciones frecuentemente recurrentes para las mutaciones de resistencia se encuentran en los residuos del bucle de activación (por ej., D835, I836, D839 e Y842) o en el residuo guardián F691 de *FLT3*. Las alteraciones del microambiente de la

leucemia, incluido el aumento de la señalización de FGF2 y CXCL12/CXCR4, pueden proteger a los progenitores con mutación de *FLT3*. El aumento de la señalización a través de vías paralelas de supervivencia, incluidas las vías RAS-RAF-MEK-ERK, PI3K-AKT-mTOR y JAK-STAT5-PIM1, también puede contribuir a la resistencia al inhibidor de FLT3 (Short NJ, et al *Advances in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia : Nuevos fármacos y nuevos desafíos. Cancer Discov.* 2020) 10: 506–525).

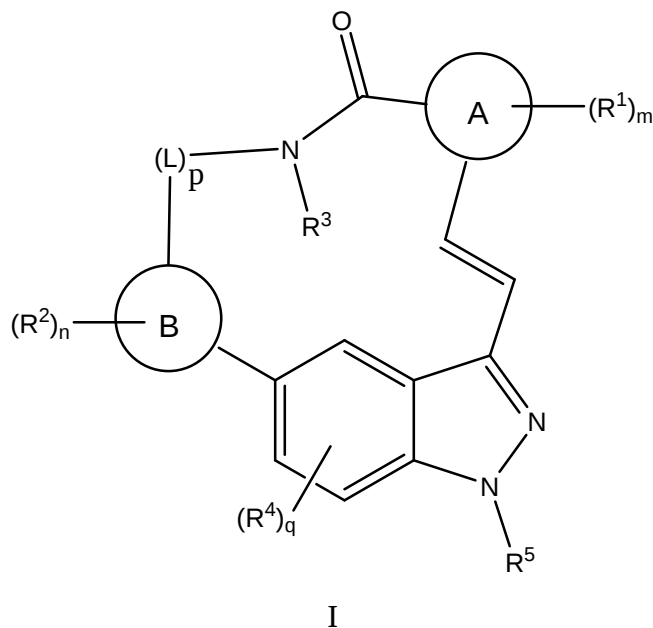
[0006] La integración proviral para las quinasas del virus de la leucemia murina de Moloney (PIM) son serina/treonina quinasas oncogénicas que fosforilan una amplia gama de sustratos que regulan varias de las características del cáncer, incluido el metabolismo tumoral, la supervivencia, la metástasis, la evasión inmune y la inflamación (Toth RK, Warfel NA. Apuntar a las quinasas PIM para superar la resistencia terapéutica en el cáncer. *Mol Cancer Ther.* 2021 , 20(1):3-10). Las quinasas PIM interactúan con numerosos actores oncogénicos importantes, incluida la estabilización de p53, la sinergia con c-Myc y una notable señalización paralela con PI3K/Akt. La actividad anómala de la quinasa PIM juega un papel importante en los mecanismos de resistencia de la quimioterapia, la radioterapia, las terapias antiangiogénicas y las terapias dirigidas, lo que proporciona una justificación para las estrategias de tratamiento dirigidas conjuntamente para una respuesta más duradera del paciente (Malone T, et al. PIM quinasas para superar los mecanismos de resistencia a los medicamentos y la evasión inmune en el cáncer. *Pharmacol Ther* 2020 Mar; 207).

[0007] Las quinasas tipo Cdc (CLK) son quinasas de doble especificidad conservadas evolutivamente que pueden fosforilar residuos de serina, treonina y tirosina. Las CLK catalizan la fosforilación de proteínas SR, serina y factores de empalme ricos en arginina 1-12 (SRSF1-12), que regulan la maquinaria molecular del empalmeosoma. (Martín Moyano P, et al Cdc-Like Kinases (CLKs): Biología, sondas químicas y potencial terapéutico. *Int J Mol Sci* 2020, 21(20):7549). La desregulación del empalme alternativo es una característica del cáncer. Se han descrito mutaciones de alta frecuencia de SF3B1 o SRSF2 en pacientes con síndromes mielodisplásicos (MDS), leucemia mielomonocítica crónica y leucemia mieloide aguda (AML) (Papaemmanuil et al, Clasificación genómica y pronóstico en la leucemia mieloide aguda. *N Engl J Med.* 2016, 374: 2209– 2221). Además, también se han encontrado mutaciones en genes relacionados con el splicing en varios cánceres sólidos, incluidos los cánceres de pulmón, mama y páncreas (Dvinge H, et al RNA splicing factors as oncoproteins and tumor suppressors. *Nat Rev Cancer* 2016, 16: 413 – 430). La modulación del corte y empalme de pre-ARNm a través de la inhibición de las quinasas CLK es una estrategia antineoplásica atractiva, especialmente para los cánceres que exhiben corte y empalme de pre-ARNm aberrante.

[0008] Por lo tanto, es necesario desarrollar una nueva generación de inhibidores de FLT3 multidiana que sean potentes contra las mutaciones oncogénicas de FLT3, otras mutaciones de resistencia a FLT3 emergentes y establecidas, así como objetivos de resistencia emergentes para células cancerosas tolerantes/persistentes, por ej., PIM quinasas y CLK quinasas.

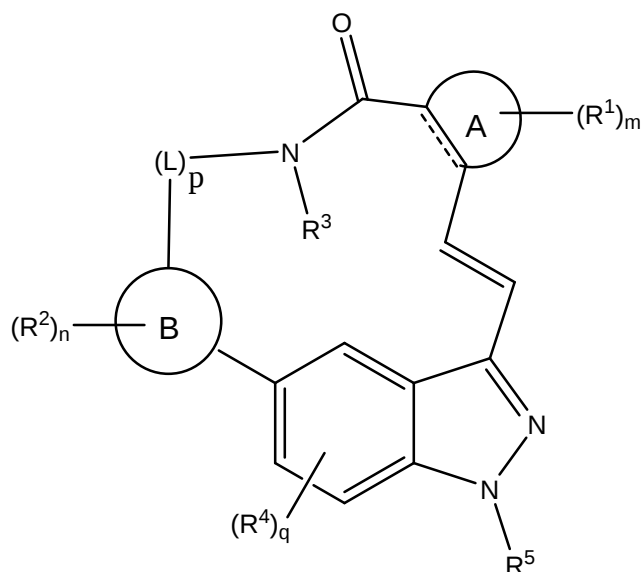
SÍNTESIS

[0009] En un aspecto, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,



[0010] donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A, B, L, m, n, p y q son como se describen en el presente documento.

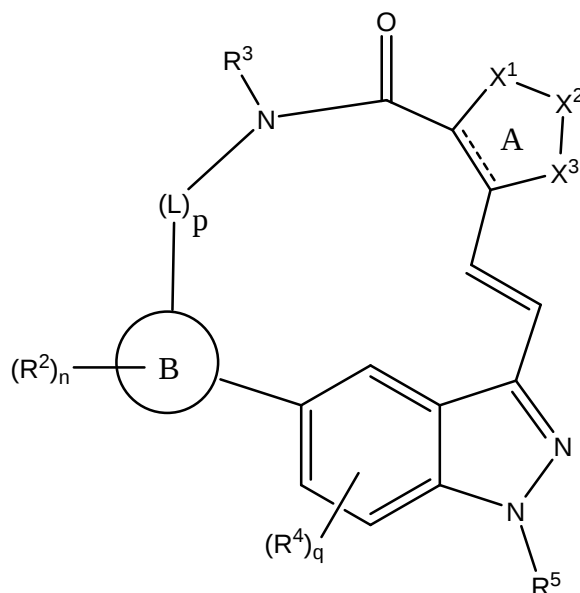
[0011] En algunas formas de realización, la divulgación provee un compuesto de la fórmula II, o una sal suya farmacéuticamente aceptable,



II

[0012] donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A, B, L, m, n, p, q y “-----” son como se describe en este documento.

[0013] En algunas formas de realización, la divulgación provee un compuesto de la fórmula III, o una sal suya farmacéuticamente aceptable,



III

[0014] en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A, B, L, X^1 , X^2 , X^3 , m, n, p, q, y “-----” han sido descritos.

[0015] En aspectos adicionales, la divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula (I)-(VI) o una sal suya farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas según la divulgación pueden comprender además un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0016] En otros aspectos, la divulgación se refiere a un compuesto de Fórmula (I)-(VI), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso como medicamento.

[0017] En otros aspectos, la descripción se refiere a un método para tratar una enfermedad, como el cáncer, que comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I)-(VI), o una sal suya farmacéuticamente aceptable.

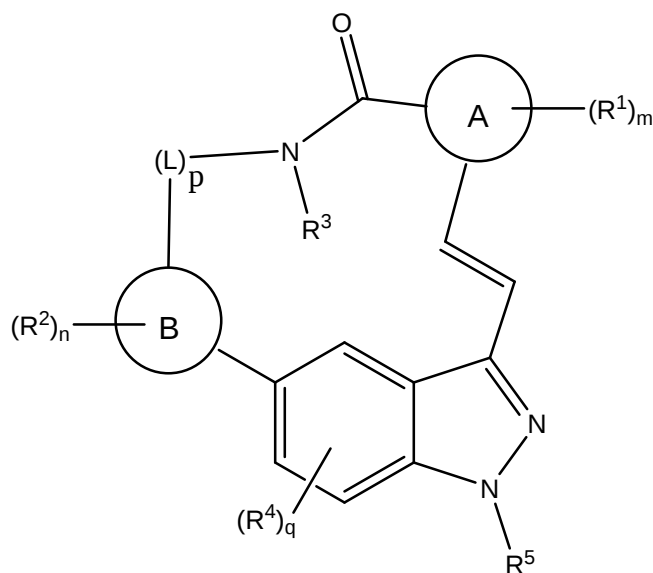
[0018] En otros aspectos, la descripción se relaciona con el uso de un compuesto de Fórmula (I)-(VI), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, como el cáncer, y el uso de dicho compuestos y sales para el tratamiento de tales enfermedades.

[0019] En aspectos adicionales, la descripción se refiere a un método para inhibir uno o más de FLT3 aberrante, incluidas mutaciones impulsoras oncogénicas como *FLT3*-ITD y

mutaciones de resistencia a FLT3, como mutaciones de resistencia en los residuos del bucle de activación (por ej., D835, I836, D839 y Y842), o en el residuo guardián F691 de FLT3, quinasas PIM aberrantes y/o quinasas CLK aberrantes que comprenden ponerse en contacto con una célula que comprende uno o más de FLT3 aberrante, incluidas mutaciones conductoras oncogénicas como *FLT3*-ITD y mutaciones de resistencia a FLT3, como mutaciones de resistencia en los residuos del bucle de activación (por ej., D835, I836, D839 e Y842), o en el residuo guardián F691 de FLT3, quinasas PIM aberrantes y/o quinasas CLK aberrantes. con una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I)-(VI), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y/o con al menos una composición farmacéutica de la divulgación, en la que el contacto es *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*.

[0020] Formas de realización, características y ventajas adicionales de la divulgación serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y mediante la práctica de la divulgación. Los compuestos de la presente divulgación pueden describirse como formas de realización en cualquiera de las siguientes cláusulas enumeradas. Se podrá comprender que cualquiera de las formas de realización descritas en la presente pueden utilizarse en relación con otras formas de realización descritas en la presente en la medida en que las formas de realización no se contradigan unas con las otras.

[0021] 1. Un compuesto de la fórmula I



I

[0022] en donde

[0023] el anillo A es un heteroarileno de 5 a 10 miembros;

[0024] el anillo B es un heteroarileno o arileno C_6 - C_{10} de 5 a 10 miembros;

[0025] cada L es independientemente -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R⁶)C(O)-, -C(O)N(R⁶)-, N(R⁶), N(R⁶)S(O)-, -S(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)S(O)₂-, -S(O)₂N(R⁶)-, o -C(R⁷)(R⁸)-, siempre que (L)_p no comprenda un enlace O-O, S-O o N-N, y el punto de unión covalente de (L)_p a -NR³- no forme un enlace -N-N- o un enlace -O-N-;

[0026] cada R¹ y R² cuando está presente, es independientemente deuterio, halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^aR^b, -S(O)₂NR^aR^b, -OS(O)NR^aR^b, -OS(O)₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)R^b, -NR^aS(O)₂R^b, -NR^aS(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -PR^aR^b, -P(O)R^aR^b, -P(O)₂R^aR^b, -P(O)NR^aR^b, -P(O)₂NR^aR^b, -P(O)OR^a, -P(O)₂OR^a, -CN, o -NO₂, en donde cada átomo de hidrógeno en alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros, está opcionalmente sustituido independientemente por deuterio, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OR^c, -OC(O)R^c, -OC(O)NR^cR^d, -OC(=N)NR^cR^d, -OS(O)R^c, -OS(O)₂R^c, -OS(O)NR^cR^d, -OS(O)₂NR^cR^d, -SR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, -S(O)NR^cR^d, -S(O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^cC(O)R^d, -N(C(O)R^c)(C(O)R^d), -NR^cC(O)OR^d, -NR^cC(O)NR^cR^d, -NR^cC(=N)NR^cR^d, -NR^cS(O)R^d, -NR^cS(O)₂R^d, -NR^cS(O)NR^cR^d, -NR^cS(O)₂NR^cR^d, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR^cR^d, -C(=N)NR^cR^d, -PR^cR^d, -P(O)R^cR^d, -P(O)₂R^cR^d, -P(O)NR^cR^d, -P(O)₂NR^cR^d, -P(O)OR^c, -P(O)₂OR^c, -CN, o -NO₂;

[0027] R³ es H, deuterio, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3- a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada átomo de hidrógeno en alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido independientemente con deuterio, -OR^c, -OC(O)R^c, -OC(O)NR^cR^d, -OC(=N)NR^cR^d, -OS(O)R^c, -OS(O)₂R^c, -OS(O)NR^cR^d, -OS(O)₂NR^cR^d, -SR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, -S(O)NR^cR^d, -S(O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^cC(O)R^d, -N(C(O)R^c)(C(O)R^d), -NR^cC(O)OR^d, -NR^cC(O)NR^cR^d, -NR^cC(=N)NR^cR^d, -NR^cS(O)R^d, -NR^cS(O)₂R^d, -NR^cS(O)NR^cR^d, -NR^cS(O)₂NR^cR^d, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR^cR^d, -C(=N)NR^cR^d, -PR^cR^d, -P(O)R^cR^d, -P(O)₂R^cR^d, -P(O)NR^cR^d, -P(O)₂NR^cR^d, -P(O)OR^c, -P(O)₂OR^c, -CN, o -NO₂;

[0028] cada R⁴ es independientemente deuterio, halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^aR^b, -S(O)₂NR^aR^b, -OS(O)NR^aR^b, -OS(O)₂NR^aR^b, -NR^aR^b,

-NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)R^b, -NR^aS(O)₂R^b, -NR^aS(O)NR^aR^b,
 -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -PR^aR^b, -P(O)R^aR^b, -P(O)₂R^aR^b,
 -P(O)NR^aR^b, -P(O)₂NR^aR^b, -P(O)OR^a, -P(O)₂OR^a, -CN, o -NO₂, en donde cada átomo de
 hidrógeno en alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂C₆, cicloalquilo C₃-C₆,
 heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀ y heteroarilo de 5 a 10 miembros, está
 opcionalmente sustituido independientemente por deuterio, halógeno, alquilo C₁-C₆,
 haloalquilo C₁-C₆, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^eR^f,
 -OS(O)₂NR^eR^f, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^eR^f, -S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f,
 -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f, -
 NR^eS(O)₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -PR^eR^f, -P(O)R^eR^f, -P(O)₂R^eR^f, -
 P(O)NR^eR^f, -P(O)₂NR^eR^f, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN, o -NO₂;

[0029] R⁵ es H, deuterio, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR^cR^d, -P(O)₂R^cR^d, -P(O)₂NR^cR^d,
 -P(O)₂OR^c, o -S(O)₂OR^c;

[0030] cada R⁶, cuando está presente, es independientemente H, deuterio, alquilo C₁C₆,
 alqueno C₂-C₆, alquino C₂C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3- a 7 miembros,
 arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada átomo de hidrógeno en alquilo
 C₁C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 7-
 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido
 independientemente con -OR^c, -OC(O)R^c, -OC(O)NR^cR^d, -OC(=N)NR^cR^d, -OS(O)R^c,
 -OS(O)₂R^c, -OS(O)NR^cR^d, -OS(O)₂NR^cR^d, -SR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, -S(O)NR^cR^d,
 -S(O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^cC(O)R^d, -N(C(O)R^c)(C(O)R^d), -NR^cC(O)OR^d, -NR^cC(O)NR^cR^d,
 -NR^cC(=N)NR^cR^d, -NR^cS(O)R^d, -NR^cS(O)₂R^d, -NR^cS(O)NR^cR^d, -NR^cS(O)₂NR^cR^d, -C(O)R^c,
 -C(O)OR^c, -C(O)NR^cR^d, -C(=N)NR^cR^d, -PR^cR^d, -P(O)R^cR^d, -P(O)₂R^cR^d, -P(O)NR^cR^d,
 -P(O)₂NR^cR^d, -P(O)OR^c, -P(O)₂OR^c, -CN, o -NO₂;

[0031] cada R⁷ y R⁸, es independientemente H, deuterio, alquilo C₁C₆, alqueno C₂-C₆,
 alquino C₂C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀ o
 heteroarilo de 5 a 10 miembros, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a,
 -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^aR^b, -S(O)₂NR^aR^b, -OS(O)NR^aR^b, -OS(O)₂NR^aR^b, -NR^aR^b,
 -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)R^b, -NR^aS(O)₂R^b, -NR^aS(O)NR^aR^b,
 -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -PR^aR^b, -P(O)R^aR^b, -P(O)₂R^aR^b,
 -P(O)NR^aR^b, -P(O)₂NR^aR^b, -P(O)OR^a, -P(O)₂OR^a, -CN, o -NO₂, en donde cada átomo de
 hidrógeno en alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂C₆, cicloalquilo C₃-C₆,
 heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀ y heteroarilo de 5 a 10 miembros, está
 opcionalmente sustituido independientemente por deuterio, halógeno, alquilo C₁-C₆,
 haloalquilo C₁-C₆, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^eR^f,

-OS(O)₂NR^eR^f, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^eR^f, -S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -PR^eR^f, -P(O)R^eR^f, -P(O)₂R^eR^f, -P(O)NR^eR^f, -P(O)₂NR^eR^f, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN, o -NO₂; o dos de R⁷ y R⁸, tomados junto con el carbono o los carbonos a los que están unidos, se combinan opcionalmente para formar un cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en el que cada átomo de hidrógeno en el cicloalquilo C₃-C₆ o el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros formado cuando dos de R⁷ y R⁸ se toman juntos está opcionalmente sustituido independientemente por -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^eR^f, -OS(O)₂NR^eR^f, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^eR^f, -S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -PR^eR^f, -P(O)R^eR^f, -P(O)₂R^eR^f, -P(O)NR^eR^f, -P(O)₂NR^eR^f, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN, o -NO₂;

[0032] cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^e y R^f se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, deuterio, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, alquilenilo C₁-C₆-arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros y alquilenilo C₁C₆-heteroarilo de 5 a 10 miembros, o R^a y R^b o R^c y R^d o R^e y R^f, tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en el que cada átomo de hidrógeno en alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂C₆, alquinilo C₂C₆, cicloalquilo C₃C₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, alquilenilo C₁-C₆-arilo C₆C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o alquilenilo C₁C₆-heteroarilo de 5 a 10 miembros está independientemente opcionalmente sustituido con deuterio, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁C₆, -OH, -O-alquilo C₁ C₆, -OC(O)(H o alquilo C₁-C₆), --OC(O)N(H o alquilo C₁-C₆)₂, --OC(O)N(alquilenilo C₂-C₆), OS(O)-(H o alquilo C₁C₆), OS(O)₂-(H o alquilo C₁-C₆), OS(O)N(H o alquilo C₁-C₆)₂, OS(O)N(alquilenilo C₂-C₆), OS(O)₂N(H o alquilo C₁-C₆)₂, OS(O)₂N(alquilenilo C₂-C₆), -S(H o alquilo C₁-C₆), S(O)(H o alquilo C₁C₆), S(O)₂(H o alquilo C₁-C₆), -S(O)N(H o alquilo C₁-C₆)₂, S(O)N(alquilenilo C₂-C₆), S(O)₂N(H o alquilo C₁C₆)₂, S(O)₂N(alquilenilo C₂C₆), N(H o alquilo C₁C₆)₂, N(alquilenilo C₂C₆), N(H o alquilo C₁C₆)C(O)-(H o alquilo C₁-C₆), N(H o alquilo C₁-C₆)C(O)O(H o alquilo C₁-C₆), N(H o alquilo C₁C₆)C(O)N(H o alquilo C₁-C₆)₂, N(H o alquilo C₁-C₆)C(O)N(alquilenilo C₂-C₆), -N(H o alquilo C₁-C₆)S(O)-(H o alquilo C₁-C₆), -N(H o alquilo C₁-C₆)S(O)₂(H o alquilo C₁-C₆), N(H o alquilo C₁-C₆)S(O)N(H o alquilo C₁-C₆)₂, N(H o alquilo C₁-C₆)S(O)N(alquilenilo C₂-C₆), N(H o alquilo C₁-C₆)S(O)₂N(H o alquilo C₁-C₆)₂, N(H o alquilo C₁-C₆)S(O)₂N(alquilenilo C₂-C₆), -C(O)-(H o alquilo C₁-C₆), -C(O)O(H o alquilo C₁-C₆), C(O)N(alquilenilo C₂-C₆), -P(H o alquilo C₁-C₆)₂, -P(alquilenilo C₂-C₆), -P(O)(H o alquilo C₁-C₆)₂, -P(O)(alquilenilo C₂-C₆), P(O)₂(H o alquilo C₁-

$C_6)_2$, $P(O)_2(\text{alquileo } C_2-C_6)$, $P(O)N(H \text{ o alquilo } C_1-C_6)_2$, $P(O)N(\text{alquileo } C_2-C_6)$, $-P(O)_2N(H \text{ o alquilo } C_1-C_6)_2$, $-P(O)_2N(\text{alquileo } C_2-C_6)$, $P(O)O(H \text{ o alquilo } C_1-C_6)$, $-P(O)_2O(H \text{ o alquilo } C_1-C_6)$, $-CN$ o $-NO_2$;

[0033] m es 0, 1, 2 o 3;

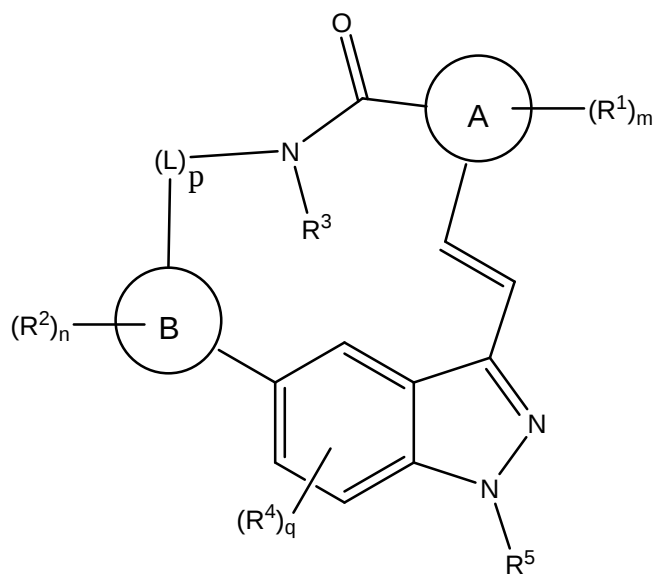
[0034] n es 0, 1, 2, 3, o 4;

[0035] p es 3, 4, 5, 6, o 7; y

[0036] q es 0, 1 o 2

[0037] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0038] 2. Un compuesto de la fórmula I



I

[0039] en donde

[0040] el anillo A es un heteroarileno de 5 a 10 miembros;

[0041] el anillo B es un heteroarileno o arileno C_6-C_{10} de 5 a 10 miembros;

[0042] cada L es independientemente $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^6)C(O)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $N(R^6)$, $N(R^6)S(O)-$, $-S(O)N(R^6)-$, $-N(R^6)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^6)-$, o $-C(R^7)(R^8)-$, siempre que $(L)_p$ no comprenda un enlace $O-O$, $S-O$ o $N-N$, y el punto de unión covalente de $(L)_p$ a $-NR^3-$ no forme un enlace $-N-N-$ o un enlace $-O-N-$;

[0043] cada R^1 y R^2 cuando está presente, es independientemente deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-Ora^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-OS(O)NR^aR^b$, $-OS(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)R^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-PR^aR^b$, $-P(O)R^aR^b$, $-P(O)_2R^aR^b$, $-P(O)NR^aR^b$, $-P(O)_2NR^aR^b$, $-P(O)OR^a$, $-P(O)_2OR^a$, $-CN$, o-

NO₂, en donde cada átomo de hidrógeno en alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros, está opcionalmente sustituido independientemente por deuterio, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OR^c, -OC(O)R^c, -OC(O)NR^cR^d, -OC(=N)NR^cR^d, -OS(O)R^c, -OS(O)₂R^c, -OS(O)NR^cR^d, -OS(O)₂NR^cR^d, -SR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, -S(O)NR^cR^d, -S(O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^cC(O)R^d, -N(C(O)R^c)(C(O)R^d), -NR^cC(O)OR^d, -NR^cC(O)NR^cR^d, -NR^cC(=N)NR^cR^d, -NR^cS(O)R^d, -NR^cS(O)₂R^d, -NR^cS(O)NR^cR^d, -NR^cS(O)₂NR^cR^d, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR^cR^d, -C(=N)NR^cR^d, -PR^cR^d, -P(O)R^cR^d, -P(O)₂R^cR^d, -P(O)NR^cR^d, -P(O)₂NR^cR^d, -P(O)OR^c, -P(O)₂OR^c, -CN, o -NO₂;

[0044] R³ es H, deuterio, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3- a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada átomo de hidrógeno en alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 7- miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido independientemente con deuterio, -OR^c, -OC(O)R^c, -OC(O)NR^cR^d, -OC(=N)NR^cR^d, -OS(O)R^c, -OS(O)₂R^c, -OS(O)NR^cR^d, -OS(O)₂NR^cR^d, -SR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, -S(O)NR^cR^d, -S(O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^cC(O)R^d, -N(C(O)R^c)(C(O)R^d), -NR^cC(O)OR^d, -NR^cC(O)NR^cR^d, -NR^cC(=N)NR^cR^d, -NR^cS(O)R^d, -NR^cS(O)₂R^d, -NR^cS(O)NR^cR^d, -NR^cS(O)₂NR^cR^d, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR^cR^d, -C(=N)NR^cR^d, -PR^cR^d, -P(O)R^cR^d, -P(O)₂R^cR^d, -P(O)NR^cR^d, -P(O)₂NR^cR^d, -P(O)OR^c, -P(O)₂OR^c, -CN, o -NO₂;

[0045] En algunas formas de realización, cada R⁴ es independientemente deuterio, halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 7-miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^aR^b, -S(O)₂NR^aR^b, -OS(O)NR^aR^b, -OS(O)₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)R^b, -NR^aS(O)₂R^b, -NR^aS(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -PR^aR^b, -P(O)R^aR^b, -P(O)₂R^aR^b, -P(O)NR^aR^b, -P(O)₂NR^aR^b, -P(O)OR^a, -P(O)₂OR^a, -CN, o -NO₂, en donde cada átomo de hidrógeno en un alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, y heteroarilo de 5 a 10 miembros, está opcionalmente sustituido independientemente con deuterio, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^eR^f, -OS(O)₂NR^eR^f, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^eR^f, -S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₂NR^eR^f, -C(O)R^e,

-C(O)OR^e, -C(O)NR^{eR^f}, -PR^{eR^f}, -P(O)R^{eR^f}, -P(O)₂R^{eR^f}, -P(O)NR^{eR^f}, -P(O)₂NR^{eR^f},
-P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN, o -NO₂;

[0046] R⁵ es H, deuterio, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR^{cR^d}, -P(O)₂R^{cR^d}, -P(O)₂NR^{cR^d},
-P(O)₂OR^c, o -S(O)₂OR^c;

[0047] cada R⁶, cuando se halla presente, es independientemente H, deuterio, alquilo C₁C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en el que cada átomo de hidrógeno en alquilo C₁C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido independientemente con -OR^c, -OC(O)R^c, -OC(O)NR^{cR^d}, -OC(=N)NR^{cR^d}, -OS(O)R^c, -OS(O)₂R^c, -OS(O)NR^{cR^d}, -OS(O)₂NR^{cR^d}, -SR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, -S(O)NR^{cR^d}, -S(O)₂NR^{cR^d}, -NR^{cR^d}, -NR^cC(O)R^d, -N(C(O)R^c)(C(O)R^d), -NR^cC(O)OR^d, -NR^cC(O)NR^{cR^d}, -NR^cC(=N)NR^{cR^d}, -NR^cS(O)R^d, -NR^cS(O)₂R^d, -NR^cS(O)NR^{cR^d}, -NR^cS(O)₂NR^{cR^d}, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR^{cR^d}, -C(=N)NR^{cR^d}, -PR^{cR^d}, -P(O)R^{cR^d}, -P(O)₂R^{cR^d}, -P(O)NR^{cR^d}, -P(O)₂NR^{cR^d}, -P(O)OR^c, -P(O)₂OR^c, -CN, o -NO₂;

[0048] cada R⁷ y R⁸, es independientemente H, deuterio, alquilo C₁C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^{aR^b}, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^{aR^b}, -S(O)₂NR^{aR^b}, -OS(O)NR^{aR^b}, -OS(O)₂NR^{aR^b}, -NR^{aR^b}, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(O)NR^{aR^b}, -NR^aS(O)R^b, -NR^aS(O)₂R^b, -NR^aS(O)NR^{aR^b}, -NR^aS(O)₂NR^{aR^b}, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^{aR^b}, -PR^{aR^b}, -P(O)R^{aR^b}, -P(O)₂R^{aR^b}, -P(O)NR^{aR^b}, -P(O)₂NR^{aR^b}, -P(O)OR^a, -P(O)₂OR^a, -CN, o -NO₂, en donde cada átomo de hidrógeno en alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀ y heteroarilo de 5 a 10 miembros, está opcionalmente sustituido independientemente por deuterio, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^{eR^f}, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^{eR^f}, -OS(O)₂NR^{eR^f}, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^{eR^f}, -S(O)₂NR^{eR^f}, -NR^{eR^f}, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^{eR^f}, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^{eR^f}, -NR^eS(O)₂NR^{eR^f}, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^{eR^f}, -PR^{eR^f}, -P(O)R^{eR^f}, -P(O)₂R^{eR^f}, -P(O)NR^{eR^f}, -P(O)₂NR^{eR^f}, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN, o -NO₂; o dos de R⁷ y R⁸, tomados junto con el carbono o los carbonos a los que están unidos, se combinan opcionalmente para formar un cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en el que cada átomo de hidrógeno en el cicloalquilo C₃-C₆ o 3 - al heterocicloalquilo de 7 miembros formado cuando dos de R⁷ y R⁸ se toman juntos está opcionalmente sustituido independientemente por -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^{eR^f}, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^{eR^f}, -OS(O)₂NR^{eR^f}, -SR^e,

-S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^eR^f, -S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f,
 -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₂NR^eR^f, -C(O)R^e,
 -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -PR^eR^f, -P(O)R^eR^f, -P(O)₂R^eR^f, -P(O)NR^eR^f, -P(O)₂NR^eR^f,
 -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN, o -NO₂;

[0049] cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^e y R^f se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, deuterio, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, alquileo C₁-C₆-arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros y alquileo C₁-C₆-heteroarilo de 5 a 10 miembros, o R^a y R^b o R^c y R^d o R^e y R^f, tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en el que cada átomo de hidrógeno en alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, alquileo C₁-C₆-arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o alquileo C₁-C₆-heteroarilo de 5 a 10 miembros está independientemente opcionalmente sustituido con deuterio, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OH, -O-alquilo C₁-C₆, -OC(O)(H o alquilo C₁-C₆), --OC(O)N(H o alquilo C₁-C₆)₂, --OC(O)N(alquileo C₂-C₆), OS(O)-(H o alquilo C₁-C₆), OS(O)₂-(H o alquilo C₁-C₆), OS(O)N(H o alquilo C₁-C₆)₂, OS(O)N(alquileo C₂-C₆), OS(O)₂N(H o alquilo C₁-C₆)₂, OS(O)₂N(alquileo C₂-C₆), -S(H o alquilo C₁-C₆), S(O)(H o alquilo C₁-C₆), S(O)₂(H o alquilo C₁-C₆), -S(O)N(H o alquilo C₁-C₆)₂, S(O)N(alquileo C₂-C₆), S(O)₂N(H o alquilo C₁-C₆)₂, S(O)₂N(alquileo C₂-C₆), N(H o alquilo C₁-C₆)₂, N(alquileo C₂-C₆), N(H o alquilo C₁-C₆)C(O)-(H o alquilo C₁-C₆), N(H o alquilo C₁-C₆)C(O)O(H o alquilo C₁-C₆), N(H o alquilo C₁-C₆)C(O)N(H o alquilo C₁-C₆)₂, N(H o alquilo C₁-C₆)C(O)N(alquileo C₂-C₆), -N(H o alquilo C₁-C₆)S(O)-(H o alquilo C₁-C₆), -N(H o alquilo C₁-C₆)S(O)₂(H o alquilo C₁-C₆), N(H o alquilo C₁-C₆)S(O)N(H o alquilo C₁-C₆)₂, N(H o alquilo C₁-C₆)S(O)N(alquileo C₂-C₆), N(H o alquilo C₁-C₆)S(O)₂N(H o alquilo C₁-C₆)₂, N(H o alquilo C₁-C₆)S(O)₂N(alquileo C₂-C₆), -C(O)-(H o alquilo C₁-C₆), -C(O)O(H o alquilo C₁-C₆), C(O)N(alquileo C₂-C₆), -P(H o alquilo C₁-C₆)₂, -P(alquileo C₂-C₆), -P(O)(H o alquilo C₁-C₆)₂, -P(O)(alquileo C₂-C₆), P(O)₂(H o alquilo C₁-C₆)₂, P(O)₂(alquileo C₂-C₆), P(O)N(H o alquilo C₁-C₆)₂, P(O)N(alquileo C₂-C₆), -P(O)₂N(H o alquilo C₁-C₆)₂, -P(O)₂N(alquileo C₂-C₆), P(O)O(H o alquilo C₁-C₆), -P(O)₂O(H o alquilo C₁-C₆), -CN o -NO₂;

[0050] m es 0, 1, 2 o 3;

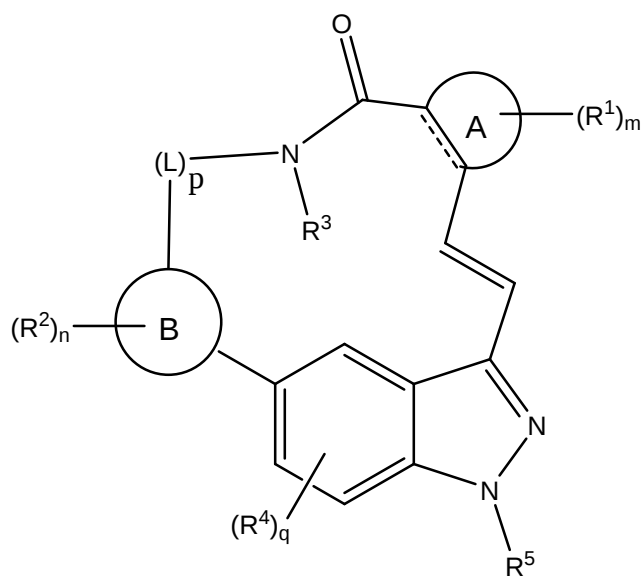
[0051] n es 0, 1, 2, 3, o 4;

[0052] p es 3, 4, 5, 6, o 7; y

[0053] q es 0, 1 o 2

[0054] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

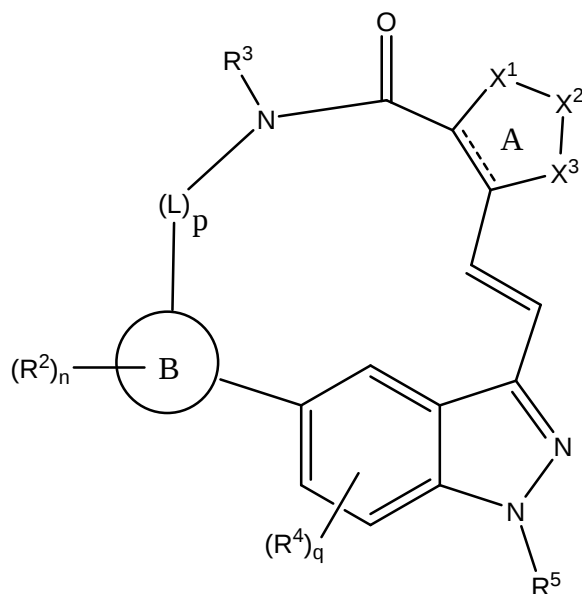
[0055] 3. El compuesto de la cláusula 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la fórmula II



II

[0056] donde “-----” es opcionalmente un enlace simple carbono-carbono o un doble enlace carbono-carbono, y el anillo A es un heteroarileno de 5 miembros.

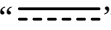
[0057] 4. El compuesto de la cláusula 1, 2 o 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la fórmula III



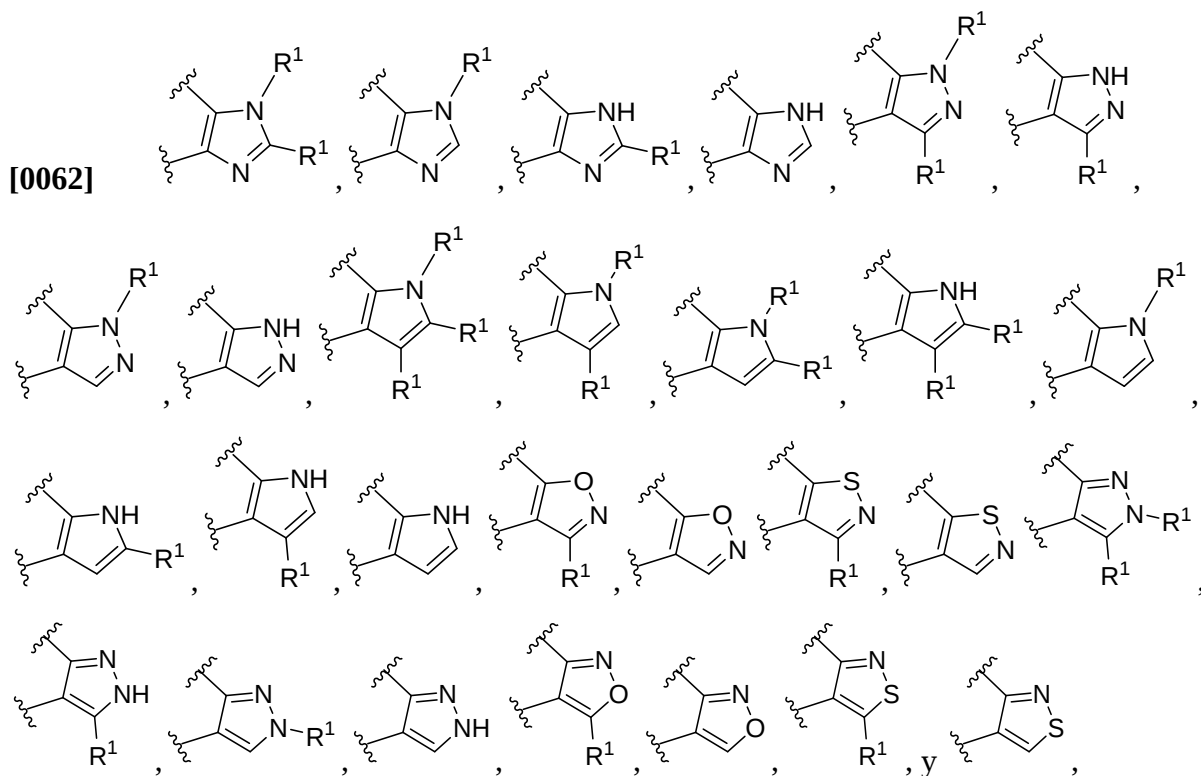
III

[0058] en donde

[0059] X^1 , X^2 , y X^3 son cada uno en forma independiente $-O-$, $-S-$, $=C(H)-$, $=C(R^1)-$, $-N(H)-$, $-N(R^1)-$ o $=N-$ y el anillo A es un heteroarileno de 5 miembros, siempre que al menos uno de X^1 , X^2 , y X^3 no sea $=C(H)-$, o $=C(R^1)-$; y

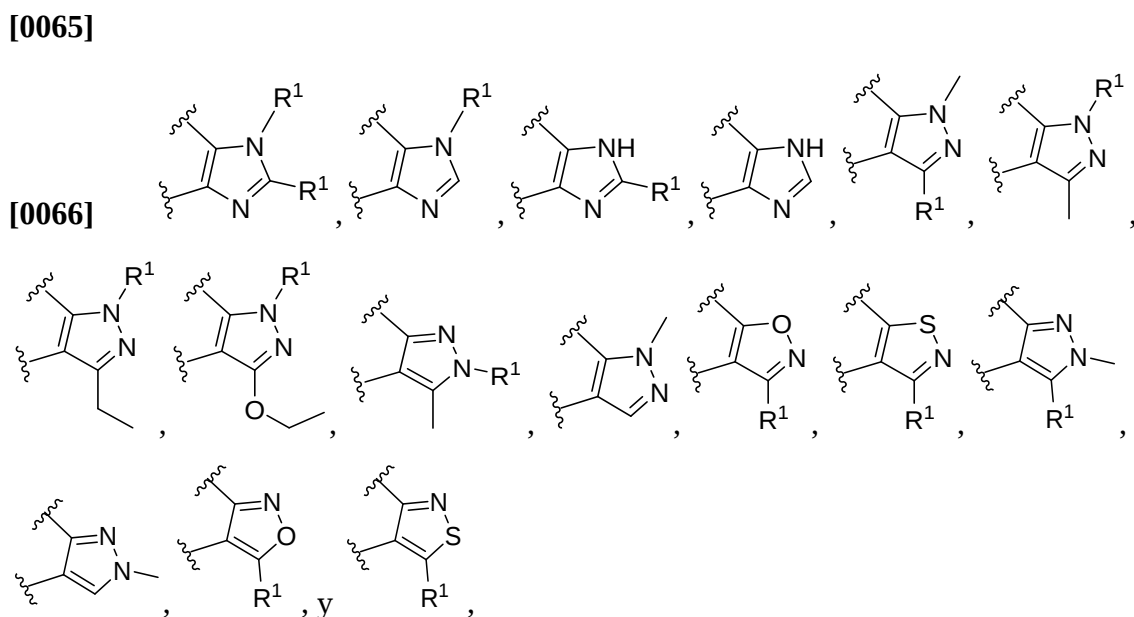
[0060] “” es opcionalmente un enlace simple carbono-carbono o un doble enlace carbono-carbono.

[0061] 5. El compuesto de cualquiera de las cláusulas precedentes, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el anillo A es un heteroarileno de 5 miembros seleccionado del grupo que consiste en



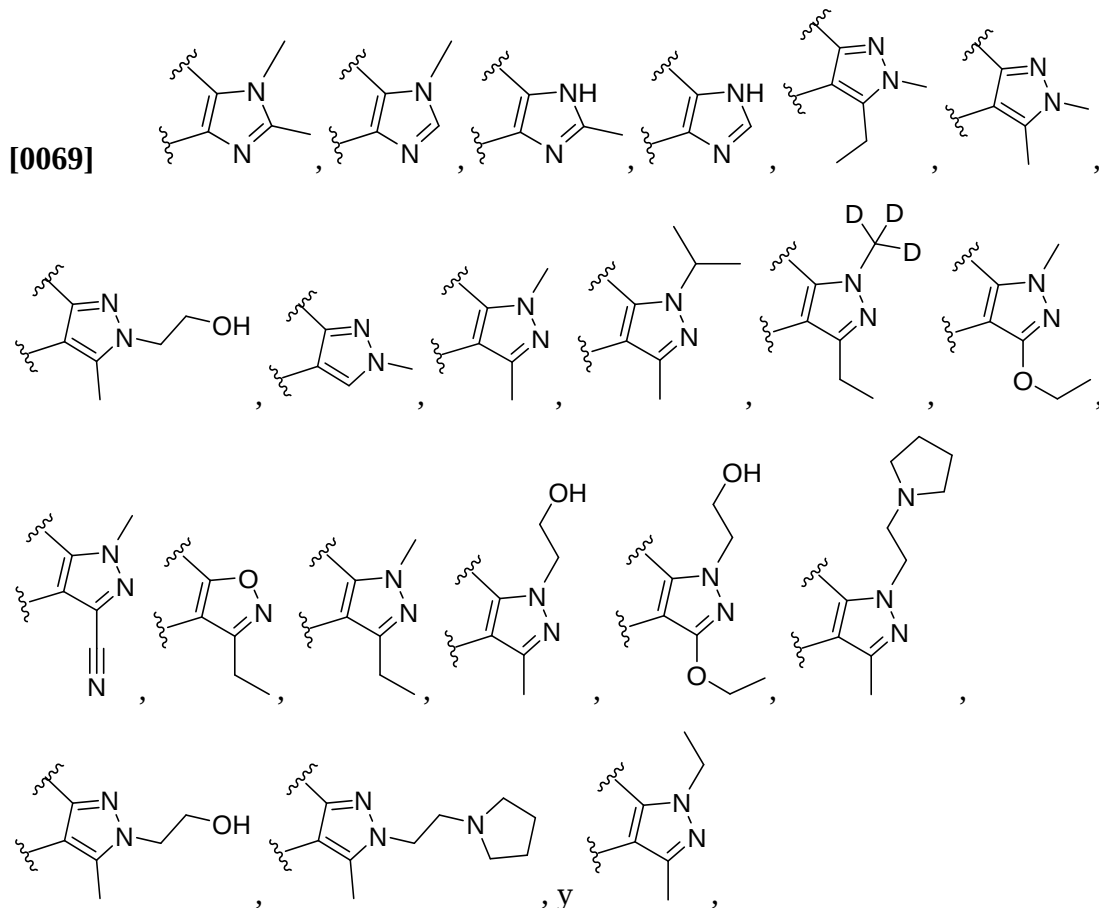
[0063] donde cada «» representa un punto de unión covalente.

[0064] 6. El compuesto de cualquiera de las cláusulas precedentes, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el anillo A es un heteroarileno de 5 miembros seleccionado del grupo que consiste en



[0067] donde cada «» representa un punto de unión covalente.

[0068] 7. El compuesto de cualquiera de las cláusulas precedentes, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el anillo A es un heteroarileno de 5 miembros seleccionado del grupo que consiste en



[0070] donde cada «» representa un punto de unión covalente.

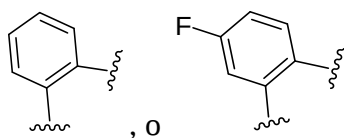
[0071] 8. El compuesto de una cualquiera de las cláusulas anteriores, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el anillo B es un arileno C₆-C₁₀ y n es 0, 1 o 2.

[0072] 9. El compuesto de cualquiera de las cláusulas precedentes, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el anillo B es un fenileno y n es 0, 1 o 2.

[0073] 10. El compuesto de una cualquiera de las cláusulas anteriores, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el anillo B es un fenilileno, y n es 0 o 1.

[0074] 11. El compuesto de cualquiera de las cláusulas precedentes, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el anillo B es un fenileno, n es 1, y R² es metilo, etilo, F, Cl, o Br.

[0075] 12. El compuesto de una cualquiera de las cláusulas anteriores, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el anillo B es

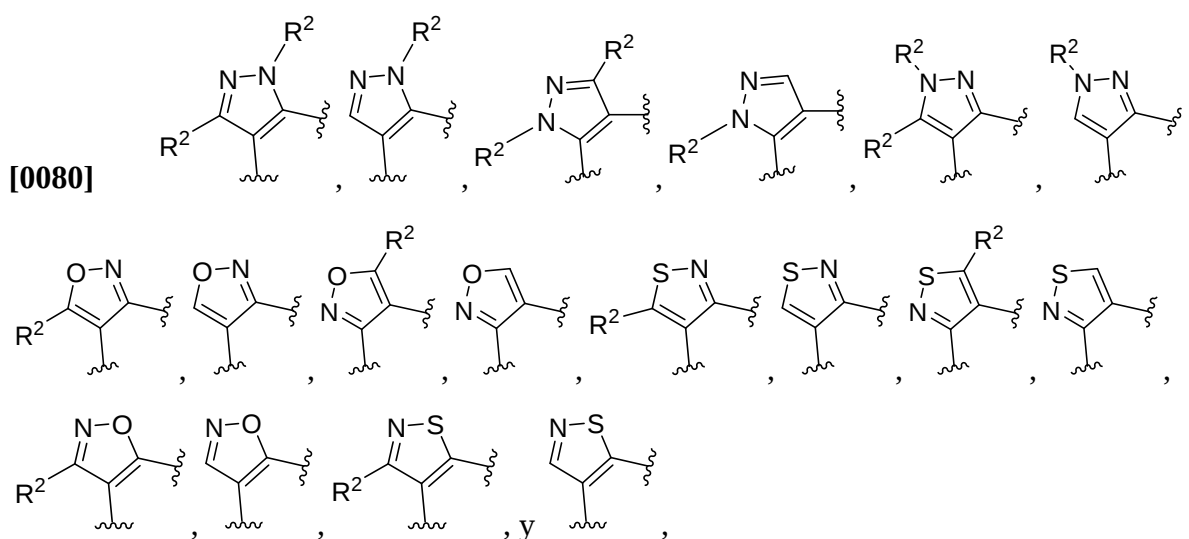


[0076] , 0

[0077] donde cada «  » representa un punto de unión covalente.

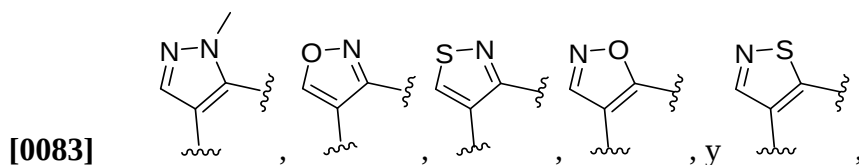
[0078] 13. El compuesto de una cualquiera de las cláusulas 1 a 7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo B es un heteroarileno de 5 a 10 miembros.

[0079] 14. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 1 a 7, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el anillo B es un heteroarileno de 5 miembros seleccionado del grupo que consiste en



[0081] donde cada «  » representa un punto de unión covalente.

[0082] 15. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 1 a 7, 13, o 14 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el anillo B es un heteroarileno de 5 miembros seleccionado del grupo que consiste en



[0083] , y ,

[0084] donde cada «  » representa un punto de unión covalente.

[0085] 16. El compuesto de una cualquiera de las cláusulas anteriores, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es H o metilo.

[0086] 17. El compuesto de una cualquiera de las cláusulas anteriores, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^4 es H o metilo.

[0087] 18. El compuesto de una cualquiera de las cláusulas anteriores, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^5 es H.

[0088] 19. El compuesto de una cualquiera de las cláusulas anteriores, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada L es independientemente cada L es independientemente $-C(R^7)(R^8)-$, $-C(O)-$, $-O-$ o $N(R^6)-$, siempre que $(L)_p$ no comprenda un enlace $-O-O-$ o $-O-N(R^6)-$, y el punto de unión covalente de $(L)_p$ a $-NR^3-$ no forme un enlace $-N-N-$ o un enlace $-O-N-$.

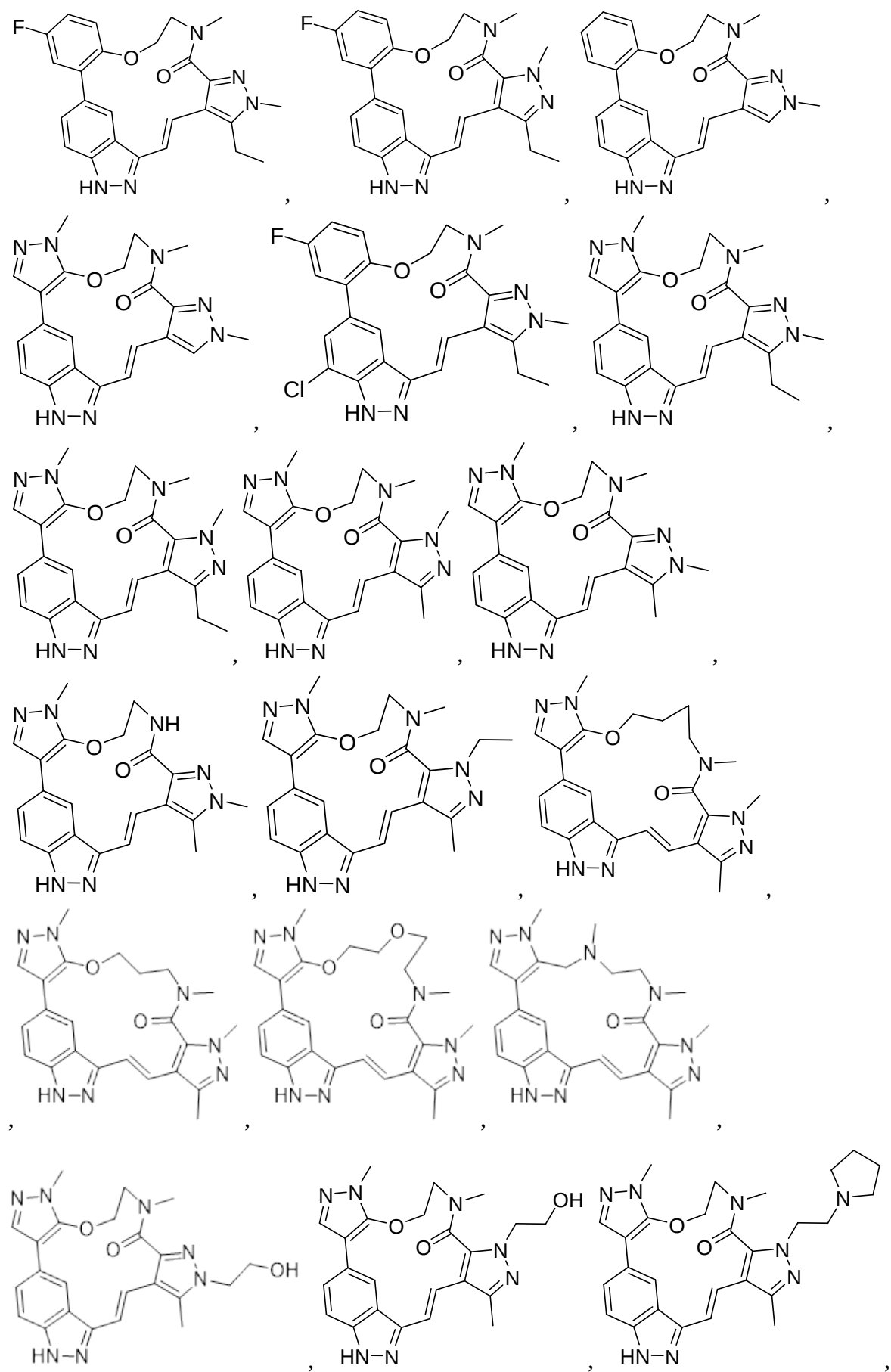
[0089] 20. El compuesto de cualquiera de las cláusulas anteriores, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde $-(L)_p-$ es $-(CR^7R^8)C(O)N(R^6)-(CR^7R^8)_2-$, $-(CR^7R^8)N(R^6)C(O)-(CR^7R^8)_2-$, $-N(R^6)-C(O)(CR^7R^8)_2O(CR^7R^8)_2-$, $-CR^7R^8O(CR^7R^8)_2O-(CR^7R^8)_2-$, $-O(CR^7R^8)_2O(CR^7R^8)_2-$, $-CR^7R^8O-CR^7R^8-C(O)N(R^6)-(CR^7R^8)_2-$, $-(CR^7R^8)_3O(CR^7R^8)_2-$, $-(CR^7R^8)_2O(CR^7R^8)_3-$, $-CR^7R^8-N(R^6)-(CR^7R^8)_2-$, $-CR^7R^8-N(R^6)-(CR^7R^8)_3-$, $-O(CR^7R^8)_2O(CR^7R^8)_3-$, $-(CR^7R^8)_2-N(R^6)-(CR^7R^8)_3-$, $-(CR^7R^8)_2-N(R^6)-(CR^7R^8)_2-$, $-O-(CR^7R^8)_2-$, $-O-(CR^7R^8)_3-$, o $-O-(CR^7R^8)_4-$.

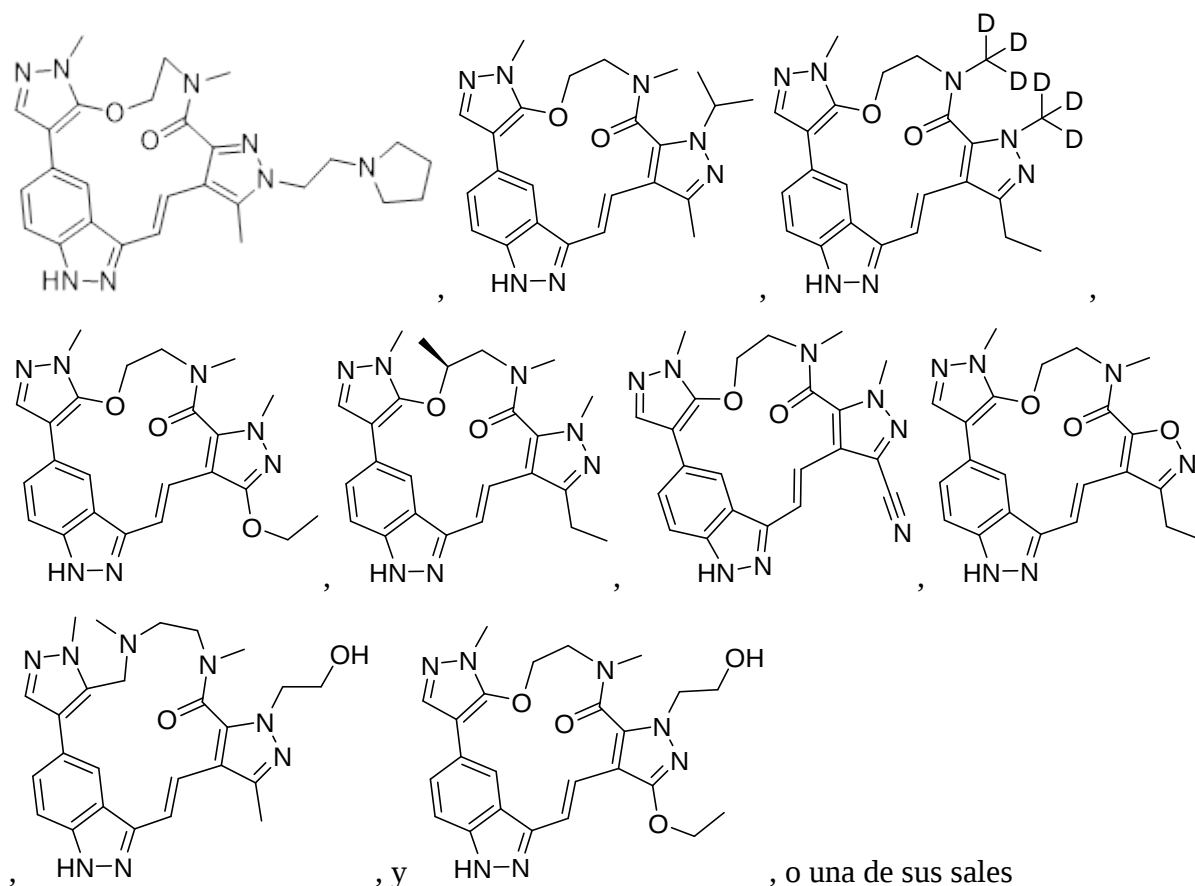
[0090] 21. El compuesto de una cualquiera de las cláusulas anteriores, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^6 es H o metilo.

[0091] 22. El compuesto de una cualquiera de las cláusulas anteriores, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^7 y R^8 es H.

[0092] 23. El compuesto de una cualquiera de las cláusulas anteriores, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde $-(L)_p-$ es $-CH_2N(H)-(CH_2)_2-$, $-CH_2N(CH_3)-(CH_2)_2-$, $-O(CH_2)_2-$, $-OCH(CH_3)CH_2-$, $-O(CH_2)_3-$, $-O(CH_2)_4-$, y $-O(CH_2)_2O(CH_2)_2-$.

[0093] 24. El compuesto de acuerdo con la cláusula 1, que se selecciona del grupo que consiste en





farmacéuticamente aceptables.

[0094] 25. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las cláusulas anteriores, y opcionalmente uno o varios excipientes.

[0095] 26. Un método para tratar una enfermedad en un sujeto que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las cláusulas 1 a 24, o una composición farmacéutica de la cláusula 25.

[0096] 27. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 24, para uso en un método de tratamiento de enfermedades en un sujeto.

[0097] 28. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 24 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad en un sujeto.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0098] Antes de que la presente divulgación se describa con más detalle, debe entenderse que esta divulgación no se limita a las formas de realización particulares descritas, ya que, naturalmente, pueden variar. Asimismo, debe entenderse que la terminología utilizada en este documento tiene por fin describir únicamente las formas de realización particulares, y no pretende ser limitativa, ya que el alcance de la presente divulgación estará limitado únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

[0099] En aras de la brevedad, las descripciones de las publicaciones citadas en esta memoria descriptiva, incluidas las patentes, se incorporan aquí a modo de referencia. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados acá tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por un experto en la materia a la que pertenece esta invención. Todas las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones mencionadas en la presente divulgación se incorporan en su totalidad a modo de referencia. Si una definición establecida en esta sección es contraria o de otra manera incompatible con una definición establecida en una patente, solicitud u otra publicación que se incorpora aquí como referencia, la definición establecida en esta sección prevalecerá respecto de la definición incorporada en la presente a modo de referencia.

[0100] Según el uso dado en la presente memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares de los artículos «un», «una», «el» y «la» incluyen sus referentes plurales salvo que el contexto indique claramente lo contrario. Cabe señalar además que las reivindicaciones pueden redactarse para excluir cualquier elemento opcional. Como tal, esta declaración está destinada a servir como base de antecedente para el uso de esa terminología exclusiva como "únicamente", "solo" y términos similares en relación con la mención de elementos en las reivindicaciones o el uso de una limitación "negativa".

[0101] Como se usa en este documento, los términos "que incluye", "que contiene" y "que comprende" se usan en su sentido abierto y no limitativo.

[0102] Para brindar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas aquí presentadas no están calificada con el término «aproximadamente.» Se entiende que, si el término «aproximadamente» se utiliza explícitamente o no, cada cantidad informada en la presente pretende referirse al valor real informado, y también pretende referirse a la aproximación de ese valor dado que podría razonablemente inferirse sobre la base del conocimiento medio de la técnica, incluidos sus equivalente y aproximaciones debido a las condiciones experimentales y/o de medición de ese valor dado. Siempre que un rendimiento se da en porcentaje, dicho rendimiento se refiere a una masa de la entidad para la que se da el rendimiento con respecto a la cantidad máxima de la misma entidad que podría obtenerse en las condiciones estequiométricas particulares. Las concentraciones que se dan como porcentajes se refieren a proporciones de masa, a menos que se indique lo contrario.

[0103] A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados acá tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por un experto en la materia a la que pertenece esta invención. Si bien cualquier método y material similar o equivalente a los descriptos en la presente puede usarse en la práctica o prueba de la presente divulgación, a continuación se describirán los métodos y materiales preferidos. Todas las publicaciones

mencionadas en este documento se incorporan aquí como referencia para divulgar y describir los métodos y/o materiales en relación con los cuales se citan las publicaciones.

[0104] Salvo que se indique lo contrario, los métodos y técnicas de las presentes realizaciones generalmente se realizan de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos en la técnica y como se describe en varias referencias generales y más específicas que se citan y analizan a lo largo de la presente memoria descriptiva. Véase, e.g., Loudon, *Organic Chemistry*, Cuarta Edición, New York: Oxford University Press, 2002, págs. 360-361, 1084-1085; Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, Quinta Edición, Wiley-Interscience, 2001.

[0105] La nomenclatura química de los compuestos descritos en el presente documento se ha obtenido generalmente utilizando ACD/Name 2014 (ACD/Labs) o ChemBioDraw Ultra 13.0 (Perkin Elmer) disponibles comercialmente.

[0106] Como se usa en este documento y en relación con las estructuras químicas que representan las diversas realizaciones descritas en este documento, "*", "***" y «», cada uno representa un punto de unión covalente del grupo químico o la estructura química en la que se muestra el identificador. un grupo químico adyacente o una estructura química. Por ejemplo, en una hipotética estructura química A-B, en donde A y B están unidos por un enlace covalente, en algunas formas de realización, la porción de A-B definida por el grupo o estructura química A puede representarse por "A-*", "A-***", o "A-", en donde cada uno de "-*", "-***", y "-" representa un enlace a A y el punto de unión del enlace covalente a B. Alternativamente, en algunas formas de realización, la porción de A-B definida por el grupo o estructura química B puede estar representada por "*-B", "***-B", o "-B", en donde cada uno de "*", "-***" y "" representa un enlace a B y el punto de unión por enlace covalente a A.

[0107] Debe apreciarse que ciertas características de la divulgación que se describen en el presente documento en el contexto de formas de realización separadas, también se pueden proporcionar en combinación en una única forma de realización. Por el contrario, varias características de la invención que, por brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada. Todas las combinaciones de las realizaciones correspondientes a los grupos químicos representados por las variables están específicamente abarcadas por la presente divulgación y se divulgan aquí como si todas y cada una de las combinaciones se divulgaran

individual y explícitamente, en la medida en que dichas combinaciones abarcan compuestos que son compuestos estables. (es decir, compuestos que se pueden aislar, caracterizar y probar para actividad biológica). Además, todas las subcombinaciones de los grupos químicos enumerados en las realizaciones que describen dichas variables también están específicamente abarcadas por la presente descripción y se describen aquí como si todas y cada una de esas subcombinaciones de grupos químicos se divulgaran individual y explícitamente en este documento.

DEFINICIONES QUÍMICAS

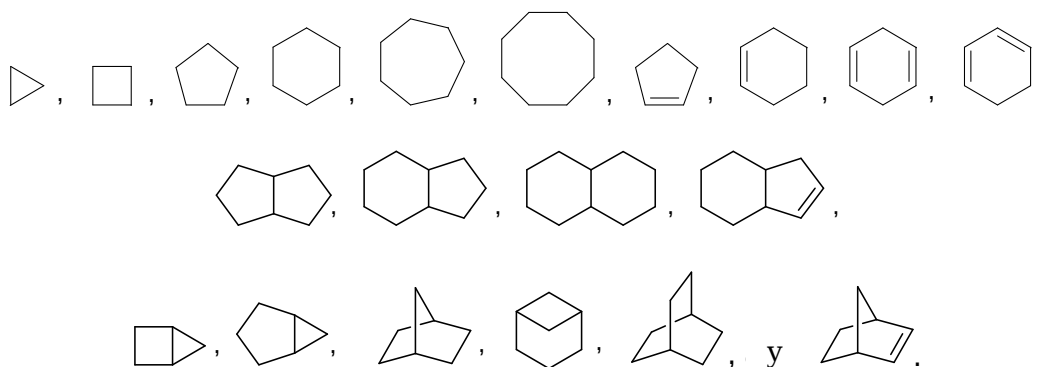
[0108] El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada. El término "alquilenos" se refiere a un grupo hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada. En algunas realizaciones, puede ser ventajoso limitar el número de átomos en un "alquilo" o "alquilenos" a un rango específico de átomos, como alquilo C₁-C₂₀ o alquilenos C₁-C₂₀, alquilo C₁-C₁₂ o alquilenos C₁-C₁₂, o alquilo C₁-C₆ o alquilenos C₁-C₆. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), npropilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, terc-pentilo, hexilo, isohexilo y grupos que en la luz de la experiencia ordinaria en la técnica y las enseñanzas proporcionadas en este documento se considerarían equivalentes a cualquiera de los ejemplos anteriores. Los ejemplos de grupos alquilenos incluyen metileno (-CH₂-), etileno ((-CH₂-)₂), n-propileno ((-CH₂-)₃), isopropileno ((C(H)(CH₃)CH₂-)), n-butileno ((-CH₂-)₄), y similares. Se apreciará que un grupo alquilo o un grupo alquilenos puede estar sin sustituir o sustituido como se describe en el presente documento. Un grupo alquilo o alquilenos puede estar sustituido con cualquiera de los sustituyentes en las diversas realizaciones descritas en este documento, incluidos uno o más de dichos sustituyentes

[0109] El término "alqueniolo" se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más dobles enlaces. El término "alqueniolenos" se refiere a un grupo hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más dobles enlaces. En algunas realizaciones, puede ser conveniente limitar el número de átomos en un "alqueniolo" o "alqueniolenos" a un rango específico de átomos, como alqueniolo C₂-C₂₀ o alqueniolenos C₂-C₂₀, alqueniolo C₂-C₁₂ o alqueniolenos C₂-C₁₂, o alqueniolo C₂-C₆ o alqueniolenos C₂-C₆. Los ejemplos de grupos alqueniolo incluyen etenilo (o vinilo), alilo y but-3-en-1-ilo. Los ejemplos de grupos alqueniolenos incluyen etenileno (o vinileno) (-CH=CH-), n-propenileno (-CH=CHCH₂-), isopropenileno (-CH=CH(CH₃-)) y similares. Incluidos dentro de este término están los isómeros cis y trans y sus mezclas. Se apreciará que un grupo alqueniolo o alqueniolenos puede estar sin

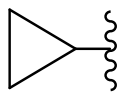
sustituir o sustituido como se describe en el presente documento. Un grupo alquenilo o alquenileno puede estar sustituido con cualquiera de los sustituyentes en las diversas realizaciones descritas en este documento, incluidos uno o más de dichos sustituyentes.

[0110] El término "alquinilo" se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más enlaces triples. El término "alquinileno" se refiere a un grupo hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más enlaces triples. En algunas realizaciones, puede ser conveniente limitar el número de átomos en un "alquinilo" o "alquinileno" a un rango específico de átomos, como alquinilo C₂-C₂₀ o alquinileno C₂-C₂₀, alquinilo C₂-C₁₂ o alquinileno C₂-C₁₂, o alquinilo C₂-C₆ o alquinileno C₂-C₆. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen acetilenilo (-C≡CH) y propargilo (-CH₂C≡CH), but-3-in-1,4-diilo (-C≡C-CH₂CH₂-) y similares. Se podrá apreciar que un grupo alquinilo o alquinileno puede estar sin sustituir o sustituido como se describe en el presente documento. Un grupo alquinilo o alquinileno puede estar sustituido con cualquiera de los sustituyentes en las diversas realizaciones descritas en este documento, incluidos uno o más de dichos sustituyentes.

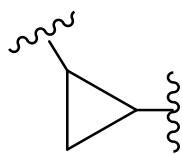
[0111] El término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo monovalente monocíclico o policíclico, saturado o parcialmente saturado. El término "cicloalquileno" se refiere a un carbociclo divalente monocíclico o policíclico, saturado o parcialmente saturado. En algunas realizaciones, puede ser conveniente limitar el número de átomos en un "cicloalquilo" o "cicloalquileno" a un rango específico de átomos, como tener de 3 a 12 átomos en el anillo. Los carbociclos policíclicos incluyen sistemas policíclicos fusionados, puenteados y espiro. Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen radicales monovalentes de las siguientes entidades, mientras que los grupos cicloalquileno incluyen radicales divalentes de las siguientes entidades, en forma de fracciones correctamente unidas:



En particular, un resto ciclopropilo se puede representar mediante la fórmula estructural



. En particular, un resto ciclopropileno se puede representar mediante la fórmula



estructural

. Se podrá apreciar que un grupo cicloalquilo o cicloalquileno puede estar sin sustituir o sustituido como se describe en el presente documento. Un grupo cicloalquilo o cicloalquileno puede estar sustituido con cualquiera de los sustituyentes en las diversas realizaciones descritas en este documento, incluidos uno o más de dichos sustituyentes.

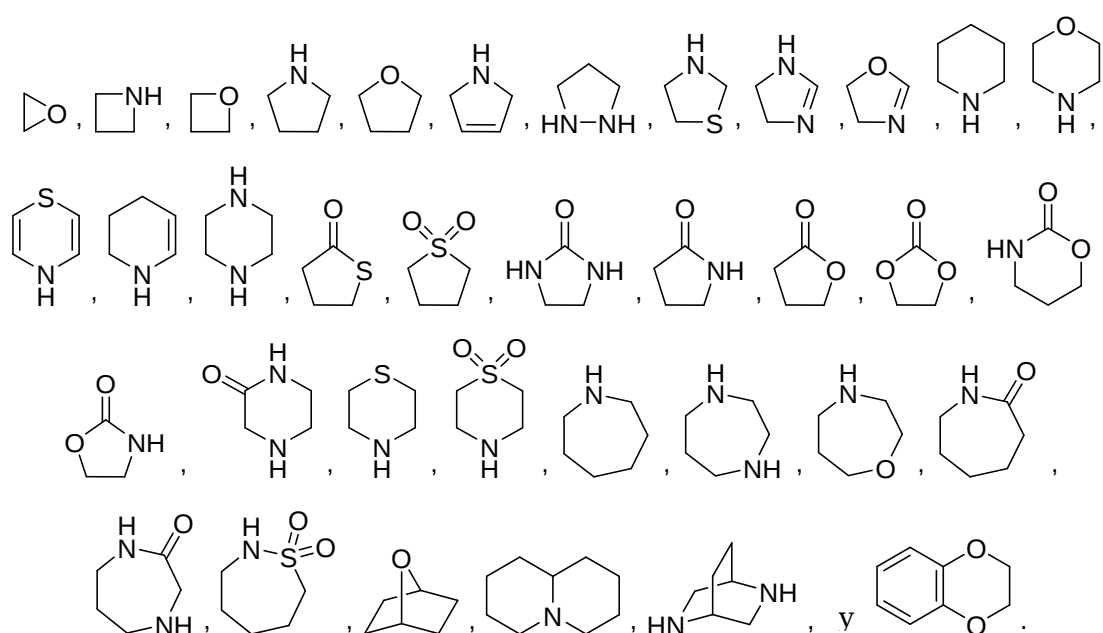
[0112] Los términos “halógeno” o “halo” se refieren a cloro, fluoro, bromo, o yodo.

[0113] El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo con uno o más sustituyentes halo. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$. El término "haloalquileno" se refiere a un grupo alquilo con uno o más sustituyentes halo. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen $-\text{CF}_2-$, $-\text{C}(\text{H})(\text{F})-$, $-\text{C}(\text{H})(\text{Br})-$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2-$, and $-\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{F})-$.

[0114] El término "arilo" se refiere a un grupo monocíclico o policíclico de anillos fusionados monovalente de carbono que tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. El término "arileno" se refiere a un grupo monocíclico o policíclico de anillos fusionados divalente de carbono que tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. En algunas realizaciones, puede ser ventajoso limitar el número de átomos en un "arilo" o "arileno" a un rango específico de átomos, como grupos monocíclicos de anillos fusionados o monocíclicos de carbono monovalentes de 6 a 14 carbonos. átomos de carbono (arilo C6-C14), grupos monovalentes monocíclicos o policíclicos de anillos condensados de 6 a 10 átomos de carbono (arilo C6-C10), grupos divalentes monocíclicos o policíclicos de anillos condensados totalmente de carbono de 6 a 14 átomos de carbono (arileno C6-C14), grupos divalentes monocíclicos o policíclicos de anillos condensados todos de carbono de 6 a 10 átomos de carbono (arileno C₆-C₁₀). Los ejemplos, sin limitación, de grupos arilo son fenilo, naftalenilo y antracenilo. Los ejemplos, sin limitación, de los grupos arileno son fenileno, naftalenileno y antracenileno. Se podrá apreciar que un grupo arilo o arileno puede estar sustituido o no sustituido como se describe en este documento. Un grupo arileno puede estar sustituido con cualquiera de los sustituyentes en las diversas realizaciones descritas en este documento, incluidos uno o más de dichos sustituyentes.

[0115] El término "heterocicloalquilo" se refiere a una estructura de anillo monocíclico o policíclico monovalente que está saturada o parcialmente saturada que tiene uno o más átomos de anillo que no son de carbono. El término "heterocicloalquileno" se refiere a una estructura de anillo monocíclico o policíclico divalente que está saturada o parcialmente saturada que

tiene uno o más átomos de anillo que no son de carbono. En algunas realizaciones, puede ser ventajoso limitar el número de átomos en un "heterocicloalquilo" o "heterocicloalquileo" a un rango específico de átomos en el anillo, como de 3 a 12 átomos en el anillo (de 3 a 12 miembros), o 3 a 7 átomos en el anillo (3 a 7 miembros), o 3 a 6 átomos en el anillo (3 a 6 miembros), o 4 a 6 átomos en el anillo (4 a 6 miembros), 5 a 7 átomos en el anillo (de 5 a 7 miembros), o de 4 a 10 átomos en el anillo (de 4 a 10 miembros). En algunas realizaciones, puede ser conveniente limitar el número y el tipo de heteroátomos en el anillo en "heterocicloalquilo" o "heterocicloalquileo" a un rango específico o tipo de heteroátomos, como 1 a 5 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los sistemas de anillos policíclicos incluyen sistemas fusionados, puenteados y espiro. La estructura del anillo puede contener opcionalmente un grupo oxo o un grupo imino en un miembro del anillo de carbono o hasta dos grupos oxo en los miembros del anillo de azufre. Los ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo incluyen radicales monovalentes de las siguientes entidades, mientras que los grupos heterocicloalquileo incluyen radicales divalentes de las siguientes entidades, en forma de fracciones correctamente unidas:



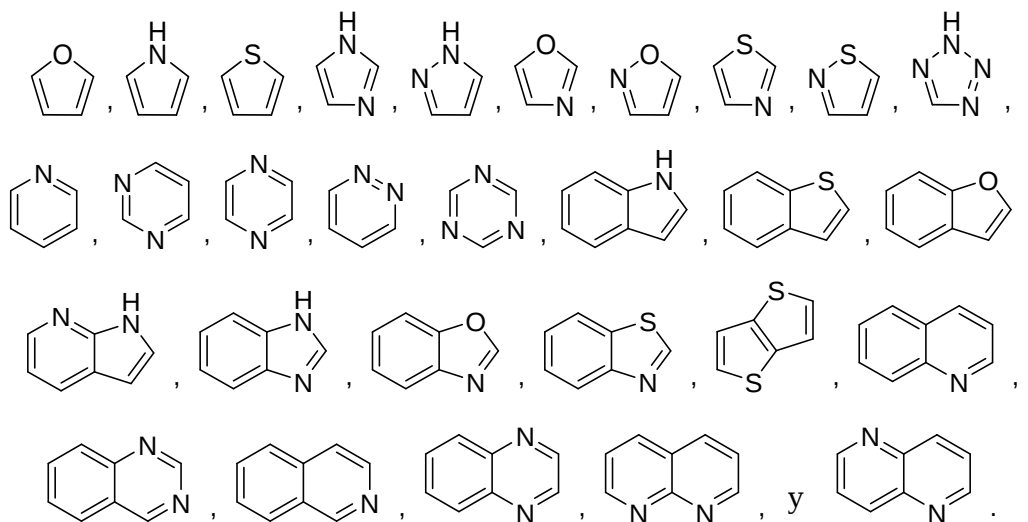
[0116] Un heterociclo de tres miembros puede contener al menos un átomo anular heteroátomo, en el que el átomo anular heteroátomo es azufre, oxígeno o nitrógeno. Los ejemplos no limitantes de grupos heterociclo de tres miembros incluyen radicales monovalentes y divalentes de oxirano, azetidina y tiirano. Un heterociclo de cuatro miembros puede contener al menos un átomo anular heteroátomo, en el que el átomo anular heteroátomo es azufre, oxígeno o nitrógeno. Los ejemplos no limitantes de grupos heterociclo de cuatro miembros incluyen radicales monovalentes y divalentes de azetidina, oxtenano y tietano. Un

heterociclo de cinco miembros puede contener hasta cuatro átomos heteroátomos en el anillo, donde (a) al menos un átomo en el anillo es oxígeno y azufre y cero, uno, dos o tres átomos en el anillo son nitrógeno, o (b) cero átomos en el anillo son oxígeno o azufre y hasta cuatro átomos en el anillo son nitrógeno. Los ejemplos no limitantes de grupos heterocíclicos de cinco miembros incluyen radicales monovalentes y divalentes de pirrolidina, tetrahidrofurano, 2,5-dihidro-1H-pirrol, pirazolidina, tiazolidina, 4,5-dihidro-1H-imidazol, dihidrotiofeno-2(3H)-ona, tetrahidrotiofeno 1,1-dióxido, imidazolidin-2-ona, pirrolidin-2-ona, dihidrofurano-2(3H)-ona, 1,3 -dioxolan-2-one y oxazolidin-2-ona. Un heterociclo de seis miembros puede contener hasta cuatro átomos heteroátomos en el anillo, donde (a) al menos un átomo en el anillo es oxígeno y azufre y cero, uno, dos o tres átomos en el anillo son nitrógeno, o (b) cero átomos en el anillo son oxígeno o azufre y hasta cuatro átomos en el anillo son nitrógeno. Los ejemplos no limitantes de grupos heterociclo de seis miembros incluyen radicales monovalentes o divalentes de piperidina, morfolina, 4H-1,4-tiazina, 1,2,3,4-tetrahidropiridina, piperazina, 1,3-oxazinan-2- uno, piperazin-2-one, tiomorfolina y tiomorfolina 1,1-dióxido. Un "heterobiciclo" es un sistema bicíclico fusionado que comprende un anillo de heterociclo fusionado con un cicloalquilo u otro anillo de heterociclo.

[0117] Se podrá apreciar que un grupo heterocicloalquilo o heterocicloalquilenos puede estar sustituido o no sustituido como se describe en este documento. Un grupo heterocicloalquilo o heterocicloalquilenos puede estar sustituido con cualquiera de los sustituyentes en las diversas realizaciones descritas en este documento, incluidos uno o más de dichos sustituyentes

[0118] El término "heteroarilo" se refiere a un heterociclo monovalente monocíclico, bicíclico fusionado o policíclico fusionado (estructura de anillo que tiene átomos de anillo o miembros seleccionados de átomos de carbono y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre) que es completamente insaturado y que tiene de 3 a 12 átomos en el anillo por heterociclo. El término "heteroarileno" se refiere a un heterociclo divalente monocíclico, bicíclico fusionado o policíclico fusionado (estructura de anillo que tiene átomos de anillo o miembros seleccionados de átomos de carbono y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre) que tiene de 3 a 12 átomos en el anillo por heterociclo. En algunas realizaciones, puede ser conveniente limitar el número de átomos del anillo en un "heteroarilo" o "heteroarileno" a un rango específico de miembros de átomos, como heteroarilo de 5 a 10 miembros o heteroarileno de 5 a 10 miembros. En algunos casos, un heteroarilo de 5 a 10 miembros puede ser un anillo monocíclico o anillos bicíclicos fusionados que tienen de 5 a 10 átomos anulares en los que al menos un átomo anular es un heteroátomo, como N, O o S. En algunos casos, un heteroarileno de 5 a 10 miembros puede ser un anillo monocíclico o anillos bicíclicos fusionados que tienen de 5 a 10 átomos anulares en los que al menos un átomo anular

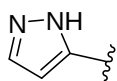
es un heteroátomo, como N, O o S. La estructura anular puede contener opcionalmente un grupo oxo o un grupo imino en un miembro anular de carbono o hasta dos grupos oxo en miembros anulares de azufre. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros incluyen radicales monovalentes de las siguientes entidades, mientras que los ejemplos de grupos heteroarileno de 5 a 10 miembros incluyen radicales divalentes de las siguientes entidades, en forma de restos correctamente unidos:



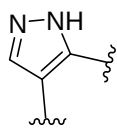
[0119] En algunas realizaciones, un heteroarilo "monocíclico" puede ser un heterociclo aromático de cinco o seis miembros. Un heteroarilo o heteroarileno de cinco miembros puede contener hasta cuatro átomos heteroátomos en el anillo, donde (a) al menos un átomo en el anillo es oxígeno y azufre y cero, uno, dos o tres átomos en el anillo son nitrógeno, o (b) cero átomos en el anillo son oxígeno o azufre y hasta cuatro átomos en el anillo son nitrógeno. Los ejemplos no limitativos de grupos heteroarilo de cinco miembros incluyen radicales monovalentes de furano, tiofeno, pirrol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, imidazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol o tetrazol. Los ejemplos no limitativos de grupos heteroarileno de cinco miembros incluyen radicales divalentes de furano, tiofeno, pirrol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, imidazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol o tetrazol. Un heteroarilo o heteroarileno de seis miembros puede contener hasta cuatro átomos heteroátomos en el anillo, donde (a) al menos un átomo en el anillo es oxígeno y azufre y cero, uno, dos o tres átomos en el anillo son nitrógeno, o (b) cero átomos en el anillo son oxígeno o azufre y hasta cuatro átomos en el anillo son nitrógeno. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo de seis miembros incluyen radicales monovalentes de piridina, pirazina, pirimidina, piridazina o triazina. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarileno de seis miembros incluyen radicales divalentes de piridina, pirazina, pirimidina, piridazina o triazina. Un "heteroarilo bicíclico" o "heteroarileno bicíclico" es un sistema bicíclico fusionado que comprende un anillo heteroarilo fusionado con un fenilo u otro anillo heteroarilo. Los ejemplos no limitantes

de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen radicales monovalentes de quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, 1,5-naftiridina, 1,8-naftiridina, isoquinolin-3(2H)-ona, tieno[3,2-b]tiofeno, 1H-pirrolo[2,3-b]piridina, 1H-benzo[d]imidazol, benzo[d]oxazol y benzo[d]tiazol. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarileno bicíclicos incluyen radicales divalentes de quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, 1,5-naftiridina, 1,8-naftiridina, isoquinolin-3(2H)-ona, tieno[3,2-b]tiofeno, 1H-pirrolo[2,3-b]piridina, 1H-benzo[d]imidazol, benzo[d]oxazol y benzo[d]tiazol.

[0120] En particular, un resto pirazolilo se puede representar mediante la fórmula estructural



. En particular, un ejemplo de un resto pirazolileno se puede representar mediante la



fórmula estructural

[0121] Se podrá apreciar que un grupo heteroarilo o heteroarileno puede estar sin sustituir o sustituido como se describe en el presente documento. Un grupo heteroarilo o heteroarileno puede estar sustituido con cualquiera de los sustituyentes en las diversas realizaciones descritas en este documento, incluidos uno o más de dichos sustituyentes.

[0122] El término “oxo” representa un oxígeno carbonilo. Por ejemplo, un ciclopentilo sustituido con oxo es ciclopentanona.

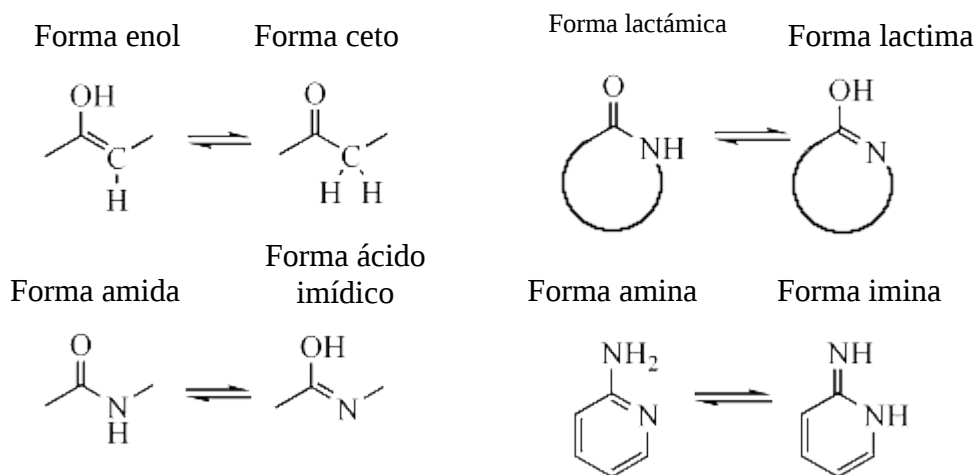
[0123] El término "sustituido" significa que el grupo o resto especificado tiene uno o más sustituyentes. El término "no sustituido" significa que el grupo o resto especificado no tiene sustituyentes. Cuando el término "sustituido" se usa para describir un sistema estructural, la sustitución debe ocurrir en cualquier posición de valencia permitida en el sistema. En algunas formas de realización, "sustituido" significa que el grupo o resto especificado tiene uno, dos tres sustituyentes. En otras formas de realización, "sustituido" significa que el grupo o resto especificado tiene uno o dos sustituyentes. Incluso en otras formas de realización, "sustituido" significa que el grupo o resto especificado tiene un sustituyente.

[0124] Cualquier fórmula representada en este documento pretende representar un compuesto de esa fórmula estructural, así como ciertas variaciones o formas. Por ejemplo, una fórmula proporcionada en el presente documento pretende incluir una forma racémica, o uno o más isómeros enantioméricos, diastereoisómeros o geométricos, o una mezcla de los mismos. Además, cualquier fórmula proporcionada en el presente documento pretende referirse también a un hidrato, solvato o polimorfo de dicho compuesto, o una mezcla de los mismos.

[0125] Cualquier fórmula dada aquí también pretende representar formas no marcadas así como formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos marcados

isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en este documento, excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa seleccionados. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la presente divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , y ^{125}I , respectivamente. Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (preferiblemente con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de detección o formación de imágenes [como la tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT, por sus siglas en inglés)], incluidos los ensayos de distribución de fármacos o sustratos en tejidos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. Asimismo, la sustitución con isótopos más pesados como el deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una vida media in vivo aumentada o requisitos de dosificación reducidos. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente divulgación se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas o en los siguientes ejemplos y preparaciones sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

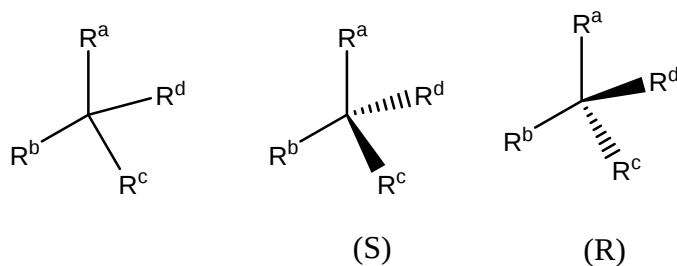
[0126] Ciertas entidades químicas de Fórmula (I)-(VI) pueden representarse en dos o más formas tautoméricas. Todos y cada uno de los tautómeros alternativos están incluidos dentro del alcance de estas fórmulas, y no se debe hacer ninguna inferencia sobre si la entidad química existe como la forma tautomérica en la que se dibuja. Se entenderá que ciertas entidades químicas descritas aquí pueden existir en diferentes formas tautoméricas. Un experto en la materia apreciará fácilmente que debido a la rápida interconversión. En general, se puede considerar que los tautómeros son el mismo compuesto químico. Los ejemplos de tautómeros incluyen, pero no se limitan a, tautómeros de enol-ceto, tautómeros de amina-imina y similares.



[0127] La nomenclatura “(ÁTOMO)_i-(ÁTOMO)_j” con $j > i$, cuando se aplica aquí a una clase de sustituyentes, pretende referirse a realizaciones de esta divulgación para las cuales todos y cada uno de los miembros del átomo, desde i a j incluyendo i y j , se realiza de forma independiente. A modo de ejemplo, el término C_1 - C_3 se refiere independientemente a realizaciones que tienen un miembro de carbono (C_1), realizaciones que tienen dos miembros de carbono (C_2) y realizaciones que tienen tres miembros de carbono (C_3).

[0128] Cualquier disustituyente al que se hace referencia en el presente documento pretende abarcar las diversas posibilidades de unión cuando se permite más de una de tales posibilidades. Por ejemplo, la referencia al disustituyente -J-K-, donde $J \neq K$, se refiere aquí a tal disustituyente con J unido a un primer miembro sustituido y K unido a un segundo miembro sustituido, y también se refiere a tal disustituyente con J unido al segundo miembro sustituido y K adjunto al primer miembro sustituido.

[0129] Se apreciará que algunos de los compuestos descritos aquí incluyen una o más posiciones que pueden existir como estereoisómeros. Por ejemplo, algunos de los compuestos descritos aquí incluyen uno o más átomos de carbono que pueden existir en una o más disposiciones estereoisómeras. Se podrá apreciar que un átomo de carbono que puede existir en disposiciones estereoisómeras que se representa sin mostrar ninguna disposición estereoisómera incluye como descripción cada una de las posibles disposiciones estereoisómeras. Por ejemplo, un átomo de carbono que tiene cuatro grupos que se pueden priorizar de acuerdo con las Reglas Prelog de Cahn-Ingold conocidas por los expertos en la técnica se entenderá aquí como que no describe una definición estereoquímica particular como en la estructura de la izquierda a continuación, y también como describiendo ambos posibles estereoisómeros (S) y (R) como se muestra a continuación



donde $R_a > R_b > R_c > R_d$ según las Reglas Prelog de Cahn-Ingold.

[0130] La divulgación también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos representados por la Fórmula (I)-(VI), preferentemente de los descritos anteriormente y de los compuestos específicos ejemplificados aquí, y composiciones farmacéuticas que comprenden tales sales y métodos para usar tales sales.

[0131] Una “sal farmacéuticamente aceptable” pretende significar una sal de un ácido libre o una base de un compuesto representado en el presente documento que no es tóxico, es

biológicamente tolerable o es biológicamente adecuado de otro modo para su administración al sujeto. Véase, en general, S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son aquellas que son farmacológicamente eficaces y adecuadas para el contacto con los tejidos de los sujetos sin una toxicidad, irritación o respuesta alérgica indebidas. Un compuesto descrito en este documento puede poseer un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico, ambos tipos de grupos funcionales o más de uno de cada tipo y, en consecuencia, reaccionar con varias bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos y orgánicos para formar una sal farmacéuticamente aceptable.

[0132] Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, piro sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, metilsulfonatos, propilsulfonatos, besilatos, xilenosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos y mandelatos. Las listas de otras sales farmacéuticamente aceptables adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985.

[0133] Para un compuesto de Fórmula (I)-(VI) que contiene un nitrógeno básico, se puede preparar una sal farmacéuticamente aceptable mediante cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, como clorhídrico ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido bórico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, como ácido acético, ácido fenilacético, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido isetiónico, ácido succínico, ácido valérico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido láurico, un ácido piranosidílico, como el ácido glucurónico o el ácido galacturónico, un ácido alfa-hidroxi, como el ácido mandélico, el ácido cítrico o el ácido tartárico, un aminoácido, como el ácido aspártico o el ácido glutámico, un ácido aromático, como el ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido naftoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido laurilsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido etanosulfónico, o cualquier mezcla compatible de ácidos como los que se dan como

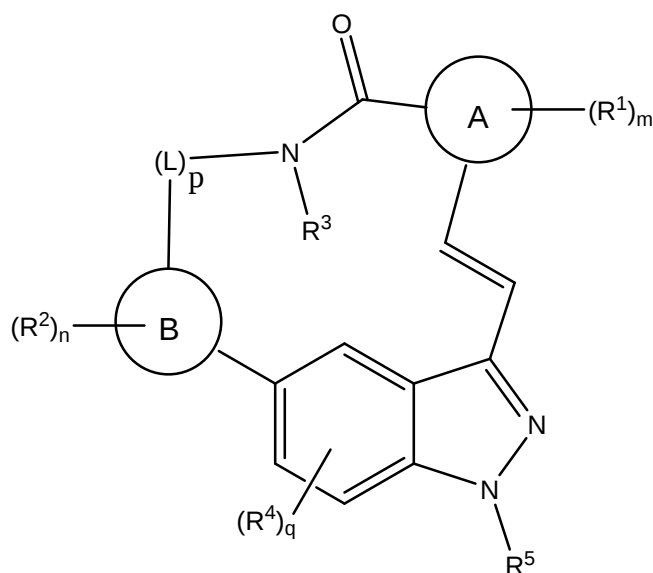
ejemplos en este documento, y cualquier otro ácido y mezcla de los mismos que se consideren equivalentes o sustitutos aceptables a la luz del nivel ordinario de experiencia en esta tecnología.

[0134] La divulgación también se refiere a profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I)-(VI) y métodos de tratamiento que emplean dichos profármacos farmacéuticamente aceptables. El término "profármaco" se refiere a un precursor de un compuesto designado que, luego de la administración a un sujeto, produce el compuesto in vivo a través de un proceso químico o fisiológico, como solvolisis o escisión enzimática, o en condiciones fisiológicas (p. a pH fisiológico se convierte en el compuesto de Fórmula (I)-(VI)). Un "profármaco farmacéuticamente aceptable" es un profármaco que no es tóxico, es biológicamente tolerable y, por lo demás, biológicamente adecuado para su administración al sujeto. Los procedimientos ilustrativos para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

[0135] La presente descripción también se refiere a metabolitos farmacéuticamente activos de compuestos de Fórmula (I)-(VI), y usos de tales metabolitos en los métodos de la divulgación. Un "metabolito farmacéuticamente activo" significa un producto farmacológicamente activo del metabolismo en el cuerpo de un compuesto de Fórmula (I)-(VI) o una sal del mismo. Los profármacos y los metabolitos activos de un compuesto pueden determinarse utilizando técnicas rutinarias conocidas o disponibles en la técnica. Véase, por ej, Bertolini et al., *J. Med. Chem.* 1997, 40, 2011-2016; Shan et al., *J. Pharm. Sci.* 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, *Drug Dev. Res.* 1995, 34, 220-230; Bodor, *Adv. Drug Res.* 1984, 13, 255-331; Bundgaard, *Design of Prodrugs* (Elsevier Press, 1985); y Larsen, *Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development* (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

FORMAS DE REALIZACIÓN REPRESENTATIVAS

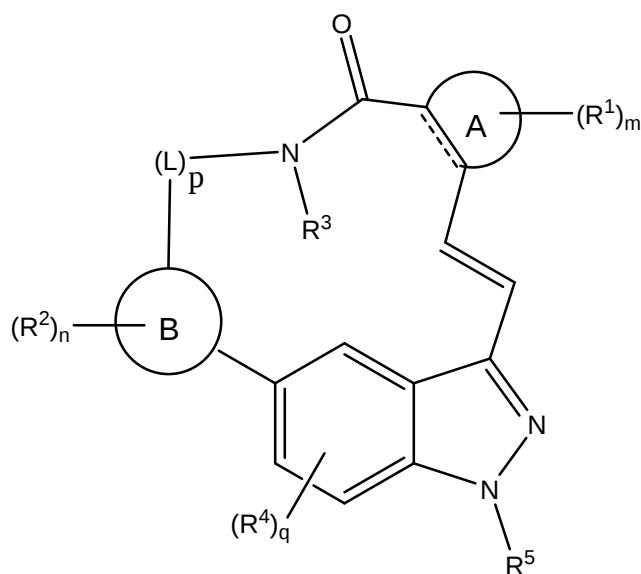
[0136] En algunas formas de realización, la divulgación provee un compuesto de la fórmula I, o una sal suya farmacéuticamente aceptable,



I

[0137] donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A, B, L, m, n, p y q son como se describen en el presente documento.

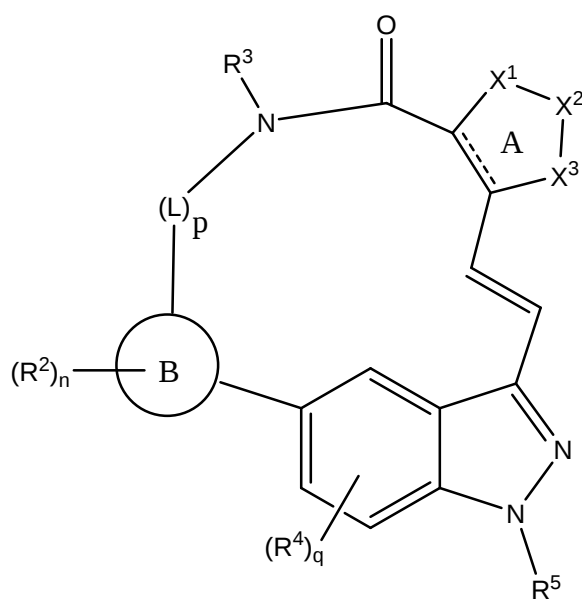
[0138] En algunas formas de realización, la divulgación provee un compuesto de la fórmula II, o una sal suya farmacéuticamente aceptable,



II

[0139] donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A, B, L, m, n, p, q y “-----” son como se describe en este documento.

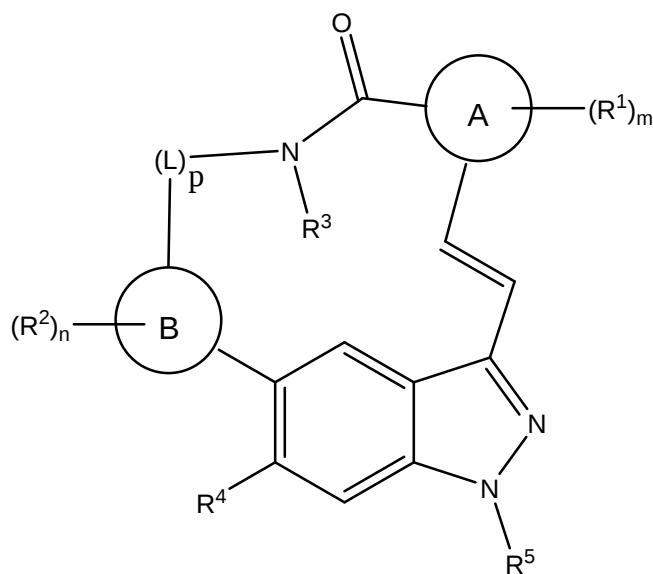
[0140] En algunas formas de realización, la divulgación provee un compuesto de la fórmula III, o una sal suya farmacéuticamente aceptable,



III

[0141] en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A, B, L, X^1 , X^2 , X^3 , m, n, p, q, y “-----” han sido descriptos.

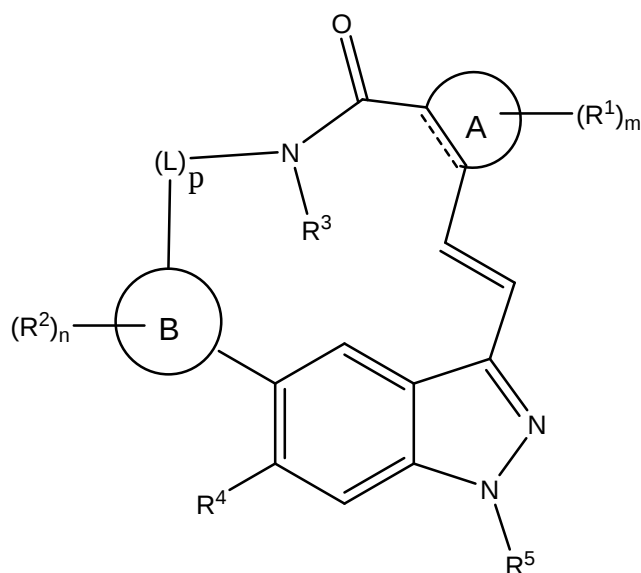
[0142] En algunas formas de realización, la divulgación provee un compuesto de la fórmula IV, o una sal suya farmacéuticamente aceptable,



IV

[0143] donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A, B, L, m, n y p son como se describen en el presente documento.

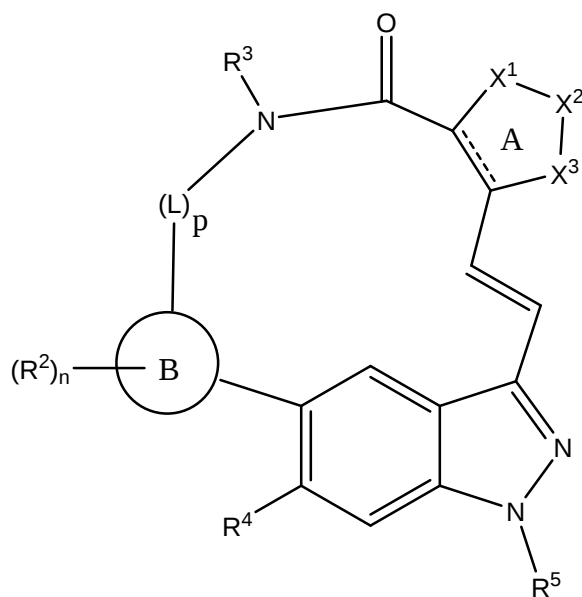
[0144] En algunas formas de realización, la divulgación provee un compuesto de la fórmula V, o una sal suya farmacéuticamente aceptable,



V

[0145] donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A, B, L, m, n, p y “-----” son como se describe en este documento.

[0146] En algunas formas de realización, la divulgación provee un compuesto de la fórmula VI, o una sal suya farmacéuticamente aceptable,



VI.

[0147] en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A, B, L, X^1 , X^2 , X^3 , m, n, p, q, y “-----” han sido descriptos.

[0148] En algunas formas de realización, el anillo A es un heteroarileno de 5 a 10 miembros. En algunas formas de realización, el anillo A es un heteroarileno de 5 a 6 miembros. En algunas formas de realización, el anillo A es un heteroarileno de 5 miembros. En algunas formas de realización, el anillo A es un heteroarileno de 6 miembros. En algunas formas de realización, el anillo A es un heteroarileno de 8 a 10 miembros.

[0149] En algunas realizaciones, el Anillo A es un heteroarileno de 5 a 10 miembros, tal como un heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros o un heteroarileno bicíclico de 8 a 10 miembros, donde cada átomo de hidrógeno en el heteroarileno de 5 a 10 miembros, como se describe en el presente documento, está opcionalmente sustituido independientemente por un R¹ que es deuterio, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^aR^b, -S(O)₂NR^aR^b, -OS(O)NR^aR^b, -OS(O)₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)R^b, -NR^aS(O)₂R^b, -NR^aS(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -PR^aR^b, -P(O)R^aR^b, -P(O)₂R^aR^b, -P(O)NR^aR^b, -P(O)₂NR^aR^b, -P(O)OR^a, -P(O)₂OR^a, -CN, o -NO₂, en donde cada átomo de hidrógeno en alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros, está opcionalmente sustituido independientemente por deuterio, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OR^c, -OC(O)R^c, -OC(O)NR^cR^d, -OC(=N)NR^cR^d, -OS(O)R^c, -OS(O)₂R^c, -OS(O)NR^cR^d, -OS(O)₂NR^cR^d, -SR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, -S(O)NR^cR^d, -S(O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^cC(O)R^d, -N(C(O)R^c)(C(O)R^d), -NR^cC(O)OR^d, -NR^cC(O)NR^cR^d, -NR^cC(=N)NR^cR^d, -NR^cS(O)R^d, -NR^cS(O)₂R^d, -NR^cS(O)NR^cR^d, -NR^cS(O)₂NR^cR^d, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR^cR^d, -C(=N)NR^cR^d, -PR^cR^d, -P(O)R^cR^d, -P(O)₂R^cR^d, -P(O)NR^cR^d, -P(O)₂NR^cR^d, -P(O)OR^c, -P(O)₂OR^c, -CN, o -NO₂.

[0150] En algunas realizaciones, el anillo A es pirrolileno, isoxazolileno, isotiazolileno, pirazolileno o imidazolileno, en el que cada átomo de hidrógeno en el pirrolileno, isoxazolileno, isotiazolileno, pirazolileno e imidazolileno está opcionalmente sustituido independientemente por un R¹ que es independientemente deuterio, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^aR^b, -S(O)₂NR^aR^b, -OS(O)NR^aR^b, -OS(O)₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)R^b, -NR^aS(O)₂R^b, -NR^aS(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -PR^aR^b, -P(O)R^aR^b, -P(O)₂R^aR^b, -P(O)NR^aR^b, -P(O)₂NR^aR^b, -P(O)OR^a, -P(O)₂OR^a, -CN, o -NO₂, en donde cada átomo de hidrógeno en alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros, está opcionalmente sustituido independientemente por deuterio, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OR^c, -OC(O)R^c, -OC(O)NR^cR^d, -OC(=N)NR^cR^d, -OS(O)R^c, -OS(O)₂R^c, -OS(O)NR^cR^d, -OS(O)₂NR^cR^d, -SR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, -S(O)NR^cR^d, -S(O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d,

-NR^cC(O)R^d, -N(C(O)R^c)(C(O)R^d), -NR^cC(O)OR^d, -NR^cC(O)NR^cR^d, -NR^cC(=N)NR^cR^d, -NR^cS(O)R^d, -NR^cS(O)₂R^d, -NR^cS(O)NR^cR^d, -NR^cS(O)₂NR^cR^d, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR^cR^d, -C(=N)NR^cR^d, -PR^cR^d, -P(O)R^cR^d, -P(O)₂R^cR^d, -P(O)NR^cR^d, -P(O)₂NR^cR^d, -P(O)OR^c, -P(O)₂OR^c, -CN, o -NO₂.

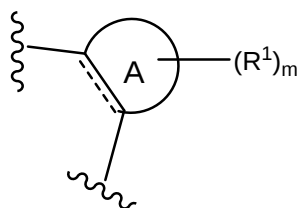
[0151] En algunas realizaciones, el anillo A es piridinileno, pirazinileno, pirimidinileno, piridazineileno, o triazinileno, en donde cada átomo de hidrógeno en el piridinileno, pirazinileno, pirimidinileno, piridazineileno, y triazinileno está opcionalmente sustituido independientemente por un R¹ que es independientemente deuterio, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^aR^b, -S(O)₂NR^aR^b, -OS(O)NR^aR^b, -OS(O)₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)R^b, -NR^aS(O)₂R^b, -NR^aS(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -PR^aR^b, -P(O)R^aR^b, -P(O)₂R^aR^b, -P(O)NR^aR^b, -P(O)₂NR^aR^b, -P(O)OR^a, -P(O)₂OR^a, -CN, o -NO₂, en donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, se encuentra opcionalmente sustituido independientemente por deuterio, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OR^c, -OC(O)R^c, -OC(O)NR^cR^d, -OC(=N)NR^cR^d, -OS(O)R^c, -OS(O)₂R^c, -OS(O)NR^cR^d, -OS(O)₂NR^cR^d, -SR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, -S(O)NR^cR^d, -S(O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^cC(O)R^d, -N(C(O)R^c)(C(O)R^d), -NR^cC(O)OR^d, -NR^cC(O)NR^cR^d, -NR^cC(=N)NR^cR^d, -NR^cS(O)R^d, -NR^cS(O)₂R^d, -NR^cS(O)NR^cR^d, -NR^cS(O)₂NR^cR^d, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR^cR^d, -C(=N)NR^cR^d, -PR^cR^d, -P(O)R^cR^d, -P(O)₂R^cR^d, -P(O)NR^cR^d, -P(O)₂NR^cR^d, -P(O)OR^c, -P(O)₂OR^c, -CN, o -NO₂.

[0152] En algunas realizaciones, el Anillo A es un heteroarileno de 5 a 10 miembros, tal como un heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros o un heteroarileno bicíclico de 8 a 10 miembros, donde el heteroarileno de 5 a 10 miembros, como se describe en el presente documento, está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 de R¹ (m de R¹), cada uno de los cuales es independientemente seleccionado de un grupo que consta de deuterio, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^aR^b, -S(O)₂NR^aR^b, -OS(O)NR^aR^b, -OS(O)₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)R^b, -NR^aS(O)₂R^b, -NR^aS(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -PR^aR^b, -P(O)R^aR^b, -P(O)₂R^aR^b, -P(O)NR^aR^b, -P(O)₂NR^aR^b, -P(O)OR^a, -P(O)₂OR^a, -CN, y -NO₂, en donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆,

cicloalquilo C_3C_6 , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, se encuentra opcionalmente sustituido independientemente por deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $-OR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)NR^cR^d$, $-OC(=N)NR^cR^d$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)NR^cR^d$, $-OS(O)_2NR^cR^d$, $-SR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)NR^cR^d$, $-S(O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^cC(O)R^d$, $-N(C(O)R^c)(C(O)R^d)$, $-NR^cC(O)OR^d$, $-NR^cC(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(=N)NR^cR^d$, $-NR^cS(O)R^d$, $-NR^cS(O)_2R^d$, $-NR^cS(O)NR^cR^d$, $-NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-C(=N)NR^cR^d$, $-PR^cR^d$, $-P(O)R^cR^d$, $-P(O)_2R^cR^d$, $-P(O)NR^cR^d$, $-P(O)_2NR^cR^d$, $-P(O)OR^c$, $-P(O)_2OR^c$, $-CN$, o $-NO_2$.

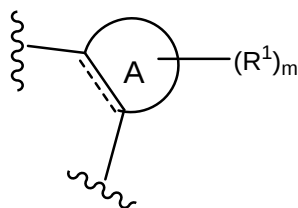
[0153] En algunas realizaciones, el anillo A es pirrolileno, isoxazolileno, isotiazolileno, pirazolileno, o imidazolileno, en donde cada uno está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 de R^1 (m de R^1), cada uno de los cuales se selecciona independientemente del grupo que consta de deuterio, halógeno, C_1-C_6 , alquilo, alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-OS(O)NR^aR^b$, $-OS(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)R^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-PR^aR^b$, $-P(O)R^aR^b$, $-P(O)_2R^aR^b$, $-P(O)NR^aR^b$, $-P(O)_2NR^aR^b$, $-P(O)OR^a$, $-P(O)_2OR^a$, $-CN$, o $-NO_2$, en donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, se encuentra opcionalmente sustituido independientemente por deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $-OR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)NR^cR^d$, $-OC(=N)NR^cR^d$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)NR^cR^d$, $-OS(O)_2NR^cR^d$, $-SR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)NR^cR^d$, $-S(O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^cC(O)R^d$, $-N(C(O)R^c)(C(O)R^d)$, $-NR^cC(O)OR^d$, $-NR^cC(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(=N)NR^cR^d$, $-NR^cS(O)R^d$, $-NR^cS(O)_2R^d$, $-NR^cS(O)NR^cR^d$, $-NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-C(=N)NR^cR^d$, $-PR^cR^d$, $-P(O)R^cR^d$, $-P(O)_2R^cR^d$, $-P(O)NR^cR^d$, $-P(O)_2NR^cR^d$, $-P(O)OR^c$, $-P(O)_2OR^c$, $-CN$, y $-NO_2$.

[0154] En algunas formas de realización, el anillo A es de la fórmula



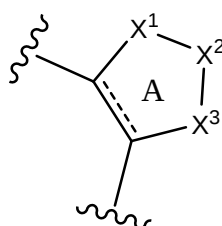
[0155] donde “-----” es opcionalmente un enlace simple carbono-carbono o un doble enlace carbono-carbono, cada «~~~~~» representa un punto de unión covalente, y R^1 y m son como

se describen en el presente documento. En algunas formas de realización, el anillo A es de la fórmula



[0156] donde “-----” es opcionalmente un enlace simple carbono-carbono o un doble enlace carbono-carbono, cada « wavy » representa un punto de unión covalente, el anillo A es un heteroarileno de 5 miembros y R^1 y m son como se describen en el presente documento.

[0157] En algunas formas de realización, el anillo A es de la fórmula



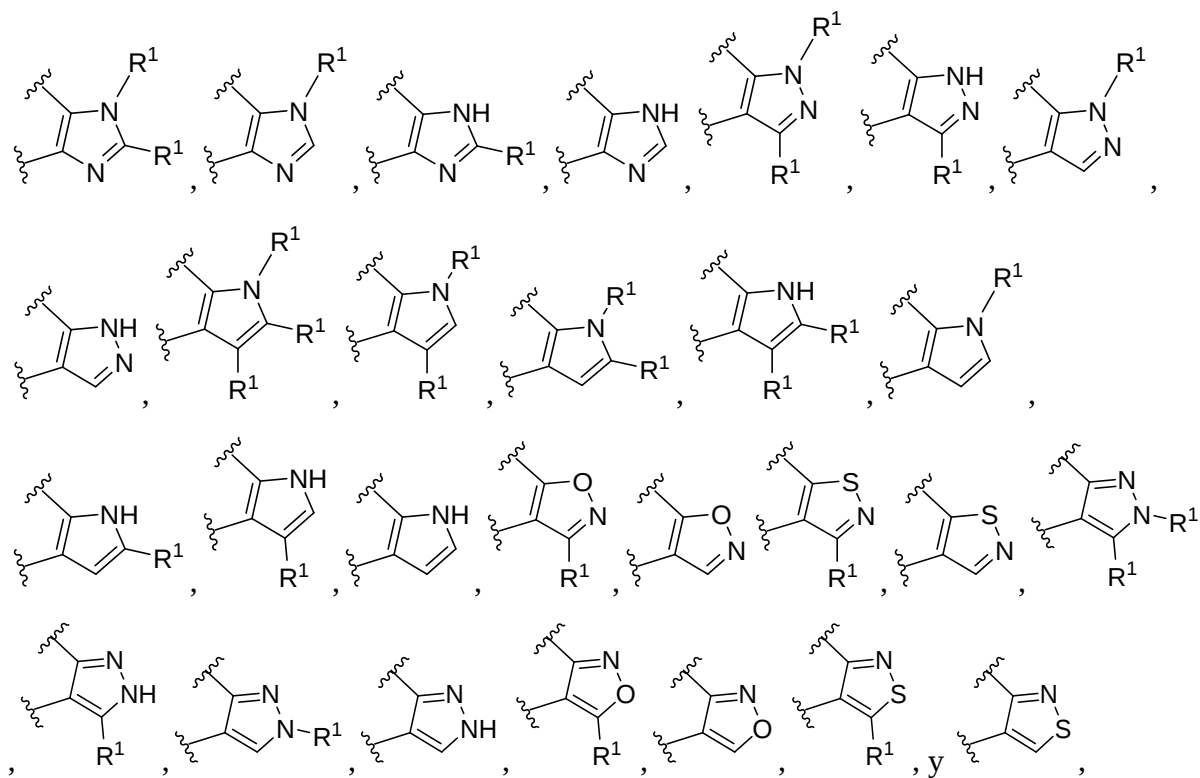
[0158] donde “-----” es opcionalmente un enlace simple carbono-carbono o un doble enlace carbono-carbono, donde cada « wavy » representa un punto de unión covalente, X^1 , X^2 , y X^3 son cada uno independientemente $-O-$, $-S-$, $=C(H)-$, $=C(R^1)-$, $-N(H)-$, $-N(R^1)-$ o $=N-$, siempre que al menos uno de X^1 , X^2 , y X^3 no sea $=C(H)-$, o $=C(R^1)-$, el anillo A es un heteroarileno de 5 miembros, y R^1 y m son como se describen en el presente documento.

[0159] En algunas realizaciones, el anillo A es piridinileno, pirazinileno, pirimidinileno, piridazineileno, o triazinileno, en donde cada uno está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 de R^1 (m de R^1), cada uno de los cuales se selecciona independientemente del grupo que consta de deuterio, halógeno, C_1-C_6 , alquilo, alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-OS(O)NR^aR^b$, $-OS(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)R^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-PR^aR^b$, $-P(O)R^aR^b$, $-P(O)_2R^aR^b$, $-P(O)NR^aR^b$, $-P(O)_2NR^aR^b$, $-P(O)OR^a$, $-P(O)_2OR^a$, $-CN$, o $-NO_2$, en donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, se encuentra opcionalmente sustituido independientemente por deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $-OR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)NR^cR^d$, $-OC(=N)NR^cR^d$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)NR^cR^d$, $-OS(O)_2NR^cR^d$, $-SR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)NR^cR^d$, $-S(O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^cC(O)R^d$,

-N(C(O)R^c)(C(O)R^d), -NR^cC(O)OR^d, -NR^cC(O)NR^cR^d, -NR^cC(=N)NR^cR^d, -NR^cS(O)R^d, -NR^cS(O)₂R^d, -NR^cS(O)NR^cR^d, -NR^cS(O)₂NR^cR^d, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR^cR^d, -C(=N)NR^cR^d, -PR^cR^d, -P(O)R^cR^d, -P(O)₂R^cR^d, -P(O)NR^cR^d, -P(O)₂NR^cR^d, -P(O)OR^c, -P(O)₂OR^c, -CN, o -NO₂.

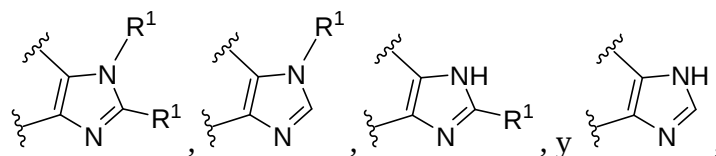
[0160] En algunas formas de realización, m es 0, 1, 2, 3 o 4. En algunas formas de realización, m es 0, 1, 2 o 3. En algunas formas de realización, m es 0, 1 o 2. En algunas formas de realización, m es 0 o 1. En algunas formas de realización, m es 0. En algunas formas de realización, m es 1. En algunas formas de realización, m es 2. En algunas formas de realización, m es 3. En algunas formas de realización, m es 4.

[0161] En algunas formas de realización, el anillo A es un heteroarileno de 5 miembros seleccionado del grupo que consiste en



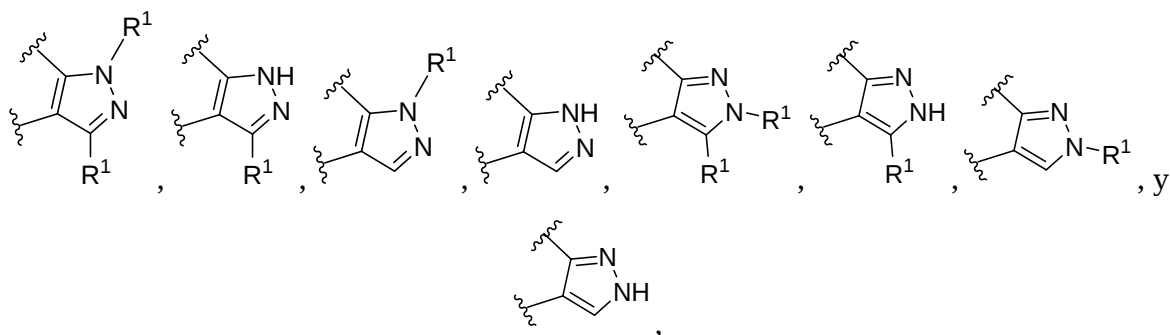
[0162] donde cada «» representa un punto de unión covalente, y cada R¹ es descripto de manera independiente en el presente documento.

[0163] En algunas formas de realización, el anillo A es un heteroarileno de 5 miembros seleccionado del grupo que consiste en



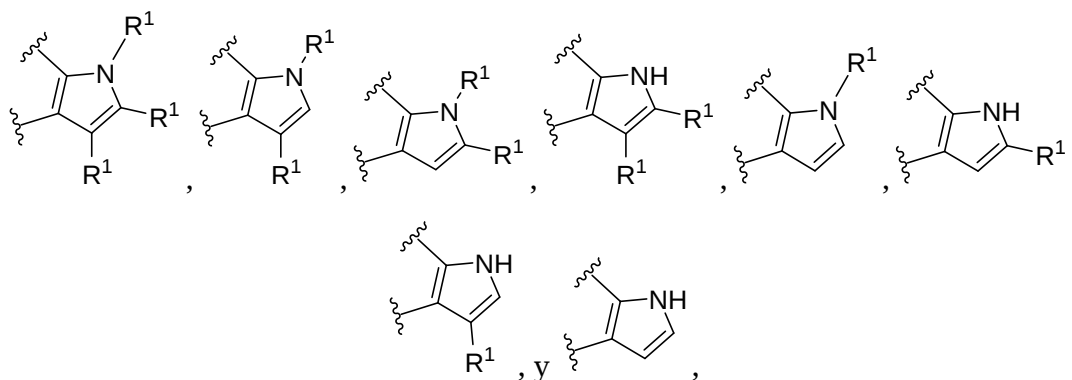
[0164] donde cada «» representa un punto de unión covalente, y cada R¹ es descripto de manera independiente en el presente documento.

[0165] En algunas formas de realización, el anillo A es un heteroarileno de 5 miembros seleccionado del grupo que consiste en



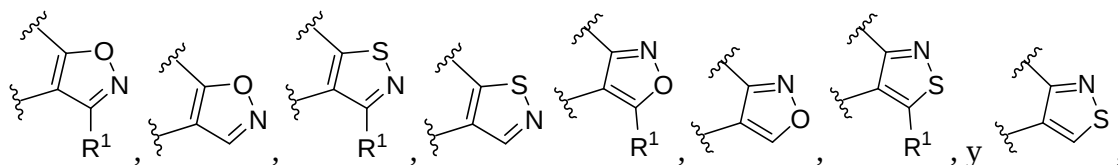
[0166] donde cada «» representa un punto de unión covalente, y cada R^1 es descrito de manera independiente en el presente documento.

[0167] En algunas formas de realización, el anillo A es un heteroarileno de 5 miembros seleccionado del grupo que consiste en



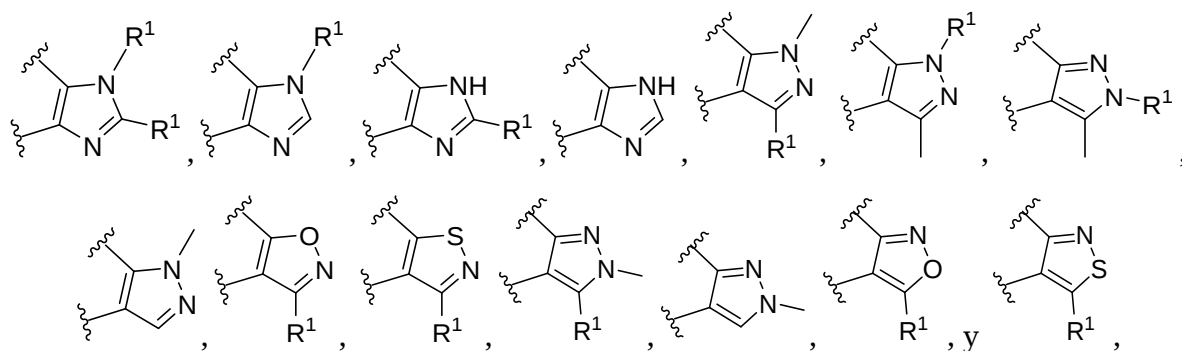
[0168] donde cada «» representa un punto de unión covalente, y cada R^1 es descrito de manera independiente en el presente documento.

[0169] En algunas formas de realización, el anillo A es un heteroarileno de 5 miembros seleccionado del grupo que consiste en



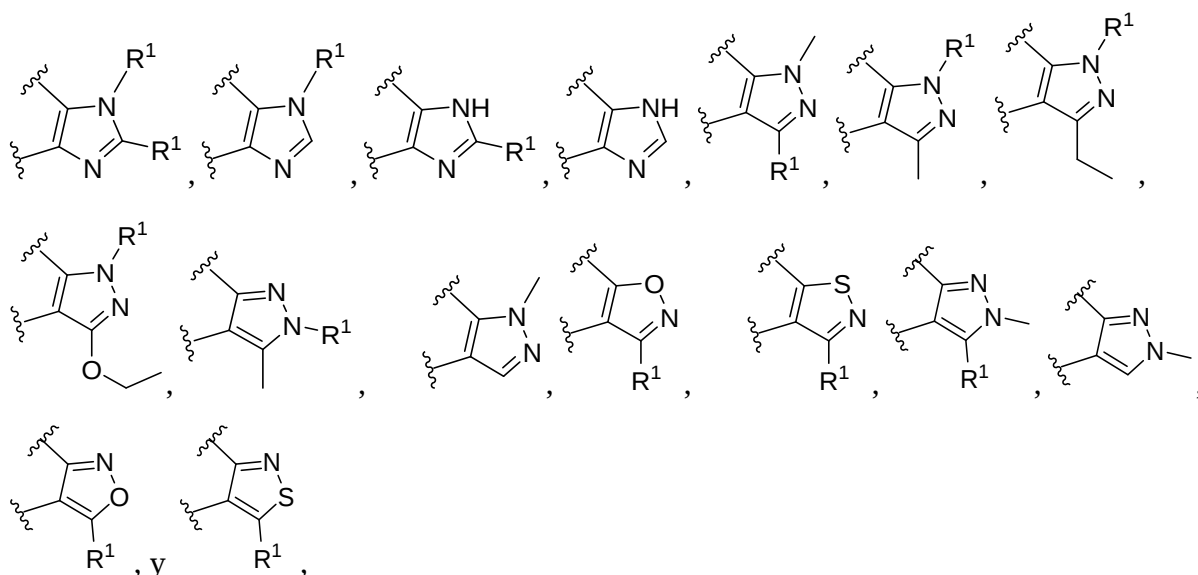
[0170] donde cada «» representa un punto de unión covalente, y R^1 es descrito en el presente documento.

[0171] En algunas formas de realización, el anillo A es un heteroarileno de 5 miembros seleccionado del grupo que consiste en



[0172] donde cada « $\sim$ » representa un punto de unión covalente, y cada R^1 es descripto de manera independiente en el presente documento.

[0173] En algunas formas de realización, el anillo A es un heteroarileno de 5 miembros seleccionado del grupo que consiste en

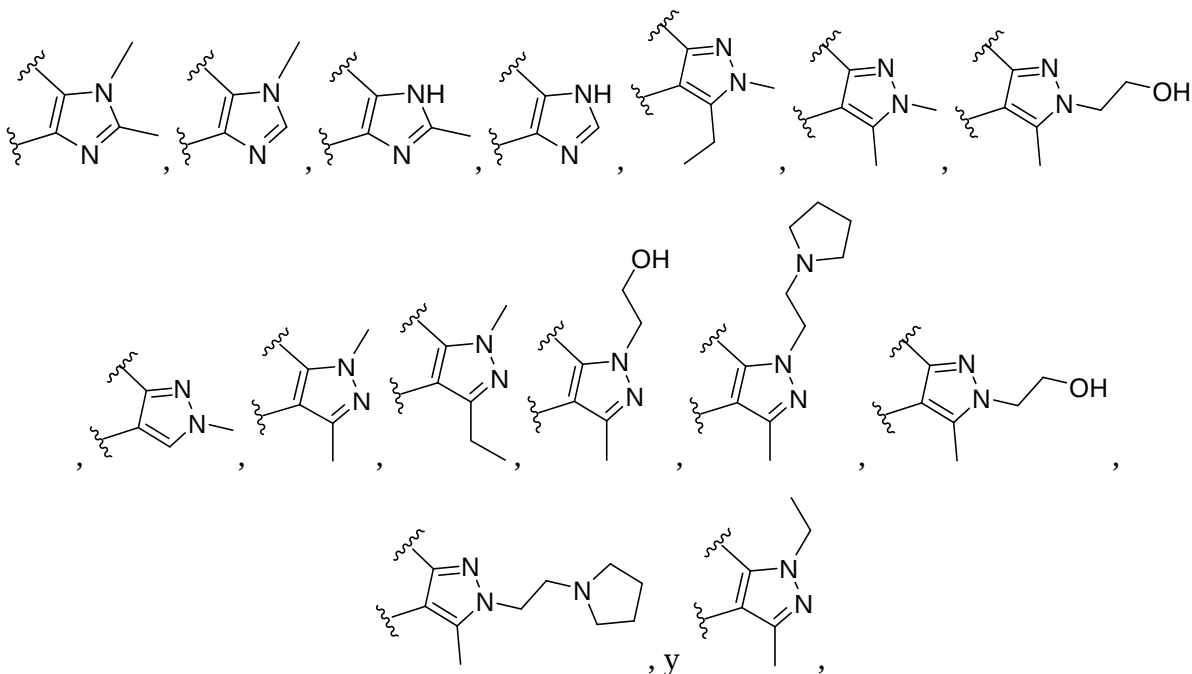


[0174] donde cada « $\sim$ » representa un punto de unión covalente.

[0175] En algunas formas de realización, cada R^1 es independientemente deuterio, halógeno, o alquilo C_1 - C_6 , en donde cada átomo de hidrógeno en alquilo C_1 - C_6 , está opcionalmente sustituido independientemente por deuterio, halógeno, alquilo C_1 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 , $-OR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)NR^cR^d$, $-OC(=N)NR^cR^d$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)NR^cR^d$, $-OS(O)_2NR^cR^d$, $-SR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)NR^cR^d$, $-S(O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^cC(O)R^d$, $-N(C(O)R^c)(C(O)R^d)$, $-NR^cC(O)OR^d$, $-NR^cC(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(=N)NR^cR^d$, $-NR^cS(O)R^d$, $-NR^cS(O)_2R^d$, $-NR^cS(O)NR^cR^d$, $-NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-C(=N)NR^cR^d$, $-PR^cR^d$, $-P(O)R^cR^d$, $-P(O)_2R^cR^d$, $-P(O)NR^cR^d$, $-P(O)_2NR^cR^d$, $-P(O)OR^c$, $-P(O)_2OR^c$, $-CN$, o $-NO_2$. En algunas formas de realización, R^1 es cada R^1 independientemente

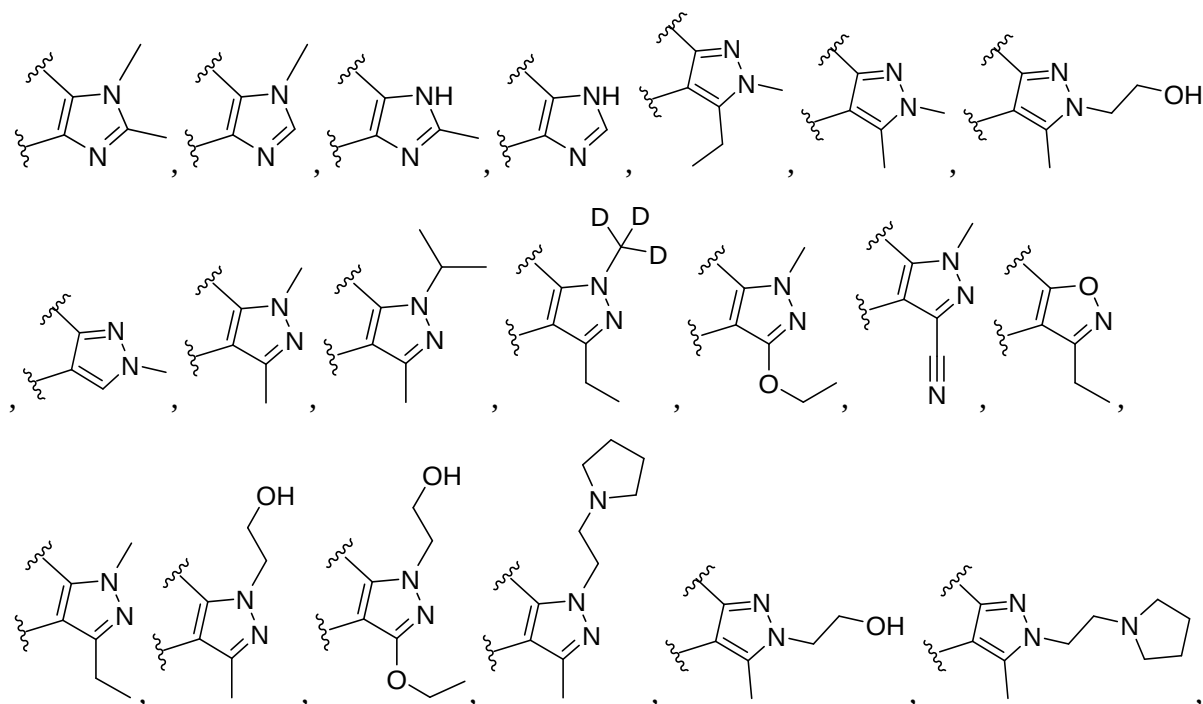
metilo, etilo, F, Cl, Br, OH, o CH₂N(CH₂)₂, donde “” representa un punto de unión covalente.

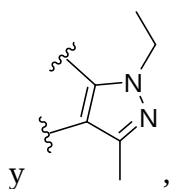
[0176] En algunas formas de realización, el anillo A es un heteroarileno de 5 miembros seleccionado del grupo que consiste en



[0177] donde cada «» representa un punto de unión covalente.

[0178] En algunas formas de realización, el anillo A es un heteroarileno de 5 miembros seleccionado del grupo que consiste en





[0179] donde cada «  » representa un punto de unión covalente.

[0180] En algunas formas de realización, el anillo B es un heteroarileno de 5 a 10 miembros o un arileno C₆-C₁₀. En algunas formas de realización, el anillo B es un arileno C₆-C₁₀ mono o bicíclico o un heteroarileno de 5 a 10 miembros bicíclico.

[0181] En algunas formas de realización, el anillo B es un heteroarileno de 5 a 10 miembros. En algunas formas de realización, el anillo B es un heteroarileno de 5 a 6 miembros. En algunas formas de realización, el anillo B es un heteroarileno de 5 miembros. En algunas formas de realización, el anillo B es un heteroarileno de 6 miembros. En algunas formas de realización, el anillo B es un heteroarileno de 8 a 10 miembros bicíclico.

[0182] En algunas realizaciones, el Anillo B es un heteroarileno de 5 a 10 miembros, tal como un heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros o un heteroarileno bicíclico de 8 a 10 miembros, donde cada átomo de hidrógeno en el heteroarileno de 5 a 10 miembros, como se describe en el presente documento, está opcionalmente sustituido independientemente por un R² que es deuterio, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^aR^b, -S(O)₂NR^aR^b, -OS(O)NR^aR^b, -OS(O)₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)R^b, -NR^aS(O)₂R^b, -NR^aS(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -PR^aR^b, -P(O)R^aR^b, -P(O)₂R^aR^b, -P(O)NR^aR^b, -P(O)₂NR^aR^b, -P(O)OR^a, -P(O)₂OR^a, -CN, o -NO₂, en donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, se encuentra opcionalmente sustituido independientemente por deuterio, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OR^c, -OC(O)R^c, -OC(O)NR^cR^d, -OC(=N)NR^cR^d, -OS(O)R^c, -OS(O)₂R^c, -OS(O)NR^cR^d, -OS(O)₂NR^cR^d, -SR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, -S(O)NR^cR^d, -S(O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^cC(O)R^d, -N(C(O)R^c)(C(O)R^d), -NR^cC(O)OR^d, -NR^cC(O)NR^cR^d, -NR^cC(=N)NR^cR^d, -NR^cS(O)R^d, -NR^cS(O)₂R^d, -NR^cS(O)NR^cR^d, -NR^cS(O)₂NR^cR^d, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR^cR^d, -C(=N)NR^cR^d, -PR^cR^d, -P(O)R^cR^d, -P(O)₂R^cR^d, -P(O)NR^cR^d, -P(O)₂NR^cR^d, -P(O)OR^c, -P(O)₂OR^c, -CN, o -NO₂.

[0183] En algunas realizaciones, el anillo B es isoxazolileno, isotiazolileno, o pirazolileno, en donde cada átomo de hidrógeno en el isoxazolileno, isotiazolileno, o pirazolileno e

imidazolileno está opcionalmente sustituido independientemente por un R^2 que es independientemente deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-OS(O)NR^aR^b$, $-OS(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)R^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-PR^aR^b$, $-P(O)R^aR^b$, $-P(O)_2R^aR^b$, $-P(O)NR^aR^b$, $-P(O)_2NR^aR^b$, $-P(O)OR^a$, $-P(O)_2OR^a$, $-CN$, o $-NO_2$, en donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, se encuentra opcionalmente sustituido independientemente por deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $-OR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)NR^cR^d$, $-OC(=N)NR^cR^d$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)NR^cR^d$, $-OS(O)_2NR^cR^d$, $-SR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)NR^cR^d$, $-S(O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^cC(O)R^d$, $-N(C(O)R^c)(C(O)R^d)$, $-NR^cC(O)OR^d$, $-NR^cC(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(=N)NR^cR^d$, $-NR^cS(O)R^d$, $-NR^cS(O)_2R^d$, $-NR^cS(O)NR^cR^d$, $-NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-C(=N)NR^cR^d$, $-PR^cR^d$, $-P(O)R^cR^d$, $-P(O)_2R^cR^d$, $-P(O)NR^cR^d$, $-P(O)_2NR^cR^d$, $-P(O)OR^c$, $-P(O)_2OR^c$, $-CN$, o $-NO_2$.

[0184] En algunas realizaciones, el anillo B es isoxazolileno, isotiazolileno, o pirazolileno, en donde cada átomo de hidrógeno en el isoxazolileno, isotiazolileno, o pirazolileno está opcionalmente sustituido independientemente por un R^1 que es independientemente deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-OS(O)NR^aR^b$, $-OS(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)R^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-PR^aR^b$, $-P(O)R^aR^b$, $-P(O)_2R^aR^b$, $-P(O)NR^aR^b$, $-P(O)_2NR^aR^b$, $-P(O)OR^a$, $-P(O)_2OR^a$, $-CN$, o $-NO_2$, en donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, se encuentra opcionalmente sustituido independientemente por deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $-OR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)NR^cR^d$, $-OC(=N)NR^cR^d$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)NR^cR^d$, $-OS(O)_2NR^cR^d$, $-SR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)NR^cR^d$, $-S(O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^cC(O)R^d$, $-N(C(O)R^c)(C(O)R^d)$, $-NR^cC(O)OR^d$, $-NR^cC(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(=N)NR^cR^d$, $-NR^cS(O)R^d$, $-NR^cS(O)_2R^d$, $-NR^cS(O)NR^cR^d$, $-NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-C(=N)NR^cR^d$,

-PR^cR^d, -P(O)R^cR^d, -P(O)₂R^cR^d, -P(O)NR^cR^d, -P(O)₂NR^cR^d, -P(O)OR^c, -P(O)₂OR^c, -CN, o -NO₂.

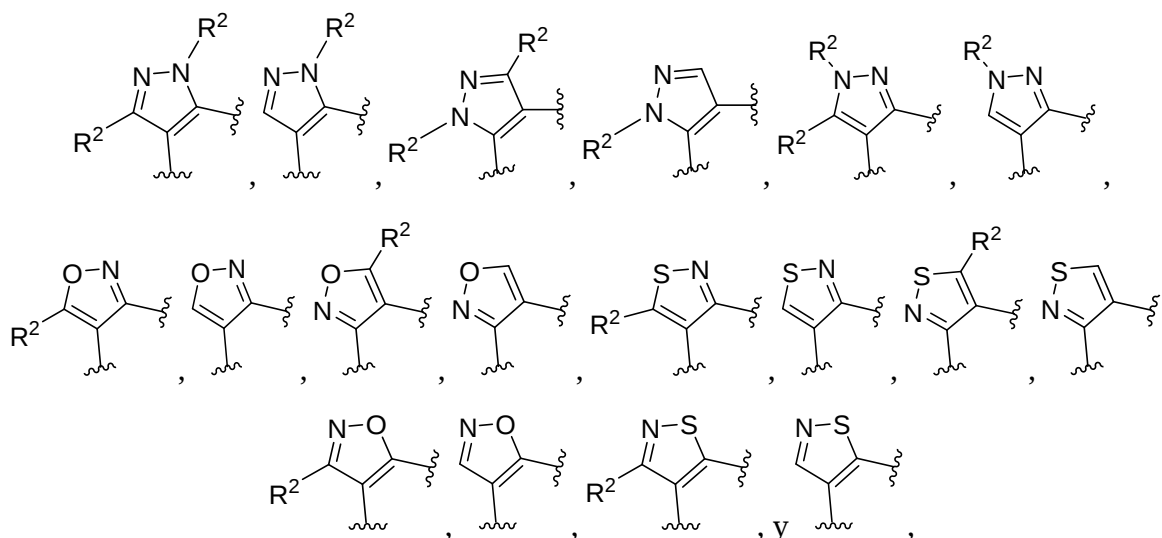
[0185] En algunas realizaciones, el Anillo B es un heteroarileno de 5 a 10 miembros, tal como un heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros o un heteroarileno bicíclico de 8 a 10 miembros, donde el heteroarileno de 5 a 10 miembros, como se describe en el presente documento, está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 de R¹ (m de R²), cada uno de los cuales es independientemente seleccionado de un grupo que consta de deuterio, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^aR^b, -S(O)₂NR^aR^b, -OS(O)NR^aR^b, -OS(O)₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)R^b, -NR^aS(O)₂R^b, -NR^aS(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -PR^aR^b, -P(O)R^aR^b, -P(O)₂R^aR^b, -P(O)NR^aR^b, -P(O)₂NR^aR^b, -P(O)OR^a, -P(O)₂OR^a, -CN, o -NO₂, en donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, se encuentra opcionalmente sustituido independientemente por deuterio, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OR^c, -OC(O)R^c, -OC(O)NR^cR^d, -OC(=N)NR^cR^d, -OS(O)R^c, -OS(O)₂R^c, -OS(O)NR^cR^d, -OS(O)₂NR^cR^d, -SR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, -S(O)NR^cR^d, -S(O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^cC(O)R^d, -N(C(O)R^c)(C(O)R^d), -NR^cC(O)OR^d, -NR^cC(O)NR^cR^d, -NR^cC(=N)NR^cR^d, -NR^cS(O)R^d, -NR^cS(O)₂R^d, -NR^cS(O)NR^cR^d, -NR^cS(O)₂NR^cR^d, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR^cR^d, -C(=N)NR^cR^d, -PR^cR^d, -P(O)R^cR^d, -P(O)₂R^cR^d, -P(O)NR^cR^d, -P(O)₂NR^cR^d, -P(O)OR^c, -P(O)₂OR^c, -CN, o -NO₂.

[0186] En algunas realizaciones, el anillo B es isoxazolileno, isotiazolileno, o pirazolileno, en donde cada uno está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 de R² (m de R²), cada uno de los cuales se selecciona independientemente del grupo que consta de deuterio, halógeno, C₁-C₆, alquilo, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^aR^b, -S(O)₂NR^aR^b, -OS(O)NR^aR^b, -OS(O)₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)R^b, -NR^aS(O)₂R^b, -NR^aS(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -PR^aR^b, -P(O)R^aR^b, -P(O)₂R^aR^b, -P(O)NR^aR^b, -P(O)₂NR^aR^b, -P(O)OR^a, -P(O)₂OR^a, -CN, o -NO₂, en donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, se encuentra opcionalmente sustituido independientemente por deuterio, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OR^c, -OC(O)R^c, -OC(O)NR^cR^d, -OC(=N)NR^cR^d,

-OS(O)R^c, -OS(O)₂R^c, -OS(O)NR^cR^d, -OS(O)₂NR^cR^d, -SR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, -S(O)NR^cR^d, -S(O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^cC(O)R^d, -N(C(O)R^c)(C(O)R^d), -NR^cC(O)OR^d, -NR^cC(O)NR^cR^d, -NR^cC(=N)NR^cR^d, -NR^cS(O)R^d, -NR^cS(O)₂R^d, -NR^cS(O)NR^cR^d, -NR^cS(O)₂NR^cR^d, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR^cR^d, -C(=N)NR^cR^d, -PR^cR^d, -P(O)R^cR^d, -P(O)₂R^cR^d, -P(O)NR^cR^d, -P(O)₂NR^cR^d, -P(O)OR^c, -P(O)₂OR^c, -CN, o -NO₂.

[0187] En algunas formas de realización, n es 0, 1, 2, 3 o 4. En algunas formas de realización, n es 0, 1, 2 o 3. En algunas formas de realización, n es 0, 1 o 2. En algunas formas de realización, n es 0 o 1. En algunas formas de realización, n es 0. En algunas formas de realización, n es 1. En algunas formas de realización, n es 2. En algunas formas de realización, n es 3. En algunas formas de realización, n es 4.

[0188] En algunas formas de realización, el anillo B es un heteroarileno de 5 miembros seleccionado del grupo que consiste en

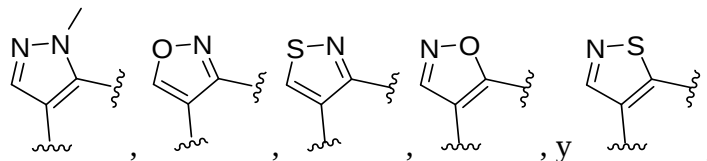


[0189] donde cada «» representa un punto de unión covalente, y cada R² es descrito de manera independiente en el presente documento.

[0190] En algunas formas de realización, R² es deuterio, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^aR^b, -S(O)₂NR^aR^b, -OS(O)NR^aR^b, -OS(O)₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)R^b, -NR^aS(O)₂R^b, -NR^aS(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -PR^aR^b, -P(O)R^aR^b, -P(O)₂R^aR^b, -P(O)NR^aR^b, -P(O)₂NR^aR^b, -P(O)OR^a, -P(O)₂OR^a, -CN, o -NO₂, en donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, se encuentra opcionalmente sustituido independientemente por deuterio, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OR^c, -OC(O)R^c, -OC(O)NR^cR^d, -OC(=N)NR^cR^d, -OS(O)R^c,

-OS(O)₂R^c, -OS(O)NR^cR^d, -OS(O)₂NR^cR^d, -SR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, -S(O)NR^cR^d, -S(O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^cC(O)R^d, -N(C(O)R^c)(C(O)R^d), -NR^cC(O)OR^d, -NR^cC(O)NR^cR^d, -NR^cC(=N)NR^cR^d, -NR^cS(O)R^d, -NR^cS(O)₂R^d, -NR^cS(O)NR^cR^d, -NR^cS(O)₂NR^cR^d, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR^cR^d, -C(=N)NR^cR^d, -PR^cR^d, -P(O)R^cR^d, -P(O)₂R^cR^d, -P(O)NR^cR^d, -P(O)₂NR^cR^d, -P(O)OR^c, -P(O)₂OR^c, -CN, o -NO₂. En algunas formas de realización, R² es metilo o etilo.

[0191] En algunas formas de realización, el anillo B es un heteroarileno de 5 miembros seleccionado del grupo que consiste en



[0192] donde cada «» representa un punto de unión covalente.

[0193] En algunas formas de realización, el anillo B es un arileno C₆-C₁₀ mono o bicíclico. En algunas formas de realización, el anillo B es un arileno C₆-C₁₀ monocíclico. En algunas formas de realización, el anillo B es un arileno C₆-C₁₀ bicíclico.

[0194] En algunas realizaciones, el anillo B es un arileno C₆-C₁₀ monocíclico o bicíclico, en el que cada átomo de hidrógeno en el arileno C₆-C₁₀ monocíclico o bicíclico está opcionalmente sustituido independientemente por un R² que es deuterio, halógeno, C₁-C₆, alquilo, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^aR^b, -S(O)₂NR^aR^b, -OS(O)NR^aR^b, -OS(O)₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)R^b, -NR^aS(O)₂R^b, -NR^aS(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -PR^aR^b, -P(O)R^aR^b, -P(O)₂R^aR^b, -P(O)NR^aR^b, -P(O)₂NR^aR^b, -P(O)OR^a, -P(O)₂OR^a, -CN, o -NO₂, en donde cada átomo de hidrógeno en alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros, está opcionalmente sustituido independientemente por deuterio, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OR^c, -OC(O)R^c, -OC(O)NR^cR^d, -OC(=N)NR^cR^d, -OS(O)R^c, -OS(O)₂R^c, -OS(O)NR^cR^d, -OS(O)₂NR^cR^d, -SR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, -S(O)NR^cR^d, -S(O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^cC(O)R^d, -N(C(O)R^c)(C(O)R^d), -NR^cC(O)OR^d, -NR^cC(O)NR^cR^d, -NR^cC(=N)NR^cR^d, -NR^cS(O)R^d, -NR^cS(O)₂R^d, -NR^cS(O)NR^cR^d, -NR^cS(O)₂NR^cR^d, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR^cR^d, -C(=N)NR^cR^d, -PR^cR^d, -P(O)R^cR^d, -P(O)₂R^cR^d, -P(O)NR^cR^d, -P(O)₂NR^cR^d, -P(O)OR^c, -P(O)₂OR^c, -CN, o -NO₂;

[0195] En algunas formas de realización, el Anillo B es fenileno o naftileno, en donde cada átomo de hidrógeno en fenileno o naftileno está opcionalmente sustituido independientemente por un R^2 que es deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de 3 a 7-miembros, arilo C_6-C_{10} , htereoarilo de 5 a 10 miembros, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-OS(O)NR^aR^b$, $-OS(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)R^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-PR^aR^b$, $-P(O)R^aR^b$, $-P(O)_2R^aR^b$, $-P(O)NR^aR^b$, $-P(O)_2NR^aR^b$, $-P(O)OR^a$, $-P(O)_2OR^a$, $-CN$, o $-NO_2$, en donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, se encuentra opcionalmente sustituido independientemente por deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $-OR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)NR^cR^d$, $-OC(=N)NR^cR^d$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)NR^cR^d$, $-OS(O)_2NR^cR^d$, $-SR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)NR^cR^d$, $-S(O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^cC(O)R^d$, $-N(C(O)R^c)(C(O)R^d)$, $-NR^cC(O)OR^d$, $-NR^cC(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(=N)NR^cR^d$, $-NR^cS(O)R^d$, $-NR^cS(O)_2R^d$, $-NR^cS(O)NR^cR^d$, $-NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-C(=N)NR^cR^d$, $-PR^cR^d$, $-P(O)R^cR^d$, $-P(O)_2R^cR^d$, $-P(O)NR^cR^d$, $-P(O)_2NR^cR^d$, $-P(O)OR^c$, $-P(O)_2OR^c$, $-CN$, o $-NO_2$.

[0196] En algunas realizaciones, el anillo B es un arileno C_6-C_{10} monocíclico o bicíclico, en donde cada uno está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 de R^2 (n de R^2), cada uno de los cuales se selecciona independientemente del grupo que consta de deuterio, halógeno, C_1-C_6 , alquilo, alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-OS(O)NR^aR^b$, $-OS(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)R^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-PR^aR^b$, $-P(O)R^aR^b$, $-P(O)_2R^aR^b$, $-P(O)NR^aR^b$, $-P(O)_2NR^aR^b$, $-P(O)OR^a$, $-P(O)_2OR^a$, $-CN$, o $-NO_2$, en donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, se encuentra opcionalmente sustituido independientemente por deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $-OR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)NR^cR^d$, $-OC(=N)NR^cR^d$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)NR^cR^d$, $-OS(O)_2NR^cR^d$, $-SR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)NR^cR^d$, $-S(O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^cC(O)R^d$, $-N(C(O)R^c)(C(O)R^d)$, $-NR^cC(O)OR^d$, $-NR^cC(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(=N)NR^cR^d$, $-NR^cS(O)R^d$, $-NR^cS(O)_2R^d$, $-NR^cS(O)NR^cR^d$, $-NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $-C(O)R^c$,

$-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{N})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{PR}^c\text{R}^d$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^c\text{R}^d$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^c\text{R}^d$, $-\text{P}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{P}(\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}^c$, $-\text{CN}$, o $-\text{NO}_2$.

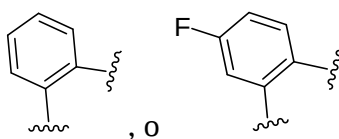
[0197] En algunas realizaciones, el anillo B es fenileno o naftileno, en donde cada uno está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 de R^2 (n de R^2), cada uno de los cuales se selecciona independientemente del grupo que consta de deuterio, halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo C_2C_6 , cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{PR}^a\text{R}^b$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^a\text{R}^b$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^a\text{R}^b$, $-\text{P}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{P}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}^a$, $-\text{CN}$, o $-\text{NO}_2$, en donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, heteroarilo de 5 a 10 miembros, se encuentra opcionalmente sustituido independientemente por deuterio, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{OR}^c$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{OC}(=\text{N})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{SR}^c$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{R}^c)(\text{C}(\text{O})\text{R}^d)$, $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$, $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{C}(=\text{N})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{N})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{PR}^c\text{R}^d$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^c\text{R}^d$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^c\text{R}^d$, $-\text{P}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{P}(\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}^c$, $-\text{CN}$, o $-\text{NO}_2$.

[0198] En algunas formas de realización, el anillo B es un arileno $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ y n es como se ha definido en el presente documento. En algunas formas de realización, el anillo B es un fenileno y n es como se ha definido en el presente documento.

[0199] En algunas formas de realización, n es 0, 1, 2, 3 o 4. En algunas formas de realización, n es 0, 1, 2 o 3. En algunas formas de realización, n es 0, 1 o 2. En algunas formas de realización, n es 0 o 1. En algunas formas de realización, n es 0. En algunas formas de realización, n es 1. En algunas formas de realización, n es 2. En algunas formas de realización, n es 3. En algunas formas de realización, n es 4.

[0200] En algunas realizaciones, R^2 es metilo, etilo, F, Cl o Br. En algunas realizaciones, el anillo B es un fenileno, n es 1 y R^2 es metilo, etilo, F, Cl o Br.

[0201] En algunas formas de realización, el anillo B es de la fórmula



[0202] donde cada «» representa un punto de unión covalente.

[0203] En algunas formas de realización, R^3 es H, deuterio, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada átomo de hidrógeno en alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido independientemente con $-OR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)NR^cR^d$, $-OC(=N)NR^cR^d$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)NR^cR^d$, $-OS(O)_2NR^cR^d$, $-SR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)NR^cR^d$, $-S(O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^cC(O)R^d$, $-N(C(O)R^c)(C(O)R^d)$, $-NR^cC(O)OR^d$, $-NR^cC(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(=N)NR^cR^d$, $-NR^cS(O)R^d$, $-NR^cS(O)_2R^d$, $-NR^cS(O)NR^cR^d$, $-NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-C(=N)NR^cR^d$, $-PR^cR^d$, $-P(O)R^cR^d$, $-P(O)_2R^cR^d$, $-P(O)NR^cR^d$, $-P(O)_2NR^cR^d$, $-P(O)OR^c$, $-P(O)_2OR^c$, $-CN$, o $-NO_2$. En algunas formas de realización, R^3 es H o alquilo C_1-C_6 , en donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, se encuentra opcionalmente sustituido independientemente por, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)NR^cR^d$, $-OC(=N)NR^cR^d$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)NR^cR^d$, $-OS(O)_2NR^cR^d$, $-SR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)NR^cR^d$, $-S(O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^cC(O)R^d$, $-N(C(O)R^c)(C(O)R^d)$, $-NR^cC(O)OR^d$, $-NR^cC(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(=N)NR^cR^d$, $-NR^cS(O)R^d$, $-NR^cS(O)_2R^d$, $-NR^cS(O)NR^cR^d$, $-NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-C(=N)NR^cR^d$, $-PR^cR^d$, $-P(O)R^cR^d$, $-P(O)_2R^cR^d$, $-P(O)NR^cR^d$, $-P(O)_2NR^cR^d$, $-P(O)OR^c$, $-P(O)_2OR^c$, $-CN$, o $-NO_2$. En algunas formas de realización, R^3 es H, deuterio, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada átomo de hidrógeno en alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido independientemente con deuterio, $-OR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)NR^cR^d$, $-OC(=N)NR^cR^d$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)NR^cR^d$, $-OS(O)_2NR^cR^d$, $-SR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)NR^cR^d$, $-S(O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^cC(O)R^d$, $-N(C(O)R^c)(C(O)R^d)$, $-NR^cC(O)OR^d$, $-NR^cC(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(=N)NR^cR^d$, $-NR^cS(O)R^d$, $-NR^cS(O)_2R^d$, $-NR^cS(O)NR^cR^d$, $-NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-C(=N)NR^cR^d$, $-PR^cR^d$, $-P(O)R^cR^d$, $-P(O)_2R^cR^d$, $-P(O)NR^cR^d$, $-P(O)_2NR^cR^d$, $-P(O)OR^c$, $-P(O)_2OR^c$, $-CN$, o $-NO_2$; En algunas formas de realización, R^3 es H o alquilo C_1-C_6 . En algunas formas de realización, R^3 es H o metilo.

[0204] En algunas formas de realización, q es 0, 1 o 2. En algunas formas de realización, q es 0 o 1. En algunas formas de realización, q es 0. En algunas formas de realización, q es 1. En algunas formas de realización, q es 2.

[0205] En algunas formas de realización, cada R^4 es independientemente deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-OS(O)NR^aR^b$, $-OS(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)R^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-PR^aR^b$, $-P(O)R^aR^b$, $-P(O)_2R^aR^b$, $-P(O)NR^aR^b$, $-P(O)_2NR^aR^b$, $-P(O)OR^a$, $-P(O)_2OR^a$, $-CN$, o $-NO_2$, en donde cada átomo de hidrógeno en alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_6-C_{10} y heteroarilo de 5 a 10 miembros, está opcionalmente sustituido independientemente por deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^eR^f$, $-OS(O)_2NR^eR^f$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^eR^f$, $-S(O)_2NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eC(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)R^f$, $-NR^eS(O)_2R^f$, $-NR^eS(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)_2NR^eR^f$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-PR^eR^f$, $-P(O)R^eR^f$, $-P(O)_2R^eR^f$, $-P(O)NR^eR^f$, $-P(O)_2NR^eR^f$, $-P(O)OR^e$, $-P(O)_2OR^e$, $-CN$, o $-NO_2$. En algunas formas de realización, cada R^4 es, de modo independiente, deuterio, halógeno, o alquilo C_1-C_6 . En algunas formas de realización, R^4 es H, flúor, cloro o metilo.

[0206] En algunas formas de realización, R^5 es H, deuterio, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-P(O)_2R^cR^d$, $-P(O)_2NR^cR^d$, $-P(O)_2OR^c$, o $-S(O)_2OR^c$. En algunas formas de realización, R^5 es H deuterio. En algunas formas de realización, R^5 es $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-P(O)_2R^cR^d$, $-P(O)_2NR^cR^d$, $-P(O)_2OR^c$, o $-S(O)_2OR^c$. En algunas formas de realización, R^5 es alquilo C_1-C_6 . En algunas formas de realización, R^5 es metilo o etilo.

[0207] En algunas formas de realización, cada L es independientemente $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^6)C(O)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $N(R^6)$, $N(R^6)S(O)-$, $-S(O)N(R^6)-$, $-N(R^6)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^6)-$, o $-C(R^7)(R^8)-$, siempre que $(L)_p$ no comprenda un enlace O-O, S-O o N-N. En algunas formas de realización, cada L es independientemente $-C(R^7)(R^8)-$, $-C(O)-$, $-O-$ o $N(R^6)-$, siempre que $(L)_p$ no comprenda un enlace $-O-O-$ o $-O-N(R^6)-$, y el punto de unión covalente de $(L)_p$ a $-NR_3-$ no forme un enlace $-N-N-$ o un enlace $-O-N-$.

[0208] En algunas formas de realización, p es 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9. En algunas formas de realización, p es 5, 6, 7, 8 o 9. En algunas formas de realización, p es 4, 5, 6, 7 u 8. En algunas formas de realización, p es 5, 6, 7 u 8. En algunas formas de realización, p es 6, 7, 8 o 9. En algunas formas de realización, p es 5, 6, o 7. En algunas formas de realización, p es 3, 4, 5, 6 o 7. En algunas formas de realización, p es 3, 4, 5 o 6. En algunas formas de realización, p es o 3. En algunas formas de realización, p es o 4. En algunas formas de realización, p es o 5. En

algunas formas de realización, p es o 6. En algunas formas de realización, p es o 7. En algunas formas de realización, p es o 8. En algunas formas de realización, p es o 9.

[0209] En algunas formas de realización, $-(L)_p$ - comprende $-(CR^7R^8)C(O)N(R^6)-(CR^7R^8)_2$ -, $-(CR^7R^8)N(R^6)C(O)-(CR^7R^8)_2$ -, $-N(R^6)-C(O)(CR^7R^8)_2O(CR^7R^8)_2$ -, $-CR^7R^8O(CR^7R^8)_2O-(CR^7R^8)_2$ -, $-O(CR^7R^8)_2O(CR^7R^8)_2$ -, $-CR^7R^8O-CR^7R^8-C(O)N(R^6)-(CR^7R^8)_2$ -, $-(CR^7R^8)_3O(CR^7R^8)_2$ -, $-(CR^7R^8)_2O(CR^7R^8)_3$ -, $-CR^7R^8-N(R^6)-(CR^7R^8)_2$ -, $-CR^7R^8-N(R^6)-(CR^7R^8)_3$ -, $-O(CR^7R^8)_2O(CR^7R^8)_3$ -, $-(CR^7R^8)_2-N(R^6)-(CR^7R^8)_3$ -, $-(CR^7R^8)_2-N(R^6)-(CR^7R^8)_2$ -, $-O-(CR^7R^8)_2$ -, $-O-(CR^7R^8)_3$ -, o $-O-(CR^7R^8)_4$ -.

[0210] En algunas formas de realización, $-(L)_p$ - es $-(CR^7R^8)C(O)N(R^6)-(CR^7R^8)_2$ -, $-(CR^7R^8)N(R^6)C(O)-(CR^7R^8)_2$ -, $-N(R^6)-C(O)(CR^7R^8)_2O(CR^7R^8)_2$ -, $-CR^7R^8O(CR^7R^8)_2O-(CR^7R^8)_2$ -, $-O(CR^7R^8)_2O(CR^7R^8)_2$ -, $-CR^7R^8O-CR^7R^8-C(O)N(R^6)-(CR^7R^8)_2$ -, $-(CR^7R^8)_3O(CR^7R^8)_2$ -, $-(CR^7R^8)_2O(CR^7R^8)_3$ -, $-CR^7R^8-N(R^6)-(CR^7R^8)_2$ -, $-CR^7R^8-N(R^6)-(CR^7R^8)_3$ -, $-O(CR^7R^8)_2O(CR^7R^8)_3$ -, $-(CR^7R^8)_2-N(R^6)-(CR^7R^8)_3$ -, $-(CR^7R^8)_2-N(R^6)-(CR^7R^8)_2$ -, $-O-(CR^7R^8)_2$ -, $-O-(CR^7R^8)_3$ -, o $-O-(CR^7R^8)_4$ -.

[0211] En algunas formas de realización, R^6 , cuando se encuentra presente, es H o alquilo C_1 - C_6 . En algunas formas de realización, R^6 , cuando se encuentra presente, es H o metilo. En algunas formas de realización, R^7 , cuando se encuentra presente, es alquilo C_1 - C_6 , -OH, o -OCH₃. En algunas formas de realización, R^7 , cuando se encuentra presente, es H, metilo, -OH, o -OCH₃. En algunas formas de realización, R^8 , cuando se encuentra presente, es H, alquilo C_1 - C_6 , -OH, o -OCH₃. En algunas formas de realización, R^8 , cuando se encuentra presente, es H, metilo, -OH, o -OCH₃. En algunas formas de realización, cada R^7 y R^8 , cuando se encuentra presente, es H.

[0212] En algunas forma de realización, $-(L)_p$ - es $-CH_2C(O)N(H)-(CH_2)_2O$ -, $-CH_2C(O)N(CH_3)-(CH_2)_2O$ -, $-CH_2C(O)N(CH_2CH_3)-(CH_2)_2O$ -, $-CH_2N(H)C(O)-(CH_2)_2O$ -, $-CH_2C(O)N(CH_3)C(O)-(CH_2)_2O$ -, $-CH_2C(O)N(CH_2CH_3)C(O)-(CH_2)_2O$ -, $-C(O)N(H)-(CH_2)_2O(CH_2)_2$ -, $-N(H)-C(O)(CH_2)_2O(CH_2)_2$ -, $-CH_2O(CH_2)_3O$ -, $-CH_2O(CH_2)_2OCH_2$ -, $-(CH_2)_2O(CH_2)_2O$ -, $-CH_2O-CH_2-C(O)N(H)-(CH_2)_2$ -, $-CH_2O(CH_2)_2C(O)N(H)-CH_2$ -, $-CH_2O(CH_2)_2N(H)C(O)$ -, $-CH_2O(CH_2)_3N(H)C(O)$ -, $-(CH_2)_2O(CH_2)_2N(H)C(O)$ -, $-CH(CH_3)-CH_2O(CH_2)_2N(CH_3)C(O)$ -, $-CH(CH_3)-CH_2O(CH_2)_2N(H)C(O)$ -, $-CH(OCH_3)-CH_2O(CH_2)_2N(CH_3)C(O)$ -, $-CH(OCH_3)-CH_2O(CH_2)_2N(H)C(O)$ -, $-O(CH_2)_2O(CH_2)_2N(H)C(O)$ -, $-CH_2O(CH_2)_2N(H)C(O)-CH_2$ -, o $-O-(CH_2)_3C(O)N(H)$ -.

[0213] En algunas forma de realización, $-(L)_p$ - es $-CH_2C(O)N(H)-(CH_2)_2OCH_2$ -, $-C(O)N(H)-(CH_2)_2O(CH_2)_2$ -, $-N(H)-C(O)(CH_2)_2O(CH_2)_2$ -, $-CH_2O(CH_2)_2O-(CH_2)_2$ -, $-O(CH_2)_2O(CH_2)_2O$ -, $-CH_2O-CH_2-C(O)N(H)-(CH_2)_2$ -, $-CH_2O(CH_2)_2C(O)N(H)-CH_2$ -, $-CH_2O(CH_2)_2N(H)C(O)$ -, $-CH_2O(CH_2)_3N(H)C(O)$ -, $-(CH_2)_2O(CH_2)_2N(H)C(O)$ -, $-CH(CH_3)-CH_2O(CH_2)_2N(CH_3)C(O)$ -,

-CH(CH₃)-CH₂O(CH₂)₂N(H)C(O)-,

-CH(OCH₃)-CH₂O(CH₂)₂N(CH₃)C(O)-,

-CH(OCH₃)-CH₂O(CH₂)₂N(H)C(O)-,

-O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(H)C(O)-,

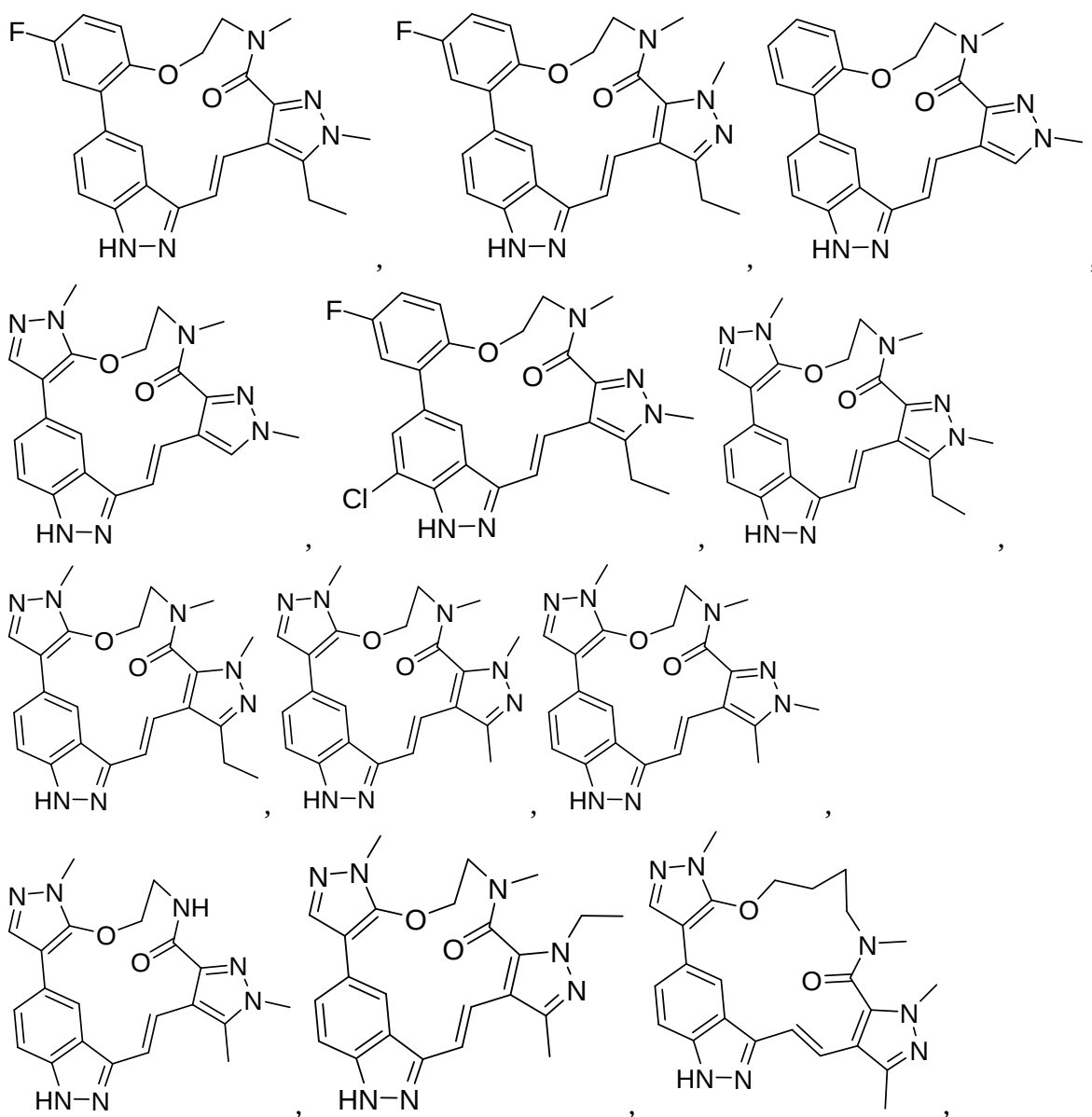
-CH₂O(CH₂)₂N(H)C(O)-CH₂-, o -O-(CH₂)₃C(O)N(H)-.

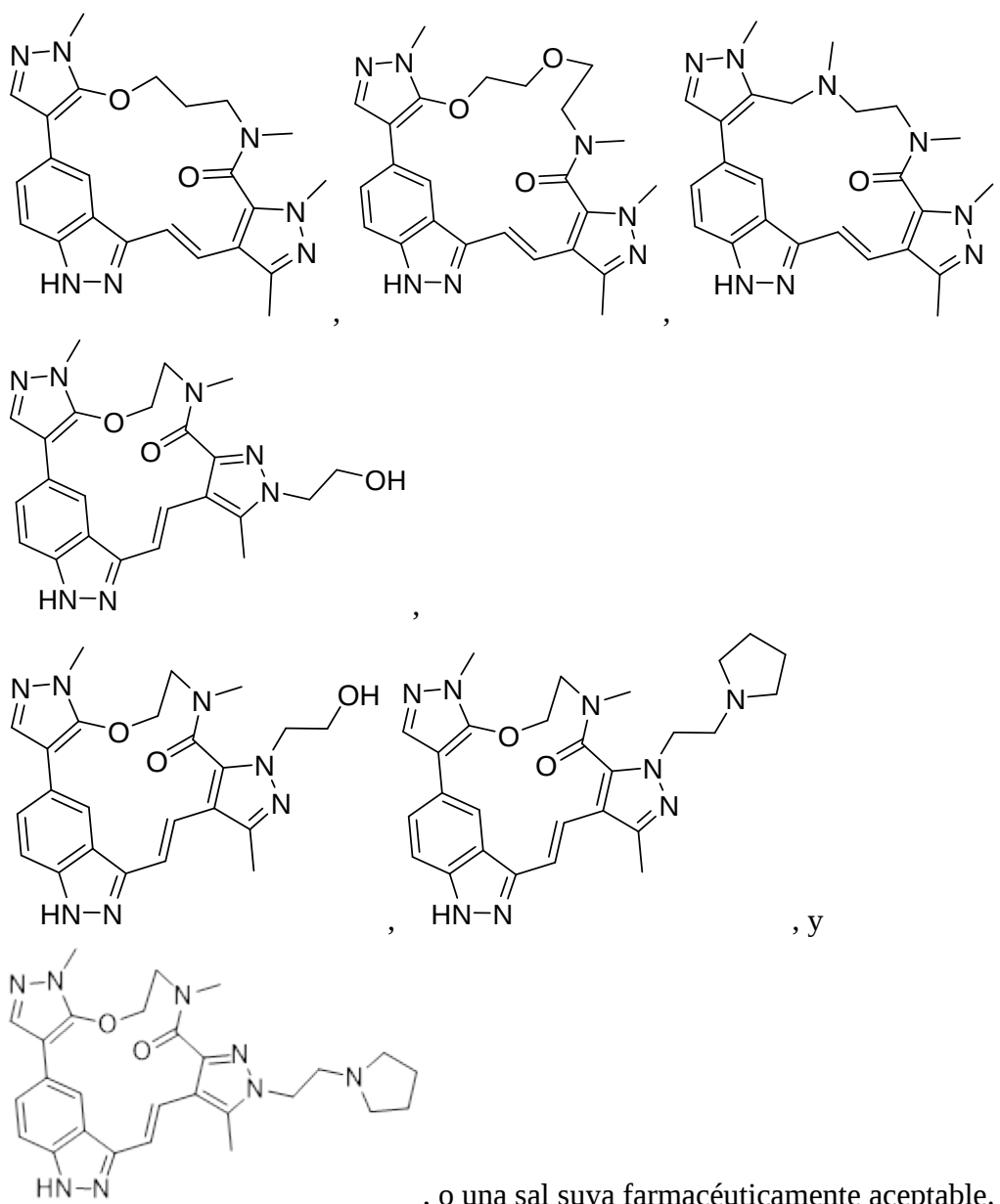
[0214] En algunas forma de realización, -(L)_p- comprende -CH₂N(H)-(CH₂)₂-, -CH₂N(CH₃)-(CH₂)₂-, -O(CH₂)₂-, -O(CH₂)₃-, -O(CH₂)₄-, y -O(CH₂)₂O(CH₂)₂-.

[0215] En algunas forma de realización, -(L)_p- es -CH₂N(H)-(CH₂)₂-, -CH₂N(CH₃)-(CH₂)₂-, -O(CH₂)₂-, -O(CH₂)₃-, -O(CH₂)₄-, y -O(CH₂)₂O(CH₂)₂-.

[0216] En algunas forma de realización, -(L)_p- es -CH₂N(H)-(CH₂)₂-, -CH₂N(CH₃)-(CH₂)₂-, -O(CH₂)₂-, -OCH(CH₃)CH₂-, -O(CH₂)₃-, -O(CH₂)₄-, y -O(CH₂)₂O(CH₂)₂-.

[0217] En algunas forma de realización, la divulgación proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en





[0218] En algunas forma de realización, la divulgación proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en (17E)-8,12,15-trimetil-2,11,12,15-tetrahydro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3' '-n][1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona;

[0219] (17E)-16-etil-8,12,14-trimetil-2,11,12,14-tetrahydro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3' '-n][1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona;

[0220] (17E)-16-etil-8,12,15-trimetil-2,11,12,15-tetrahydro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3' '-n][1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona;

[0221] (17E)-8,12,14,16-tetrametil-2,11,12,14-tetrahydro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3' '-n][1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona;

[0222] (17E)-8,12,15,16-tetrametil-2,11,12,15-tetrahydro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3' '-n][1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona;

[0223] (17E)-8,15,16-trimetil-2,11,12,15-tetrahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3'-n][1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona;

[0224] (17E)-14-etil-8,12,16-trimetil-2,11,12,14-tetrahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3'-n][1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona;

[0225] (19E)-8,14,16,18-tetrametil -2,11, -2,11,12,13, 14, 16-hexahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-h:3',4'-l:4'',3'-p][1,6]oxazacicloheptadecin-15(10H)-ona;

[0226] (18E)-8,13,15,17-tetrametil-2,10,11,12, 13, 15-hexahidro-3,5-etenotripirazolo[3,4-g:3',4'-k:4'',3'-o][1,5]oxazaciclohexadecin-14(8H)-ona;

[0227] (15E)-3,10,12,14-tetrametil -5,6, -5,6,9,10, 12, 18-hexahidro-3H-19,21-etenotripirazolo[3,4-i:3',4'-m:4'',3'-q][1,4, 7]dioxazaciclooctadecin-11(8H)-ona;

[0228] (18E) -8,10,13,15,17-pentametil-1-2,8,9,10,11,12,13,15-octahidro-14H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3'-n][1,4]diazaciclohexadecin-14-ona;

[0229] (17E) -14-(2-hidroxietil)-8,12, 16-trimetil-2,11,12,14-tetrahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3'-n][1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona;

[0230] (17E) -15-(2-hidroxietil)-8,12, 16-trimetil-2,11,12,15-tetrahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3'-n][1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona;

[0231] (17E)-8,12,16-trimetil-14-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-2,11,12,14-tetrahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3'-n][1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona; y

[0232] (17E)-8,12,16-trimetil-15-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-2,11,12,15-tetrahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3'-n][1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona

[0233] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0234] En algunas forma de realización, la divulgación proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en (18E)-17-etil-7-fluor-13,16-dimetil-2,12,13,16-tetrahidro-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j][1,4]oxazaciclopentadecin-14(11H)-ona;

[0235] (18E)-17-etil-7-fluoro-13,15-dimetil-2,12,13,15-tetrahidro-3,5-etenodipirazol[3,4-f:3',4'-j] [1,4]benzoxazaciclopentadecin-14(11H)-ona

[0236] (18E)-13,16-dimetil-2,12,13,16-tetrahidro-3,5-etenodipirazol[3,4-f:3',4'-j] [1,4]benzoxazaciclopentadecin-14(11H)-ona; y

[0237] (18E) -21- cloro-17-etil-7-fluoro-13,16-dimetil-2,12,13,16-tetrahidro-3,5-etenodipirazol[3,4-f:3',4'-j] [1,4]benzoxazaciclopentadecin-14(11H)-ona;

[0238] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0239] En algunas forma de realización, la divulgación proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en (17E)-8,12,15-trimetil-2,11,12,15-tetrahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3'-n][1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona;

- [0240] (17E)-16-etil-8,12,14-trimetil-2,11,12,14-tetrahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3' '-n][1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona;
- [0241] (17E)-16-etil-8,12,15-trimetil-2,11,12,15-tetrahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3' '-n][1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona;
- [0242] (17E)-8,12,14,16-tetrametil-2,11,12,14-tetrahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3' '-n][1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona;
- [0243] (17E)-8,12,15,16-tetrametil-2,11,12,15-tetrahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3' '-n][1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona;
- [0244] (17E)-8,15,16-trimetil-2,11,12,15-tetrahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3' '-n][1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona;
- [0245] (17E)-14-etil-8,12,16-trimetil-2,11,12,14-tetrahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3' '-n][1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona;
- [0246] (19E)-8,14,16,18-tetrametil -2,11, -2,11,12,13, 14, 16-hexahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4 h:3',4'- l:4'',3' '- p][1,6]oxazacicloheptadecin-15(10H)-ona;
- [0247] (18E)-8,13,15,17-tetrametil-2,10,11,12, 13, 15-hexahidro-3,5-etenotripirazolo[3,4g:3',4'-k:4'',3''-o][1,5]oxazaciclohexadecin-14(8H)-ona;
- [0248] (15E)-3,10,12,14-tetrametil -5,6, -5,6,9,10, 12, 18-hexahidro-3H-19,21-etenotripirazolo[3,4 i:3',4'- m:4'',3''-q][1,4, 7]dioxazaciclooctadecin-11(8H)-ona;
- [0249] (18E) -8,10,13,15,17-pentametil1-2,8,9,10,11,12,13,15-octahidro-14H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3''-n][1,4]diazaciclohexadecin-14-ona;
- [0250] (17E) -14-(2-hidroxietil)-8,12, 16-trimetil-2,11,12,14-tetrahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3' '-n][1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona;
- [0251] (17E) -15-(2-hidroxietil)-8,12, 16-trimetil-2,11,12,15-tetrahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3' '-n][1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona;
- [0252] (17E)-8,12,16-trimetil-14-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-2,11,12,14-tetrahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3' '-n][1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona;
- [0253] (17E)-8,12,16-trimetil-15-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-2,11,12,15-tetrahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3' '-n][1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona;
- [0254] (17E)-8,12,16-trimetil-14-(propan-2-il)-2,11,12,14-tetrahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3' '-n][1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona;
- [0255] (17E)-16-etil-8-metil-12,14-bis[(²H₃)metil]-2,11,12,14-tetrahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3' '-n][1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona;
- [0256] (17E)-16-etoxi-8,12,14-trimetil-2,11,12,14-tetrahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3' '-n][1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona;

[0257] (10S,17E)-16-etil-8,10,12,14-tetrametil-2,11,12,14-tetrahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3' '-n][1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona;

[0258] (17E)-8,12,14-trimetil-13-oxo-2,10,1,12,13,14-tetrahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3' '-n][1,4]oxazaciclopentadecin-16-carbonitrilo;

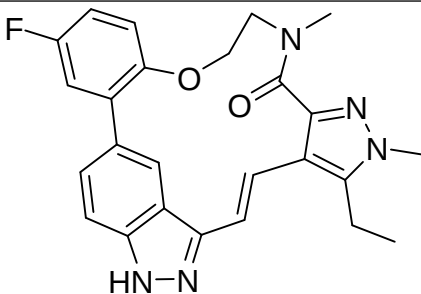
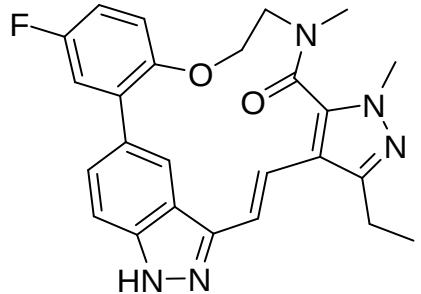
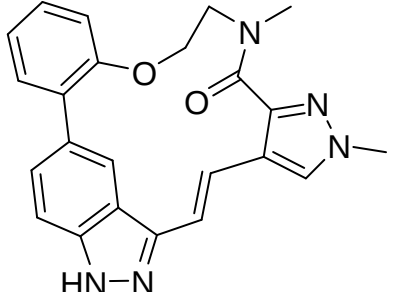
[0259] (17E)-16-etil-8,12,16-dimetil-2,8,11,12-tetrahidro-3,5-eteno[1,2]oxazolo[5,4-f]dipirazolo[3,4-j:4',3'-n][1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona;

[0260] (18E) -15-(2-hidroxietil)-8,10,13,17-tetrametil-1,2,8,9,10,11,12,13,15-octahidro-14H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3' '-n][1,4]diazaciclohexadecin-14-ona; y

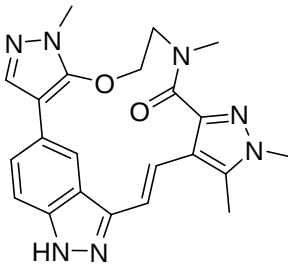
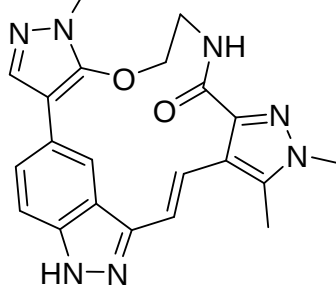
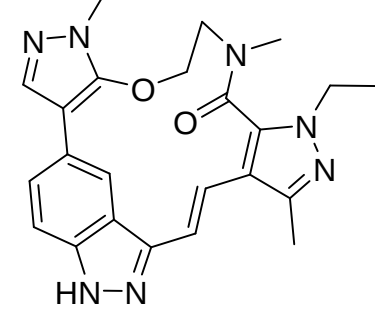
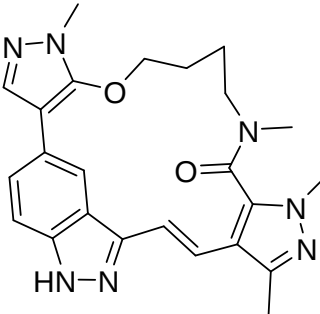
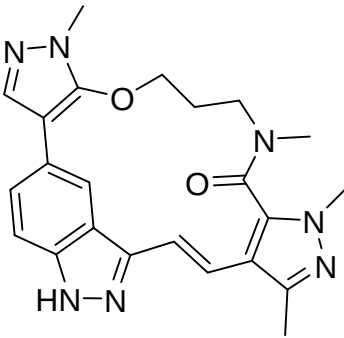
[0261] (17E) -16-etoxi-14-(2-hidroxietil)-8,12, -dimetil-2,11,12,14-tetrahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3' '-n][1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona;

[0262] o una sal suya farmacéuticamente aceptable.

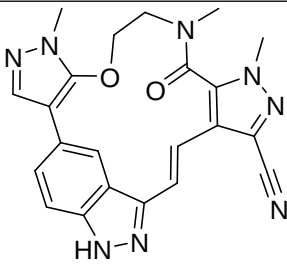
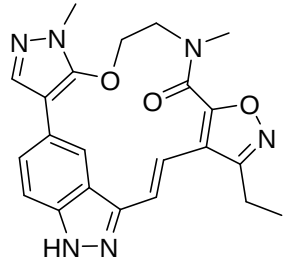
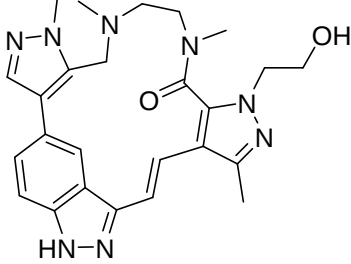
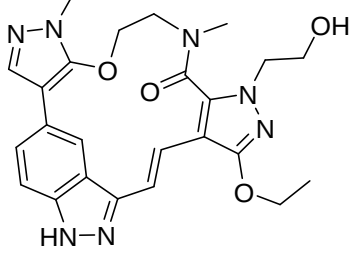
[0263] A continuación se presentan formas de realización ilustrativas de los compuestos de la Fórmula (I):

Ej. N°	Estructura	Nombre
1		(18E)-17-etil-7-fluoro-13,16-dimetil-2,12,13,16-tetrahidro-3,5-etenodipirazol[3,4-f:3',4'-j][1,4]benzoxazaciclopentadecin-14(11H)-ona
2		(18E)-17-etil-7-fluoro-13,15-dimetil-2,12,13,15-tetrahidro-3,5-etenodipirazol[3,4-f:3',4'-j][1,4]benzoxazaciclopentadecin-14(11H)-ona
3		(18E)-13,16-dimetil-2,12,13,16-tetrahidro-3,5-etenodipirazol[3,4-f:3',4'-j][1,4]benzoxazaciclopentadecin-14(11H)-ona

Ej. N°	Estructura	Nombre
4		(17E)-8,12,15-trimetil-2,11,12,15-tetrahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3' '-n][1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona
5		(18E) -21- cloro-17-etil-7-fluoro-13,16-dimetil-2,12,13,16-tetrahidro-3,5-etenodipirazol[3,4-f:3',4'-j][1,4]benzoxazaciclopentadecin-14(11H)-ona
6		(17E)-16-etil-8,12,14-trimetil-2,11,12,14-tetrahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3' '-n][1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona
7		(17E)-16-etil-8,12,15-trimetil-2,11,12,15-tetrahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3' '-n][1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona
8		(17E)-8,12,14,16-tetrametil-2,11,12,14-tetrahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3' '-n][1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona

Ej. N°	Estructura	Nombre
9		(17E)-8,12,15,16-tetrametil-2,11,12,15-tetrahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3'']-n[[1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona
10		(17E)-8,15,16-trimetil-2,11,12,15-tetrahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3'']-n[[1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona
11		(17E)-14-etil-8,12,16-trimetil-2,11,12,14-tetrahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3'']-n[[1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona
12		(19E)-8,14,16,18-tetrametil -2,11, -2,11,12,13, 14, 16-hexahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4 h:3',4'- l.:4'',3'']-p[[1,6]oxazacicloheptadecin-15(10H)-ona
13		(18E)-8,13,15,17-tetrametil-2,10,11,12, 13, 15-hexahidro-3,5-etenotripirazolo[3,4g:3',4'-k:4'',3'']-o[[1,5]oxazaciclohexadecin-14(8H)-ona

Ej. N°	Estructura	Nombre
19		(17E)-8,12,16-trimetil-15-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-2,11,12,15-tetrahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3' '-n][1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona
20		(17E)-8,12,16-trimetil-14-(propan-2-il)-2,11,12,14-tetrahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3' '-n][1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona
21		(17E)-16-etil-8-metil-12,14-bis[(² H ₃)metil]-2,11,12,14-tetrahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3' '-n][1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona
22		(17E)-16-etoxi-8,12,14-trimetil-2,11,12,14-tetrahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3' '-n][1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona
23		(10S,17E)-16-etil-8,10,12,14-tetrametil-2,11,12,14-tetrahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3' '-n][1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona

Ej. N°	Estructura	Nombre
24		(17E)-8,12,14-trimetil-13-oxo-2,10,1,12,13,14-tetrahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3'']-[1,4]oxazaciclopentadecin-16-carbonitrilo
25		(17E)-16-etil-8,12,16-dimetil-2,8,11,12-tetrahidro-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3'']-[1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona
26		(18E)-15-(2-hidroxi-etil)-8,10,13,17-tetrametil-1,2,8,9,10,11,12,13,15-octahidro-14H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3'']-[1,4]diazaciclohexadecin-14-ona
27		(17E)-16-etoxi-14-(2-hidroxi-etil)-8,12,-dimetil-2,11,12,14-tetrahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3'']-[1,4]oxazaciclopentadecin-13(10H)-ona;

y sales suyas farmacéuticamente aceptables.

[0264] Los expertos en la técnica reconocerán que las especies enumeradas o ilustradas en este documento no son exhaustivas, y que también se pueden seleccionar especies adicionales dentro del alcance de estos términos definidos.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

[0265] Para fines de tratamiento, las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos descritos en el presente documento pueden comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Un excipiente farmacéuticamente aceptable es una sustancia que no es tóxica y, por lo demás, es biológicamente adecuada para administrar a un sujeto. Tales excipientes facilitan la administración de los compuestos aquí descritos y son compatibles con el ingrediente activo. Los ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen estabilizantes, lubricantes, tensioactivos, diluyentes, antioxidantes, aglutinantes, agentes colorantes, agentes de carga, emulsionantes o agentes modificadores del sabor. En realizaciones preferidas, las composiciones farmacéuticas según la divulgación son composiciones estériles. Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar usando técnicas de composición conocidas o que estén disponibles para los expertos en la técnica.

[0266] Las composiciones estériles también están contempladas por la descripción, incluidas las composiciones que están de acuerdo con las regulaciones nacionales y locales que rigen tales composiciones.

[0267] Las composiciones y compuestos farmacéuticos descritos en el presente documento pueden formularse como soluciones, emulsiones, suspensiones o dispersiones en disolventes o vehículos farmacéuticos adecuados, o como píldoras, tabletas, pastillas, supositorios, sobres, grageas, gránulos, polvos, polvos para reconstitución o cápsulas junto con vehículos sólidos según métodos convencionales conocidos en la técnica para la preparación de diversas formas de dosificación. Las composiciones farmacéuticas de la divulgación pueden administrarse por una vía de administración adecuada, como por vía oral, parenteral, rectal, nasal, tópica u ocular, o por inhalación. Preferentemente, las composiciones se formulan para administración intravenosa u oral.

[0268] Para la administración oral, los compuestos de la descripción se pueden proporcionar en forma sólida, como una tableta o cápsula, o como una solución, emulsión o suspensión. Para preparar las composiciones orales, los compuestos de la divulgación pueden formularse para producir una dosis de, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 mg a 1 g diarios, o de aproximadamente 1 mg a 50 mg diarios, o de aproximadamente 50 a 250 mg diarios, o aproximadamente 250 mg a 1 g al día. Los comprimidos orales pueden incluir los ingredientes activos mezclados con excipientes farmacéuticamente aceptables compatibles, tales como diluyentes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes. Las cargas inertes adecuadas incluyen carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio, lactosa,

almidón, azúcar, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol y similares. Los ejemplos de excipientes orales líquidos incluyen etanol, glicerol, agua y similares. El almidón, la polivinilpirrolidona (PVP), el glicolato sódico de almidón, la celulosa microcristalina y el ácido algínico son ejemplos de agentes desintegrantes. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina. El agente lubricante, si está presente, puede ser estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, los comprimidos se pueden recubrir con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal, o se pueden recubrir con un recubrimiento entérico.

[0269] Las cápsulas para administración oral incluyen cápsulas de gelatina dura y blanda. Para preparar cápsulas de gelatina dura, los ingredientes activos se pueden mezclar con un diluyente sólido, semisólido o líquido. Las cápsulas de gelatina blanda se pueden preparar mezclando el ingrediente activo con agua, un aceite, como aceite de maní o de oliva, parafina líquida, una mezcla de mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena corta, polietilenglicol 400 o propilenglicol.

[0270] Los líquidos para administración oral pueden estar en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones o jarabes, o pueden liofilizarse o presentarse como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales composiciones líquidas pueden contener opcionalmente: excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, sorbitol, metilcelulosa, alginato de sodio, gelatina, hidroxiethylcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y similares); vehículos no acuosos, por ejemplo, aceite (por ejemplo, aceite de almendras o aceite de coco fraccionado), propilenglicol, alcohol etílico o agua; conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico); agentes humectantes tales como lecitina; y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes.

[0271] Para uso parenteral, incluidas las vías intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal o subcutánea, los agentes de la divulgación pueden proporcionarse en soluciones o suspensiones acuosas estériles, tamponadas a un pH e isotonicidad apropiados o en un aceite aceptable por vía parenteral. Los vehículos acuosos adecuados incluyen solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico. Estas formas pueden presentarse en forma de dosis unitaria, como ampollas o dispositivos de inyección desechables, en formas de dosis múltiples, como viales de los que se puede extraer la dosis adecuada, o en forma sólida o preconcentrado que se puede utilizar para preparar una formulación inyectable. Las dosis de infusión ilustrativas oscilan entre aproximadamente 1 y 1000 $\mu\text{g/kg/minuto}$ de agente mezclado con un vehículo farmacéutico durante un período que oscila entre varios minutos y varios días.

[0272] Para la administración nasal, inhalada u oral, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar usando, por ejemplo, una formulación en aerosol que también contiene un vehículo adecuado. Las composiciones inventivas pueden formularse para administración rectal como un supositorio.

[0273] Para aplicaciones tópicas, los compuestos de la presente descripción se formulan preferiblemente como cremas o ungüentos o un vehículo similar adecuado para la administración tópica. Para la administración tópica, los compuestos de la invención se pueden mezclar con un vehículo farmacéutico a una concentración de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 % de fármaco por vehículo. Otro modo de administrar los agentes de la divulgación puede utilizar una formulación de parche para efectuar la administración transdérmica.

[0274] Como se usa en este documento, los términos "tratar" o "tratamiento" abarcan tanto el tratamiento "preventivo" como el "curativo". El tratamiento "preventivo" pretende indicar un aplazamiento del desarrollo de una enfermedad, un síntoma de una enfermedad o una afección médica, la supresión de los síntomas que pueden aparecer o la reducción del riesgo de desarrollo o recurrencia de una enfermedad o síntoma. El tratamiento "curativo" incluye reducir la gravedad o suprimir el empeoramiento de una enfermedad, síntoma o condición existente. Por lo tanto, el tratamiento incluye mejorar o prevenir el empeoramiento de los síntomas de la enfermedad existente, prevenir la aparición de síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas sistémicas subyacentes de los síntomas, inhibir el trastorno o la enfermedad, por ejemplo, detener el desarrollo del trastorno o enfermedad, aliviar el trastorno o enfermedad, provocar la regresión del trastorno o enfermedad, aliviar un estado causado por la enfermedad o trastorno, o detener los síntomas de la enfermedad o trastorno.

[0275] El término "sujeto" se refiere a un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, como un ser humano.

[0276] Ejemplos de enfermedades incluyen cáncer, dolor, enfermedades neurológicas, enfermedades autoinmunes e inflamación. Como se usa en el presente documento, el término "cáncer" incluye, entre otros, ALCL, NSCLC, neuroblastoma, tumor miofibroblástico inflamatorio, carcinoma de células renales en adultos, carcinoma de células renales en niños, cáncer de mama, cáncer de mamaER⁺, adenocarcinoma de colon, glioblastoma, glioblastoma multiforme, cáncer de tiroides anaplásico, colangiocarcinoma, cáncer de ovario, adenocarcinoma gástrico, cáncer colorrectal, tumor miofibroblástico inflamatorio, angiosarcoma, hemangioendotelioma epitelioides, colangiocarcinoma intrahepático, cáncer papilar de tiroides, neoplasias spitzoides, sarcoma, astrocitoma, glioma cerebral de bajo grado, carcinoma secretor de mama, carcinoma mamario análogo, síndromes mielodisplásicos

(SMD), leucemia mielomonocítica crónica (LMC), leucemia mieloide aguda (LMA)), nefroma mesoblástico congénito, fibrosarcomas congénitos, leucemia linfoblástica aguda tipo Ph, carcinoma de tiroides, melanoma cutáneo de la piel, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, glioma pediátrico, cáncer de próstata, carcinoma escamoso de pulmón, cistoadenocarcinoma seroso de ovario, melanoma cutáneo de la piel, cáncer de próstata resistente a la castración, linfoma de Hodgkin y cáncer de endometrio seroso y de células claras. En algunas realizaciones, el cáncer incluye cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de próstata, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renales, cánceres gástricos y esófago-gástricos, glioblastoma, cánceres de cabeza y cuello, tumores miofibroblásticos inflamatorios y linfoma anaplásico de células grandes.

[0277] En un aspecto, los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la divulgación apuntan específicamente a FLT3. Por lo tanto, estos compuestos y composiciones farmacéuticas pueden usarse para prevenir, revertir, retardar o inhibir enfermedades, tales como cánceres provocados por la actividad de FLT3. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden dirigirse a FLT3 en una mutación conductora oncogénica, como *FLT3-ITD*. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden dirigirse a FLT3 (por ejemplo, en *FLT3-ITD*) que tiene una o más mutaciones de resistencia, como mutaciones de resistencia en los residuos del bucle de activación (por ejemplo, D835, I836, D839 e Y842) , o en el residuo de guardián F691 de FLT3. En algunas realizaciones, se describen métodos para tratar un cáncer diana, como AML.

[0278] En un aspecto, los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la divulgación se refieren específicamente a las quinasas PIM. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden dirigirse a la actividad de la quinasa PIM para superar los mecanismos de resistencia de la quimioterapia, la radioterapia, las terapias antiangiogénicas y las terapias dirigidas. En algunas realizaciones, se describen métodos para tratar un cáncer diana, como AML.

[0279] En un aspecto, los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la divulgación se refieren específicamente a las quinasas CLK. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden dirigirse a la actividad de la quinasa CLK para tratar enfermedades, tales como cánceres, a través de la modulación del corte y empalme del ARNm previo a través de la inhibición de la actividad de la quinasa CLK. En algunas realizaciones, se describen métodos para tratar un cáncer diana, como síndromes mielodisplásicos (MDS), leucemia mielomonocítica crónica, AML, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer de páncreas.

[0280] En algunas realizaciones, los compuestos que se describen en el presente documento pueden ser útiles en relación con el tratamiento de enfermedades, como el cáncer, como la AML, mediante la inhibición de uno o más de FLT3 aberrante, incluidas mutaciones conductoras oncogénicas como FLT3-ITD y mutaciones de resistencia a FLT3, como mutaciones de resistencia en los residuos del bucle de activación (por ejemplo, D835, I836, D839 e Y842), o en el residuo guardián F691 de FLT3, quinasas PIM aberrantes y/o quinasas CLK aberrantes.

[0281] En los métodos inhibidores de la divulgación, una "cantidad eficaz" significa una cantidad suficiente para inhibir la proteína diana. La medición de dicha modulación objetivo puede realizarse mediante métodos analíticos rutinarios como los que se describen a continuación. Dicha modulación es útil en una variedad de entornos, incluidos los ensayos *in vitro*. En dichos métodos, la célula es preferiblemente una célula cancerosa con señalización anormal debido a una mutación de FLT3, PIM y/o CLK como se describe en este documento.

[0282] En los métodos de tratamiento de acuerdo con la divulgación, una "cantidad efectiva" significa una cantidad o dosis suficiente para generar generalmente el beneficio terapéutico deseado en sujetos que necesitan dicho tratamiento, como los descritos en este documento que tienen una enfermedad, como cáncer, como AML, incluidos los asociados con FLT3 aberrante, incluidas las mutaciones impulsoras oncogénicas como FLT3-ITD y las mutaciones de resistencia a FLT3, tales como mutaciones de resistencia en los residuos del bucle de activación (por ej., D835, I836, D839 y Y842), o en el residuo guardián F691 de FLT3, cinasas PIM aberrantes y/o cinasas CLK aberrantes. Las cantidades o dosis efectivas de los compuestos de la divulgación pueden determinarse mediante métodos de rutina, tales como modelado, escalada de dosis o ensayos clínicos, teniendo en cuenta factores de rutina, por ejemplo, el modo o vía de administración o entrega del fármaco, la farmacocinética del agente, la gravedad y el curso de la infección, el estado de salud, la condición y el peso del sujeto, y el juicio del médico tratante. Una dosis ejemplar está en el rango de aproximadamente 0,1 mg a 1 g diarios, o de aproximadamente 1 mg a 50 mg diarios, o de aproximadamente 50 a 250 mg diarios, o aproximadamente 250 mg a 1 g al día. La dosis total se puede administrar en unidades de dosis únicas o divididas (por ej., BID, TID, QID).

[0283] Una vez que se ha producido una mejoría de la enfermedad del paciente, se puede ajustar la dosis para un tratamiento preventivo o de mantenimiento. Por ejemplo, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se mantenga el efecto terapéutico o profiláctico deseado. Por supuesto, si los síntomas se han aliviado a un nivel apropiado, el tratamiento puede suspenderse. Sin embargo, los pacientes pueden requerir un tratamiento intermitente a largo

plazo ante cualquier recurrencia de los síntomas. Los pacientes también pueden requerir un tratamiento crónico a largo plazo.

COMBINACIONES DE MEDICAMENTOS

[0284] Los compuestos inventivos descritos en el presente documento pueden usarse en composiciones o métodos farmacéuticos en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales en el tratamiento de las enfermedades y trastornos descritos en el presente documento. Otros ingredientes activos adicionales incluyen otras terapias o agentes que mitigan los efectos adversos de las terapias para los objetivos de la enfermedad previstos. Tales combinaciones pueden servir para aumentar la eficacia, mejorar otros síntomas de la enfermedad, disminuir uno o más efectos secundarios o disminuir la dosis requerida de un compuesto inventivo. Los ingredientes activos adicionales pueden administrarse en una composición farmacéutica separada de un compuesto de la presente divulgación o pueden incluirse con un compuesto de la presente divulgación en una sola composición farmacéutica. Los ingredientes activos adicionales pueden administrarse simultáneamente, antes o después de la administración de un compuesto de la presente descripción.

[0285] Los agentes de combinación incluyen ingredientes activos adicionales que se conocen o se descubre que son efectivos en el tratamiento de las enfermedades y trastornos descritos en el presente documento, incluidos los activos contra otro objetivo asociado con la enfermedad. Por ejemplo, las composiciones y formulaciones de la divulgación, así como los métodos de tratamiento, pueden comprender además otros fármacos o productos farmacéuticos, por ejemplo, otros agentes activos útiles para tratar o paliar las enfermedades diana o los síntomas o afecciones relacionados. Para indicaciones de cáncer, tales agentes adicionales incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de cinasa, como inhibidores de ALK (por ej., , crizotinib), inhibidores de Raf (por ej., vemurafenib), inhibidores de VEGFR (por ej., sunitinib), agentes de quimioterapia estándar como agentes alquilantes , antimetabolitos, antibióticos antitumorales, inhibidores de la topoisomerasa, fármacos de platino, inhibidores mitóticos, anticuerpos, terapias hormonales o corticosteroides.

MÉTODOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

[0286] Los siguientes ejemplos tienen por fin ilustrar pero no para limitar la divulgación. Un experto en la técnica reconocerá que las siguientes reacciones y esquemas sintéticos pueden modificarse eligiendo materiales de partida y reactivos adecuados para acceder a otros compuestos de Fórmula (I)-(VI).

[0287] Abreviaturas: Los ejemplos descritos en este documento utilizan materiales, incluidos, entre otros, los descritos por las siguientes abreviaturas conocidas por los expertos en la técnica:

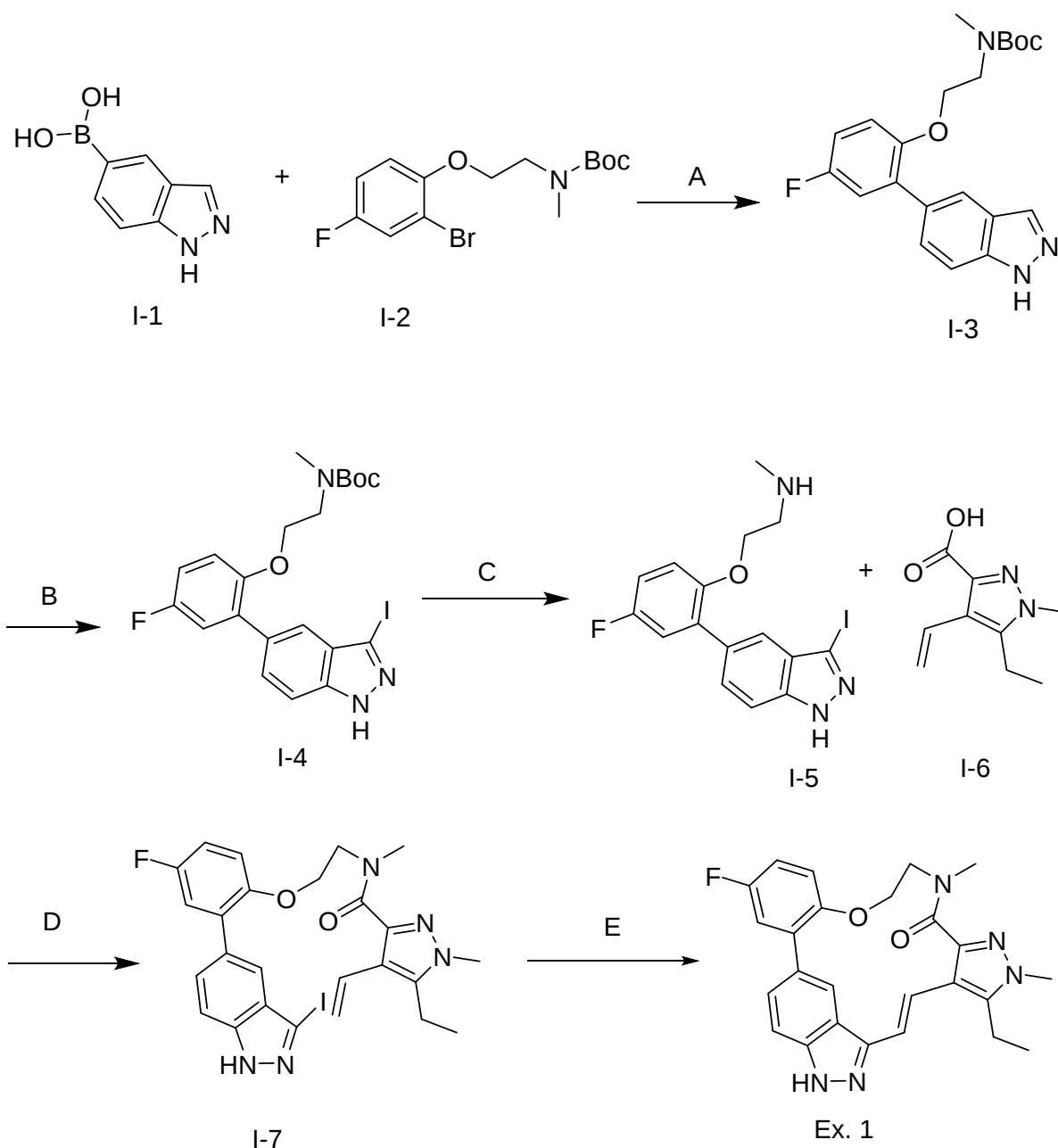
g	gramos
eq.	equivalentes
mmol	milimoles
mL	millilitros
EtOAc	acetato de etilo
MHz	megahertz
(ppm)	partes por millón
δ	cambio químico
s	singlete
d	doblete
t	triplete
q	cuarteto
quin	quinteto
Br	ancho
m	multiplete
Hz	hertz
THF	tetrahidrofurano
°C	grados Celsius
PE	Éter de petróleo
EA	acetato de etilo
R _f	factor de retardo
N	normal
<i>J</i>	constante de acoplamiento
DMSO- <i>d</i> ₆	Sulfóxido de dimetilo deuterado
n-BuOH	n-butanol
DIEA	n,n-diisopropiletilamina
TMSCl	cloruro de trimetilsililo
min	minutos

hr	horas
Me	metilo
Et	etilo
i-Pr	isopropilo
TLC	Cromatografía de capa fina
M	molar
Comp. #	Número de compuesto
MS	espectro de masas
<i>m/z</i>	relación masa-carga
Ms	metanosulfonilo
FDPP	difenilfosfinato de pentafluorofenilo
Boc	Terc-butiloxycarbonilo
TFA	ácido trifluoroacético
Tos	toluenosulfonilo
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
mM	Micromolar
ATP	trifosfato de adenosina
IC ₅₀	concentración inhibitoria media máxima
U/mL	unidades de actividad por mililitro
KHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de potasio
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
MeTHF	2-metiltetrahidrofurano
MOM	metoximetilo
DCM	diclorometano
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DPPA	difenil fosforil azida
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
SEM	[2-(trimetilsilil)etoxi]metilacetal
Hex	Hexanos

Pd(dppf)Cl ₂	[1,1' -bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
MeCN (ACN)	Acetonitrilo
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)
Base de Hunig	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
TBAF	Fluoruro de terc-butilamonio
PPh ₃	trifenilfosfina
TA	Temperatura ambiente
p-TSA	Ácido para-tolilsulfónico
t-BuOH	<i>Ter</i> -Butanol
Pd(amfos)Cl ₂	Diclorobis[di-terc-butyl(4-dimetilaminofenil)fosfina]paladio(II)
mCPBA	Ácido meta-cloroperoxi benzoico
AcOH	Ácido Acético
DMAc	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
BPD	4,4, 5,5-tetrametil -2(4,4,5,5- tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) -1,3, 2-dioxaborolan
MTBE	Meti terc-butyl eter
NBS	N-bromosuccinimida
NIS	N-yodosuccinimida
T ₃ P	Anhídrido propilfosfónico
HATU	hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazol[4,5-b]piridinio
B ₂ pin ₂	Bis(pinacolato)diboro

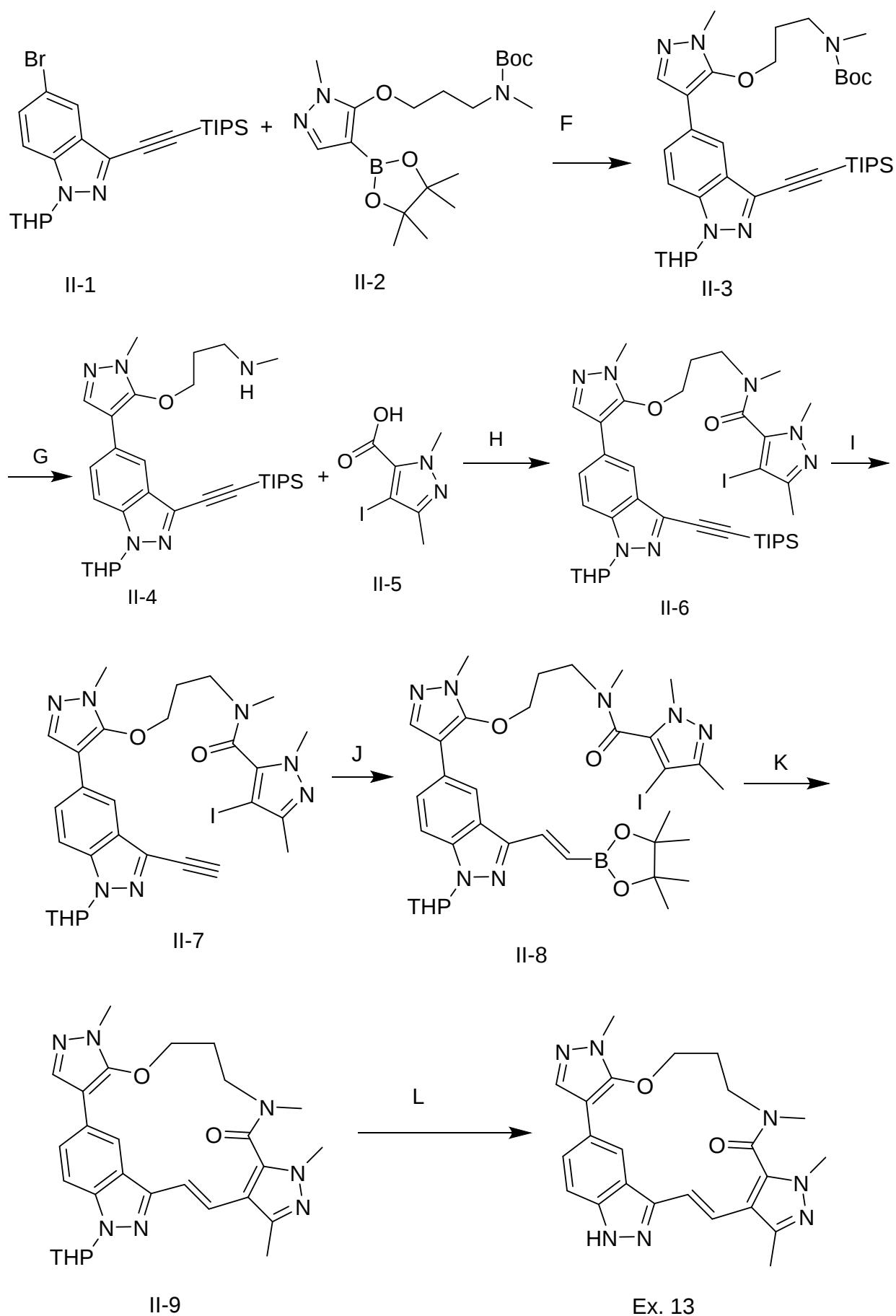
[0288] Los objetivos propuestos se pueden preparar a través de la química convencional o siguiendo los esquemas generales que se muestran a continuación, que utilizan un ejemplo seleccionado para la ilustración:

[0289] Esquema General I



[0290] El Esquema general I utiliza el Ejemplo 1 como ilustración. Los compuestos I-1 e I-2 se preparan mediante química convencional a partir de materiales disponibles comercialmente. En la condición A de acoplamiento catalizado por paladio, los compuestos I-1 e I-2 se convierten en un producto, I-3, que luego reacciona con yodo en la condición B para generar I-4, de-Boc en la condición C para generar I-5, y acoplamiento de amida con una variedad de ácido carboxílico I-6 en la condición D para generar I-7. En condiciones de acoplamiento de Heck catalizado por paladio, E I-7 se macrocicla hasta el producto final, por ejemplo, 1.

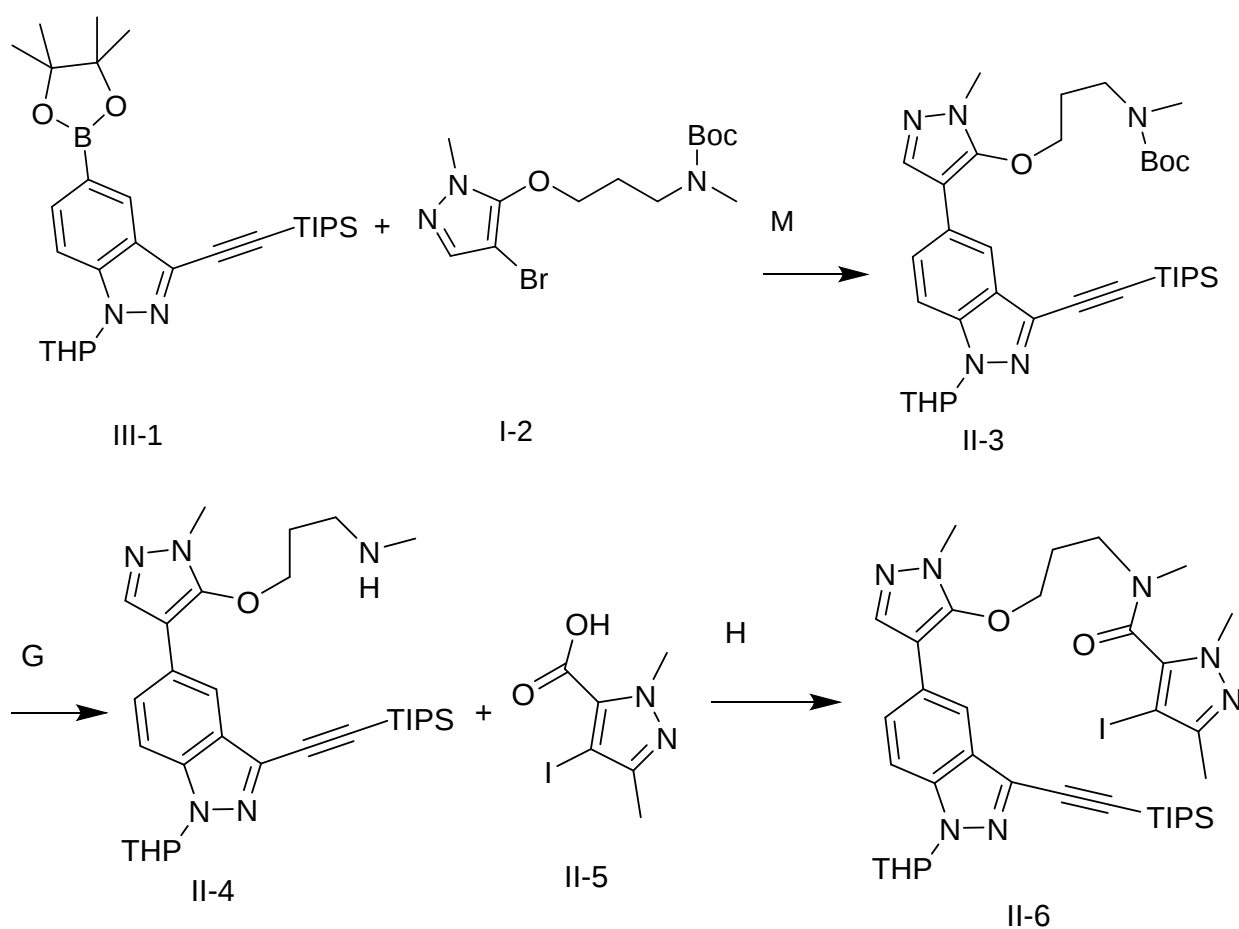
[0291] Esquema General II

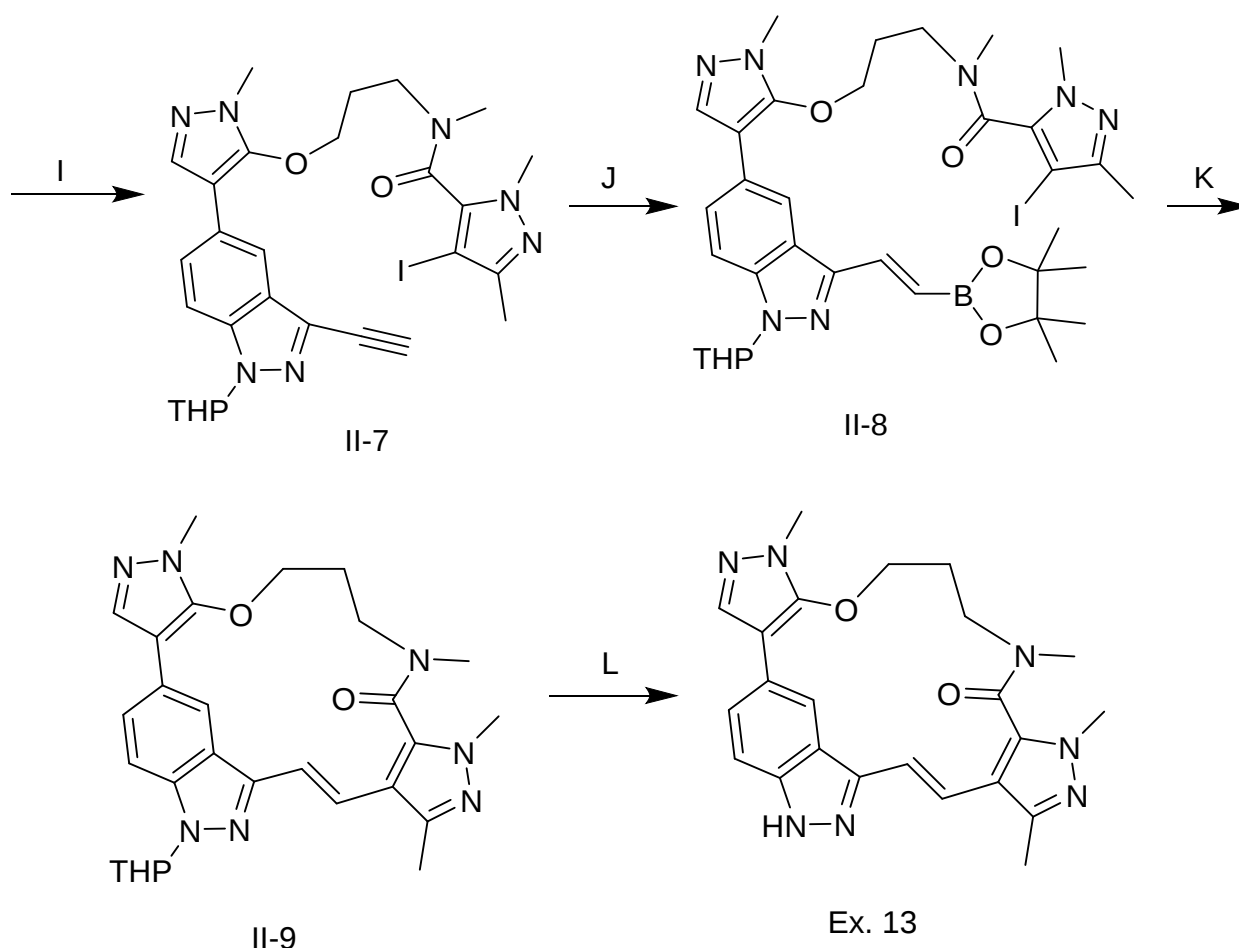


[0292] El esquema general II utiliza el ejemplo 13 como ilustración. Los compuestos II-1 y

II-2 se preparan mediante química convencional a partir de materiales disponibles en el mercado. En la condición F de acoplamiento catalizado por paladio, los compuestos II-1 y II-2 se convierten en un producto, II-3, que luego se des-Boc en la condición G para generar II-4 y seguido por acoplamiento de amida con una variedad de ácido carboxílico, por ej. II-5 en la condición H para generar II-6. II-6 se desprotege en la condición I para proporcionar II-7, que se convierte en un éster borónico II-8 en la condición J. En la condición de acoplamiento Suzuki catalizado con paladio, II-8 se macrocicla para generar II-9. Después de la desprotección en la condición L, II-9 se convierte en el producto final, por ejemplo, **13**.

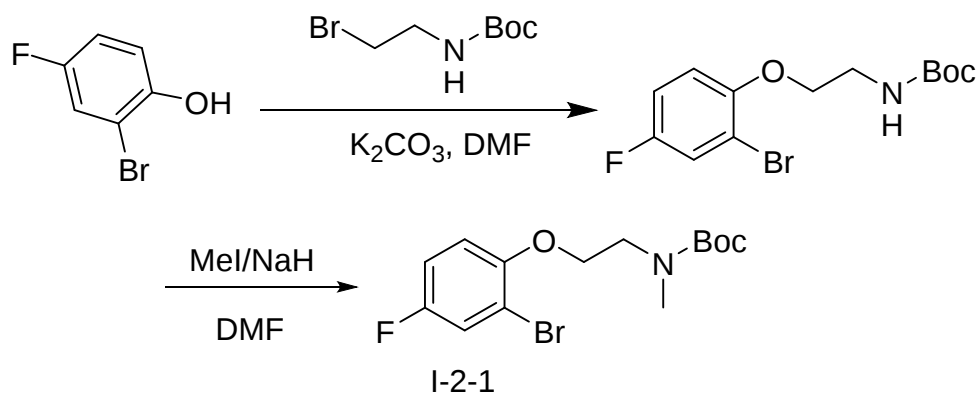
[0293] Esquema General III





[0294] El esquema general III utiliza el ejemplo 13 como ilustración. El éster borónico III-1 y el material bromo de partida III-3 se intercambian en comparación con el Compuesto II-1 y II-2. En la condición M de acoplamiento catalizado por paladio, los compuestos III-1 y III-2 se convierten en el mismo producto que en el Esquema General II, II-3, que luego se des-Boc en la condición G para generar II-4 y seguido por el acoplamiento de la amida con una variedad de ácido carboxílico, por ej. II-5 en la condición H para generar II-6. II-6 se desprotege en la condición I para proporcionar II-7, que se convierte en un éster borónico II-8 en la condición J. En la condición de acoplamiento Suzuki catalizado con paladio, II-8 se macrocicla para generar II-9. Después de la desprotección en la condición L, II-9 se convierte en el producto final, por ejemplo, **13**.

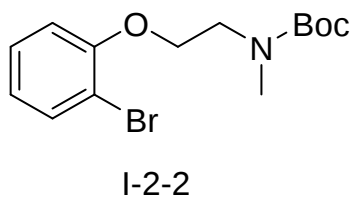
[0295] Preparación de N-[2-(2-bromo-4-fluoro-fenoxi)etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (I-2-1)



[0296] Etapa 1. A una solución de 2-bromo-4-fluoro-fenol (5,00 g, 26,2 mmol, 1eq) en DMF (120 ml) se le añadió K₂CO₃ (10,8 g, 78,5 mmol, 3 eq) y terc-butil N-(2 -bromoetilo) carbamato (7,04 g, 31,4 mmol, 1,2 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. La LCMS mostró que el material de partida se había consumido por completo y la MS deseada en el pico principal. La mezcla se diluyó con agua (300 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*4). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar N-[2-(2-bromo-4-fluoro-fenoxi)etil]carbamato de terc-butilo (9,45 g, crudo). como aceite de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.30 (dd, J = 8.0, 3.2 Hz, 1 H), 6.94 - 7.02 (m, 1 H), 6.82 - 6.89 (m, 1 H), 5.07 (s, 1H), 4.05 (t, J = 4.8 Hz, 2 H), 3.57 (q, J=10.4, 5.2 Hz, 2 H), 1.46 (s, 11 H).

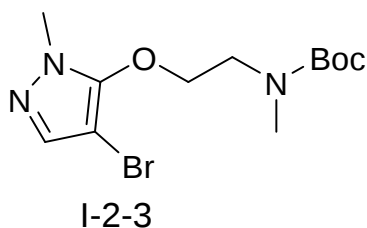
[0297] Etapa 2. A una solución de N-[2-(2-bromo-4-fluoro-fenoxi)etil]carbamato de terc-butilo (7,50 g, 22,4 mmol, 1 eq) en DMF (80 ml) se le añadió NaH (1,35 g, 33,7 mmol, 60 % de pureza, 1,5 eq) a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. Luego se añadió MeI (3,82 g, 26,9 mmol, 1,2 eq) a la mezcla y se agitó a 15 °C durante 3 horas. La mezcla se neutralizó con agua (150 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*4). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar I-2-1 (7,80 g, 22,4 mmol, 99,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

[0298] Preparación de N-[2-(2-bromo-4-fluoro-fenoxi)etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (I-2-2)



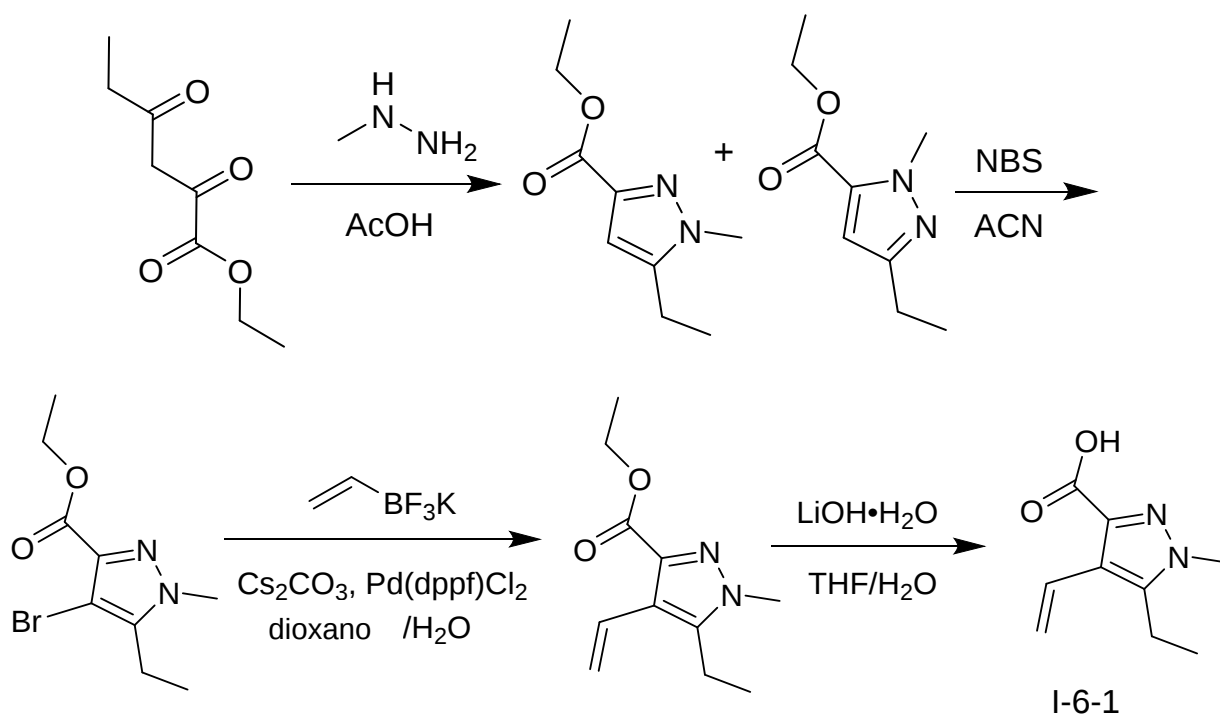
[0299] El I-2-2 se preparó siguiendo procedimientos similares a los del I-2-1 usando 2-bromo-fenol como material de partida.

[0300] Preparación de N-[2-(4-bromo-2-metil-pirazol-3-il)oxietil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (I-2-3)



[0301] Primero se preparó I-2-3 siguiendo procedimientos similares a los de I-2-1 utilizando 2-metilpirazol-3-ol como material de partida. Luego se introdujo el grupo bromo. A una solución de N-metil-N-[2-(2-metilpirazol-3-il)oxietil]carbamato de terc-butilo (2 g, 7,83 mmol, 1 eq) en ACN (20 ml) se le añadió NBS (1,44 g, 8,07 mmol, 1,03 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar I-2-3 (1,73 g, 5,18 mmol, 66,08 % de rendimiento) como un aceite rojo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.32 (s, 1H), 4.24 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.48 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.31 (d, J = 4.0 Hz, 9H).

[0302] Preparación de ácido 5-etil-1-metil-4-vinil-pirazol-3-carboxílico (I-6-1) y ácido 5-etil-2-metil-4-vinil-pirazol-3-carboxílico (I-6 -2)



[0303] Etapa 1. A una solución de 2,4-dioxohexanoato de etilo (10,0 g, 58,1 mmol, 1 eq) en AcOH (65,7 g, 1,09 mol, 18,8 eq) se añadió metilhidrazina (7,45 g, 64,7 mmol, 40 % de pureza,

1,11 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 5 horas y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash combinada (columna de gel de sílice de 120 g, EtOAc en PE del 0 % al 50 %) para proporcionar 5-etil-1-metil-pirazol-3-carboxilato de etilo (10,1 g, 55,5 mmol, 95,5 % rendimiento) como aceite amarillo. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ = 6.59 (s, 1 H), 4.39 (q, *J* = 14.4, 7.2 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 2.62 (q, *J* = 14.4, 7.2 Hz, 2 H), 1.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H).

[0304] Se obtuvo 5-etil-2-metil-pirazol-3-carboxilato de etilo (1,33 g, 7,30 mmol, 12,6% de rendimiento) como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.65 (s, 1 H), 4.34 (q, *J*=7.2 Hz, 2 H), 4.18 - 4.11 (m, 4 H), 2.65 (q, *J* = 15.2, 7.6 Hz, 2 H), 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H).

[0305] Etapa 2. A una solución de etilo 5- fluoro-1-metil-pirazol-3-carboxilato (10,0 g, 54,9 mmol, 1 eq) en MeCN (200 mL) se agregó NBS (10,7 g, 60,4 mmol, 1.1 eq). La mezcla se agitó a 15 °C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar 4-bromo-5-etil-1-metil-pirazol-3-carboxilato de etilo bruto (13,4 g, 51,4 mmol, 93,8 % de rendimiento) como aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.41 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 2.78 - 2.64 (m, 2 H), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H).

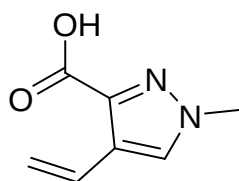
[0306] Etapa 3. A una solución de 4-bromo-5-etil-1-metil-pirazol-3-carboxilato de etilo (13,4 g, 51,5 mmol, 1 eq), hidruro de potasio; trifluoro (vinil) boro (13,8 g, 103 mmol, 2 eq), Cs₂CO₃ (50,3 g, 154 mmol, 3 eq), Pd(dppf)Cl₂ (3,77 g, 5,15 mmol, 0,1 eq) en dioxano (200 mL) y Se agitó H₂O (40 ml) a 80 °C en N₂ durante 3 horas. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se separó y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash combinada (columna de gel de sílice de 120 g, EtOAc en PE del 0 % al 60 %) para proporcionar 5-etil-1-metil-4-vinil-pirazol-3-carboxilato de etilo (7,62 g, 36,6 mmol, 71,1% de rendimiento) como aceite marrón. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.05 (dd, *J* = 14.0, 11.6 Hz, 1 H), 5.47 - 5.26 (m, 2 H), 4.42 (*J* = 7.2 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 2.83 - 2.69 (m, 2 H), 1.46 - 1.37 (m, 3 H), 1.27 - 1.17 (m, 3 H)

[0307] Etapa 4. A una solución de 5-etil-1-metil-4-vinil-pirazol-3-carboxilato de etilo (1,00 g, 4,80 mmol, 1 eq) en THF (5 mL), MeOH (5 mL), H₂O (3 mL) se añadió LiOH.H₂O (604 mg, 14,4 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó a 15 °C durante 5 horas. LCMS mostró la MS deseada en el pico principal. Se añadió HCl 2 N a la mezcla hasta un pH de ~5. La solución resultante se extrajo con EtOAc (10 ml x 4). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el crudo. El residuo se purificó por Prep-HPLC (columna: Phenomenex Luna C18 150*25 mm* 10um; fase móvil: [agua (0,225% FA)-

ACN]; B%: 40%-79%, 11 min). Se obtuvo ácido 5-etil-1-metil-4-vinil-pirazol-3-carboxílico (746 mg, 4,14 mmol, 86,2% de rendimiento) como un sólido pardo. ^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ = 7.03 (dd, J = 18.0, 11.6 Hz, 1 H), 5.44 (dd, J = 18.0, 1.6 Hz, 1 H), 5.27 (dd, J = 11.8, 1.6 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 2.84 (q, J = 7.6 Hz, 2 H) 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3 H).

[0308] I-6-2 se preparó como un sólido blanco utilizando 5-etil-2-metil-pirazol-3-carboxilato de etilo en la etapa 2. ^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ = 7.07 (dd, J = 18.0, 11.6 Hz, 1 H), 5.44 (dd, J = 18.0, 1.6 Hz, 1 H), 5.30 (dd, J = 11.6, 1.6 Hz, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 2.74 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3 H).

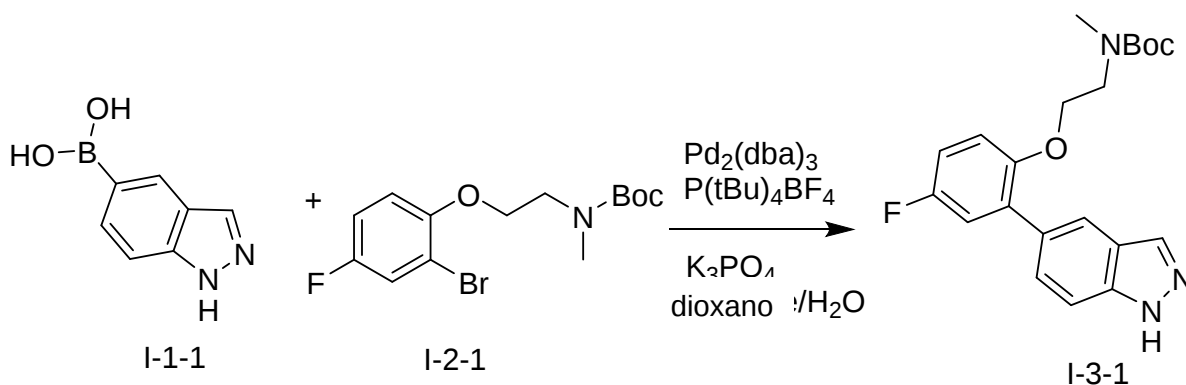
[0309] Preparación de ácido 1-metil-4-vinil-pirazol-3-carboxílico (I-6-3)

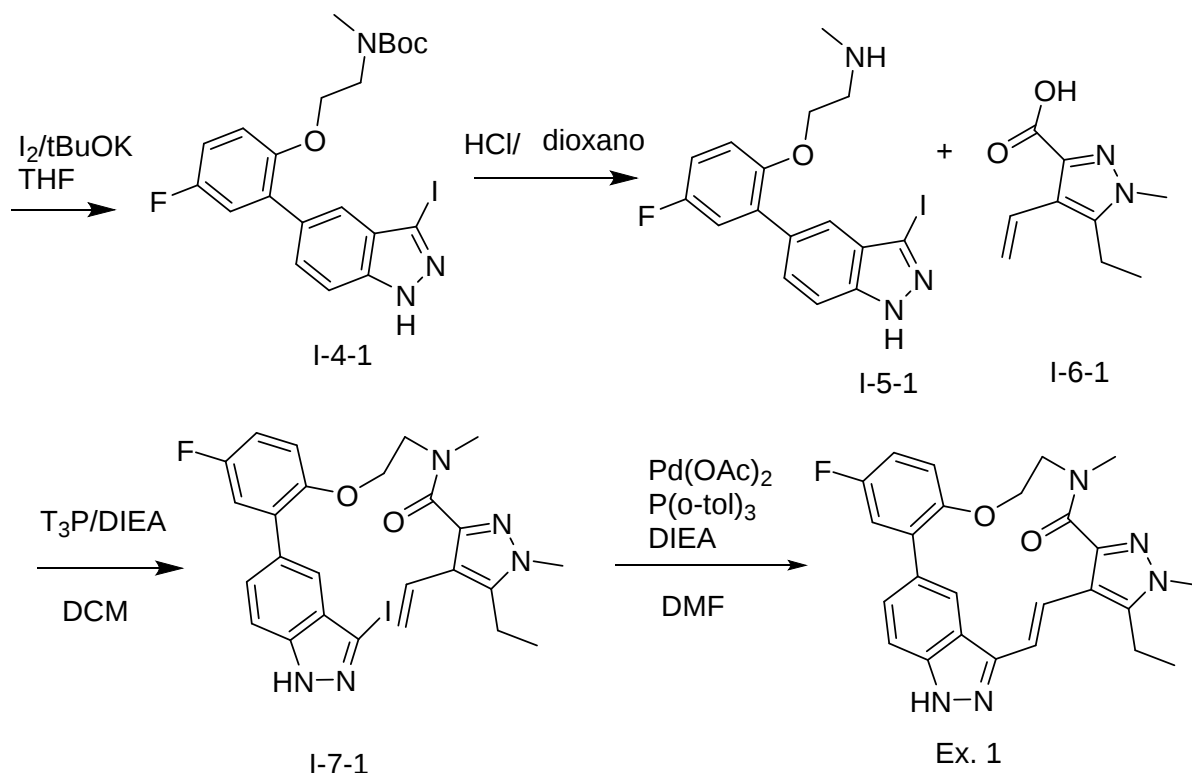


I-6-3

[0310] El I-6-3 se preparó como un sólido amarillo siguiendo métodos similares a los de la Etapa 3 y la Etapa 4 en la preparación del I-6-1 usando 4-bromo-1-metil-pirazol-3-carboxilato de metilo como material de partida. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.79 - 12.48 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 11.2, 18.0 Hz, 1H), 5.54 (dd, J = 1.6, 18.0 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 1.6, 11.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H).

[0311] Método General A: Preparación de (18E)-17-etil-7-fluoro-13,16-dimetil-2,12,13,16-tetrahidro-3,5-etenodipirazol[3,4-f:3',4'-j] [1,4]benzoxazaciclopentadecin-14(11H)-ona (Ej. 1)





[0312] Etapa 1. A una mezcla de I-2-1 (4,00 g, 11,5 mmol, 1eq) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (3,37 g, 13,8 mmol, 1,2 eq) en dioxano (60 mL) y H₂O (12 mL) se añadió K₃PO₄ (7,32 g, 34,5 mmol, 3 eq), triterc-butilfosfonio;tetrafluoroborato (333 mg, 1,15 mmol, 0,1eq) y Pd₂(dba)₃ (526 mg, 0,575 mmol, 0,05 eq). La mezcla resultante se agitó a 120 °C bajo N durante 16 horas. La mezcla se separó y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash Combi para proporcionar I-3-1 (2,44 g, 6,33 mmol, 55,1 % de rendimiento) como un aceite marrón. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.12 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.60 - 7.47 (m, 2 H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.04 - 6.97 (m, 1 H), 6.96 - 6.89 (m, 1 H), 5.03 (d, J = 21.2 Hz, 2 H), 3.49 (s, 2 H), 2.70 (d, J = 18 Hz, 2H), 1.41 (s, 9 H).

[0313] Etapa 2. A una solución de I-3-1 (2,44 g, 6,33 mmol, 1 eq) en THF (40 ml) se añadió t-BuOK (2,13 g, 18,9 mmol, 3 eq). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 5 minutos seguido de la adición de I₂ (2,09 g, 8,23 mmol, 1,3 eq) en THF (5 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante otras 2 horas y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante Combi flash para proporcionar I-4-1 (1,87 g, 3,66 mmol, 57,77 % de rendimiento) como un aceite marrón. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.63 (s, 2 H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.07 - 6.99 (m, 1 H), 6.97 - 6.90 (m, 1 H), 4.07 (d, J = 22.8 Hz, 2 H), 3.51 (s, 2 H), 2.72 (d, J = 15.2 Hz, 3 H), 1.42 (s, 9 H).

[0314] Etapa 3. A una solución de I-4-1 (1,00 g, 1,96 mmol, 1eq) en dioxano (8 ml) se le añadió HCl/dioxano (4 M, 8,77 ml, 17,9eq). La mezcla se agitó a 15 °C durante 3 horas. La

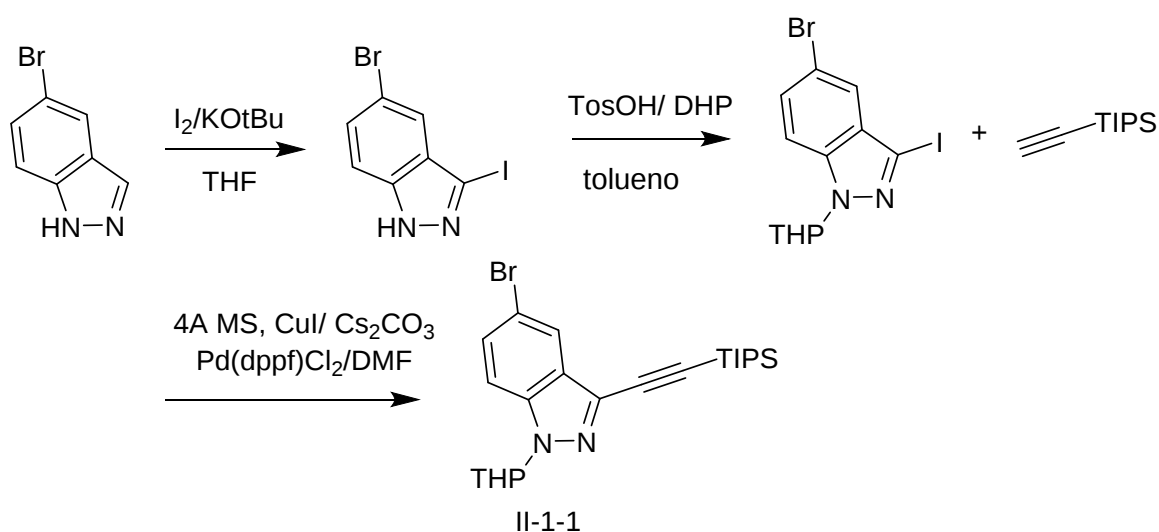
mezcla se filtró y el sólido se secó al vacío para dar I-5-1 (890 mg, crudo) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ = 7.68 - 7.57 (m, 3 H), 7.25 - 7.06 (m, 3 H), 4.24 - 4.16 (m, 2 H), 3.35 - 3.33 (m, 2 H), 2.61 (s, 3 H).

[0315] Etapa 4. A una solución de I-5-1 (417 mg, 0,932 mmol, 1,05 eq, sal HCl) e I-6-1 (160 mg, 0,888 mmol, 1 eq), DIEA (574 mg, 4,44 mmol, 5 eq) en DCM (8 ml) se añadió T3P (847 mg, 1,33 mmol, 50 % de pureza, 1,5eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 2,5 horas, luego se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc de etilo (15 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante combi flash (columna de gel de sílice de 40 g, EtOAc en PE del 0 % al 100 %) para proporcionar I-7-1 (147 mg, 0,256 mmol, 28,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: m/z 574.4 ($M+1$).

[0316] Etapa 5. A una solución de I-7-1 (147 mg, 0,256 mmol, 1eq) en DMF (28 mL) se le añadió tris-*o*-tolilfosfano (7,80 mg, 0,0256 mmol, 0,1 eq), *N*-etil-*N*-isopropilo -propan-2-amina (66,3 mg, 0,513 mmol, 2eq) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,88 mg, 0,128 mmol, 0,05 eq). La mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex Luna C18 100*30 mm* 5um; fase móvil: [agua (0,225% FA)-ACN]; B%: 38%-68%, 10min) para proporcionar el Ej. 1 (5,09 mg, 4,42% de rendimiento) como un sólido blanco.

[0317] El Ej. 2-5 se prepararon siguiendo el Método General A.

[0318] Preparación de 2-(5-bromo-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-3-il)etinil-triisopropil-silano (II-1-1)



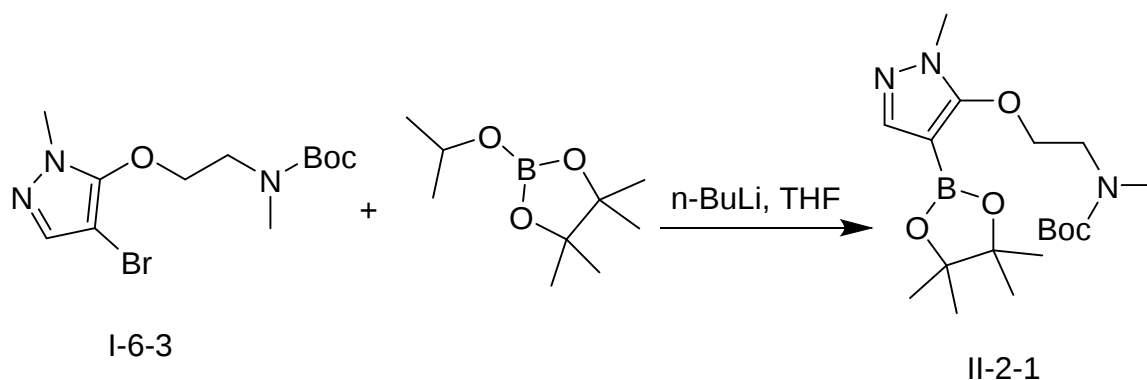
[0319] Etapa 1. Una solución de 5-bromo-1H-indazol (21,0 g, 107 mmol, 1 eq) en THF (250 ml) se enfrió en un baño de hielo y se añadió en porciones KOtBu (35,9 g, 320 mmol, 3 eq).

La suspensión resultante se agitó a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de I₂ (54,1 g, 213 mmol, 42,9 ml, 2 eq.) en THF (250 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con H₂O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (20 mL *3), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 5-bromo-3-yodo-1H-indazol (120 g, 350 mmol, 82 % de rendimiento, 94 % de pureza) como un sólido blanco. LCMS: 324,7 (M+1).

[0320] Etapa 2. A una mezcla de 5-bromo-3-yodo-1H-indazol (25,0 g, 77,4 mmol, 1 eq) y 3,4-dihidro-2H-pirano (13,0 g, 155 mmol, 2 eq) en tolueno (250 mL) se añadió ácido 4-metilbencenosulfónico (2,67 g, 15,5 mmol, 0,2 eq). La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas. Al finalizar, la reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 5-bromo-3-yodo-1-tetrahidropiran-2-il-indazol (24,0 g, 58,9 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.64 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 5.68 (dd, *J* = 3.2, 9.1 Hz, 1H), 4.04 - 3.95 (m, 1H), 3.79 - 3.66 (m, 1H), 2.58 - 2.46 (m, 1H), 2.20 - 2.03 (m, 2H), 1.87 - 1.54 (m, 3H).

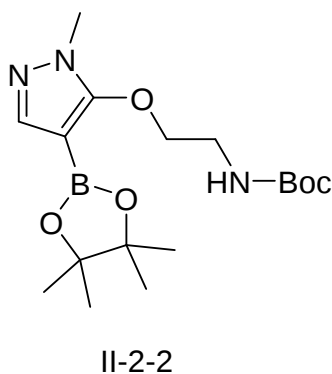
[0321] Etapa 3. A una mezcla de 5-bromo-3-yodo-1-tetrahidropiran-2-il-indazol (23,0 g, 56,5 mmol, 1 eq) y etinil(triisopropil)silano (11,3 g, 62,2 mmol, 1,1 eq) en DMF (250 mL) se añadió Cs₂CO₃ (55,2 g, 170 mmol, 3 eq), Pd(dppf)Cl₂ (2,48 g, 3,39 mmol, 0,06 eq) y CuI (646 mg, 3,39 mmol, 0,06eq) bajo N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas. Al finalizar, la reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto 2-(5-bromo-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-3-il)etinil-triisopropil-silano (II-1-1, 38,0 g, 79,9 mmol, 70% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.87 (s, 1H), 7.57 - 7.43 (m, 2H), 5.70 (dd, *J* = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 4.02 (bd, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.80 - 3.65 (m, 1H), 2.59 - 2.41 (m, 1H), 2.14 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.79 - 1.70 (m, 2H), 1.67 (s, 1H), 1.22 - 1.18 (m, 18H), 1.18 - 1.14 (m, 3H).

[0322] Preparación de terc-butil N-metil-N-[3-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-3-il] oxietilo] carbamato (II-2-1)



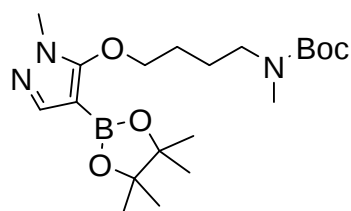
[0323] A una solución de N-[2-(4-bromo-2-metil-pirazol-3-il)oxietil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (20.0 g, 59.8 mmol, 1 eq) en THF (200 mL) se añadió *n*-BuLi (2.5 M, 23.9 mL, 1 eq) a -78 °C, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 minutos y luego se añadió gota a gota 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (22, 2 g, 119 mmol, 2 eq) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas. Al finalizar, la mezcla se neutralizó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (250 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar II-2-1 (21,2 g, 55,6 mmol, 92 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: m/z 381,9 ($M + 1$).

[0324] Preparación de N-[3-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-3-il]oxietil]carbamato de terc-butilo (II-2-2)



[0325] II-2-2 se preparó siguiendo métodos similares a los de II-2-1.

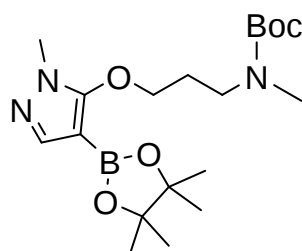
[0326] Preparación de terc-butil N-metil-N-[4-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)pirazol-3-il] oxibutil]carbamato (II-2-3)



II-2-3

[0327] II-2-3 se preparó siguiendo métodos similares a los de II-2-1.

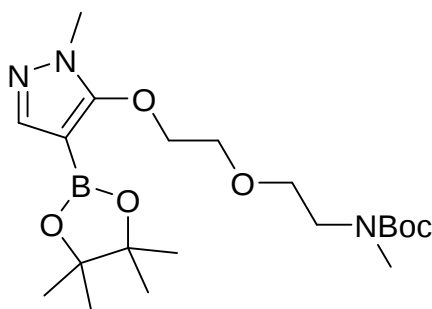
[0328] Preparación de terc-butil N-metil-N-[4-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)pirazol-3-il] oxipropil]carbamato (II-2-4)



II-2-4

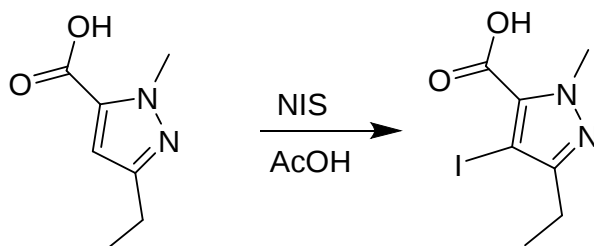
[0329] II-2-4 se preparó siguiendo métodos similares a los de II-2-1.

[0330] Preparación de terc-butil N-metil-N-[2-[2-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-3 -il]oxietoxi]etil]carbamato (II-2-5)



[0331] II-2-5 se preparó siguiendo métodos similares a los de II-2-1.

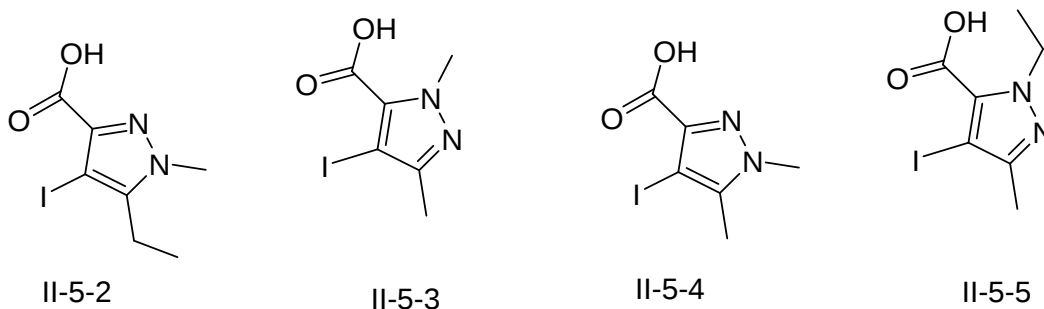
[0332] Preparación del ácido 5-etil-4-yodo-2-metil-pirazol-3-carboxílico (II-5-1)



II-5-1

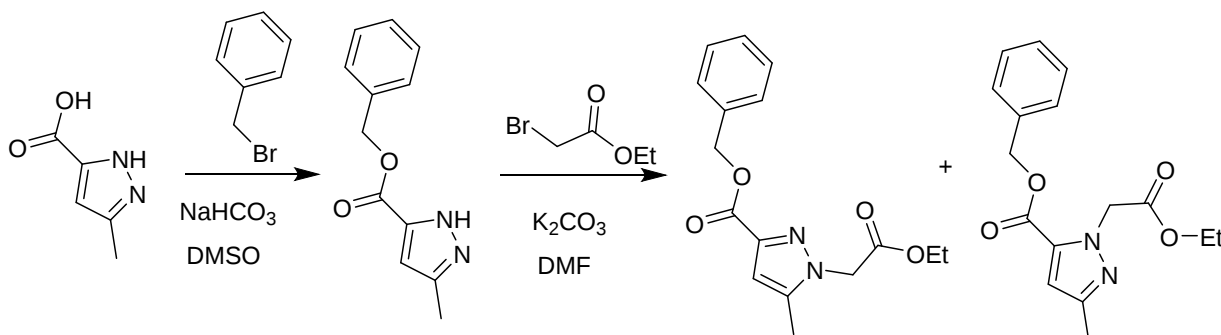
[0333] A una solución de ácido 5-etil-2-metil-pirazol-3-carboxílico (1 g, 6,49 mmol, 1 eq) en AcOH (10 ml) se le añadió NIS (1,75 g, 7,78 mmol, 1,2 eq). La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas. Se añadió NIS adicional (291,87 mg, 1,30 mmol, 0,2 eq) a la mezcla y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con la adición de Na₂CO₃ sat. ac. (20 mL) a 0 °C, y luego se diluyó con H₂O (10 mL), se añadió a la mezcla K₂CO₃ (20 mg), luego se ajustó pH=5 con HCl (2 N) y se extrajo con EtOAc (10 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se trituró con éter de petróleo: Acetato de etilo = 10:1 para proporcionar II-5-1 (705 mg, 2,41 mmol, 37 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS: m/z 280,9 (M+1).

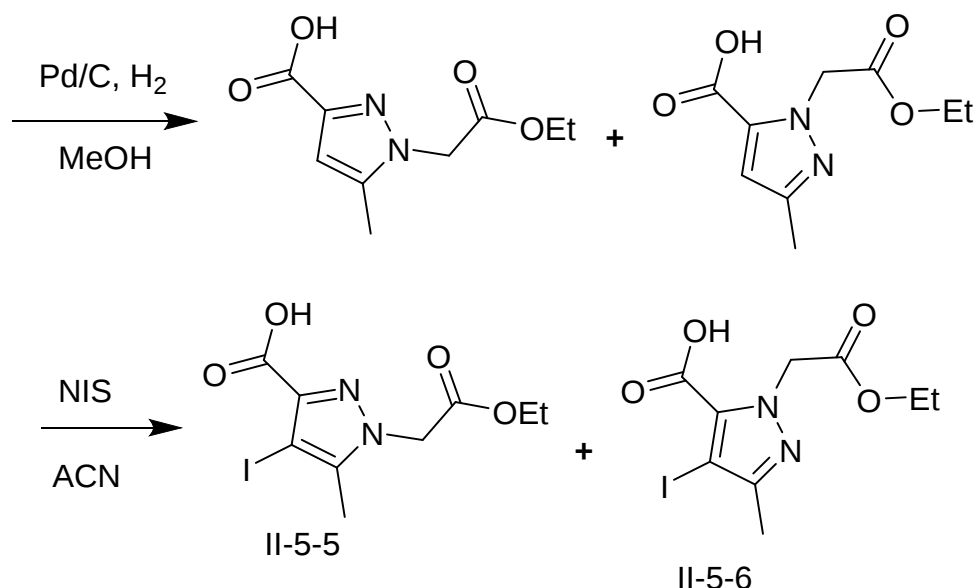
[0334] Preparación del ácido 5-etil-4-yodo-1-metil-pirazol-3-carboxílico (II-5-2), ácido 5-metil-4-yodo-2-metil-pirazol-3-carboxílico (II-5 -3), ácido 5-metil-4-yodo-1-metil-pirazol-3-carboxílico (II-5-4) y ácido 2-etil-4-yodo-5-metil-pirazol-3-carboxílico (II-5-5)



[0335] II-5-2, II-5-3, II-5-4 y II-5-5 se prepararon siguiendo métodos similares a los de II-5-1 usando el ácido pirazol-3-carboxílico correspondiente como materiales de partida.

[0336] Preparación de ácido 1-(2-etoxi-2-oxo-etil)-4-yodo-5-metil-pirazol-3-carboxílico (II-5-5) y 2-(2-etoxi-2-oxo-etilo Ácido)-4-yodo-5-metil-pirazol-3-carboxílico (II-5-5)





[0337] Etapa 1. A una solución de ácido 3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (10,0 g, 79,3 mmol, 1,0 eq) en DMSO (200 ml) se le añadió NaHCO_3 (7,99 g, 95,2 mmol, 3,70 ml, 1,2 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 h seguido de la adición de bromometilbenceno (13,6 g, 79,3 mmol, 1,0 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 4 horas, se neutralizó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (250 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de bencilo (3,20 g, 14,1 mmol, 17,7 % de rendimiento, 95 % de pureza) como un sólido blanco. LCMS: m/z ($M+1$).

[0338] Etapa 2. A una solución de 3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de bencilo (3,00 g, 13,9 mmol, 1,0 eq) en DMF (30 ml) se le añadieron K_2CO_3 (5,75 g, 41,6 mmol, 3,0 eq) y 2-bromoacetato de etilo (3,48 g, 20,8 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas, se inactivó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 2-(2-etoxi-2-oxo-etil)-5-metil-pirazol-3-carboxilato de bencilo (850 mg, 2,81 mmol, 20,3 % de rendimiento) como un aceite incoloro procedente de la primera fracción. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.38 - 7.35 (m, 4H), 7.34 - 7.33 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.22 - 4.21 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.23 - 1.19 (m, 3H).

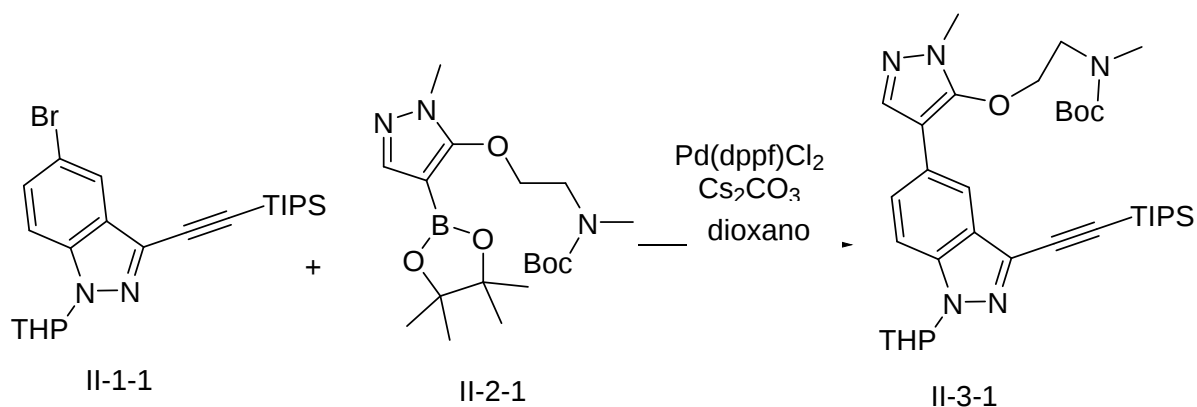
[0339] La segunda fracción proporcionó 1-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de bencilo (2,52 g, 8,34 mmol, 60,1% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.44 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.23 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

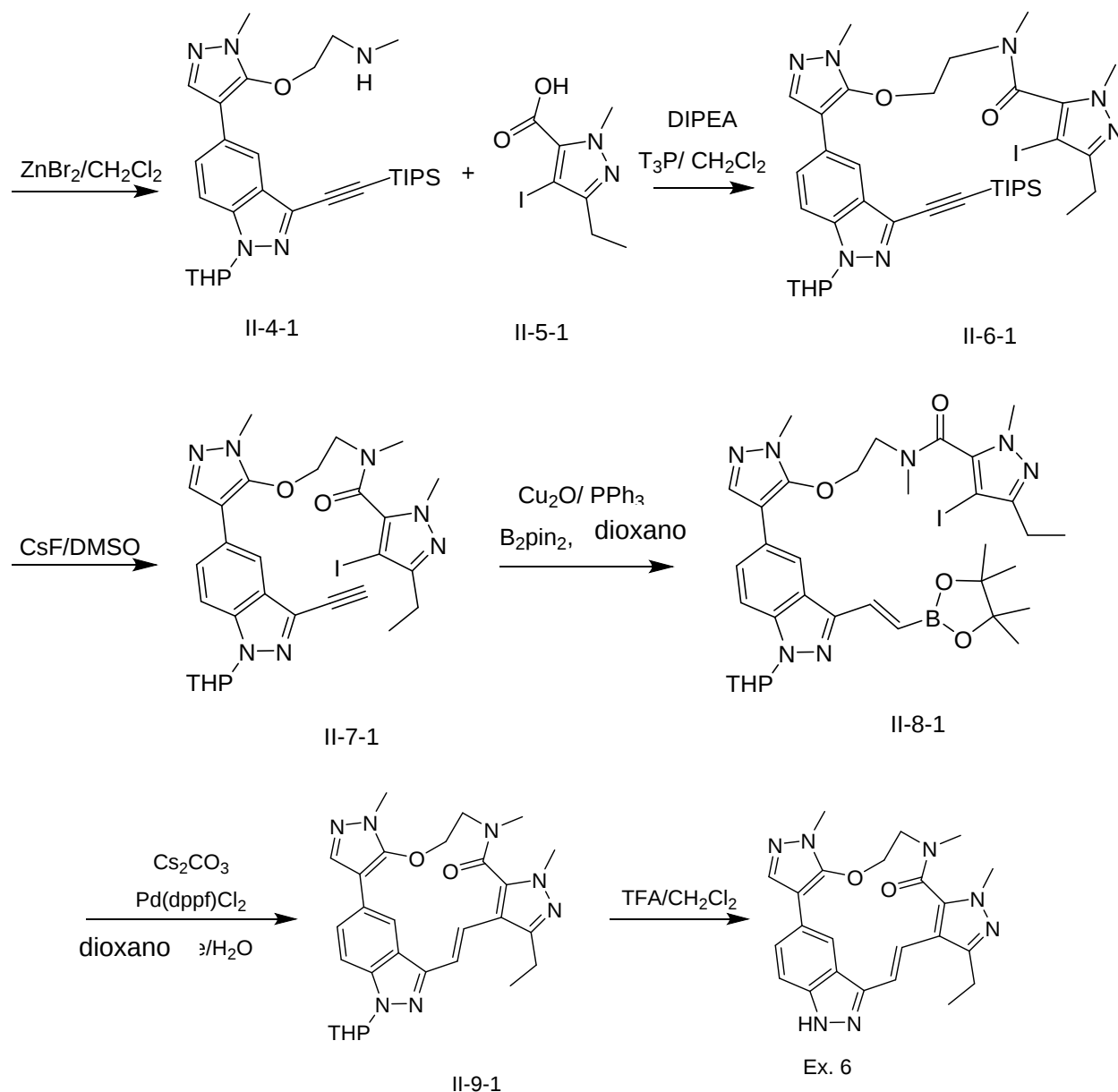
[0340] Etapa 3. A una solución de 3-carboxilato de bencilo 1-[2-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-metil-1H-pirazol (2,50 g, 8,27 mmol, 0,1 eq.) en MeOH (40 mL) se agregó Pd/C (300 mg, 0,331 mmol, 10% pureza, 1,0 eq) bajo N₂. La suspensión se desgasificó bajo vacío y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla se agitó bajo H₂ (15 psi) a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar ácido 1-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (1,9 g, crudo) como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 6.49 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0341] Etapa 4. A una solución de ácido 1-(2-etoxi-2-oxo-etil)-5-metil-pirazol-3-carboxílico (1,42 g, 6,69 mmol, 1,0 eq) en ACN (20 ml) se añadió NIS (1,66 g, 7,36 mmol, 1,1 eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar ácido 1-(2-etoxi-2-oxo-etil)-4-yodo-5-metil-pirazol-3-carboxílico (II-5-5, 1,6 g, 4,26 mmol, 63,7% de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12,79 - 9,38 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,17 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,03 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H)

[0342] II-5-6 se preparó a partir de 2-(2-etoxi-2-oxo-etil)-5-metil-pirazol-3-carboxilato de bencilo de la etapa 2 después de la etapa 3 y 4 como II-5-5.

[0343] Método general B: Preparación de (17E)-16-etil-8,12,14-trimetil-2,11,12,14-tetrahidro-8H-3,5-etenotripirazol[3,4-f:3',4'-j]- 4'',3''-n][1,4]oxazaciclopentadecina-13(10H)-ona (Ej. 6)





[0344] Etapa 1. Una mezcla de 2-(5-bromo-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-3-il)etinitriisopropil-silano (II-1-1, 5,00 g, 10,83 mmol, 1 eq), terc-butilo N -metil-N-[2-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-3-il]oxietil]carbamato (II- 2-1, 4,96 g, 13,00 mmol, 1,2 eq), Pd(dppf)Cl_2 (1,59 g, 2,17 mmol, 0,2 eq), Cs_2CO_3 (2 M, 16,25 mL, 3 eq) en dioxano (50 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces y luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 5 horas en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se diluyó con H_2O (50mL) y se extrajo con EtOAc (60 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml $\times$ 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar II-3-1 (5,00 g, 7,86 mmol, 72,6% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.82 (s, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 3H), 5.72 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.56

- 3.47 (m, 2H), 2.99 - 2.93 (m, 3H), 2.62 - 2.48 (m, 1H), 2.16 (dd, $J = 3.6, 8.4$ Hz, 1H), 1.83 - 1.59 (m, 5H), 1.47 (s, 3H), 1.41 - 1.31 (m, 6H), 1.21 - 1.18 (m, 21H).

[0345] Etapa 2. A una solución de II-3-1 (1 g, 1,57 mmol, 1 eq) en CH_2Cl_2 (10 ml) se le añadió ZnBr_2 (1,77 g, 7,86 mmol, 5 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar II-4-1 (800 mg, 1,49 mmol, 95,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 536,1 (M+1).

[0346] Etapa 3. A una solución de II-4-1 (1,5 g, 2,80 mmol, 1 eq) y ácido 5-etil-4-yodo-2-metil-pirazol-3-carboxílico (II-5-1, 705 mg, 2,52 mmol, 0,9 eq) en CH_2Cl_2 (30 mL) se añadieron DIPEA (2,89 g, 22,4 mmol, 8 eq) y T3P (3,56 g, 5,60 mmol, 50 % de pureza, 2 eq). La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se particionó entre H_2O (50 mL), y CH_2Cl_2 (30 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna para dar II-6-1 (1,15 g, 1,37 mmol, 49,0% de rendimiento, 95,1% de pureza) como una goma amarilla.

LCMS: EC5257-79-P1E (M+1: 798,4).

[0347] Etapa 4. A una solución de II-6-1 (1,15 g mmol, 1,44 mmol, 1 eq.) en DMSO (12 mL) se agregó CsF (438 mg, 2,88 mmol, 2 eq.). La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se particionó entre H_2O (10 mL), y EtOAc(10 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para dar II-7-1 (650 mg, 1,01 mmol, 70,3 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 7.87 - 7.43$ (m, 4H), 5.93 - 5.85 (m, 1H), 4.55 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.22 - 4.09 (m, 1H), 3.94 - 3.61 (m, 8H), 3.58 - 3.46 (m, 2H), 3.16 - 3.00 (m, 3H), 2.56 - 2.52 (m, 3H), 2.40 - 2.28 (m, 1H), 2.09 - 1.95 (m, 2H), 1.81 - 1.68 (m, 1H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.20 - 1.13 (m, 3H).

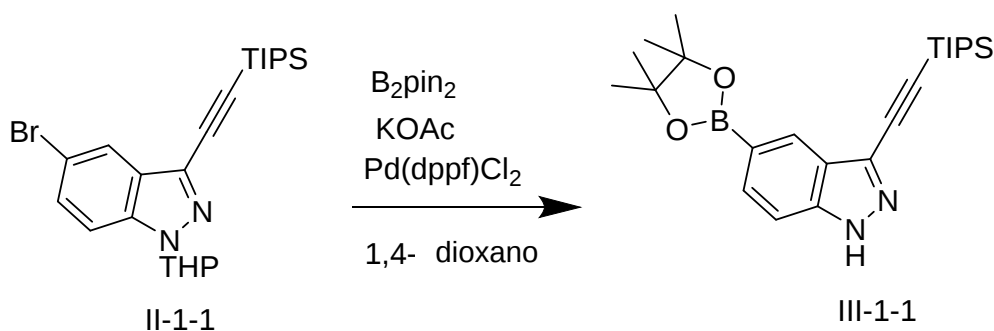
[0348] Etapa 5. Una mezcla de II-7-1 (650 mg, 1,01 mmol, 1 eq), Pin_2B_2 (257 mg, 1,01 mmol, 1 eq), PPh_3 (266 mg, 1,01 mmol, 1 eq) y Cu_2O (72,5 mg, 0,507 mmol, 0,5 eq) en dioxano (12 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces y luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se particionó entre H_2O (30 mL), y EtOAc (30 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para dar II-8-1 (750 mg, 0,974 mmol, 96,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 770,4 (M+1).

[0349] Etapa 6. Una mezcla de II-8-1 (700 mg, 0,91 mmol, 1 eq), Cs_2CO_3 (889 mg, 2,73 mmol, 3 eq) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (66,6 mg, 0,91 mmol, 0,1 eq) en dioxano (12 mL) y H_2O (1,2 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se particionó entre H_2O (10 mL), y EtOAc(10 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para dar II-9-1 (140 mg, 0,271 mmol, 29,7 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: m/z 516,3 ($\text{M}+1$).

[0350] Etapa 7. A una solución de II-9-1 (140 mg mmol, 0,271 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (2 mL) se agregó TFA (1 mL). La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con NaHCO_3 (10 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (5 mL $\times$ 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para proporcionar el Ej. 6 (56,9 mg, 0,130 mmol, 48,0% de rendimiento) como un sólido blanco.

[0351] El Ej. 6-14 se prepararon siguiendo el Método General B.

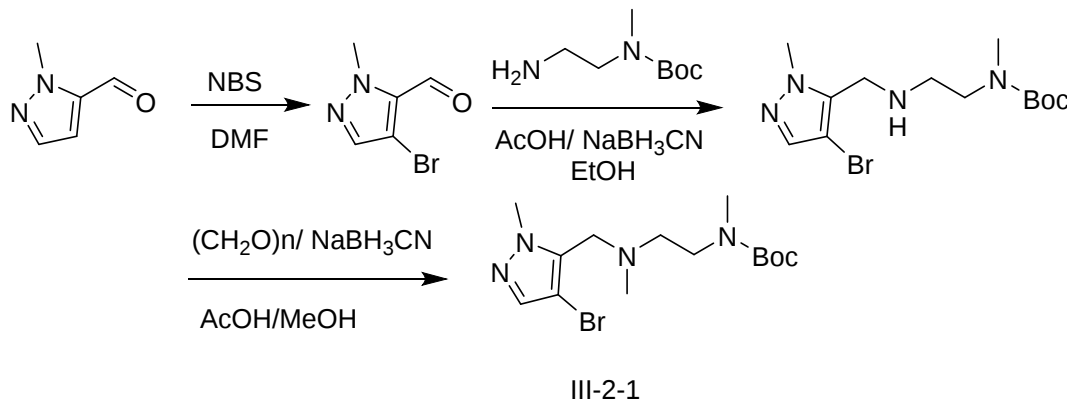
[0352] Preparación de triisopropil-[2-[1-tetrahidropiran-2-il-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indazol-3-il]etinil]silano (III-1-1)



[0353] A 2-(5-bromo-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-3-il)etinil-triisopropil-silano (2 g, 4,33 mmol) en disolvente, 1,4-dioxano (20,86 ml), se añadió 4 ,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,43 g, 5,63 mmol) y Acetato de potasio (1,28 g, 13,00 mmol). La mezcla se agitó mientras se burbujaba argón durante 5 minutos, seguido de la adición de catalizador, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (158,55 mg, 216,68 μmol). Se sella el recipiente y se calienta a 85 °C durante 18 h. El residuo se diluyó con DCM y agua (80 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa fue extraída con DCM (2 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La cromatografía en columna ultrarrápida proporcionó triisopropil-[2-[1-tetrahidropiran-2-il-5-

(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indazol-3-il]etilino]silano (1,87 g, 3,68 mmol, 84,85% de rendimiento). LCMS: $[M+H]^+$ m/z = 509,28

[0354] Preparación de N-[2-[(4-bromo-2-metil-pirazol-3-il)metil-metil-amino]etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (III-2-1)



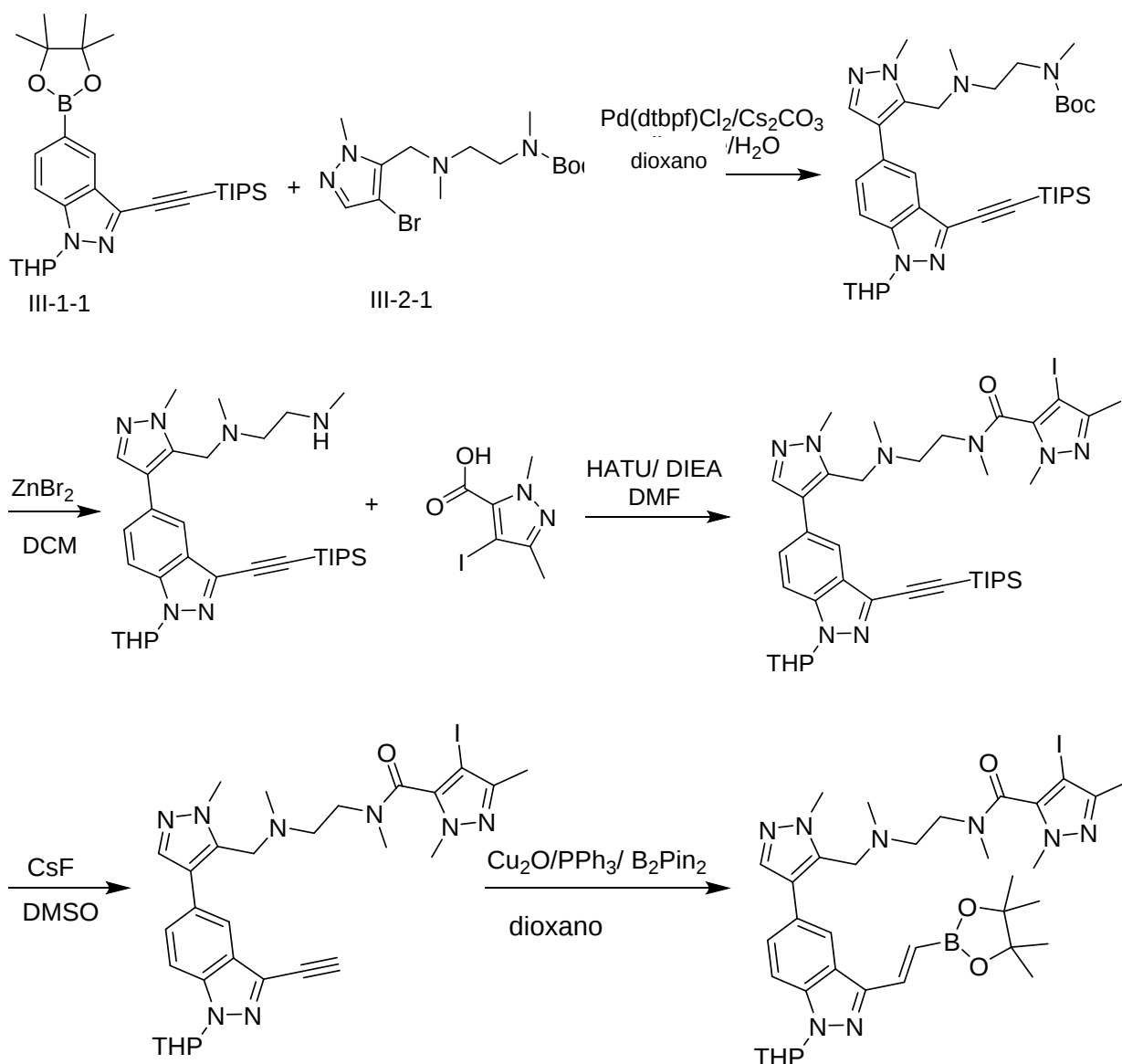
[0355] Etapa 1. A una solución de 2-metilpirazol-3-carbaldehído (1 g, 9,08 mmol, 1 eq) en DMF (15 ml) se le añadió NBS (1,78 g, 9,99 mmol, 1,1 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. El residuo se diluyó con H₂O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (30 mL * 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar 4-bromo-2-metil-pirazol-3-carbaldehído (1,3 g, 6,88 mmol, 75,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.84 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 4.08 (s, 3H).

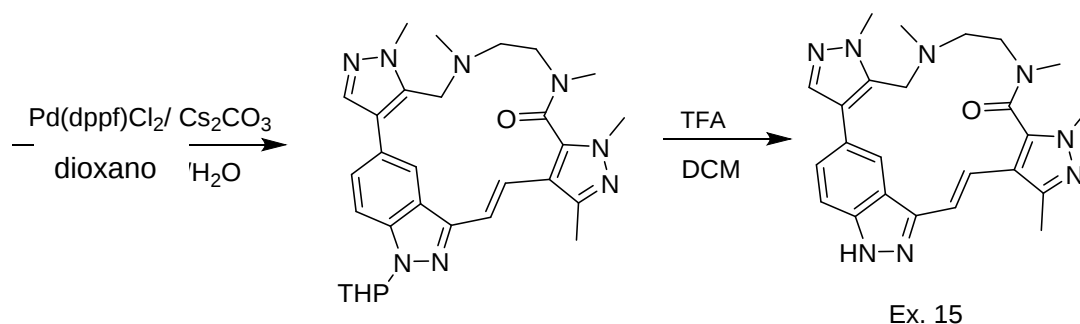
[0356] Etapa 2. A una solución de 4-bromo-2-metil-pirazol-3-carbaldehído (5 g, 26,45 mmol, 1 eq) en EtOH (100 mL) se le añadió AcOH (159 mg, 2,65 mmol, 0,1 eq) y terc-butil N-(2-aminoetil)-N-metil-carbamato (5,53 g, 31,7 mmol, 1,2eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Y luego se añadió NaBH₃CN (4,99 g, 79,4 mmol, 3 eq) a la mezcla y se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC de fase inversa para dar terc-butil N-[2-[(4-bromo-2-metil-pirazol-3-il)metilamino]etil]-N-metil- carbamato (5 g, 14,4 mmol, 54,4 % de rendimiento) como goma amarilla. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.43 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.57 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.43 - 1.30 (m, 9H).

[0357] Etapa 3. A una solución de N-[2-[(4-bromo-2-metil-pirazol-3-il)metilamino]etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (5 g, 14,4 mmol, 1 equiv.) en MeOH (50 mL) se añadió HCHO (2,34 g, 28,8 mmol, 37 % de pureza, 2 eq), AcOH (86,5 mg, 1,44 mmol, 0,1 eq) y NaBH₃CN (2,71 g, 43,2 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción

se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar N-[2-[(4-bromo-2-metil-pirazol-3-il)metil-metil-amino]etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (3,2 g, 8,86 mmol, 61,5 % de rendimiento) como una goma amarilla. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.46 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.29 - 3.13 (m, 2H), 2.76 - 2.55 (m, 3H), 2.40 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.29 - 2.07 (m, 3H), 1.42 - 1.26 (m, 9H).

[0358] Método General C: Preparación de (18E) -8,10,13,15,17-pentametil-2,8,9,10,11,12,13,15-octahidro-14H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3''-n][1,4]diazaciclohexadecin-14-ona (Ej. 15)

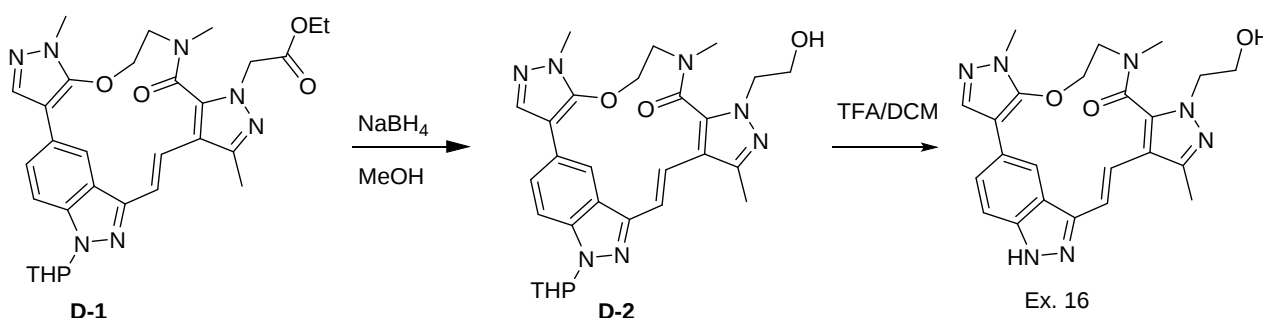




[0359] Etapa 1. Una mezcla de III-1-1 (700 mg, 1,38 mmol, 1,1 eq), III-2-1 (452 mg, 1,25 mmol, 1 eq), di-*tert*-butil(ciclopentil)fosfano;dicloropaladio;hierro (81,6 mg, 0,125 mmol, 0,1 eq), Cs₂CO₃ (1,22 g, 3,75 mmol, 3 eq) en dioxano (10 mL) y H₂O (2 mL) se desgasificó y purgó con N₂ 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar *tert*-butil N-metil-N-[2-[metil-[[2-metil-4-[1-tetrahidropiran-2-il-3-(2-triisopropilsililetinilo) indazol-5-il]pirazol-3-il]metil]amino]etil]carbamato (182 mg, 0,239 mmol, 19,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 663,6 (M+1)

[0360] *tert*-butilo N-metil-N-[2-[metil-[[2-metil-4-[1-tetrahidropiran-2-il-3-(2-triisopropilsililetinil)indazol-5-il]pirazol-3-ilo]metil]amino]etil]carbamato se convirtió en el Ej. 15 usando métodos similares a los de la Etapa 2-Etapa 6 en el Método General B.

[0361] Método General D: Preparación de (17*E*) -14-(2-hidroxietil)-8,12,16-trimetil-2,11,12,14-tetrahidro-8*H*-3,5-etenotripirazolo[3,4-*f*:3',4'-*j*:4'',3''-n][1,4]oxazaciclopentadecin-13(10*H*)-ona (Ej. 16)

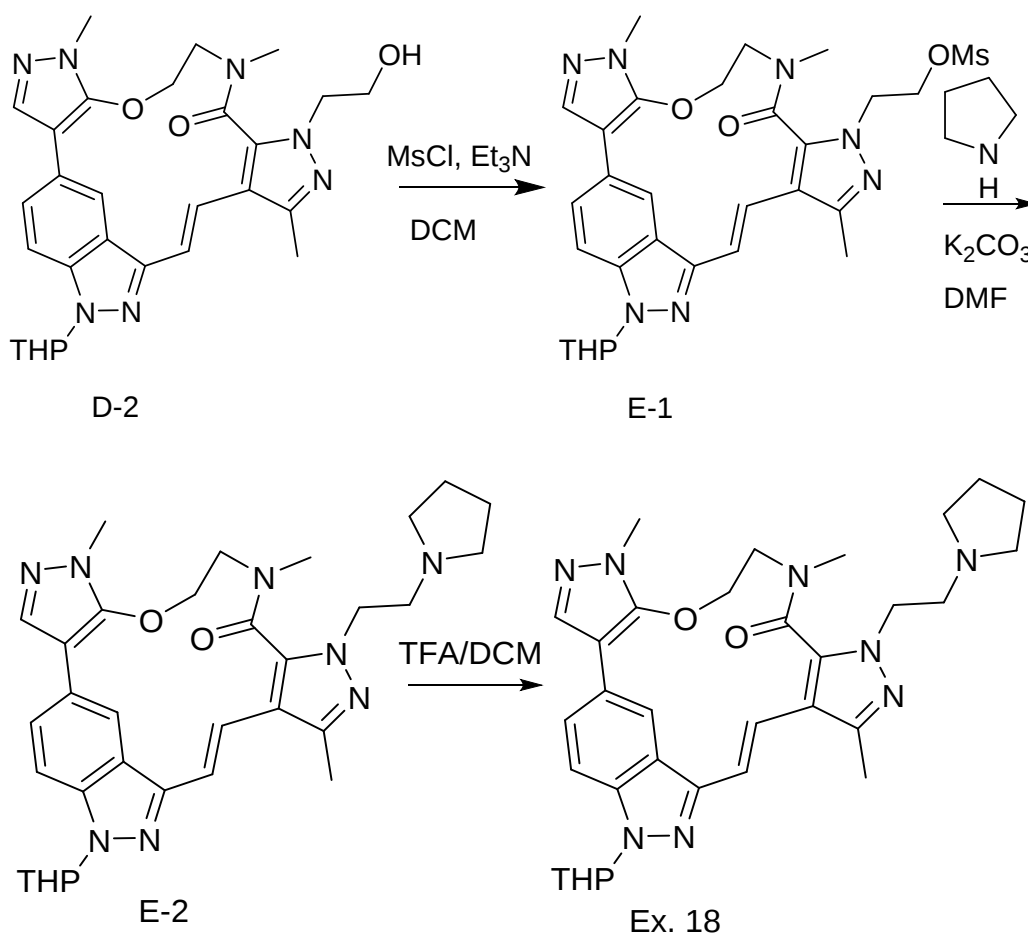


[0362] Etapa 1. D-1 se preparó siguiendo el método general B. A una solución de D-1 (30,8 mg, 0,536 mmol, 1 eq) en MeOH (2 ml) se le añadió NaBH₄ (40,5 mg, 1,07 mmol, 20 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas. Al finalizar, la mezcla se neutralizó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (250 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar D-2 (400 mg, crudo) como un sólido blanco. LCMS: m/z 532,2 (M+1).

Etapa 2. A una solución de D-2 (28,0 mg mmol, 0,526 mmol, 1 eq.) en DCM (1 mL) se agregó TFA (1,54 g, 13,5 mmol, 256 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar el Ej. 16 (4,49 mg, 0,100 mmol, 19% de rendimiento) como un sólido blanco.

[0363] El Ej. 17 se preparó siguiendo el Método General D.

[0364] Método General E: Preparación de (17E)-8,12,16-trimetil-14-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-2,11,12,14-tetrahydro-8H-3,5-etenotripirazol[3,4-f:3',4'-j:4'',3''-n][1,4]oxazaciclopentadecina-13(10H)-ona (Ej. 18)



[0365] Etapa 1. A una solución de D-2 (50,0 mg, 0,094 mmol, 1 eq) en DCM (2 mL) se le añadió Et₃N (47,5 mg, 0,470 mmol, 5 eq) y luego se añadió MsCl (64,6 mg, 0,564 mmol, 6 eq). se añade gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. Al finalizar, la mezcla se neutralizó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (25 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar E-1 (57,0 mg, 0,0934 mmol, 99 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

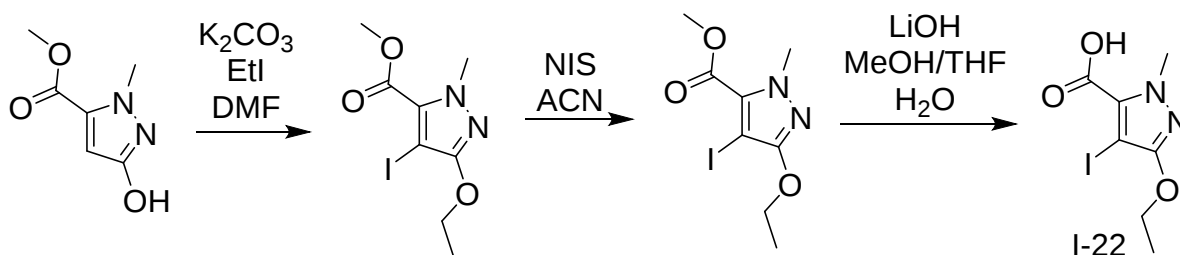
[0366] Etapa 2. A una solución de E-1 (57,0 mg, 0,0934 mmol, 1 eq) y pirrolidina (9,97 mg,

0,140 mmol, 1,5 eq) en DMF (2 ml) se le añadió K_2CO_3 (38,7 mg, 0,280 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 hora. Al finalizar, la mezcla se neutralizó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar E-2 (54,0 mg, 0,0923 mmol, 98 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: m/z 585,3 (M+1).

[0367] Etapa 3. A una solución de E-2 (50,0 mg mmol, 0,0855 mmol, 1 eq.) en DCM (1 mL) se agregó TFA (1,54 g, 13,5 mmol, 157 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 hora. Una vez completada, la mezcla se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar el Ej. 18 (4,54 mg, 0,009 mmol, 10% de rendimiento) como un sólido amarillo.

[0368] El Ej. 19 se preparó siguiendo el Método General E.

[0369] Preparación del ácido 5-etoxi-4-yodo-2-metil-pirazol-3-carboxílico (I-22)



[0370] Etapa 1. A una solución de metil 5-hidroxi-2-metil-pirazol-3-carboxilato (800 mg, 5,12 mmol, 1 eq) en DMF (10 mL) se añadió K_2CO_3 (2,12 g, 15,4 mmol, 3 eq) y EtI (799 mg, 5,12 mmol, 1 eq) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Al completar, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (30 mL) y se extrajo con DCM (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para arrojar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de 0~30 % de THF/gradiente de éter de petróleo a 30 ml/min) para dar metil 5-etoxi-2-metil-pirazol-3-carboxilato (780 mg, 4,23 mmol, 82,65 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

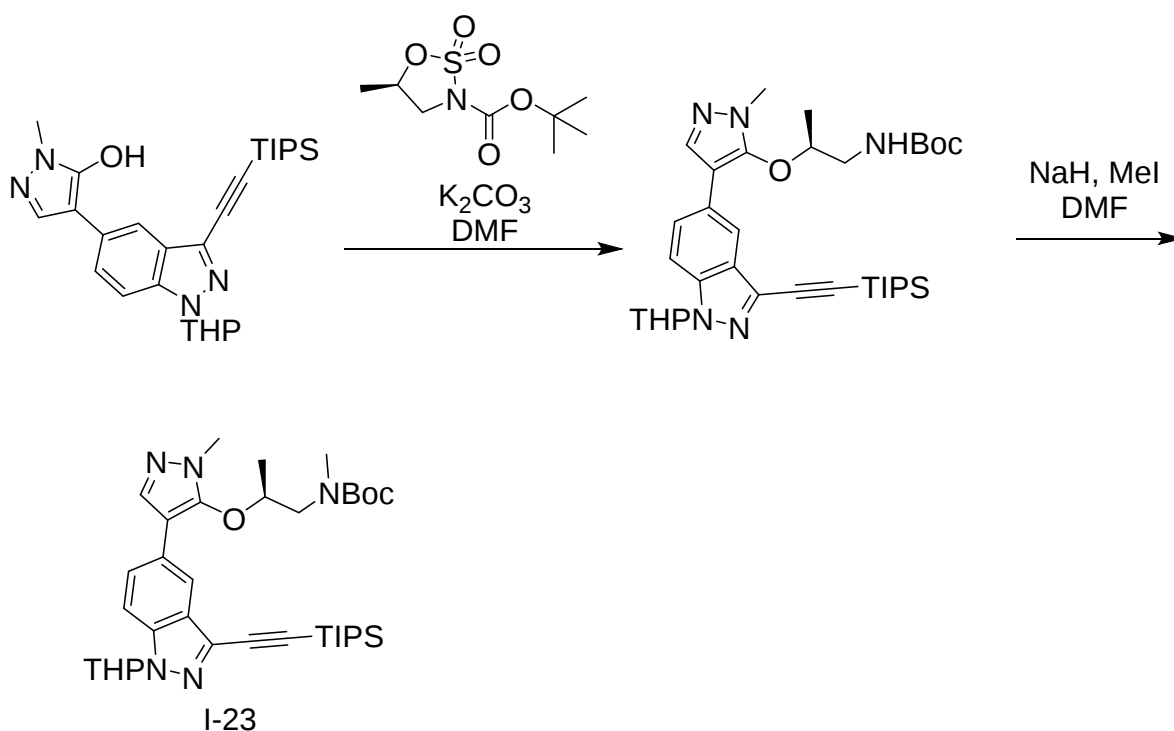
[0371] Etapa 2. A una solución de 5-etoxi-2-metil-pirazol-3-carboxilato de metilo (750 mg, 4,07 mmol, 1 eq) en ACN (10 mL) se le añadió NIS (1,83 g, 8,14 mmol, 2 eq) a 0° C, luego la mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h. Al finalizar, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de Na_2SO_3 saturado (20 mL) a 25 °C y luego se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EA (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL x 2),

se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para arrojar 5-etoxi-4-yodo-2-metil-pirazol-3-carboxilato de metilo (1,53 g, crudo) como un sólido amarillo.

[0372] Etapa 3. A una solución de 5-etoxi-4-yodo-2-metil-pirazol-3-carboxilato de metilo (1,5 g, 4,84 mmol, 1 eq) en MeOH (3 mL), THF (6 mL) y H_2O (3 mL) se añadió $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (609 mg, 14,5 mmol, 3 eq), luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Al finalizar, el pH se ajustó a 4 con HCl 1 M. El precipitado se recogió por filtración. El precipitado se trituró en H_2O y se recogió por filtración para dar ácido 5-etoxi-4-yodo-2-metil-pirazol-3-carboxílico (1,00 g, 3,38 mmol, 70% de rendimiento) como un sólido amarillo.

[0373] El Ej. 22 se preparó siguiendo el Método general B usando el I-22 en la etapa 3.

[0374] Preparación de terc-butil N-[(2S)-2-[4-(3-etinil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-5-il)-2-metil-pirazol-3-il]oxipropil]-N-metil-carbamato (I-23):



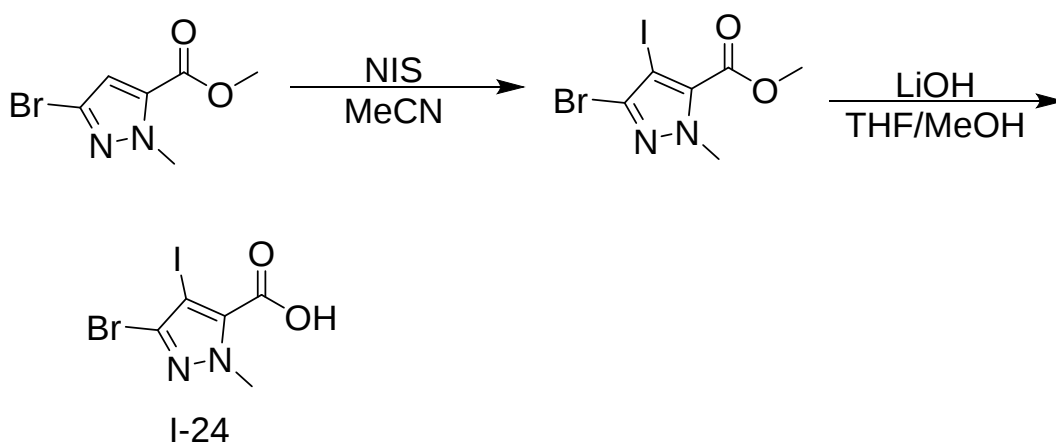
[0375] Etapa 1. A 2-metil-4-[1-tetrahidropiran-2-il-3-(2-triisopropilsililetil)indazol-5-il]pirazol-3-ol (3 g, 6,27 mmol) en DMF (31,33 ml) se añadió potasio carbonato (2,60 g, 18,80 mmol) seguido de (5R)-5-metil-2,2-dioxo-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (1,78 g, 7,52 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h, se diluyó con DCM (50 ml) y se enfrió. A continuación, la mezcla se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se concentró. El residuo restante se trató con DCM y agua (50 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa fue extraída con DCM (2 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La cromatografía en columna ultrarrápida (sistema automatizado, 40 g de sílice, 0-70 % EA en hexanos) proporcionó terc-butil N-[(2S)-2-[2-

metil-4-[1-tetrahidropiran-2-il-3-(2-triisopropilsililetinil)indazol-5-il]pirazol-3-il]oxipropil]carbamato (2,72 g, 4,28 mmol, 68,25% de rendimiento).

[0376] Etapa 2. A terc-butil N-[(2S)-2-[2-metil-4-[1-tetrahidropiran-2-il-3-(2-triisopropilsililetinil)indazol-5-il]pirazol-3-il]oxipropil] se añadió carbamato (2,2 g, 3,46 mmol) en DMF anhidro (17 ml) Hidruro de sodio (145,29 mg, 3,63 mmol, 60 % de pureza) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h y se añadió yoduro de metilo (540,2 mg, 3,81 mmol, 237 µl). La reacción se agitó a medida que la temperatura aumentaba hasta la temperatura ambiente y la mezcla se continuó agitando durante la noche. A continuación, la reacción se inactivó cuidadosamente con cloruro de amonio saturado (ac) (~1 ml) a 0 °C. La mezcla se trató con DCM y agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2x 5 mL) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La cromatografía en columna ultrarrápida (sistema automatizado, 12 g de sílice, 0-100 % EA en hexanos) proporcionó terc-butil N-[(2S)-2-[4-(3-etinil-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-5-il)-2-metil-pirazol-3-il]oxipropil]-N-metil-carbamato (456 mg, 0,924 mmol, 26,70 % de rendimiento).

[0377] El Ej. 23 se preparó siguiendo el Método general B usando el I-23 en la etapa 2.

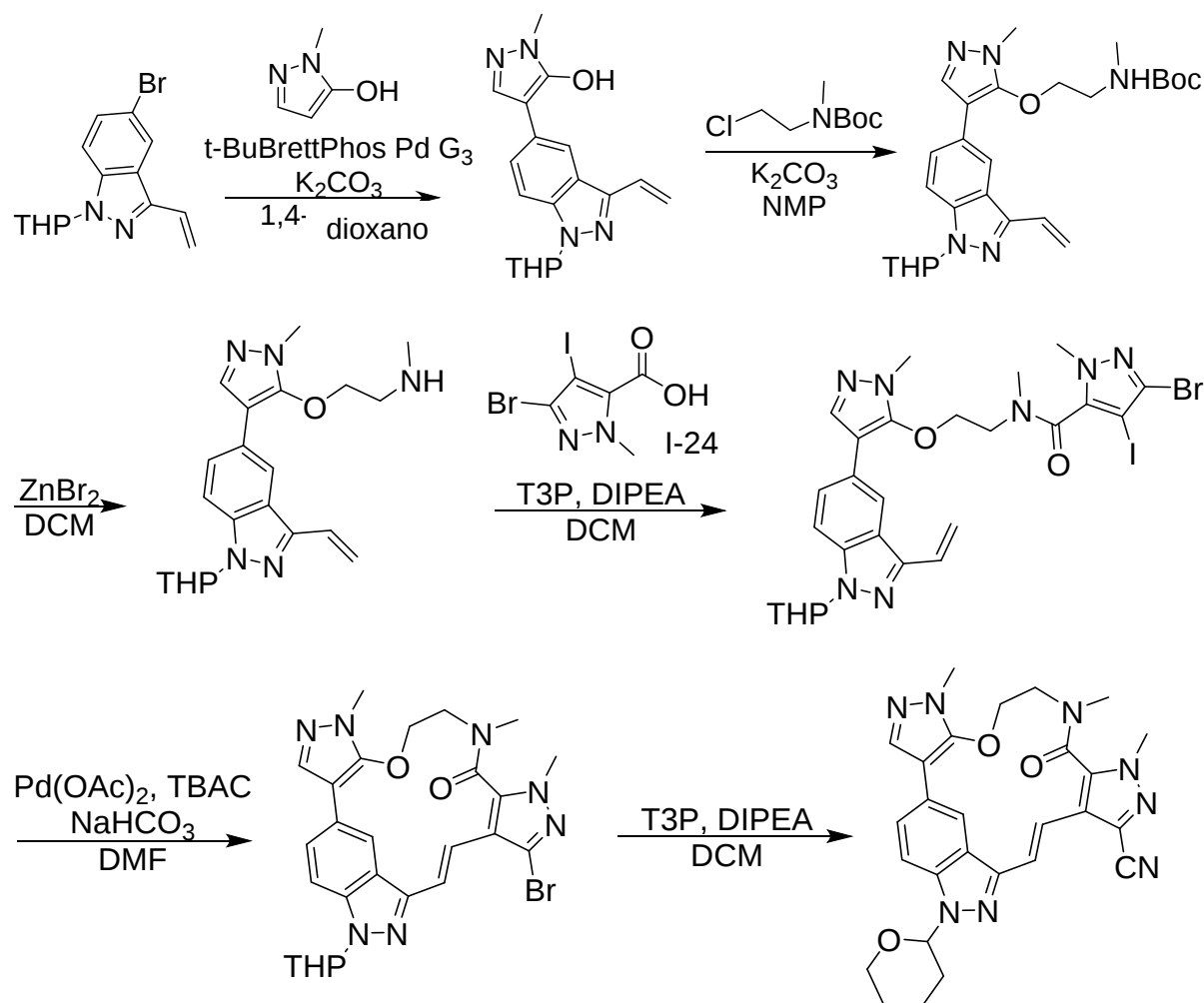
[0378] Preparación del ácido 5-bromo-4-yodo-2-metil-pirazol-3-carboxílico (I-24)

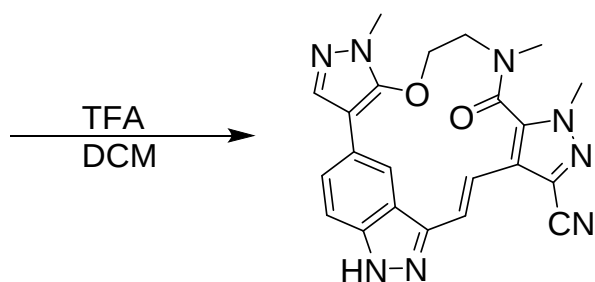


[0379] Etapa 1. A una solución de 5-bromo-2-dideuterio-2H-benzofurano (200 mg, 0,913 mmol) en acetonitrilo (4 mL) se añadió NIS (616 mg, 2,7 mmol) y la mezcla se agitó a 85 °C durante 18 horas. A continuación, la reacción se inactivó con agua (4 ml), se diluyó con DCM y agua (10 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa fue extraída con DCM (2 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La cromatografía en columna ultrarrápida (sistema automatizado, 12 g de sílice, 0-40 % de EA en hexanos) proporcionó 5-bromo-4-yodo-2-metil-pirazol-3-carboxilato de metilo (231 mg, 0,670 mmol, 73,34 % de rendimiento).

[0380] Etapa 2. A una solución de 5-bromo-4-yodo-2-metil-pirazol-3-carboxilato de metilo (231 mg, 0,670 mmol) en THF (2 mL) se añadió LiOH (2 M, 0,4 mL, acuoso) y la mezcla se agitó a 22 °C durante 4 h. A continuación, la reacción se enfrió en un freezer a -20 °C, se diluyó con DCM (5 ml) y se añadió HCl 2 M (ac., 0,5 ml) con agitación vigorosa. Luego, el residuo se diluyó con DCM y agua (20 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa fue extraída con DCM (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. Los sólidos se filtraron y lavaron con DCM para producir ácido 5-bromo-4-yodo-2-metil-pirazol-3-carboxílico (223 mg, 0,674 mmol, 100 % de rendimiento).

[0381] Método General F: Preparación de (17E)-8,12,14-trimetil-13-oxo-2,10,1,12,13,14-tetrahydro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3''-n][1,4]oxazaciclopentadecin-16-carbonitrilo (Ej. 24)





[0382] Etapa 1. 5-bromo-1-tetrahidropiran-2-il-3-vinil-indazol (10,08 g, 32,81 mmol), 2-metilpirazol-3-ol (4,18 g, 42,66 mmol) y carbonato de potasio, polvo anhidro de malla 325 (11,34 g, 82,04 mmol) en un vial con dioxano (82,04 ml). Se burbujeó una corriente de argón durante 15 minutos. Se añadió t-BuBrettPhos Pd G3 (1,12 g, 1,31 mmol) bajo argón. El vial se selló y se agitó a 100 °C. Se añadió agua (800 ml) a la mezcla de reacción, seguido de K₂CO₃ acuoso al 20 % solución (150 ml) para ajustar el pH a 9~10, seguido de extracción con éter (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa 20 mL 20% K₂CO₃. La capa acuosa se enfrió en un baño de hielo y se acidificó con NaHSO₄ a pH ~6 y se extrajo con MeOH al 10 %/DCM (200 ml x 6). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en DCM (50 ml), se añadió carbón activado al 15 % p/p (0,825 g), resina de trisamina al 20 % p/p (1,1 g) y se agitó durante 3 horas. A continuación, la suspensión se filtró a través de una torta de celite y la torta se lavó con DCM (20 ml). El filtrado se evaporó para proporcionar 2-metil-4-(1-tetrahidropiran-2-il-3-vinil-indazol-5-il)pirazol-3-ol, que se llevó al siguiente etapa sin más purificación.

[0383] Etapa 2. A 2-metil-4-(1-tetrahidropiran-2-il-3-vinil-indazol-5-il)pirazol-3-ol (250 mg, 0,771 mmol) en NMP (3,85 ml) se añadió base, carbonato de potasio (320 mg, 2,3 mmol) seguido de N-(2-cloroetil)-N-metil-carbamato de terc-butilo (224 mg, 1,2 mmol). Se agitó a 90 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió y se diluyó con DCM (20 ml). Se filtró a través de un microfiltro y se elaboró el filtrado con DCM y agua (25 ml) y se separaron las capas. La capa acuosa fue extraída con DCM (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La cromatografía en columna ultrarrápida dos veces (sistema automatizado, 12 g de sílice, 0-50 % EA en hexanos) proporcionó terc-butil N-metil-N-[2-[2-metil-4-(1-tetrahidropiran-2-il-3-vinil-indazol-5-il)pirazol-3-il]oxietil]carbamato (198 mg, 0,411 mmol, 53,35% de rendimiento).

[0384] Etapa 3. N-metil-N-[2-[2-metil-4-(1-tetrahidropiran-2-il-3-vinil-indazol-5-il)pirazol-3-il]oxietil]carbamato de terc-butilo (198 mg, 0,411 mmol) en DCM (2 ml) se añadió bromuro de zinc (370 mg, 1,6 mmol) y la reacción se agitó a 22 °C durante 2 días. La reacción se diluyó

con DCM y agua (20 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa fue extraída con DCM (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La cromatografía en columna ultrarrápida (sistema automatizado, 12 g de sílice, 0-20 % de metanol en DCM) proporcionó N-metil-2-[2-metil-4-(1-tetrahidropiran-2-il-3-vinil-indazol-5-ilo)pirazol-3-il]oxietanamina (63 mg, 0,165 mmol, 40,17 % de rendimiento).

[0385] Etapa 4. Al ácido 5-bromo-4-yodo-2-metil-pirazol-3-carboxílico (66 mg, 198,2 μ mol) en DCM (1 ml) se añadió N-metil-2-[2-metil-4-(1-tetrahidropiran-2-il-3-vinil-indazol-5-il)pirazol-3-il]oxietanamina (63 mg, 0,165 mmol) y DIPEA (1,65 mmol, 288 μ L), seguido de T3P (0,330 mmol, 193 μ L, 50% en EA). La mezcla se agitó a 40°C durante 18 h. Luego la reacción se diluyó con DCM y agua (5 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa fue extraída con DCM (2 x 3 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La cromatografía en columna ultrarrápida (sistema automatizado, 12 g de sílice, 40-100 % de EA en hexanos) proporcionó 5-bromo-4-yodo-N,2-dimetil-N-[2-[2-metil-4-(1-tetrahidropiran-2-il-3-vinil-indazol-5-il)pirazol-3-il]oxietil]pirazol-3-carboxamida (75 mg, 0,108 mmol, 65,40 % de rendimiento).

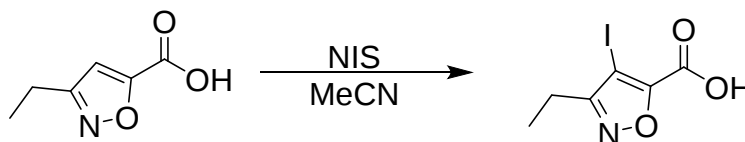
[0386] Etapa 5. A 5-bromo-4-yodo-N,2-dimetil-N-[2-[2-metil-4-(1-tetrahidropiran-2-il-3-vinil-indazol-5-il)pirazol-3-il]oxietil]pirazol-3-carboxamida (75 mg, 0,108 mmol) en DMF anhidro (2 ml) se añadió bicarbonato de sodio (28 mg, 0,324 mmol) y TBAC (33 mg, 0,119 mmol). La mezcla se agitó mientras se burbujaba argón y se añadía catalizador, acetato de paladio (3 mg, 0,011 mmol). Se burbujó argón durante 5 minutos adicionales. Luego se selló el recipiente y la reacción se calentó a 140 °C durante 1,5 horas. La reacción se diluyó con DCM y agua (20 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa fue extraída con DCM (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La cromatografía en columna ultrarrápida (sistema automatizado, 12 g de sílice, 0-10 % de metanol en DCM) proporcionó (17E)-16-bromo-8,12,14-trimetil-2-(oxan-2-il)-2,11,12,14-tetrahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4",3"-n][1,4]oxazaciclopentadecina-13(10H)-ona (58 mg, 0,102 mmol, 94,80 % de rendimiento).

[0387] Etapa 6. A (13E)-22-bromo-29,30,32-trimetil-31-tetrahidropiran-2-il-34-oxa-26,27,28,29,30,31,32-heptazapentaciclohexacosa-3,5(15),6(26),13,16,18(23),19(21),20(27),22(28)-nonaen-25-ona (58 mg, 0,102 mmol) en DMA (1 ml) fue añadido zinc (13,5 mg, 0,205 mmol) y cianuro de zinc (132 mg, 1,13 mmol), se burbujó argón a medida que se añadía dppf (34 mg, 0,061 mmol), seguido de Pd(dba)₂ (18 mg, 0,030 mmol). La mezcla se agitó bajo argón durante aproximadamente 5 minutos. El recipiente se cerró y se calentó a 120 °C y se agitó durante 18 h. La reacción se diluyó con DCM y agua (10

ml) y las capas se separaron. La capa acuosa fue extraída con DCM (2 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La cromatografía en columna ultrarrápida (sistema automatizado, 12 g de sílice, 0-10 % de metanol en DCM) proporcionó (17E)-8,12,14-trimetil-2-(oxan-2-il)-13-oxo-2,10,11,12,13,14-hexahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3''-n][1,4]oxazaciclopentadecina-16- carbonitrilo (30 mg, 0,585 mmol, 57,16% de rendimiento).

[0388] Etapa 7. A (13E)-31,32,34-trimetil-26-oxo-33-tetrahidropiran-2-il-36-oxa-28,29,30,31,32,33,34-heptazapentaciclohexacosa-3,5(16),6(28),13,17,19(24),20(23),21(29),22(30)-nonaeno-22-carbonitrilo (30 mg, 0,585 mmol) en DCM (1 ml) fue TFA añadido (6,53 mmol, 0,5 ml). La mezcla se agitó a 22 °C durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y se añadieron 0,5 ml de trietilamina. Cromatografía en columna ultrarrápida (sistema automatizado, 12 g de sílice, 0-10 % de MeOH en DCM) seguida de trituración en DCM/etanol (0,2/2 ml) proporcionado (17E)-8,12,14-trimetil-13-oxo-2,10,11,12,13,14-hexahidro-8H-3,5-etenotripirazolo[3,4-f:3',4'-j:4'',3''-n][1,4]oxazaciclopentadecina-16-carbonitrilo (15 mg, 0,035 mmol, 59,33 % de rendimiento, 99,18 % de pureza) después de la filtración (Ej. 24).

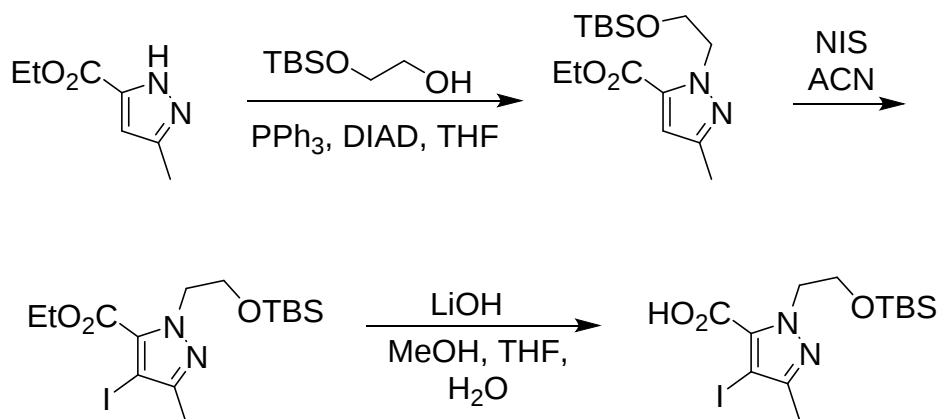
[0389] Preparación del ácido 3-etil-4-yodo-isoxazol-5-carboxílico:



[0390] A ácido 3-etilisoxazol-5-carboxílico (296 mg, 2,10 mmol) en TFA (5 ml) se añadió NIS (566 mg, 2,5 mmol). La mezcla se agitó a 70°C durante 30 min. Luego la reacción se diluyó con DCM y agua (25 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa fue extraída con DCM (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La cromatografía en columna ultrarrápida (sistema automatizado, 12 g de sílice, 20-60 % de EA en hexanos) proporcionó ácido 3- etilo -4-yodo-pirazol-5-carboxílico (109 mg, 0,408 mmol, 19,46 % de rendimiento).

[0391] El Ej. 25 se preparó por el Método general F usando el ácido 3-etil-4-yodo-isoxazol-5-carboxílico anterior en la etapa 1, siguiendo los Etapas 1-5 y la etapa 7.

[0392] Preparación de ácido 2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]-4-yodo-5-metil-pirazol-3-carboxílico:



[0393] Etapa 1: A una solución de 3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (1,00 g, 7,14 mmol, 1 eq) y 2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietanol (2,52 g, 14,3 mmol, 2 eq) en Se añadió THF (10 mL) PPh₃ (4,12 g, 15,7 mmol, 2,2 eq), la mezcla se desgasificó y se purgó con N₂ 3 veces y se agitó a 25 °C durante 30 min y luego se añadió DIAD (3,17 g, 15,7 mmol, 2,2 eq) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 25°C durante 12 h en atmósfera de N₂. Al finalizar, la mezcla se concentró para arrojar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, PE/THF = 1:0 a 8:1) para dar metilo 2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]-5-metil-pirazol-3- carboxilato (1,84 g, 6,16 mmol, 86 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

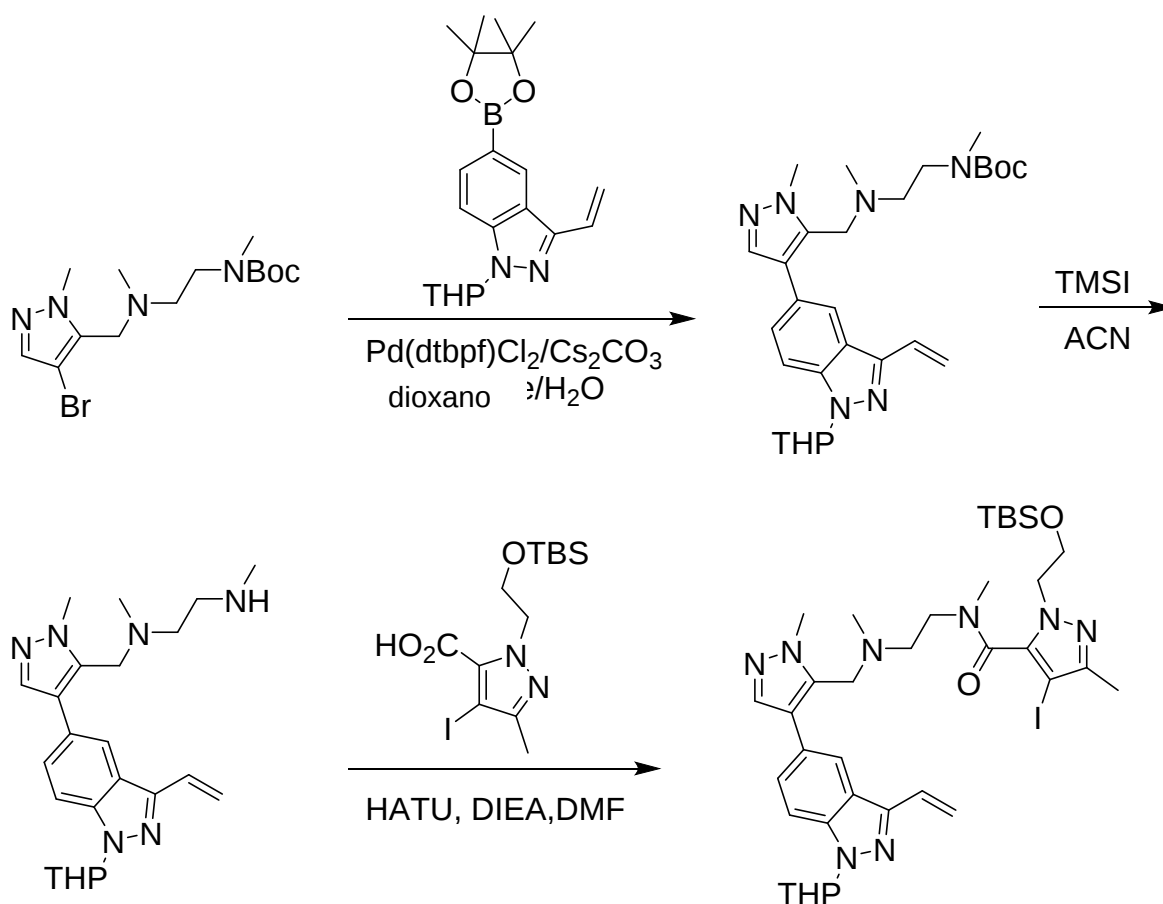
[0394] Etapa 2: A una solución de 2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]-5-metil-pirazol-3-carboxilato de metilo (1,63 g, 5,46 mmol, 1 eq) en acetonitrilo (17 ml) se añadió NIS (3,69 g, 16,38 mmol, 3 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. Una vez completada, la mezcla se inactivó con Na₂SO₃ (25 mL) sat. y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 3), la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, PE/THF = 1:0 a 15:1) para dar metilo 2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil] -4- yodo-5-metil-pirazol-3- carboxilato (2,13 g, 5,02 mmol, 92 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

[0395] Etapa 3: A una solución de 2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]-4-yodo-5-metil-pirazol-3-carboxilato de metilo (1,00 g, 2,36 mmol, 1 eq) en MeOH (2 ml), THF (4 mL) y H₂O (2 mL) se añadió LiOH.H₂O (98,9 mg, 2,36 mmol, 1 eq). La mezcla se agitó a 0 °C durante 4 h. Una vez completada, la mezcla se inactivó con HCl 1 M (5 ml) y se extrajo con 2-MeTHF (15 ml x 3), la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar 2-[2-[ácido terc-butil(dimetil)silil]oxietil]-4-yodo-5-metil-pirazol-3-carboxílico (783 mg, 1,91 mmol, 81 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[0396] A una solución de terc-butil N-metil-N-[2-[metil-[[2-metil-4-(1-tetrahidropiran-2-il-3-vinil-indazol-5-il)]pirazol-3- Se añadió il]metil]amino]etil]carbamato (700 mg, 1,38 mmol, 1 eq) en acetonitrilo (7 ml) TMSI (358 mg, 1,79 mmol, 1,3 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se

agitó a 0 °C durante 2 h. Una vez completada, la mezcla se inactivó con NaHCO₃ (20 mL) sat. y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 3), la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, DCM/MeOH = 1:0 a 5:1) para dar N,N'-dimetil-N'-[[2-metil-4-(1-tetrahidropiran-2-il-3-vinil-indazol-5-il)pirazol-3-il]metil]etano-1,2 -diamina (100 mg, 0,245 mmol, 18 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

[0397] Preparación de (2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]-4-yodo-N,5-dimetil-N-[2-[metil-[[2-metil-4-(1-tetrahidropirano -2-il-3-vinil-indazol-5-il)pirazol-3-il]metil]amino]etil]pirazol-3-carboxamida



[0398] Etapa 1: Una mezcla de N-[2-[(4-bromo-2-metil-pirazol-3-il)metil-metil-amino]etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (Intermedio III-2-1, 1,22 g, 3,39 mmol, 2 eq), 1-tetrahidropiran-2-il-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-vinil-indazol (600 mg, 1,69 mmol, 1 equivalente, preparado utilizando el Método general F, Etapa 1), K₂CO₃ (702 mg, 5,08 mmol, 3 eq), Pd(dppf) Cl₂.CH₂Cl₂ (138 mg, 0,169 mmol, 0,1 eq) en dioxano (12 mL) y H₂O (1,5 mL) se desgasificó y se purgó con N₂ 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h en atmósfera de N₂. Una vez completada, la mezcla se filtró y se concentró para arrojar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, PE/THF = 1:0

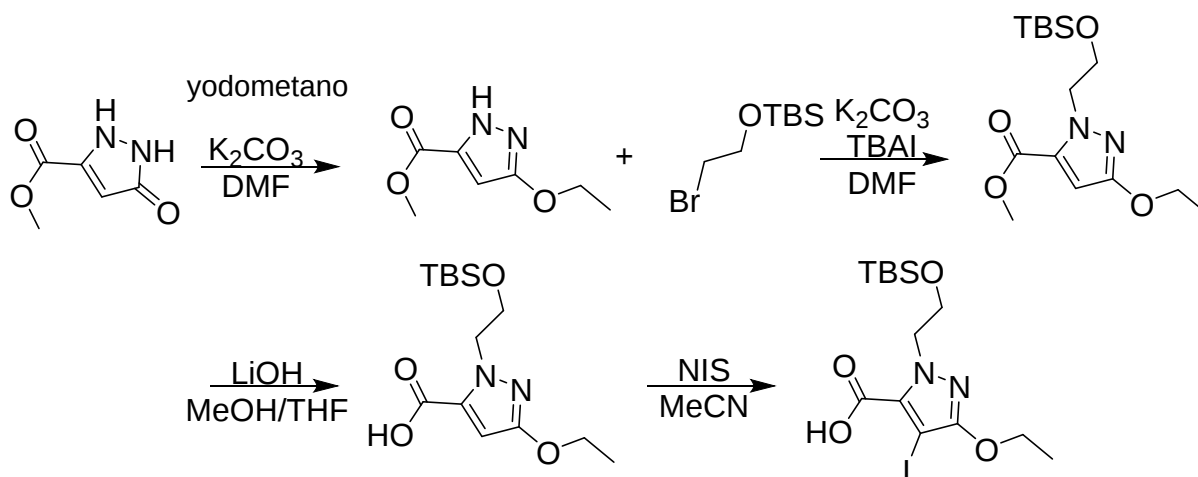
a 2:1) para dar terc-butil N-metil-N-[2-[metil-[[2-metil-4-(1- tetrahidropiran-2-il-3-vinil-indazol-5-il) pirazol-3-il] metil] amino] etil] carbamato (699 mg, 1,37 mmol, 81 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

[0399] Etapa 2: A una solución de terc-butil N-metil-N-[2-[metil-[[2-metil-4-(1-tetrahidropiran-2-il-3-vinil-indazol-5-il)pirazol-3- Se añadió il]metil]amino]etil]carbamato (700 mg, 1,38 mmol, 1 eq) en acetonitrilo (7 ml) TMSI (358 mg, 1,79 mmol, 1,3 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Una vez completada, la mezcla se inactivó con NaHCO₃(20 mL) sat. y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 3), la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, DCM/MeOH = 1:0 a 5:1) para dar N,N'-dimetil-N'-[[2-metil-4-(1-tetrahidropiran-2-il-3-vinil-indazol-5-il)pirazol-3-il]metil]etano-1,2 -diamina (100 mg, 0,245 mmol, 18 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

[0400] Etapa 3: A una solución de ácido 2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]-4-yodo-5-metil-pirazol-3-carboxílico (80,4 mg, 0,196 mmol, 1 eq) en DMF (1 mL) se añadió HATU (89,4 mg, 0,235 mmol, 1,2 eq), DIEA (75,9 mg, 0,587 mmol, 3 eq) y se agitó a 25 °C durante 30 min, luego N,N'-dimetil-N'-[[2 -metil-4-(1-tetrahidropiran-2-il-3-vinil-indazol-5-il)pirazol-3-il]metil]etano-1,2-diamina (80,0 mg, 196 mmol, 1 eq) se añadió a la mezcla y se agitó a 25 °C durante 1 h. Al finalizar, la mezcla se inactivó con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3), la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, PE/THF = 1:0 a 2:1) para dar 2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]-4-yodo-N,5-dimetil-N-[2-[metil-[[2-metil-4-(1-tetrahidropiran-2-yl-3-vinil-indazol-5-il)pirazol-3-il]metil]amino]etil]pirazol-3-carboxamida (69,0 mg, 0,086 mmol, 44 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

[0401] El Ej. 26 se preparó siguiendo el método general F a partir del intermedio anterior siguiendo las Etapas 5 y 7.

[0402] Preparación de ácido 2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]-5-etoxi-4 yodo-pirazol-3-carboxílico:



[0403] Etapa 1. A 3-hidroxi-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (250 mg, 1,60 mmol) en DMF (8 ml) se añadió carbonato de potasio (664 mg, 4,8 mmol) seguido de yoduro de etilo (1,60 mmol, 130 μ L). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió y se diluyó con DCM (20 ml), luego se filtró. El filtrado se trató con DCM y agua (100 ml). Después de la separación de las capas, la capa acuosa se extrajo nuevamente con DCM (2x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y luego se secaron sobre sulfato de sodio. La cromatografía en columna ultrarrápida (sistema automatizado, 12 g de sílice, 0-30 % de EA en hexanos) proporcionó -3-etoxi-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (184 mg, 0,999 mmol, 62,39 % de rendimiento).

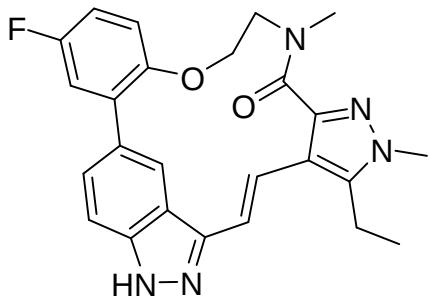
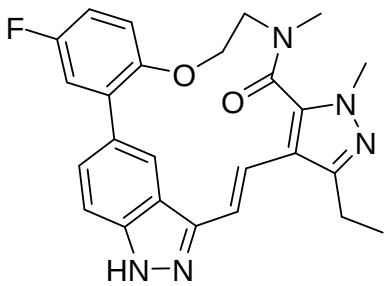
[0404] Etapa 2. Al 3-etoxi-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (184 mg, 998,96 μ mol) en DMF (5 ml) se añadió carbonato de potasio (414 mg, 3 mmol), seguido de 2-bromoetoxi-terc-butil-dimetil-silano (1,50 mmol, 322 μ L) y TBAI (369 mg, 999 μ mol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 6 horas. La reacción se diluyó con DCM y se enfrió en un baño de hielo y luego la mezcla se filtró y se lavó con más DCM. El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna Flash (sistema automatizado con ELSD, 12 g de sílice, 0-20 % EA en hexanos) proporcionó 2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil] de etilo. -5-etoxi-pirazol-3-carboxilato (220 mg, 0,642 mmol, 64,30 % de rendimiento).

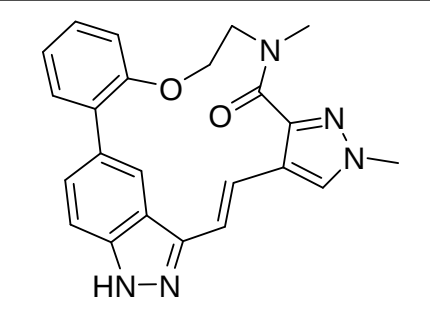
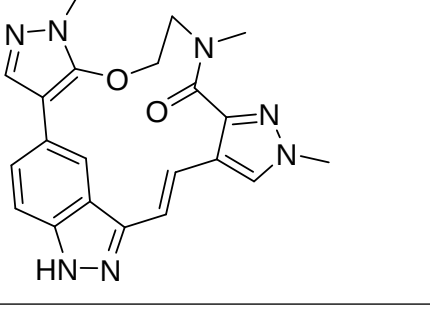
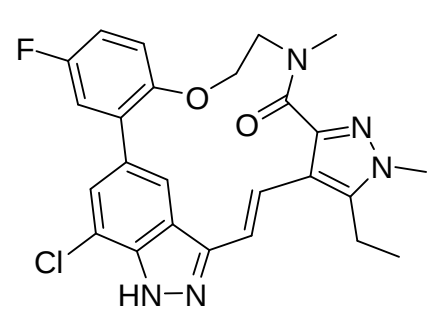
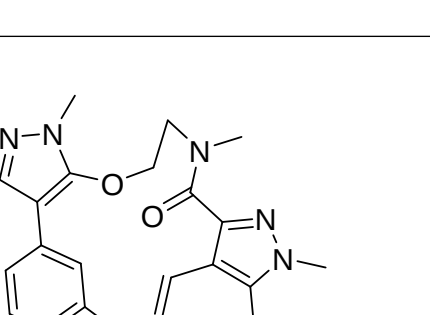
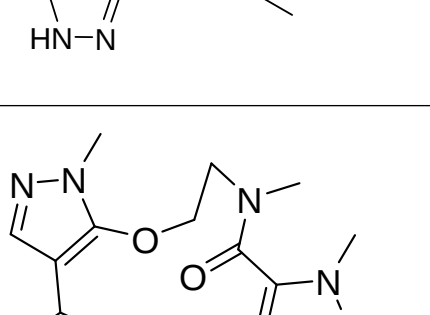
[0405] Etapa 3. Se añadió LiOH a 2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]-5-etoxi-pirazol-3-carboxilato de etilo (150 mg, 0,438 mmol) en metanol (0,2 ml) y THF (1 ml). (2 M, 1 ml) en agua. La mezcla se agitó a 22 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió en un freezer a -20 °C y se diluyó con DCM y se añadió Hcl (ac.) (1mL) con agitación vigorosa. La reacción luego se diluyó con DCM y agua (5 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa fue extraída con DCM (2 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La cromatografía en columna ultrarrápida (sistema automatizado, 12 g de sílice, 0-12,5 % de MeOH en DCM) proporcionó ácido 2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]-5-

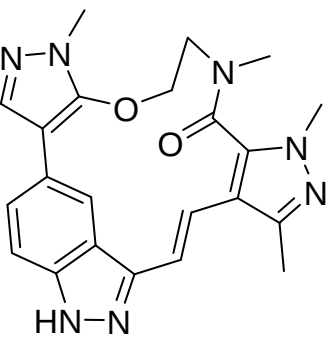
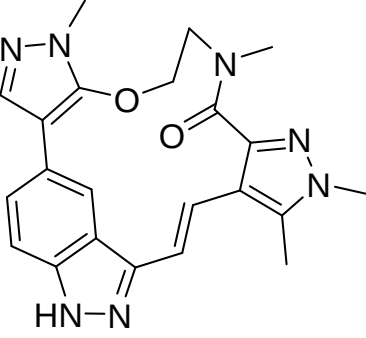
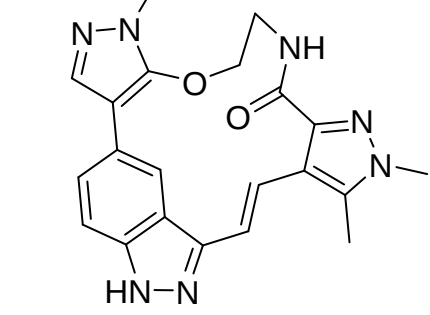
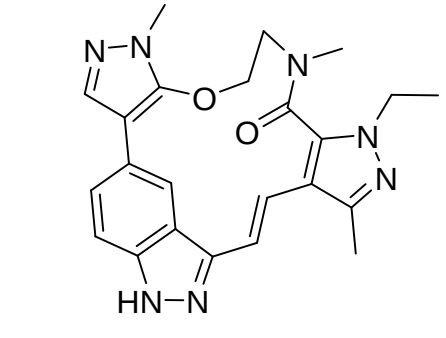
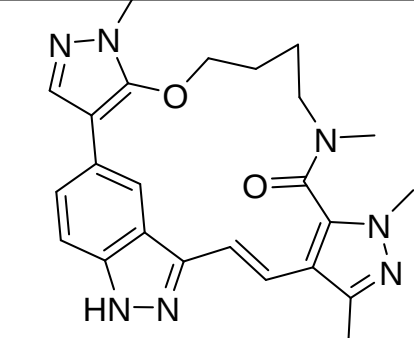
etoxi-pirazol-3-carboxílico (36 mg, 114,48 μ mol, 26,14 % de rendimiento) y ácido 5-etoxi-2-(2-hidroxietil)pirazol-3-carboxílico (4,2 mg, 0,021 mmol, 4,79 % de rendimiento).

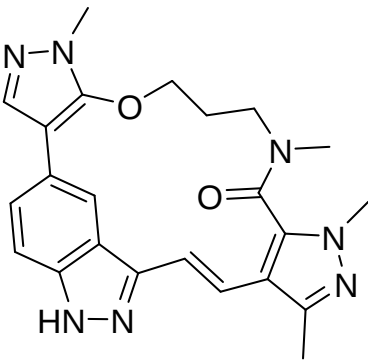
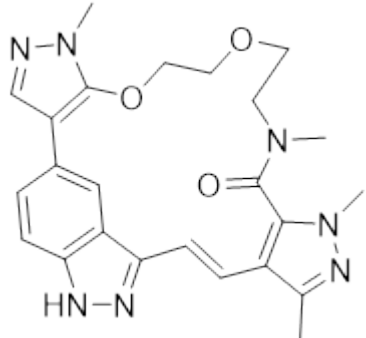
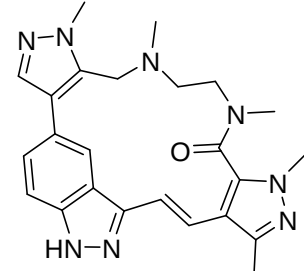
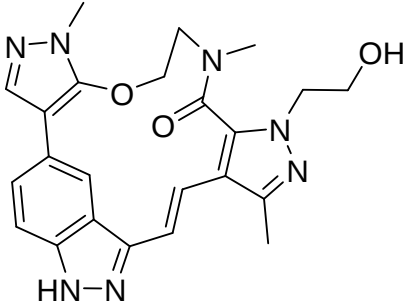
[0406] Etapa 4. A ácido 2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]-5-etoxi-pirazol-3-carboxílico (36 mg, 0,114 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se añadió NIS (28 mg, 125,9 μ mol). La reacción se agitó a 70 °C durante 1,5 horas. La mezcla luego se enfrió y se inactivó con agua, se trabajó con DCM y agua (10 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 X 5mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La cromatografía en columna ultrarrápida (sistema automatizado, 12 g de sílice, 0-25 % de Metanol en DCM) proporcionó ácido 2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]-5-etoxi-4-yodo-pirazol-3-carboxílico (34 mg, 0,077 mmol, 67,44 % de rendimiento).

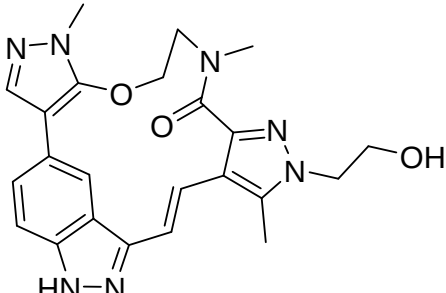
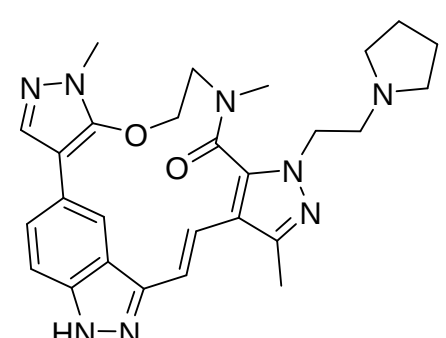
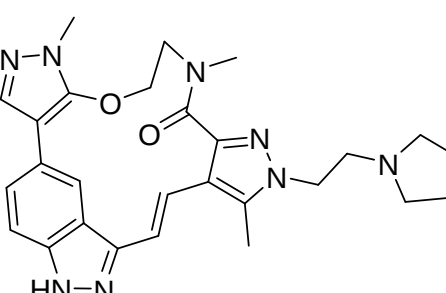
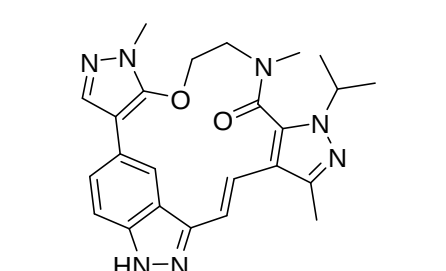
[0407] El Ej. 27 se preparó utilizando el método general F a partir del intermedio anterior en la Etapa 4 y siguiendo las Etapas 1- 5 y la Etapa 7.

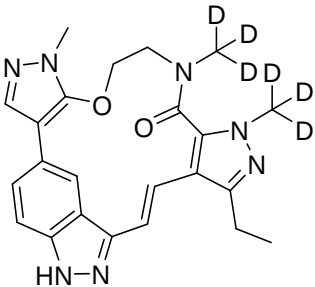
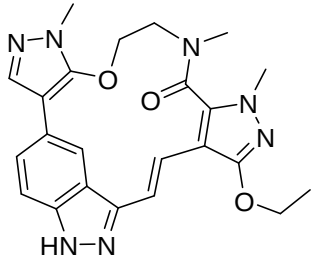
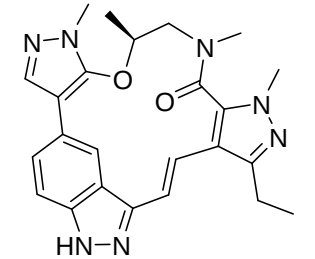
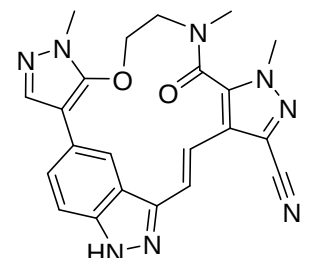
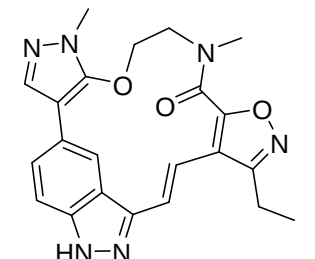
Ej. N°	Estructura	MS m/z [M+H] ⁺	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm
1		446,2	8.76 (s, 1 H), 7.52 (s, 2 H), 7.50 (d, J = 17.2 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J = 9.6, 3.2 Hz, 1 H), 7.22 (dd, J = 7.2, 4.8 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 17.2 Hz, 1 H), 7.08 - 7.01 (m, 1 H), 4.65 - 4.43 (m, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 3.45 - 3.34 (m, 1 H), 3.11 (s, 3 H), 3.06 (q, J = 15.2, 7.2 Hz, 2 H), 1.37 (t, J = 8.0 Hz, 3 H)
2		446,2	8.77 (s, 1 H), 7.61 (s, 2 H), 7.52 (d, J = 17.2 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J = 9.6, 3.2 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J = 9.2, 4.4 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 17.2 Hz, 1 H), 7.08 - 7.03 (m, 1 H), 4.61 - 4.48 (m, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.50 - 3.39 (m, 1 H), 3.16 (s, 3 H), 2.95 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.39 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)

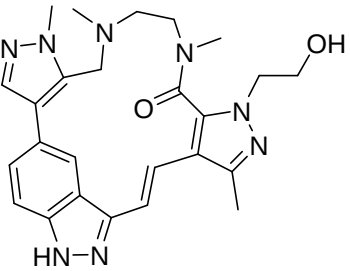
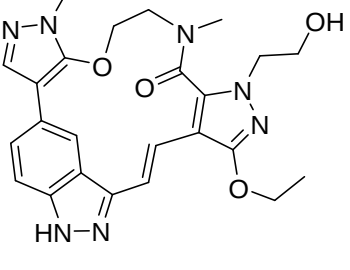
Ej. N°	Estructura	MS m/z [M+H] ⁺	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm
3		400,1	13.07 - 12.98 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.54 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 2H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 4.62 - 4.34 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.00 (s, 3H)
4		404,2	13.01 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 4.37 - 4.23 (m, 2H), 3.94 - 3.89 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 3.11 (s, 3H)
5		480,1	7.49 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 1H), 6.77 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.27 (br s, 1H), 4.22 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91 - 3.83 (m, 2H), 3.39 - 3.35 (m, 1H), 2.96 - 2.85 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.11 (br t, J = 7.2 Hz, 3H)
6		432,0	13.06 (br s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.95 (br dd, J = 4.1, 14.9 Hz, 1H), 4.36 - 4.24 (m, 2H), 3.78 (d, J = 3.4 Hz, 6H), 3.39 - 3.36 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.87 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.07 (s, 1H), 1.31 (t, J = 7.5 Hz, 3H)
7		432,1	13.05 (br s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (br d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.17 (m, 1H), 7.03 (br d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.80 (br d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.37 - 4.19 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.27 - 3.18 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.03 - 2.93 (m, 2H), 1.28 (br t, J = 7.4 Hz, 3H)

Ej. N°	Estructura	MS m/z [M+H] ⁺	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm
8		418,0	8.46 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.95 (br dd, J = 4.0, 12.0 Hz, 1H), 4.36 - 4.24 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.35 (br dd, J = 8.0, 12.0 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)
9		418,0	13.03 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 4.82 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.36 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)
10		404,1	13.12 - 12.88 (m, 1H), 8.63 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.71 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.18 - 4.13 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.70 (s, 1H), 2.54 (s, 3H)
11		431,9	13.06 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.97 - 4.89 (m, 1H), 4.36 - 4.25 (m, 2H), 4.15 - 3.97 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
12		446,0	7.96 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.33 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.44 - 4.26 (m, 1H), 4.07 - 3.98 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.27 (s, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.85 - 2.77 (m, 1H), 2.48 - 2.36 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.99 - 1.83 (m, 1H), 1.71 - 1.57 (m, 2H)

Ej. N°	Estructura	MS m/z [M+H] ⁺	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm
13		432,2	8.17 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 4.72 (ddd, <i>J</i> = 4.0, 9.6, 13.6 Hz, 1H), 4.42 (td, <i>J</i> = 7.2, 10.0 Hz, 1H), 4.26 (td, <i>J</i> = 6.4, 10.0 Hz, 1H), 3.81 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 6H), 3.24 - 3.12 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 2.32 - 2.17 (m, 1H)
14		462,1	13.36 - 12.61 (m, 1H), 8.26 - 8.04 (m, 1H), 7.80 - 7.68 (m, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 2H), 7.27 - 7.11 (m, 1H), 6.99 - 6.88 (m, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 2H), 3.88 - 3.80 (m, 2H), 3.72 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 3H), 3.68 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 3.62 - 3.57 (m, 2H), 3.50 - 3.38 (m, 2H), 3.18 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 3H), 2.37 - 2.22 (m, 3H)
15		444,9	13.12 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.11 (s, 2H), 4.86 - 4.66 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.06 - 2.93 (m, 5H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)
16		448,0	13.35 - 12.83 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 4.96 (br dd, <i>J</i> = 4.4, 16.0 Hz, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 2H), 4.18 - 4.10 (m, 1H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72 - 3.61 (m, 3H), 3.28 (br s, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)

Ej. N°	Estructura	MS m/z [M+H] ⁺	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm
17		448,0	13.09 - 12.95 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 7.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 4.96 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 2H), 4.18 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.57 (s, 3H)
18		501,3	13.40 - 12.94 (m, 1H), 9.66 (br d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 1.0, 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 5.00 (br dd, J = 5.6, 14.5 Hz, 1H), 4.50 - 4.40 (m, 2H), 4.39 - 4.32 (m, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 - 3.54 (m, 5H), 3.31 (br d, J = 7.2 Hz, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.12 - 3.00 (m, 2H), 2.02 (br s, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 2H)
19		501,1	10.09 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 1.2, 9.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 4.80 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.54 (br t, J = 6.4 Hz, 3H), 4.33 - 4.25 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.59 (br d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.37 (br dd, J = 8.4, 13.6 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.07 (br s, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.92 - 1.81 (m, 2H)
20		446,1	13.05 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 4.44 (quin, J = 6.4 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.79 - 3.76 (m, 1H), 3.44 - 3.37 (m, 2H), 3.35 - 3.34 (m, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

Ej. N°	Estructura	MS m/z [M+H] ⁺	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm
21		438,2	13.06 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.99 - 4.90 (m, 1H), 4.36 - 4.22 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.39 - 3.35 (m, 1H), 2.86 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.5 Hz, 3H)
22		448,2	8.46 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 1H), 5.00 - 4.84 (m, 1H), 4.39 - 4.25 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.42 - 3.31 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
23		446,5	8.73 (br s, 1 H), 7.97 (br s, 1 H), 7.68 - 7.76 (m, 1 H), 7.46 - 7.54 (m, 1 H), 7.42 (d, J=17.15 Hz, 1 H), 7.09 (br d, J=17.15 Hz, 1 H), 4.61 - 4.84 (m, 2 H), 3.70 - 3.80 (m, 6 H), 3.63 (br d, J=15.78 Hz, 1 H), 3.35 - 3.36 (m, 3 H), 2.87 (q, J=7.32 Hz, 2 H), 1.29 - 1.34 (m, 3 H), 1.23 (br s, 3 H)
24		429,2	13.30 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.76 (dd, J=8.76, 1.10 Hz, 1 H), 7.61 (d, J=17.25 Hz, 1 H), 7.56 (d, J=8.76 Hz, 1 H), 7.28 (d, J=16.97 Hz, 1 H), 4.91 - 4.98 (m, 1 H), 4.31 - 4.38 (m, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.36 - 3.43 (m, 1 H), 3.19 (s, 3 H)
25		419,4	¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.56 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.76 (dd, J=8.90, 1.51 Hz, 1 H), 7.57 (d, J=8.76 Hz, 1 H), 7.42 - 7.47 (m, 1 H), 7.33 - 7.38 (m, 1 H), 5.02 - 5.09 (m, 1 H), 4.40 - 4.47 (m, 1 H), 4.32 - 4.39 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.33 - 3.35 (m, 4 H), 3.07 - 3.12 (m, 2 H), 1.47 (t, J=7.39 Hz, 3 H)

Ej. N°	Estructura	MS m/z [M+H] ⁺	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm
26		475,1	¹ H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 8.46 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.26 (s, 2H), 5.01 - 4.92 (m, 1H), 4.36 - 4.25 (m, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.85 - 3.77 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.00 - 2.91 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)
27		478,3	12.98 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.71 (dd, J=8.90, 1.23 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=8.76 Hz, 1 H), 7.28 - 7.34 (m, 1 H), 7.19 - 7.24 (m, 1 H), 4.93 (br dd, J=14.78, 4.38 Hz, 2 H), 4.26 - 4.38 (m, 4 H), 4.04 - 4.12 (m, 1 H), 3.97 (dt, J=14.03, 3.66 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.64 (br d, J=4.38 Hz, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 1.44 (t, J=6.98 Hz, 4 H)

[0408] Ensayos de pantalla

[0409] Ensayo bioquímico

[0410] Evaluación de la actividad de la quinasa FLT3 y PIM en Reaction Biology Corporation

[0411] Las actividades de inhibición contra las quinasas enzimáticas se evaluaron utilizando la plataforma de ensayo HotSpot (www.reactionbiology.com), un ensayo radiométrico basado en ensayos de unión de filtros convencionales, que mide directamente la actividad catalítica de la cinasa hacia un sustrato específico (Anastassiadis T, et al. El ensayo completo de la actividad catalítica de la quinasa revela características de la selectividad del inhibidor de la quinasa. *Nat Biotechnol.* 2011, 29:1039-45). Brevemente, se prepararon pares de quinasa/sustrato específicos junto con los cofactores requeridos en tampón de reacción; Hepes 20 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, Brij35 al 0,02 %, BSA 0,02 mg/ml, Na₃VO₄ 0,1 mM, DTT 2 mM, DMSO al 1 %. Los compuestos se incorporaron a la reacción, seguidos ~ 20 minutos más tarde por la adición de una mezcla de ATP (Sigma, St. Louis MO) y ³³P ATP (Perkin Elmer, Waltham MA) hasta una concentración final de 10 μ M. Las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente durante 120 min, seguidas de la aplicación de las reacciones en papel de filtro de intercambio iónico P81 (Whatman Inc.,

Piscataway, NJ). El fosfato no unido se eliminó mediante lavado extensivo de los filtros en ácido fosfórico al 0,75%. Después de restar el fondo derivado de las reacciones de control que contenían enzima inactiva, los datos de actividad de quinasa se expresaron como el porcentaje de actividad de quinasa restante en las muestras de prueba en comparación con las reacciones del vehículo (sulfóxido de dimetilo). Los valores de IC₅₀ y los ajustes de la curva se obtuvieron utilizando Prism (Software GraphPad).

[0412] Tabla 1. Inhibición de las actividades de quinasa de FLT3 y FLT3-ITD

Ej. N°	FLT3 IC ₅₀ (nM)	FLT3-ITD IC ₅₀ (nM)	PIM1 IC ₅₀ (nM)	PIM2 IC ₅₀ (nM)	PIM3 IC ₅₀ (nM)
6	0,088	0,348	2,65	5,68	0,115
7	0,247	0,537	6,72	14	0,221
8	0,217	0,487	1,64	8,17	0,0732
9	0,347	0,592	12,7	145	3,65
11	0,084	0,566			
19	0,564	1,052			
20	0,187	0,775			
22	0,093	0,527			
23	0,416	0,967			
24	0,23	0,475			

[0413] Evaluación de la afinidad de unión con quinasas FLT3 mutantes y de tipo salvaje mediante el ensayo KINOMEscan en Eurofins DiscoverRx

[0414] Para la mayoría de las quinasas, se prepararon cepas de fago T7 marcadas con quinasa en un huésped de *E. coli* derivado de la cepa BL21. Se cultivaron *E. coli* hasta la fase logarítmica y se infectó con el fago T7 y se incubó con agitación a 32°C hasta la lisis. Los lisados se centrifugaron y filtraron para eliminar los restos celulares. Las quinasas restantes se produjeron en células HEK-293 y posteriormente se etiquetaron con ADN para la detección por qPCR. Se trataron perlas magnéticas recubiertas de estreptavidina con ligandos de molécula pequeña biotinilados durante 30 minutos a temperatura ambiente para generar resinas de afinidad para ensayos de quinasa. Las perlas ligadas se bloquearon con exceso de biotina y se lavaron con tampón de bloqueo (SeaBlock (Pierce), BSA al 1 %, Tween 20 al 0,05 %, DTT 1 mM) para eliminar el ligando no unido y reducir la unión no específica. Las reacciones de unión se ensamblaron combinando quinasas, perlas de afinidad ligadas y compuestos de prueba en tampón de unión 1x (20 % SeaBlock, 0,17x PBS, 0,05 % Tween 20, 6 mM DTT). Los compuestos de prueba se prepararon como stocks 111X en DMSO al 100%. Los Kds se determinaron utilizando una serie de diluciones triples del compuesto de 11 puntos con tres puntos de control de DMSO. Todos los compuestos para las mediciones de Kd se distribuyen

por transferencia acústica (dispensación sin contacto) en DMSO al 100 %. A continuación, los compuestos se diluyeron directamente en los ensayos de forma que la concentración final de DMSO fuera del 0,9 %. Todas las reacciones se realizaron en placa de polipropileno de 384 pocillos. Cada una era un volumen final de 0,02 ml. Las placas de ensayo se incubaron a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora y las perlas de afinidad se lavaron con tampón de lavado (1x PBS, 0,05 % Tween 20). A continuación, las perlas se volvieron a suspender en tampón de elución (1x PBS, Tween 20 al 0,05 %, ligando de afinidad no biotinilado 0,5 μ M) y se incubaron a temperatura ambiente con agitación durante 30 minutos. La concentración de quinasa en los eluatos se midió mediante qPCR. Las constantes de unión (K_d s) se calcularon con una curva dosis-respuesta estándar utilizando un ajuste de mínimos cuadrados no lineal con el algoritmo de Levenberg-Marquardt.

[0415] Tabla 2. Afinidad de unión del Ej. 6 con quinasas FLT3 mutantes y de tipo salvaje

Ej. N°	FLT3 K_d (nM)	FLT3 (D835H) K_d (nM)	FLT3 (D835V) K_d (nM)	FLT3 (D835Y) K_d (nM)	FLT3 (ITD) K_d (nM)	FLT3 ITD D835V K_d (nM)	FLT3 ITD F691L K_d (nM)
6	0,18	67	0,062	4,1	6,3	0,058	0,23
Ej. N°	FLT3 (K663Q) K_d (nM)	FLT3 (N841I) K_d (nM)	FLT3 (R834Q) K_d (nM)	FLT3- K_d autoinhib ido (nM)			
6	16	2,2	0,89	9,1			

[0416] Inhibición de la actividad de las quinasas CLK1, CLK2, CLK3 y CLK4

[0417] La proteína cinasa y el sustrato se diluyeron previamente en el tampón de ensayo HEPES (HEPES 100 mM, pH 7,5, Triton X-100 al 0,01 %, BSA al 0,1 %, $MgCl_2$ 5 mM, DTT 1 mM, ortovanadato de sodio 10 μ M, betaglicerofosfato 10 μ M) dispensado en una placa de 384 pocillos (5 μ L por pocillo). Las muestras de control (0 % de inhibición en ausencia de inhibidor, DMSO solo) y 100 % de inhibición (en ausencia de enzima) se ensamblaron en réplicas de seis y se usaron para calcular el % de inhibición en presencia de compuestos. Los compuestos de prueba se añadieron a las muestras de proteínas mediante dispensación acústica (Labcyte Echo550). La concentración de DMSO se igualó al 1% en todas las muestras. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de ATP mediante dispensación acústica (Labcyte Echo550) y se incubaron según el tiempo de incubación específico del ensayo. Después de la incubación, se añadieron 5 μ L de reactivo Promega ADP-Glo y se incubó durante 40 minutos. Después de 40 minutos, se añadieron 10 μ L de reactivo de detección de quinasa Promega. Después de 10 minutos de incubación con reactivo de detección de quinasa, se leyó la luminiscencia en un lector de microplacas (Biotek Synergy).

[0418] Tabla 3. Inhibición de la actividad quinasa de CLK1, CLK2, CLK3 y CLK4

Ej. N°	CLK1 IC ₅₀ (nM)	CLK2 IC ₅₀ (nM)	CLK3 IC ₅₀ (nM)	CLK4 IC ₅₀ (nM)
6	0,134	0,165	5,87	0,446
15	0,157	0,161	2,77	0,53
16	0,299	0,16	10,4	0,758
22	0,355	0,253	9,47	0,668
23	0,843	0,225	5,53	1,39
24	0,415	0,67	92,9	0,593
26	0,233	0,386	31,1	0,605
27	1,55	1,11	108	3,03

[0419] Ensayo de proliferación celular

[0420] La línea celular MV-4-11 se adquirió de ATCC y se mantuvo en medio RPMI suplementado con suero bovino fetal al 10 % y 100 U/ml de penicilina/estreptomicina. Se sembraron mil células MV-4-11/50µl por pocillo en una placa blanca de 384 pocillos, seguido de tratamiento con los compuestos indicados en una serie de diluciones de 11 dosis. La proliferación celular se midió utilizando el ensayo de detección de ATP basado en luciferasa CellTiter-Glo 2.0 (Promega, Madison, WI) siguiendo el protocolo del fabricante. A continuación, las placas se leyeron en un lector de microplacas multimodo TECAN Sparks. Los datos se analizaron usando GraphPad Prism 9 (GraphPad Software, San Diego, CA) para obtener los valores de IC₅₀.

[0421] Tabla 4. Inhibición de proliferación celular MV-4-11

Ej. N°	IC ₅₀ (nM)	El Ej. N°	IC ₅₀ (nM)
1	1162	15	4,6
2	352,7	16	<1
4	21,2	17	
5	>10000	18	17,8
6	0,3	19	15,2
7	73,1	20	1,1
8	<0,2	21	<0,2
9	~1	22	<0,2
10	864,9	23	4,1
11	<0,2	24	141,4
12	148,4	25	0,52
13	15,5	26	15
14	384,5	27	7,6

[0422] Inhibición de la proliferación celular en un panel amplio de los ensayos de proliferación celular

[0423] Las células Ba/Reh se adquirieron de DSMZ. El gen FLT3-ITD se sintetizó en GenScript y se clonó en el plásmido pCDH-CMV-MCS-EF1-Puro (System Biosciences, Inc). Los clones de cDNA FLT3-ITD/D835V y FLT3-ITD/F691L se hicieron en GenScript por PCR y se confirmaron por secuencia. Las líneas celulares Ba/F3 FLT3-ITD, FLT3-ITD/D835V y FLT3-ITD/F691L se generaron infectando células Ba/F3 con lentivirus que contenían genes FLT3-ITD, FLT3-ITD/D835V o FLT3-ITD/F691L. Las líneas celulares estables se seleccionaron mediante tratamiento con puomicina, seguido de retirada de IL-3.

[0424] El ensayo de proliferación celular se llevó a cabo en un panel de 108 líneas celulares. Se sembraron 1000 (células unidas) o 3000 (células en suspensión) células/100 μ l por pocillo en una placa negra de 96 pocillos con fondo transparente (Corning #3904). Los compuestos se agregaron utilizando el dispensador digital Tecan D300e en una titulación de 1:3 para 9 dosis. Las placas se incubaron durante 5 días a 37°C y 5% de CO₂. La proliferación celular se midió utilizando el ensayo de detección de ATP basado en luciferasa CellTiter-Glo 2.0 (Promega, Madison, WI) a 50 μ l por pocillo siguiendo el protocolo del fabricante. A continuación, las placas se leyeron en un lector de microplacas multimodo TECAN Sparks. Los datos se analizaron usando GraphPad Prism 9 (GraphPad Software, San Diego, CA) para obtener los valores de IC₅₀. Los valores de IC₅₀ se determinaron usando el software Prism (GraphPad Software, San Diego, CA).

[0425] Tabla 5. Actividad anti-proliferación celular del Ej. 6 en un panel de 108 líneas celulares.

	Denominación de la Línea celular	IC₅₀ (nM)	Tipo tumoral, enfermedad	Fuente, catálogo N°	Medio de cultivo
1	BaF3	513	línea de células pro-B dependiente de IL-3 murina	DSMZ, ACC 300	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS+ 1 ng/ml de IL-3 de ratón
2	BaF3 FLT3-ITD	0,55	línea de células pro-B murinas que expresan FLT3-ITD	Línea celular diseñada	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
3	BaF3 FLT3-ITD/D835V	1,3	línea de células pro-B murinas que expresan FLT3-ITD/D835V	Línea celular diseñada	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
4	BaF3 FLT3-ITD/F691L	22,9	línea de células pro-B murinas que expresan FLT3-ITD/F691L	Línea celular diseñada	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS

	Denominación de la Línea celular	IC₅₀ (nM)	Tipo tumoral, enfermedad	Fuente, catálogo N°	Medio de cultivo
5	MV-4-11	0,68	Leucemia mielomonocítica bifenotípica B	ATCC, CRL-591	90% IMDM+10% FBS
6	MOLM14	2,26	Leucemia mieloide aguda	DSMZ, ACC 777	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
7	MOLM13	2,39	Leucemia mieloide aguda	DSMZ, ACC 554	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
8	KASUMI-4	11,16	Leucemia mieloblástica crónica	ATCC, CRL-2726	80% RPMI1640 + 20% h.i. FBS+10 ng/ml GM-CSF
9	IMR-32	11,16	Neuroblastoma	ATCC, CCL-127	90% DMEM + 10% h.i. FBS
10	KASUMI-1	13,98	Leucemia mieloblástica aguda	ATCC, CRL-2724	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
11	KP-N-RT-BM-1	15,07	Neuroblastoma	JCRB, IFO50432	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
12	UCSD-AML1	15,47	Leucemia mieloide aguda	DSMZ, ACC 691	80% RPMI 1640 + 20% h.i. FBS+ 10 ng/ml GM-CSF
13	SW403	18,04	Adenocarcinoma colorrectal	ATCC, CCL-230	90% Medio Leibovitz's L-15 + 10% h.i. FBS
14	EOL-1	18,92	Leucemia eosinofílica crónica	Sigma Aldrich, 94042252	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
15	JeKo-1	20,63	Linfoma de células del manto	ATCC, CRL-3006	80% RPMI 1640 + 20% h.i. FBS
16	N87	20,83	Carcinoma gástrico	ATCC, CRL-5822	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
17	SK-N-SH	21,72	Neuroblastoma	ATCC, HTB-11	90% DMEM + 10% h.i. FBS
18	HNT-34	22,31	Leucemia mieloide aguda	DSMZ, ACC 600	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
19	SKNO-1	23,34	Leucemia mieloide aguda	DSMZ, ACC 690	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS+ 10 ng/ml GM-CSF
20	AU565	25,46	Adenocarcinoma mamario	ATCC, CRL-2351	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
21	CHP-212	27,44	Neuroblastoma	ATCC, CRL-2273	90% DMEM + 10% h.i. FBS
22	SU-DHL-6	28,37	Linfoma difuso de células B grandes	ATCC, CRL-2959	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
23	LS513	30,11	Carcinoma colorrectal	ATCC, CRL-2134	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS

	Denominación de la Línea celular	IC₅₀ (nM)	Tipo tumoral, enfermedad	Fuente, catálogo N°	Medio de cultivo
24	Toledo	34,58	Linfoma difuso de células B grandes	ATCC, CRL-2631	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
25	MFM-223	36,75	Carcinoma de mama	Sigma, 98050130-1VL	90% DMEM + 10% h.i. FBS
26	SK-BR-3	38,77	Adenocarcinoma mamario	ATCC, HTB-30	90% Medio modificado de McCoy's 5a + 10% h.i. FBS
27	HCC78	42,71	Carcinoma de pulmón de células no pequeñas	DSMZ, ACC 563	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
28	KASUMI-3	43,32	Leucemia mieloblástica aguda	ATCC, CRL-2725	80% RPMI 1640 + 20% h.i. FBS
29	NB-1	45,04	Neuroblastoma	JCRB, JCRB0621	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
30	PA-1	47,97	Teratocarcinoma de ovario	ATCC, CRL-1572	90% DMEM + 10% h.i. FBS
31	DLD1	48,70	Adenocarcinoma colorrectal	ATCC, CCL-221	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
32	Kelly	51,47	Neuroblastoma	DSMZ, ACC 355	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
33	MIAPaCa-2	53,25	Carcinoma de páncreas	ATCC, CRL-1420	90% DMEM + 10% h.i. FBS
34	TF-1	57,62	Eritroleucemia	ATCC, CRL-2003	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
35	HCT116	60,20	Adenocarcinoma colorrectal	Sigma, 91091005	90% Medio modificado de McCoy's 5a + 10% h.i. FBS
36	KCL22S	61,19	Leucemia mieloide crónica en crisis blástica	ATCC, CRL-3349	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
37	DU4475	61,44	Carcinoma de mama	ATCC, HTB-123	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
38	TOV-112D	62,54	Cáncer de ovario endometriode	ATCC, CRL-11731	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
39	KCL22R	64,75	Leucemia mielógena crónica	ATCC, CRL-3350	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
40	A549	67,73	Carcinoma de pulmón, NSCLC	ATCC, CCL-185	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
41	Ovcar3	70,68	Adenocarcinoma de ovario	ATCC, HTB-161	80% RPMI 1640 + 20% h.i. FBS

	Denominación de la Línea celular	IC₅₀ (nM)	Tipo tumoral, enfermedad	Fuente, catálogo N°	Medio de cultivo
42	HCC827	70,90	Adenocarcinoma de pulmón NSCLC	ATCC, CRL-2868	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
43	22RV1	73,23	Carcinoma de próstata	ATCC, CRL-2505	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
44	H2122	73,72	Adenocarcinoma de pulmón NSCLC	ATCC, CRL-5985	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
45	H526	75,49	Cáncer de pulmón de células pequeñas	ATCC, CRL-5811	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
46	MCF7	75,89	Adenocarcinoma mamario	ATCC, HTB-22	90% DMEM + 10% h.i. FBS
47	SW620	76,50	Adenocarcinoma colorrectal	ATCC, CCL-227	90% Medio Leibovitz's L-15 + 10% h.i. FBS
48	SK-N-AS	77,23	Neuroblastoma	ATCC, CRL-2137	90% DMEM + 10% h.i. FBS
49	HPAC	79,08	Carcinoma de páncreas	ATCC, CRL-2119	DMEM:F12K + insulina + EGF + 5% FBS
50	MOLM-1	80,45	Leucemia mieloide crónica	DSMZ, ACC 720	80% RPMI 1640 + 20% h.i. FBS
51	H1573	80,64	Adenocarcinoma de pulmón NSCLC	ATCC, CRL-5877	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
52	PANC0504	82,22	Carcinoma de páncreas	ATCC, CRL-2557	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
53	LS180	82,71	Adenocarcinoma colorrectal	ATCC, CL-187	90% DMEM + 10% h.i. FBS
54	HCC1419	83,80	Carcinoma de mama, TNBC	ATCC, CRL-2326	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
55	COLO320	85,17	Adenocarcinoma colorrectal	ATCC, CCL-220	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
56	HCC1806	85,87	Carcinoma de mama, TNBC	ATCC, CRL-2335	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
57	H1975	87,17	Adenocarcinoma de pulmón NSCLC	ATCC, CRL-5908	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
58	AGS	87,94	Adenocarcinoma gástrico	ATCC, CRL-1739	90% F-12K + 10% h.i. FBS
59	H23	88,82	Adenocarcinoma de pulmón NSCLC	ATCC, CRL-5800	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
60	U87 MG	89,20	Glioblastoma	ATCC, HTB-14	90% DMEM + 10% h.i. FBS

	Denominación de la Línea celular	IC₅₀ (nM)	Tipo tumoral, enfermedad	Fuente, catálogo N°	Medio de cultivo
61	SW480	90,46	Adenocarcinoma colorrectal	ATCC, CCL-228	90% Medio Leibovitz's L-15 + 10% h.i. FBS
62	SNU-16	90,47	Carcinoma gástrico	ATCC, CRL-5974	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
63	H441	91,12	Adenocarcinoma de pulmón NSCLC	ATCC, HTB-174	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
64	769-P	91,60	Adenocarcinoma de células renales	ATCC, CRL-1933	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
65	COR-L23	98,44	Carcinoma de pulmón de células grandes	DSMZ, ACC 882	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
66	HGC-27	100,10	Carcinoma gástrico	Millipore Sigma, CB_94042256	90 % EMEM + 2 mM de glutamina + 1 % de aminoácidos no esenciales + 10 % h.i. FBS
68	H69	100,30	Carcinoma de pulmón de células pequeñas	ATCC, HTB-119	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
69	H727	100,50	Carcinoide de pulmón bronquial	ATCC, CRL-5815	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
70	SW1990	104,10	Adenocarcinoma pancreático	ATCC, CRL-2172	90% Medio Leibovitz's L-15 + 10% h.i. FBS
71	H211	104,80	Carcinoma de pulmón de células pequeñas	ATCC, CRL-5824	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
72	THP-1	106,90	Leucemia monocítica aguda	ATCC, TIB-202	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS + 0,05mM BME
73	H446	112,20	Carcinoma de pulmón de células pequeñas	ATCC, HTB-171	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
74	T47D	114,26	Carcinoma ductal de glándula mamaria	ATCC, HTB-133	90 % RPMI 1640 + 0,2 unidades/ml de insulina bovina + 10 % h.i. FBS
75	H1688	115,50	Carcinoma de pulmón de células pequeñas	ATCC, CCL-257	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
76	SKOV3	116,90	Adenocarcinoma de ovario	ATCC, HTB-77	90% Medio modificado de McCoy's 5a + 10% h.i. FBS

	Denominación de la Línea celular	IC₅₀ (nM)	Tipo tumoral, enfermedad	Fuente, catálogo N°	Medio de cultivo
77	H2444	117,10	Adenocarcinoma de pulmón NSCLC	ATCC, CRL-5945	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
78	H2228	117,93	Adenocarcinoma de pulmón, NSCLC	ATCC, CRL-5935	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
79	H1792	120,53	Adenocarcinoma de pulmón NSCLC	ATCC, CRL-5895	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
80	GP2D	121,30	Adenocarcinoma de colon	Millipore Sigma, CB_950914	DMEM + 2mM Glutamina + 10% h.i. FBS
81	PANC0203	126,10	Adenocarcinoma pancreático	ATCC, CRL-2553	85 % RPMI 1640 + 10U/ml de insulina recombinante humano + 15 % h.i. FBS
82	LNCaP	135,90	Carcinoma de próstata	ATCC, CRL-1740	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
83	786-O	138,40	Adenocarcinoma de células renales	ATCC, CRL-1932	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
84	H2087	141,20	Adenocarcinoma de pulmón NSCLC	ATCC, CRL-5922	95% RPMI 1640 + 5% h.i. FBS
85	Caki-2	141,70	Carcinoma de células claras de riñón	ATCC, HTB-47	90% Medio modificado de McCoy's 5a + 10% h.i. FBS
86	ZR-75-1	144,00	Carcinoma ductal de glándula mamaria	ATCC, CRL-1500	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
87	H358	147,60	Carcinoma bronquialveolar de NSCLC	ATCC, CRL-5807	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
88	HCC1569	151,30	Carcinoma metaplásico de las glándulas mamarias	ATCC, CRL-2330	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
89	KG-1	152,80	Leucemia mielógena aguda	ATCC, CCL-246	80% Medio de Dulbecco modificado por Iscove + 20% h.i. FBS
90	KATOIII	158,50	Carcinoma gástrico	ATCC, HTB-103	80% Medio de Dulbecco modificado por Iscove + 20% h.i. FBS

	Denominación de la Línea celular	IC₅₀ (nM)	Tipo tumoral, enfermedad	Fuente, catálogo N°	Medio de cultivo
91	HCC38	160,80	Carcinoma ductal de glándula mamaria	ATCC, CRL-2314	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
92	PC-9	163,79	Adenocarcinoma de pulmón NSCLC	Millipore Sigma, CB_90071810	90% RPMI 1640 + 2mM Glutamina + 10% h.i. FBS
93	SK-LU-1	165,90	Adenocarcinoma de pulmón NSCLC	ATCC, HTB-57	90% Medio Esencial Mínimo de Eagle + 10% h.i. FBS
94	A-498	169,20	Carcinoma de riñón	ATCC, HTB-44	90% Medio Esencial Mínimo de Eagle + 10% h.i. FBS
95	U138-MG	169,50	Glioblastoma cerebral	ATCC, HTB-16	90% Medio Esencial Mínimo de Eagle + 10% h.i. FBS
96	JPC3	170,80	Carcinoma de pulmón	JCRB, JCRB0077	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
97	H1930	180,70	Cáncer de pulmón de células pequeñas - carcinoma pulmonar	ATCC, CRL-5906	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
98	Hs746T	183,40	Carcinoma gástrico	ATCC, HTB-135	90% DMEM + 10% h.i. FBS
99	PANC1	212,60	Carcinoma epitelioide ductal pancreático	ATCC, CRL-1469	90% DMEM + 10% h.i. FBS
100	CT26	214,59	Fibroblastos de carcinoma de colon murino	ATCC, CRL-2638	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
101	MC38	216,94	Adenocarcinoma de colon murino	Biomatriz creativa, CSC6983J	90% DMEM + 10% h.i. FBS
102	PANC0403	220,00	Adenocarcinoma pancreático	ATCC, CRL-2555	85 % RPMI 1640 + 20U/ml de insulina recombinante humana + 15 % h.i. FBS
103	ASPC1	240,85	Adenocarcinoma pancreático	ATCC, CRL-1682	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
104	BT-474	277,60	Carcinoma ductal de glándula mamaria	ATCC, HTB-20	Medio Hybri-Care reconstituido en 1 L de agua y 1,5 g/L de bicarbonato de sodio. 10% h.i. FBS
105	U118-MG	310,00	Glioblastoma cerebral	ATCC, HTB-15	90% DMEM + 10% h.i. FBS

	Denominación de la Línea celular	IC₅₀ (nM)	Tipo tumoral, enfermedad	Fuente, catálogo N°	Medio de cultivo
106	H2291	361,90	Adenocarcinoma de pulmón NSCLC	ATCC, CRL-5939	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
107	CAPAN2	365,20	Adenocarcinoma pancreático	ATCC, HTB-80	Medio modificado de McCoy 5a + 10% h.i. FBS
108	SUIT-2	393,00	Adenocarcinoma pancreático tubular	JCRB, JCRB1094	90% RPMI 1640 + 10% h.i. FBS
109	BJ	516,16	Fibroblasto de piel	ATCC, CRL-2522	90% EMEM + 10% h.i. FBS

[0426] Inhibición de la fosforilación de quinasas en líneas celulares MV-4-11 y MOLM13.

[0427] El ensayo de inhibición de la fosforilación de quinasa se realizó mediante Western Blot utilizando las líneas celulares MV-4-11 y MOLM13. Las células se sembraron en placas de 24 pozos a razón de 1 millón de células por pozo y luego se trataron con compuestos a diferentes concentraciones, comenzando con 100 nM, titulación 1:4 con DMSO como control. Después de 4 horas de incubación, las células se lavaron una vez con PBS helado y se lisaron en tampón de lisis RIPA con inhibidores de proteasa y fosfatasa. Luego, los lisados celulares se sonicaron y centrifugaron, y 40 ug de proteínas se separaron mediante electroforesis de dodecilsulfato de sodio en un gel de poliacrilamida Bis-Tris del 4 al 12 % y se transfirieron a membranas de nitrocelulosa utilizando Bio-Rad Trans-Blot Turbo Transfer System (Bio -Rad). El bloqueo se realizó usando BSA al 3 % o leche en polvo sin grasa al 5 % (Fisher Scientific) en TBST (solución salina tamponada con Tris que contiene 0,05 % de Tween 20) (Bio-Rad Laboratories, Inc.). Las membranas se incubaron durante la noche con anti-fosfo-FLT3 (Y589/Y591) (CST#60413), anti-fosfo-STAT5 (Y694) (CST#4322), anti-Phospho-p44/42 MAPK (Erk1/2) (T202/Y204) (CST#9101), anti-Phospho-S6 Ribosomal Protein (S235/236) (CST#4858) y anti-β-Actin (CST#8457) cada uno diluido 1000 veces en BSA al 3% en TBST. Las membranas se lavaron con TBST y luego se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora con anticuerpo policlonal anti-IgG de conejo marcado con HRP (CST#7074) diluido 1000 veces en BSA al 3%. Después del lavado con TBST, se desarrollaron transferencias con un sistema de quimioluminiscencia (SuperSignal West Femto Maximum Sensitivity Substrate, Pierce #34095). La luminiscencia se detectó mediante el sistema de imágenes LI-COR Odyssey M y la intensidad de la luminiscencia se cuantificó mediante el software Empiria Studio 2.2. Los datos se analizaron usando GraphPad Prism 9 (GraphPad Software, San Diego, CA) para obtener los valores de IC₅₀.

[0428] Tabla 7. Inhibición de la fosforilación de quinasas con el Ej. 6 y Gilteritinib en células MV-4-11 y MOLM-13.

	MV-4-11 IC ₅₀ (nM)		MOLM-13 IC ₅₀ (nM)	
	Gilteritinib	El Ej. 6	Gilteritinib	El Ej. 6
pFLT3	0,84	0,16	1,03	0,32
pSTAT5	1,75	0,60	2,23	0,72
pERK	1,63	2,85	1,31	4,11
pS6	0,92	0,41	7,91	2,47

[0429] Modulación de splicing alternativo en células MV-4-11 y MOLM-13 con el Ej. 6.

[0430] La proporción de corte y empalme alternativo de las transcripciones de ARN se midió mediante qPCR en las líneas celulares MV-4-11 y MOLM-13. Las células se sembraron en placas de 24 pozos a razón de 1 millón de células por pozo y luego se trataron con compuestos a diferentes concentraciones, con DMSO solo como control. Después de 8 horas de incubación, las células se recogieron y se lavaron una vez con PBS helado y se lisaron en tampón de lisis (Invitrogen). El ARN total se extrajo utilizando el kit de purificación de ARN (Invitrogen). Se usaron 2 ug de ARN para la síntesis de ADNc usando el kit de síntesis de ADNc (ThermoFisher) y 20 ng de ADNc para qPCR usando el sistema de PCR de 96 pocillos PROFLEX (ThermoFisher).

[0431] Para la medición se utilizaron cebadores con las siguientes secuencias:

[0432] BCLAF1 exon10-12/exon 10-11 (TaqMan, IDT)

BCLAF1 (ej.10-11) F: CAGGAGTTAGCCGACCACG (SEQ ID NO: 1)
 BCLAF1 (ej.10-11) R: GTTTGGACCAGTATTTGTCCCAG (SEQ ID NO: 2)
 BCLAF1 (ej.10-11) sonda: AACCTTTTTTCGAATTAGAGGCA (SEQ ID NO: 3)
 BCLAF1 (ej.10-12) F: TGCAGGAGTTAGCCGACCAC (SEQ ID NO: 4)
 BCLAF1 (ej.10-12) R: TTGGCCCAATAATCCACACC (SEQ ID NO: 5)
 BCLAF1 (ej.10-12) sonda: AACCTTTCATGACGACAGAG (SEQ ID NO: 6)

[0433] PRS6KB1 exon6-8/exon 6-7 (TaqMan, IDT)

S6K (ej.10-7) F: TTATGCAGTTAGAAAGAGAGGGAATATTT (SEQ ID NO: 7)
 S6K (ej.6-7) R: CCCCAAAGCCATGGAGATTT (SEQ ID NO: 8)
 S6K (ej.6-7) sonda: TGGAAGACACTGCCTGCTTTTACTTGG (SEQ ID NO: 9)
 S6K (ej.10-8) F: TTATGCAGTTAGAAAGAGAGGGAATATTT (SEQ ID NO: 10)
 S6K (ej.6-8) R: GATTCTTTGCATAGTCCAAAGTCTGT (SEQ ID NO: 11)
 S6K (ej.6-8) sonda: TGGAAGACACTGCCTGGTCATGTGAAA (SEQ ID NO: 12)

[0434] BCLxS/xL (SYBR Verde, IDT)

BCLxS F: GAGCTTTGAACAGGATACTTTTGTG (SEQ ID NO: 13)
 BCLxS R: GAAGAGTGAGCCCAGCAGAA (SEQ ID NO: 14)
 BCLxL F: GATGGCCACTTACCTGAATGA (SEQ ID NO: 15)

BCLxL R: TGCTGCATTGTTCCCATAGA (SEQ ID NO: 16)

[0435] Tabla 8. Para la medición se utilizó la modulación del empalme alternativo de BCLAF1, SK6K y BCL-x en la línea celular MOLM-13 con el Ej. 6 por método de qPCR.

Relación de empalme alternativa en MOLM-13	BCLAF1 El Ej. 10-12/Ej. 10-11	S6K El Ej. 6-8/Ej. 6-7	BCL-xS/xL
DMSO	1,00	1,02	1,00
30 nM (Ej. 6)	1,80	1,60	1,51
100 nM (Ej. 6)	5,76	2,71	3,54
300 nM (Ej. 6)	6,89	8,08	4,20

[0436] Tabla 9. Modulación del empalme alternativo de BCL-x en la línea celular MV-4-11 con el Ej. 6 por método de qPCR.

Relación de empalme alternativa en MV-4-11	BCL-xS/xL 6-horas	BCL-xS/xL 24-horas
DMSO	1	1
2 nM (Ej. 6)	0,7	0,6
10 nM (Ej. 6)	1,1	0,9
50 nM (Ej. 6)	1,4	1,3
250 nM (Ej. 6)	3,7	7,3

[0437] Eventos de empalme alternativos por RNAseq en MOLM-13

[0438] Los eventos de corte y empalme alternativos se midieron mediante RNAseq en la línea celular MOLM-13. Las células se sembraron en placas de 24 pozos a razón de 1 millón de células por pozo y luego se trataron con compuestos a diferentes concentraciones, con DMSO como control. Después de 8 horas de incubación, las células se recogieron y se lavaron una vez con PBS helado y se lisaron en tampón de lisis (Invitrogen). El ARN total se extrajo utilizando el kit de purificación de ARN (Invitrogen). RNAseq fue realizado por Biomiga (San Diego).

[0439] Tabla 10. Eventos de empalme alternativos por RNAseq en MOLM-13

Eventos AS	A3'SS	A5'SS	MXE	RI	SE
30 nM (Ej. 6)	371	289	187	536	2054
100 nM (Ej. 6)	559	443	325	841	4568
300 nM (Ej. 6)	722	590	355	1184	5093

A3'SS: sitio de empalme alternativo 3'; A5'SS: sitio de empalme 5' alternativo; MXE: exones mutuamente excluyentes; RI: intrón retenido; SE: exón omitido.

[0440] Inhibición del crecimiento del tumor por el Ej. 6 en modelos tumorales de xenoinjertos derivados de células (CDX) en ratones.

[0441] Las células tumorales se cultivaron utilizando las técnicas estándar descritas anteriormente y se recolectaron y sedimentaron mediante centrifugación a 1000 rpm durante 5 minutos. Las células sedimentadas se lavaron una vez con medio sin suero seguido de una resuspensión posterior en el medio sin suero suplementado con matrigel al 50% (Corning, Inc). Se implantaron subcutáneamente cinco millones de células tumorales en el flanco derecho de cada ratón, seguido de la medición del volumen del tumor y del peso corporal una o dos veces por semana con un calibrador electrónico (Fowler) y una balanza, respectivamente. Cuando el tamaño promedio del tumor alcanzó un volumen predeterminado, los ratones se agruparon y se trataron con Ej. 6. Un grupo de ratones fue tratado con un vehículo como control. Durante el tratamiento, los ratones se monitorearon diariamente mediante observación lateral de jaula. El volumen tumoral (TV) y el peso corporal se midieron dos veces o tres veces por semana durante el tratamiento. El estudio finalizó al transcurrir 4-5 semanas de tratamiento o cuando el volumen tumoral de cualquier ratón alcanzó 1000 o 2000 mm³. La inhibición del crecimiento tumoral (TGI) se calculó de la siguiente manera: $100\% * \{1 - [(TV_{\text{Tratado el últ día de tratamiento}} - TV_{\text{Tratado el primer día de tratamiento}}) / (TV_{\text{Control el últ día de tratamiento}} - TV_{\text{Control el primer día de tratamiento}})]\}$ cuando $TV_{\text{Tratado el últ día de tratamiento}} \geq TV_{\text{Tratado el primer día de tratamiento}}$. En caso de $TV_{\text{Tratado el últ día de tratamiento}} < TV_{\text{Tratado el primer día de tratamiento}}$, TGI se calculó como $100\% * (2 - TV_{\text{Tratado el últ día de tratamiento}} / TV_{\text{Tratado el primer día de tratamiento}})$.

[0442] Tabla 11. Inhibición del crecimiento del tumor por el Ej. 6 en modelos de tumor CDX con esquema oral, una vez al día (QD) u otro esquema de dosificación

Modelo de tumor	El Ej. 6 Dosis y Esquema	Duración del tratamiento (día)	N	TGI %
MV-4-11	6,25 mg/kg QD	20	6	98,8
MV-4-11	12,5 mg/kg QD	20	6	189
MV-4-11	25 mg/kg QD	20	6	200
MV-4-11	25 mg/kg QD, 5dOn-2dOff	20	6	200
MOLM-13	12,5 mg/kg QD	13	8	74
MOLM-13	25 mg/kg QD	13	8	94
IMR-32	25 mg/kg QD	8	3	82
SW403	25 mg/kg QD	20	5	84
SW480	25 mg/kg QD	28	4	93

RESUMEN

La presente descripción se refiere a compuestos macrocíclicos de indazol, composiciones farmacéuticas que contienen compuestos macrocíclicos y métodos de uso de compuestos macrocíclicos para tratar enfermedades, como el cáncer, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto a un sujeto que lo necesita.