

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 946 001**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01)	A61P 9/00	(2006.01)	A61P 37/00	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)	A61P 7/00	(2006.01)		
C07D 413/14	(2006.01)	A61P 1/00	(2006.01)		
C07D 471/04	(2006.01)	A61P 3/00	(2006.01)		
A61K 31/44	(2006.01)	A61P 11/00	(2006.01)		
A61K 31/4439	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)		
A61K 31/497	(2006.01)	C07D 401/12	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)	C07D 403/12	(2006.01)		
A61P 37/02	(2006.01)	C07D 403/14	(2006.01)		
A61P 25/00	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.10.2017 PCT/US2017/058329**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.05.2018 WO18081294**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.10.2017 E 17794624 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2023 EP 3532465**

54 Título: **Compuestos de pirazol amida como inhibidores de IRAK**

30 Prioridad:

26.10.2016 US 201662413299 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.07.2023

73 Titular/es:

**RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1180 Veterans Boulevard
South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**TSO, KIN;
CHEN, YAN;
YEN, ROSE;
TAYLOR, VANESSA;
HECKRODT, THILO;
SINGH, RAJINDER;
SHAW, SIMON y
LI, HUI**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 946 001 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirazol amida como inhibidores de IRAK

5 **CAMPO**

Esta descripción se refiere a compuestos de amida, y a realizaciones de un método para obtener y usar los compuestos, tal como para inhibir la quinasa asociada al receptor de interleuquina (IRAK), y para tratar enfermedades y afecciones relacionadas con IRAK.

10

ANTECEDENTES

Las quinasas asociadas al receptor de interleuquina-1 (IRAKs) son mediadores importantes de los procesos de señalización, tales como los receptores tipo toll (TLR, por sus siglas en inglés) y los procesos de señalización del receptor de interleuquina-1 (IL-1R). Las IRAKs se han implicado en la modulación de las redes de señalización que controlan la inflamación, la apoptosis y la diferenciación celular. Se han identificado cuatro genes IRAK en el genoma humano (IRAK1, IRAK2, IRAK3 e IRAK4), y estudios han revelado papeles biológicos distintos y no redundantes. Se ha demostrado que IRAK1 e IRAK4 exhiben actividad quinasa. El documento WO2015/068856 describe inhibidores de IRAK.

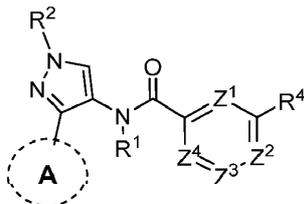
15

20

SUMARIO

La invención es como se define en las reivindicaciones. Por consiguiente, la invención proporciona un compuesto que tiene una fórmula 1

25



1,

o una sal del mismo, en la que:

30

el anillo A es heteroarilo;

R¹ es H o alquilo C₁₋₆;

R² es H, alifático, heteroalifático, o heterociclilo;

35

cada Z¹, Z², Z³, y Z⁴, es independientemente N o CR³, en la que al menos uno de Z¹, Z², Z³, y Z⁴ es N;

cada R³ es independientemente H, alifático, o heteroalifático; y

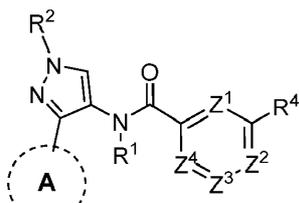
40

R⁴ es halógeno, heteroarilo, heterocicloalifático, arilo, -NH-heteroarilo, u -O-heteroarilo.

La invención también proporciona una composición que comprende un compuesto como se define anteriormente, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

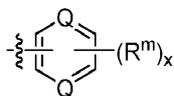
45

Ciertas realizaciones descritas se refieren a compuestos que tienen una fórmula 1



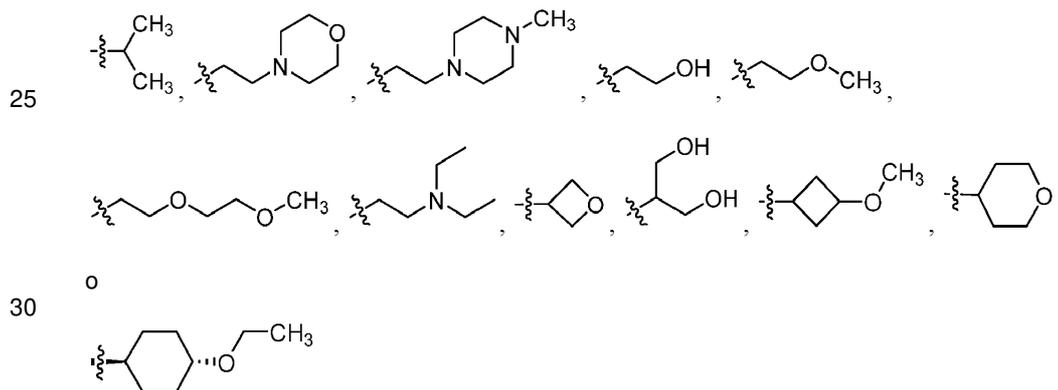
1

y/o una sal del mismo. Un experto en la técnica apreciará que los compuestos dentro de la fórmula 1 también pueden ser solvatos, incluidos hidratos, N-óxidos de los mismos. Con referencia a la fórmula 1, el anillo A es heteroarilo, tal como piridinilo, o pirazinilo. En realizaciones particulares, el anillo A es piridin-2-ilo. En otros ejemplos, el anillo A es



5 en la que cada Q es independientemente CH, CR^m o N, R^m es R^b, y x es 0, 1, o 2; al menos un Q es N. R^b es independientemente en cada aparición -OH, -CF₃, -CN, -OR^c, -SO₂R^c, -NR^dR^d, -N(H)SO₂R^c, -C(O)OH, -N(H)C(O)R^c,
 10 -C(O)OR^c, -C(O)NR^dR^d, =O, o halógeno. R^c es independientemente, para cada aparición, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de C₃₋₆, aralquilo, alquilo de C₁₋₆ sustituido con 1, 2 o 3 R^e, aromático de C₅₋₁₀, aromático de C₅₋₁₀ sustituido con 1, 2 o 3 R^e. R^d es independientemente, para cada aparición, H, alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^e, cicloalquilo de C₃₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^e, heterocicloalquilo de C₃₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^e, aromático de C₅₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^a o R^b, o dos grupos R^d, junto con el nitrógeno unido a ella, forman un resto heterocicloalquilo de C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₆ y
 15 opcionalmente interrumpido con uno o dos -O- o -N(R^g), en el que R^g es R⁷⁰. R^a es independientemente, para cada aparición, H, D, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, aromático de C₅₋₁₀, o heterocicloalifático de C₃₋₆. Y R^e es independientemente, para cada aparición, halógeno, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, u -OR^a.

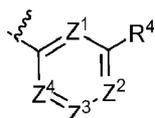
20 R¹ es H o alquilo de C₁₋₆; R² es H, alifático, heteroalifático, o heterocicloalifático, y puede ser H, heteroalifático de 3 a 10 miembros, tetrahidropiranilo, oxetanilo, ciclobutilo, ciclobutilo sustituido con alcoxi y/o hidroxilo, ciclohexilo, ciclohexilo sustituido con alcoxi y/o hidroxilo, alquilo de C₁₋₆ no sustituido, o alquilo de C₁₋₆ sustituido con -OH, amino, alcoxi, o heterocicloalifático. En algunas realizaciones, R² es R^a, R^a sustituido con R^b, R^a sustituido con 1 o 2 R^c, o R^a sustituido con R^d. Y en realizaciones particulares, R² es H, CH³,



30 En ciertas realizaciones de fórmula 1, el anillo A es piridinilo o pirazinilo; R¹ es H; y/o R² es H, heteroalifático de 3 a 10 miembros, tetrahidropiranilo, oxetanilo, ciclobutilo sustituido con alcoxi y/o hidroxilo, ciclohexilo, ciclohexilo sustituido con alcoxi y/o hidroxilo, alquilo de C₁₋₆ no sustituido, o alquilo de C₁₋₆ sustituido con -OH, amino, alcoxi, o heterocicloalifático.

40 También con respecto a la fórmula 1, cada Z¹, Z², Z³, y Z⁴ es independientemente N o CR³, en la que al menos uno de Z¹, Z², Z³, y Z⁴ es N, y cada R³ es independientemente H, alifático, o heteroalifático. R⁴ puede ser halógeno, heteroarilo, heterocicloalifático, arilo, -NH-heteroarilo, u -O-heteroarilo.

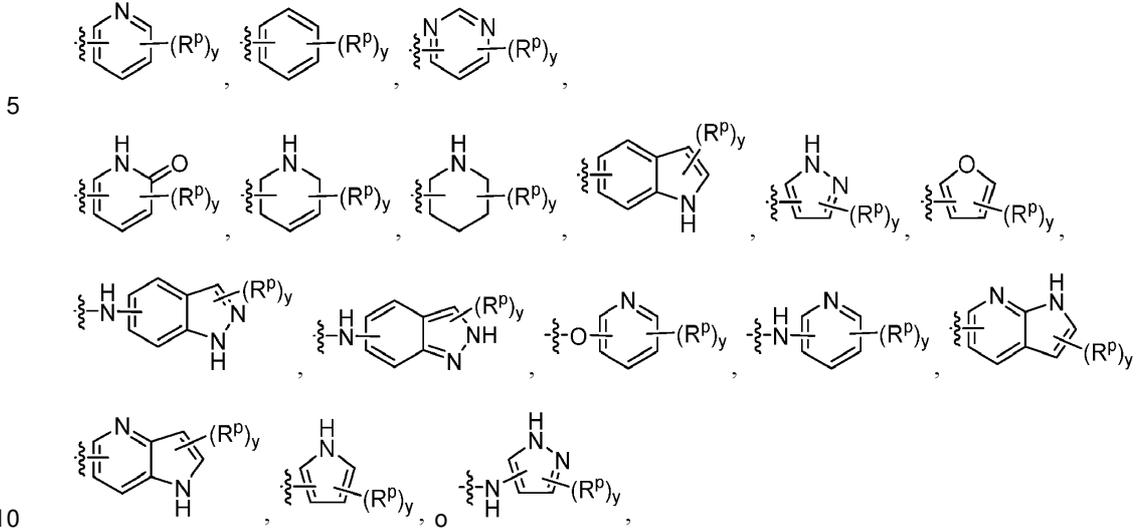
En algunas realizaciones, el resto



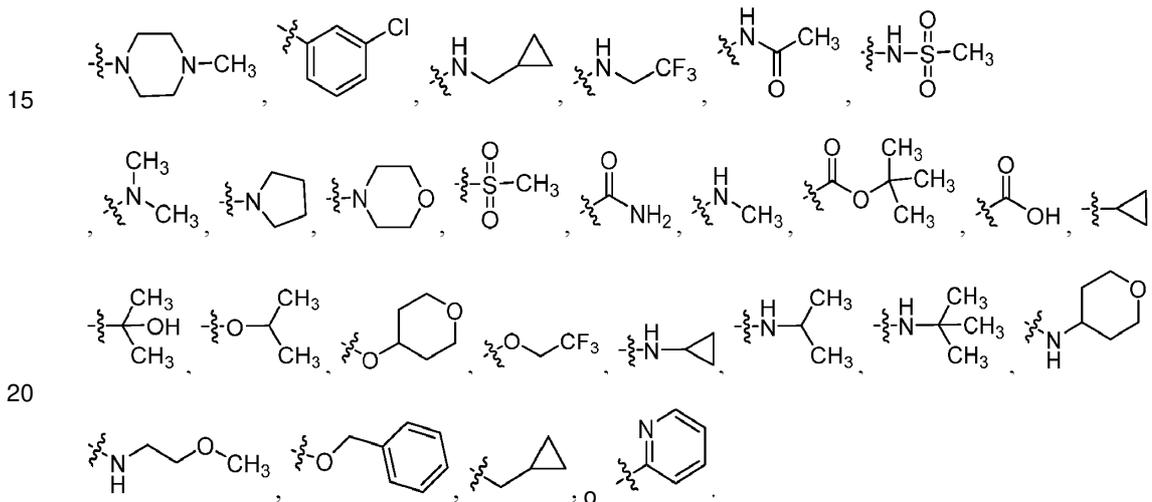
45 es piridinilo, pirimidinilo, o pirazinilo. En algunos ejemplos, Z¹ es N. En otros ejemplos, Z¹ es N, y Z², Z³, y Z⁴ son CR³; Z¹ y Z² son N, y Z³ y Z⁴ son CR³; Z¹ y Z³ son N, y Z² y Z⁴ son CR³; Z¹ y Z⁴ son N, y Z² y Z³ son CR³; o Z³ es N, y Z¹, Z², y Z⁴ son CR³. En cualquiera de las realizaciones, R¹ puede ser H.

50 R⁴ puede ser halógeno, heterocicloalifático, arilo, heteroarilo, -NH-heteroarilo, u -O-heteroarilo, tal como Br, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros, -NH-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), u -O-(heteroarilo de 5 a 10 miembros). En algunas realizaciones, R⁴ es piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, -

NH-pirazolilo, pirrolilo, -O-piridinilo -NH-piridinilo, indolilo, furanilo, -NH-benzopirazolilo, pirrolopiridinilo, fenilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo, o 2-oxo-1,2-dihidropiridinilo. En otros ejemplos, R⁴ es Br,

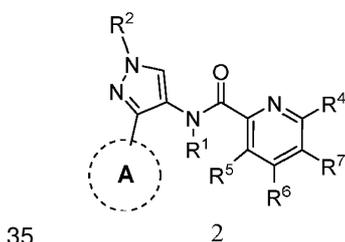


en las que y es 0, 1 o 2, y cada R^P es independientemente R^a, R^b, R^a sustituido con R^b, o R^a sustituido con R^c. Cada R^P puede ser independientemente -CH₃, -OCH₃, -NH₂, -CF₃, F, -CN,



En realizaciones particulares, R⁴ es Br; piridinilo no sustituido; piridinilo sustituido con alquilo de C₁₋₆, haloalquilo, amino, heterocicloalifático, cicloalquilo, -CN, alcoxi, -O-heterocicloalifático, -NH-heterocicloalifático, halógeno, sulfonamida, -O-bencilo, carboxilo, sulfonilo, -NH-cicloalquilo, o amida; pirimidinilo no sustituido; pirazolilo no sustituido; pirazolilo sustituido con alquilo de C₁₋₆; -NH-pirazolilo no sustituido; -NH-pirazolilo sustituido con alquilo de C₁₋₆, o heteroarilo; pirrolilo; -O-piridinilo no sustituido; -O-piridinilo sustituido con amino; -NH-piridinilo sustituido con alquilo de C₁₋₆, haloalquilo, o heterocicloalifático; indolilo no sustituido; indolilo sustituido con alcoxi; furanilo; -NH-benzopirazolilo; pirrolopiridinilo; fenilo no sustituido; fenilo sustituido con halógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxi, -CN, amino, o sulfonamida; tetrahidropiridinilo no sustituido; tetrahidropiridinilo sustituido con terc-butoxicarbonilo; piperidinilo; o 2-oxo-1,2-dihidropiridinilo.

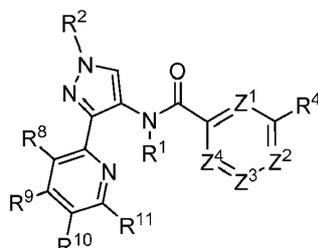
Los compuestos descritos también pueden tener una fórmula 2



y/o una sal, solvato, N-óxido, de los mismos, en la que los sustituyentes comunes son como se establece para la fórmula 1, y cada uno de R⁵, R⁶, y R⁷ es independientemente H o alquilo, tal como alquilo de C₁₋₆. En algunos ejemplos, cada uno de R⁵, R⁶, y R⁷ es H. En algunas realizaciones de la fórmula 2, el anillo A es piridin-2-ilo, o pirazin-2-ilo.

5

También se describen compuestos que tienen la fórmula 3

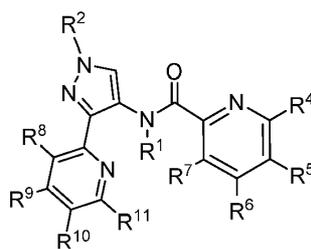


3

10 y/o una sal, solvato, N-óxido, de los mismos, en la que los sustituyentes comunes son como se establece para las fórmulas 1 y 2, y cada uno de R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ es independientemente H, alifático, halógeno, heterocicloalifático, alcoxi, u -O-heterocicloalifático, tal como H, halógeno, heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, alcoxi, u -O-(heterocicloalifático de 3 a 6 miembros). En ciertas realizaciones, R⁸ es H o halógeno; R⁹ y R¹¹ son H; y/o R¹⁰ es H, F, morfolino, N-metilpiperidin-1-ilo, metoxi, 2-hidroxi-2-metilpropoxi, u -O-oxetanilo. Y en realizaciones particulares, cada uno de R⁸, R⁹, y R¹¹ es H; R⁹ y R¹¹ son H, y R⁸ y R¹⁰ son F; o cada uno de R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ es H.

15

Los compuestos descritos también pueden tener una fórmula 8



8

20

y/o una sal, solvato, N-óxido, de los mismos, en la que los sustituyentes son como se establece para las fórmulas 1-3. En algunas realizaciones, R¹ es H; R² es H, heteroalifático de 3 a 10 miembros, tetrahidropirranilo, oxetanilo, ciclobutilo, ciclobutilo sustituido con alcoxi y/o hidroxilo, ciclohexilo, ciclohexilo sustituido con alcoxi y/o hidroxilo, alquilo de C₁₋₆ no sustituido, o alquilo de C₁₋₆ sustituido con -OH, amino, alcoxi, o heterocicloalifático; R⁴ es Br; piridinilo no sustituido; piridinilo sustituido con alquilo de C₁₋₆, haloalquilo, amino, heterocicloalifático, cicloalquilo, -CN, alcoxi, -O-heterocicloalifático, -NH-heterocicloalifático, halógeno, sulfonamida, -O-bencilo, carboxilo, sulfonilo, -NH-cicloalquilo, o amida; pirimidinilo no sustituido; pirazolilo no sustituido; pirazolilo sustituido con alquilo de C₁₋₆; -NH-pirazolilo no sustituido; -NH-pirazolilo sustituido con alquilo de C₁₋₆, o heteroarilo; pirrolilo; -O-piridinilo no sustituido; -O-piridinilo sustituido con amino; -NH-piridinilo sustituido con alquilo de C₁₋₆, haloalquilo, o heterocicloalifático; indolilo no sustituido; indolilo sustituido con alcoxi; furanilo; -NH-benzopirazolilo; pirrolpiridinilo; fenilo no sustituido; fenilo sustituido con halógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxi, -CN, amino, o sulfonamida; tetrahidropiridinilo no sustituido; tetrahidropiridinilo sustituido con terc-butoxicarbonilo; piperidinilo; o 2-oxo-1,2-dihidropiridinilo; R⁸ es H o F; R⁹ y R¹¹ son H; y R¹⁰ es H, F, morfolino, N-metilpiperidinilo, metoxi, 2-hidroxi-2-metilpropoxi, u -O-oxetanilo. Y en realizaciones particulares, cada uno de R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ es H; R⁸, R⁹, y R¹¹ es H y R¹⁰ es morfolino de 3 a 6 miembros o N-metilpiperidinilo, metoxi, 2-hidroxi-2-metilpropoxi, u -O-oxetanilo; o R⁸ y R¹⁰ son F, y R⁹ y R¹¹ son H.

25

30

35

Compuestos de acuerdo con la presente divulgación también se pueden formular como composiciones que comprenden uno o más compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 1-9 y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Composiciones de este tipo también pueden incluir un agente terapéutico adicional.

40

También se describen métodos para obtener y usar dichos compuestos y composiciones (debe señalarse, para evitar dudas, que cualesquiera referencias descritas a métodos de tratamiento médico que usan los compuestos y composiciones no es parte de la invención, sino en el contexto de la invención debe interpretarse, en cambio, como los compuestos y composiciones para uso en los métodos relevantes de tratamiento médico). Por ejemplo, un método descrito para usar compuestos dentro de las fórmulas 1-9 comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto, dos o más compuestos, o una composición que comprende al menos un compuesto, de acuerdo con cualquiera o todas las fórmulas 1-9. El método puede ser particularmente adecuado para tratar una enfermedad o afección para la que está indicado un inhibidor de IRAK, incluido un inhibidor de IRAK1,

45

IRAK2, IRAK3 y/o IRAK4. La enfermedad puede ser una enfermedad autoinmune, un trastorno inflamatorio, una enfermedad cardiovascular, un trastorno neurodegenerativo, un trastorno alérgico, una insuficiencia multi-orgánica, una enfermedad renal, una enfermedad de agregación plaquetaria, cáncer, trasplante, motilidad espermática, deficiencia de eritrocitos, rechazo del injerto, lesión pulmonar, enfermedad respiratoria, afección isquémica, infección bacteriana, infección vírica, trastorno de la regulación inmunitaria o una combinación de los mismos.

Los métodos descritos para usar compuestos de acuerdo con las fórmulas 1-9 también incluyen inhibir una proteína IRAK poniendo en contacto la proteína IRAK con una cantidad efectiva de un compuesto o compuestos, o una composición que comprende un compuesto o compuestos, de acuerdo con cualquiera o todas las fórmulas 1-9, en los que el compuesto tiene una CE_{50} mayor que 0 a 5 μM , típicamente de 0 a 1 μM , y con muchos compuestos descritos que tienen una CE_{50} sustancialmente menor que 1 μM . La proteína IRAK puede estar en un sujeto, o el método puede comprender poner en contacto la proteína IRAK *in vitro*.

Los anteriores y otros objetos, características y ventajas de la invención se harán más evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

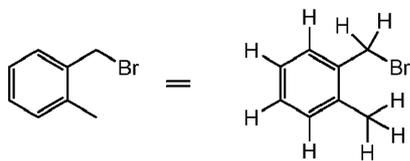
I. Definiciones

Las siguientes explicaciones de términos, expresiones y métodos se proporcionan para describir mejor la presente divulgación y para guiar a los expertos ordinarios en la técnica en la práctica de la presente divulgación. Las formas singulares "un", "una" y "el", "la" se refieren a uno o más de uno, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. El término "o" se refiere a un solo elemento de elementos alternativos establecidos o una combinación de dos o más elementos, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Tal como se utiliza en esta memoria, "comprende" significa "incluye". Por lo tanto, "que comprende A o B" significa "que incluye A, B o A y B", sin excluir elementos adicionales.

A menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de componentes, pesos moleculares, porcentajes, temperaturas, tiempos, etcétera, tal como se utilizan en la memoria descriptiva o las reivindicaciones, deben entenderse modificados por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, implícita o explícitamente, los parámetros numéricos recogidos son aproximaciones que pueden depender de las propiedades deseadas que se buscan y/o los límites de detección en condiciones/métodos de ensayo estándares. Cuando se distinguen directa y explícitamente las realizaciones de la técnica anterior comentada, los números de realización no son aproximados, a menos que se mencione expresamente la palabra "aproximadamente".

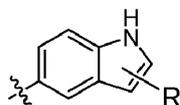
A menos que se explique lo contrario, todas las expresiones y términos técnicos y científicos utilizados en esta memoria tienen el mismo significado que comúnmente entiende un experto ordinario en la técnica a la que pertenece esta divulgación. Aunque se pueden utilizar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en esta memoria en la práctica o ensayo de la presente divulgación, más adelante se describen métodos y materiales adecuados. Los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden ser limitativos.

Cuando se representan o describen estructuras químicas, a menos que se indique explícitamente lo contrario, se supone que todos los carbonos incluyen hidrógeno, de modo que cada uno de los carbonos se ajusta a una valencia de cuatro. Por ejemplo, en la estructura del lado izquierdo del siguiente esquema hay nueve átomos de hidrógeno implicados. Los nueve átomos de hidrógeno se representan en la estructura de la derecha.



A veces, un átomo particular en una estructura se describe en una fórmula textual como si tuviera hidrógeno o átomos de hidrógeno, por ejemplo $-CH_2CH_2-$. Una persona experta ordinaria en la técnica entenderá que las técnicas descriptivas antes mencionadas son comunes en las técnicas químicas para proporcionar brevedad y simplicidad a la descripción de estructuras orgánicas.

Si un grupo R se representa como "flotante" en un sistema de anillo tal como, por ejemplo, en el grupo:



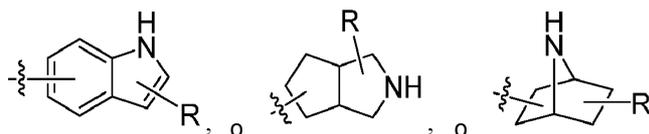
entonces, a menos que se defina de otra manera, un sustituyente R puede residir en cualquier átomo del sistema de anillos bicíclicos condensados, excluyendo el átomo que lleva el enlace con el símbolo "

~~~~~

5  
", siempre que se forme una estructura estable. En el ejemplo representado, el grupo R puede residir en un átomo en el anillo de 5 miembros o el de 6 miembros del sistema de anillo de indolilo.

Cuando hay más de uno de estos grupos "flotantes" representados tal como, por ejemplo, en las fórmulas:

10



15  
en que hay dos grupos, a saber, el R y el enlace que indica unión a una estructura principal; entonces, a menos que se defina de otra manera, los grupos "flotantes" pueden residir en cualquier átomo del sistema de anillos, suponiendo nuevamente que cada uno reemplaza un hidrógeno representado, implícito o expresamente definido en el sistema de anillos y que una disposición de este tipo formaría un compuesto químicamente estable.

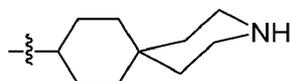
Cuando un grupo R se representa como existente en un sistema de anillos tal como, por ejemplo, en la fórmula:

20



25  
en que, en este ejemplo, y puede ser más de uno, asumiendo que cada uno reemplaza a un hidrógeno actualmente representado, implícito o definido expresamente en el anillo; entonces, a menos que se defina de otro modo, dos Rs pueden residir en el mismo carbono. Un ejemplo simple es cuando R es un grupo metilo. La estructura representada puede existir como un dimetilo geminal en un carbono del anillo representado (un carbono "anular"). En otro ejemplo, dos Rs en el mismo carbono, incluyendo ese mismo carbono, pueden formar un anillo, creando así una estructura de anillo espirocíclico (un grupo "espirociclilo"). Por ejemplo, como se muestra a continuación, dos Rs pueden formar un anillo de piperidina en una disposición espirocíclica con el ciclohexano, tal como

30



35  
Como se usa aquí, el término "sustituido" se refiere a todos los modificadores posteriores en un término; por ejemplo, en el término "arilalquilo de C<sub>1-8</sub> sustituido", la sustitución puede ocurrir en la "porción alquílica de C<sub>1-8</sub>", la porción "arílica", o en ambas porciones del grupo arilalquilo de C<sub>1-8</sub>.

"Sustituido", cuando se utiliza para modificar un grupo o resto especificado, significa que al menos uno, y quizás dos o más átomos de hidrógeno del grupo o resto especificado está reemplazado independientemente con los mismos o diferentes grupos sustituyentes como se define más adelante. En una realización particular, un grupo, resto o sustituyente puede estar sustituido o no sustituido, a menos que se defina expresamente como "no sustituido" o "sustituido". Por consiguiente, cualquiera de los grupos especificados en esta memoria puede estar sustituido o no sustituido. En realizaciones particulares, el sustituyente puede definirse expresamente o no como sustituido, pero todavía se contempla que esté opcionalmente sustituido. Por ejemplo, un resto "alquilo" o "pirazolilo" puede estar no sustituido o sustituido, pero un "alquilo no sustituido" o un "pirazolilo no sustituido" no está sustituido.

45  
Los "sustituyentes" o "grupos sustituyentes" para sustituir uno o más átomos de hidrógeno en átomos de carbono saturados en el grupo o resto especificado son, a menos que se especifique lo contrario, -R<sup>60</sup>, halo, =O, -OR<sup>70</sup>, -SR<sup>70</sup>, -N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>, haloalquilo, perhaloalquilo, -CN, -NO<sub>2</sub>, =N<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -SO<sub>3</sub>R<sup>70</sup>, -SO<sub>3</sub>M<sup>+</sup>, -OSO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -OSO<sub>3</sub>M<sup>+</sup>, -OSO<sub>3</sub>R<sup>70</sup>, -P(O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>(M<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>M<sup>2+</sup>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>70</sup>, -C(S)R<sup>70</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup>, -CO<sub>2</sub>M<sup>+</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -C(S)OR<sup>70</sup>, -C(O)N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>, -C(NR<sup>70</sup>)(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>70</sup>, -OC(S)R<sup>70</sup>, -OCO<sub>2</sub>M<sup>+</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -OC(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub>M<sup>+</sup>, -NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup> y -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>, en los que R<sup>60</sup> es alifático, heteroalifático o cicloalifático de C<sub>1-10</sub>, típicamente, alifático de C<sub>1-6</sub>, más típicamente alquilo de C<sub>1-6</sub>, en los que R<sup>60</sup> opcionalmente puede estar sustituido; cada R<sup>70</sup> es independientemente, para cada aparición, hidrógeno o R<sup>60</sup>; cada R<sup>80</sup> es independientemente, para cada aparición, R<sup>70</sup>, o alternativamente, dos grupos R<sup>80</sup>, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalifático de 3 a 7 miembros, que incluye opcionalmente de 1 a 4 de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales seleccionados de O, N y S, de los cuales N opcionalmente tiene sustitución R<sup>70</sup>, tal como H o sustitución con alquilo de C<sub>1-3</sub>; y cada M<sup>+</sup> es un contraión con una sola carga neta positiva. Cada uno de los M<sup>+</sup> es independientemente para cada aparición, por ejemplo, un ion de metal alcalino, tal como K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>; un ion amonio, tal como <sup>+</sup>N(R<sup>60</sup>)<sub>4</sub>; un ion de aminoácido

protonado, tal como un ion lisina o un ion arginina; o un ion de metal alcalinotérreo, tal como  $[Ca^{2+}]_{0.5}$ ,  $[Mg^{2+}]_{0.5}$  o  $[Ba^{2+}]_{0.5}$  (un subíndice "0,5" significa, por ejemplo, que uno de los contraiones para iones alcalinotérreos divalentes pueden ser una forma ionizada de un compuesto de la invención y el otro un contraión típico tal como cloruro, o dos compuestos ionizados pueden servir como contraiones para iones alcalinotérreos divalentes de este tipo, o un compuesto doblemente ionizado puede servir como el contraión para iones alcalinotérreos divalentes de este tipo). Como ejemplos específicos,  $-N(R^{80})_2$  incluye  $-NH_2$ ,  $-NH$ -alquilo,  $-NH$ -pirrolidin-3-ilo, *N*-pirrolidinilo, *N*-piperazinilo, 4*N*-metil-piperazin-1-ilo, *N*-morfolinilo, y similares. Cualesquier dos átomos de hidrógeno en un solo carbono también pueden estar reemplazados, por ejemplo, con  $=O$ ,  $=NR^{70}$ ,  $=N-OR^{70}$ ,  $=N_2$  o  $=S$ .

Los grupos sustituyentes para reemplazar átomos de hidrógeno en átomos de carbono insaturados en grupos que contienen carbonos insaturados son, a menos que se especifique lo contrario,  $-R^{60}$ , halo,  $-O^+M^+$ ,  $-OR^{70}$ ,  $-SR^{70}$ ,  $-S^+M^+$ ,

$-N(R^{80})_2$ , haloalquilo, perhaloalquilo,  $-CN$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-NO$ ,  $-NOz$ ,  $-N_3$ ,  $-SO_2R^{70}$ ,  $-SO_3^+M^+$ ,  $-SO_3R^{70}$ ,  $-OSO_2R^{70}$ ,

$-OSO_3^+M^+$ ,  $-OSO_3R^{70}$ ,  $-PO_3^{2-}(M^+)_2$ ,  $-PO_3^{2-}M^{2+}$ ,  $-P(O)(OR^{70})O^+M^+$ ,  $-P(O)(OR^{70})_2$ ,  $-C(O)R^{70}$ ,

$-C(S)R^{70}$ ,  $-C(NR^{70})R^{70}$ ,  $-CO_2^+M^+$ ,  $-CO_2R^{70}$ ,  $-C(S)OR^{70}$ ,  $-C(O)NR^{80}R^{80}$ ,  $-C(NR^{70})N(R^{80})_2$ ,

$-OC(O)R^{70}$ ,  $-OC(S)R^{70}$ ,  $-OCO_2^+M^+$ ,  $-OCO_2R^{70}$ ,  $-OC(S)OR^{70}$ ,  $-NR^{70}C(O)R^{70}$ ,

$-NR^{70}C(S)R^{70}$ ,  $-NR^{70}CO_2^+M^+$ ,  $-NR^{70}CO_2R^{70}$ ,  $-NR^{70}C(S)OR^{70}$ ,  $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$ ,

$-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$  y  $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$ , en los que  $R^{60}$ ,  $R^{70}$ ,  $R^{80}$  y  $M^+$  son como se han definido anteriormente, con la condición de que, en el caso de alqueno o alquino sustituido, los sustituyentes no sean  $-O^+M^+$ ,  $-OR^{70}$ ,  $-SR^{70}$ , o  $-S^+M^+$ .

Los grupos sustituyentes para reemplazar átomos de hidrógeno en átomos de nitrógeno en grupos que contienen tales átomos de nitrógeno son, a menos que se especifique lo contrario,  $-R^{60}$ ,  $-O^+M^+$ ,  $-OR^{70}$ ,  $-SR^{70}$ ,  $-S^+M^+$ ,  $-N(R^{80})_2$ , haloalquilo, perhaloalquilo,  $-CN$ ,  $-NO$ ,  $-NOz$ ,

$-S(O)_2R^{70}$ ,  $-SO_3^+M^+$ ,  $-SO_3R^{70}$ ,  $-OS(O)_2R^{70}$ ,  $-OSO_3^+M^+$ ,  $-OSO_3R^{70}$ ,  $-PO_3^{2-}(M^+)_2$ ,

$-PO_3^{2-}M^{2+}$ ,  $-P(O)(OR^{70})O^+M^+$ ,  $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$ ,  $-C(O)R^{70}$ ,  $-C(S)R^{70}$ ,  $-C(NR^{70})R^{70}$ ,

$-CO_2R^{70}$ ,  $-C(S)OR^{70}$ ,  $-C(O)NR^{80}R^{80}$ ,  $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ ,  $-OC(O)R^{70}$ ,  $-OC(S)R^{70}$ ,  $-OCO_2R^{70}$ ,

$-OC(S)OR^{70}$ ,  $-NR^{70}C(O)R^{70}$ ,  $-NR^{70}C(S)R^{70}$ ,  $-NR^{70}CO_2R^{70}$ ,  $-NR^{70}C(S)OR^{70}$ ,  $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$ ,

$-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$  y  $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$ , en los que  $R^{60}$ ,  $R^{70}$ ,  $R^{80}$  y  $M^+$  son como se definen anteriormente.

En una realización, un grupo que está sustituido tiene al menos un sustituyente hasta el número de sustituyentes posibles para un resto particular, tal como 1 sustituyente, 2 sustituyentes, 3 sustituyentes o 4 sustituyentes.

Adicionalmente, en realizaciones en las que un grupo o resto está sustituido con un sustituyente sustituido, el anidamiento de sustituyentes sustituidos de este tipo se limita a tres, evitando así la formación de polímeros. Por lo tanto, en un grupo o resto que comprende un primer grupo que es un sustituyente en un segundo grupo que es a su vez un sustituyente en un tercer grupo, que está unido a la estructura original, el primer grupo (más externo) solo puede estar sustituido con sustituyentes no sustituidos. Por ejemplo, en un grupo que comprende  $-(\text{aril-1})-(\text{aril-2})-(\text{aril-3})$ , el aril-3 solo puede estar sustituido con sustituyentes que no estén sustituidos.

Cualquier grupo o resto definido en esta memoria se puede conectar a cualquier otra parte de una estructura divulgada, tal como una estructura principal o central, como entendería una persona ordinaria en la técnica, por ejemplo, al considerar las reglas de valencia, la comparación con especies ejemplares y/o considerando la funcionalidad, a menos que la conectividad del grupo o resto con la otra parte de la estructura se establezca expresamente o esté implícita en el contexto.

"Acilo" se refiere al grupo  $-C(O)R$ , en el que R es H, alifático, heteroalifático, heterocíclico, o aromático. Los restos acilo ejemplares incluyen, pero no se limitan a,  $-C(O)H$ ,  $-C(O)$ alquilo,  $-C(O)$ alquilo de  $C_1$ - $C_6$ ,  $-C(O)$ haloalquilo de  $C_1$ - $C_6$ ,  $-C(O)$ cicloalquilo,  $-C(O)$ alqueno,  $-C(O)$ cicloalqueno,  $-C(O)$ arilo,  $-C(O)$ heteroarilo o  $-C(O)$ heterocicilo. Ejemplos específicos incluyen  $-C(O)H$ ,  $-C(O)Me$ ,  $-C(O)Et$  o  $-C(O)$ ciclopropilo.

"Alifático" se refiere a un grupo o resto sustancialmente basado en hidrocarburo. Un grupo o resto alifático puede ser acíclico, que incluye grupos alquilo, alqueno o alquino, versiones cíclicas de los mismos, tales como grupos o restos cicloalifáticos que incluyen cicloalquilo, cicloalqueno o cicloalquino, y que además incluyen disposiciones de cadena lineal y ramificada, e igualmente todos los estereoisómeros e isómeros de posición. A menos que se indique

expresamente lo contrario, un grupo alifático contiene de uno a veinticinco átomos de carbono (C<sub>1-25</sub>); por ejemplo, de uno a quince (C<sub>1-15</sub>), de uno a diez (C<sub>1-10</sub>), de uno a seis (C<sub>1-6</sub>), o de uno a cuatro átomos de carbono (C<sub>1-4</sub>) para un grupo o resto alifático acíclico, o de tres a quince (C<sub>3-15</sub>) de tres a diez (C<sub>3-10</sub>), de tres a seis (C<sub>3-6</sub>), o de tres a cuatro (C<sub>3-4</sub>) átomos de carbono para un grupo o resto cicloalifático. Un grupo alifático puede estar sustituido o no sustituido, a menos que se le aluda expresamente como un "alifático no sustituido" o un "alifático sustituido". Un grupo alifático puede estar sustituido con uno o más sustituyentes (hasta dos sustituyentes por cada carbono de metileno en una cadena alifática, o hasta un sustituyente por cada carbono de un doble enlace -C=C- en una cadena alifática, o hasta un sustituyente para un carbono de un grupo metino terminal).

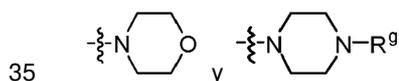
"Alifático inferior" se refiere a un grupo alifático que contiene de uno a diez átomos de carbono (C<sub>1-10</sub>), tal como de uno a seis (C<sub>1-6</sub>), o de uno a cuatro (C<sub>1-4</sub>) átomos de carbono; o de tres a diez (C<sub>3-10</sub>), tal como de tres a seis (C<sub>3-6</sub>) átomos de carbono para un grupo cicloalifático inferior.

"Alcoxi" se refiere al grupo -OR, en el que R es un grupo alquilo sustituido o no sustituido, o cicloalquilo sustituido o no sustituido. En determinados ejemplos, R es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>. Metoxi (-OCH<sub>3</sub>) y etoxi (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) son grupos alcoxi ejemplares. En un alcoxi sustituido, R es alquilo sustituido o cicloalquilo sustituido, ejemplos de los cuales en los compuestos descritos en esta memoria incluyen grupos haloalcoxi, tales como -OCF<sub>2</sub>H.

"Alcoxialquilo" se refiere al grupo -alquilo-OR, en el que R es un grupo alquilo sustituido o no sustituido, o cicloalquilo sustituido o no sustituido.

"Alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbilo alifático saturado que tiene de 1 a 25 (C<sub>1-25</sub>) átomos de carbono, normalmente de 1 a 10 (C<sub>1-10</sub>) átomos de carbono, tal como 1 a 6 (C<sub>1-6</sub>) átomos de carbono. Un resto alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Este término incluye, a modo de ejemplo, grupos hidrocarbilo lineales y ramificados tales como metilo (CH<sub>3</sub>), etilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), n-propilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), isopropilo (-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), n-butilo (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), isobutilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), sec-butilo (-CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), t-butilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), n-pentilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), y neopentilo (-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

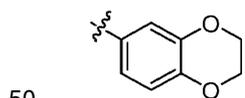
"Amino" se refiere al grupo -NH<sub>2</sub>, -NHR o -NRR, en el que cada R se selecciona independientemente de H, alifático, heteroalifático, aromático, incluyendo tanto arilo como heteroarilo, o heterocicloalifático, o dos grupos R, junto con el nitrógeno unido a ellos, forman un anillo heterocíclico. Ejemplos de anillos heterocíclicos de este tipo incluyen aquellos en los que dos grupos R, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo - (CH<sub>2</sub>)<sub>2-5</sub>-, opcionalmente interrumpido por uno o dos grupos heteroátomo, tales como -O- o -N(R<sup>9</sup>) como en los grupos



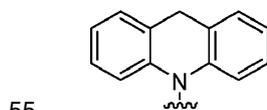
en donde R<sup>9</sup> es R<sup>70</sup>, -C(O)R<sup>70</sup>, -C(O)OR<sup>60</sup> o -C(O)N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>.

"Amida" o "carboxamida" se refiere al grupo -N(R)acilo, o -C(O)amino, en el que R es hidrógeno, heteroalifático o alifático, tal como alquilo, particularmente alquilo de C<sub>1-6</sub>.

"Aromático" se refiere a un grupo o resto cíclico conjugado de, a menos que se especifique lo contrario, 5 a 15 átomos anulares, que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo, piridinilo o pirazolilo) o múltiples anillos condensados en los que al menos un anillo es aromático (por ejemplo, naftilo, indolilo o pirazolopiridinilo), es decir, al menos un anillo, y opcionalmente múltiples anillos condensados, tienen un sistema de electrones π deslocalizado continuo. Típicamente, el número de electrones π fuera del plano corresponde a la regla de Hückel (4n + 2). El punto de unión a la estructura principal es típicamente a través de una porción aromática del sistema de anillos condensados. Por ejemplo,



Sin embargo, en determinados ejemplos, el contexto o la divulgación expresa pueden indicar que el punto de unión es a través de una parte no aromática del sistema de anillos condensados. Por ejemplo,



. Un grupo o resto aromático puede comprender solo átomos de carbono en el anillo tal como en un grupo o resto arilo, o puede comprender uno o más átomos de carbono en el anillo y uno o más heteroátomos en el anillo que comprenden

un solo par de electrones (p. ej., S, O, N, P o Si) tal como en un grupo o resto heteroarilo. A menos que se indique lo contrario, un grupo aromático puede estar sustituido o no sustituido.

**"Arilo"** se refiere a un grupo carbocíclico aromático de, a menos que se especifique lo contrario, 6 a 15 átomos de carbono, que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados, en los que al menos un anillo es aromático (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, benzodioxol y similares). Si alguna parte del anillo aromático contiene un heteroátomo, el grupo es heteroarilo y no arilo. Los grupos arilo pueden ser, por ejemplo, monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o tetracíclicos. A menos que se indique lo contrario, un grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido.

**"Aralifático"** se refiere a un grupo arilo unido al parental a través de un resto alifático. Aralifático incluye grupos aralquilo o arilalquilo tales como bencilo y feniletilo.

**"Carboxilo"** o **"carboxilato"** se refiere a  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}^-$ , o sales de los mismos.

**"Éster carboxílico"** o **"carboxi éster"** se refiere al grupo  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ , en el que R es alifático, heteroalifático, cíclico, heterocíclico, y aromático, incluyendo tanto arilo como heteroarilo.

**"Ciano"** se refiere al grupo  $-\text{CN}$ .

**"Cicloalifático"** se refiere a un grupo alifático cíclico que tiene un solo anillo (por ejemplo, ciclohexilo), o múltiples anillos, tal como en un sistema condensado, puenteado o espirocíclico, al menos uno de los cuales es alifático. Típicamente, el punto de unión a la estructura principal es a través de una parte alifática del sistema de múltiples anillos. Cicloalifático incluye sistemas saturados e insaturados, incluyendo **cicloalquilo**, **cicloalquenilo** y **cicloalquinilo**. Un grupo cicloalifático puede contener de tres a veinticinco átomos de carbono; por ejemplo, de tres a quince, de tres a diez, o de tres a seis átomos de carbono. A menos que se indique lo contrario, un grupo cicloalifático puede estar sustituido o no sustituido. Grupos cicloalifáticos ejemplares incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo.

**"Halo," "haluro"** o **"halógeno"** se refiere a fluoro, cloro, bromo o yodo.

**"Haloalquilo"** se refiere a un resto alquilo sustituido con uno o más halógenos. Restos haloalquilo ejemplares incluyen  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CHF}_2$  y  $-\text{CF}_3$ .

**"Heteroalifático"** se refiere a un compuesto o grupo alifático que tiene al menos un heteroátomo y al menos un átomo de carbono, es decir, uno o más átomos de carbono de un compuesto o grupo alifático que comprende al menos dos átomos de carbono se han reemplazado por un átomo que tiene al menos un par de electrones solitario, normalmente nitrógeno, oxígeno, fósforo, silicio, o azufre. Compuestos o grupos heteroalifáticos pueden estar sustituidos o no sustituidos, ramificados o no ramificados, quirales o aquirales y/o acíclicos o cíclicos tal como un grupo heterocicloalifático.

**"Heteroarilo"** se refiere a un grupo o resto aromático de, a menos que se especifique lo contrario, 5 a 15 átomos anulares, que comprende al menos un átomo de carbono y al menos un heteroátomo, tal como N, S, O, P o Si. Un grupo o resto heteroarilo puede comprender un solo anillo (p. ej., piridinilo, pirimidinilo o pirazolilo) o múltiples anillos condensados (p. ej., indolilo, benzopirazolilo o pirazolopiridinilo). Grupos o restos heteroarilo pueden ser, por ejemplo, monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o tetracíclicos. A menos que se indique lo contrario, un grupo o resto heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido.

**"Heterociclilo," "heterociclo" y "heterociclo"** se refieren a sistemas anulares tanto aromáticos como no aromáticos, y más específicamente se refieren a un resto anular estable de tres a quince miembros que comprende al menos un átomo de carbono, y típicamente varios átomos de carbono, y al menos uno, tal como de uno a cinco, heteroátomos. El o los heteroátomos pueden ser átomos de nitrógeno, fósforo, oxígeno, silicio o azufre. El resto heterociclilo puede ser un resto monocíclico o puede comprender múltiples anillos tal como en un sistema de anillo bicíclico o tricíclico, con la condición de que al menos uno de los anillos contenga un heteroátomo. Un resto de múltiples anillos puede incluir sistemas de anillos condensados o puenteados, así como sistemas espirocíclicos; y cualesquiera átomos de nitrógeno, fósforo, carbono, silicio o azufre en el resto heterociclilo puede oxidarse opcionalmente a varios estados de oxidación. Por conveniencia, los nitrógenos, en particular, pero no exclusivamente, los definidos como nitrógenos aromáticos anulares, incluyen su forma de N-óxido correspondiente, aunque no se definen explícitamente como tales en un ejemplo particular. Por lo tanto, para un compuesto que tiene, por ejemplo, un anillo piridinilo, el piridinil-N-óxido correspondiente se incluye como otro compuesto de la invención, a menos que esté expresamente excluido o excluido por el contexto. Además, los átomos de nitrógeno anulares pueden estar opcionalmente cuaternizados. Heterociclo incluye restos heteroarílicos, y restos **heteroalicyclílicos** o **heterocicloalifáticos**, que son anillos de heterociclilo que están parcial o totalmente saturados. Ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a azetidino, oxetanilo, acridinilo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, carbazoilo, cinnolinilo, dioxolanilo, indolizino, naftiridinilo, perhidroazepinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrazoilo, tetrahydroisoquinolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-

oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, pirrolilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, triazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinclidinilo, isotiazolidinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, decahidroisoquinolilo, bencimidazolilo, tiadiazolilo, benzopirano, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, diazabicycloheptano, diazapano, diazepina, tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, tienilo, benzotienilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfóxido, tiamorfolinil sulfona, dioxafosfolano y oxadiazolilo.

"Hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

"Nitro" se refiere al grupo -NO<sub>2</sub>.

"Fosfato" se refiere al grupo -O-P(O)(OR')<sub>2</sub>, en el que cada -OR' es independientemente -OH; -O-alifático, tales como -O-alquilo u -O-cicloalquilo; -O-aromático, incluyendo tanto -O-arilo como -O-heteroarilo; -O-aralquilo; u -OR' es -OM<sup>+</sup>, en el que cada M<sup>+</sup> es un contraión cargado positivamente. A modo de ejemplo, M<sup>+</sup> puede ser un ion de metal alcalino, tal como K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>; un ion amonio, tal como <sup>+</sup>N(R'')<sub>4</sub>, en el que R'' es H, alifático, heterociclilo o arilo; o un ion alcalinotérreo, tal como [Ca<sup>2+</sup>]<sub>0,5</sub>, [Mg<sup>2+</sup>]<sub>0,5</sub>, o [Ba<sup>2+</sup>]<sub>0,5</sub>. Fosfono-oxialquilo se refiere al grupo -alquil-fosfato, tal como, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, o una sal del mismo, tal como -CH<sub>2</sub>OP(O)(O-Na<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, y (((dialcoxilfosforil)oxi)alquilo) se refiere al éster dialquílico de un grupo fosfono-oxialquilo tal como, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>OP(O)(O-terc.-butilo)<sub>2</sub>.

"Fosfonato" se refiere al grupo -P(O)(OR')<sub>2</sub>, en el que cada -OR' es independientemente -OH; -O-alifático, tales como -O-alquilo u -O-cicloalquilo; -O-aromático, incluyendo tanto -O-arilo como -O-heteroarilo; u -O-aralquilo; u -OR' es -OM<sup>+</sup>, en el que cada M<sup>+</sup> es un contraión cargado positivamente. A modo de ejemplo, M<sup>+</sup> puede ser un ion de metal alcalino, tal como K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>; un ion amonio, tal como <sup>+</sup>N(R'')<sub>4</sub>, en el que R'' es H, alifático, heterociclilo o arilo; o un ion alcalinotérreo, tal como [Ca<sup>2+</sup>]<sub>0,5</sub>, [Mg<sup>2+</sup>]<sub>0,5</sub>, o [Ba<sup>2+</sup>]<sub>0,5</sub>. Fosfonoalquilo se refiere al grupo -alquil-fosfonato, tal como, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>P(O)(OH)<sub>2</sub>, o CH<sub>2</sub>P(O)(O-Na<sup>+</sup>)<sub>2</sub> y (((dialcoxilfosforil)oxi)alquilo) se refiere al éster dialquílico de un grupo fosfonoalquilo tal como, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>P(O)(O-terc.-butilo)<sub>2</sub>.

"Paciente" o "Sujeto" se refiere a mamíferos y otros animales, particularmente seres humanos. Por lo tanto, los métodos descritos son aplicables tanto a la terapia humana como a aplicaciones veterinarias.

"Excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia, distinta del ingrediente activo, que se incluye en una formulación del ingrediente activo. Tal como se utiliza en esta memoria, un excipiente puede incorporarse en partículas de una composición farmacéutica, o puede mezclarse físicamente con partículas de una composición farmacéutica. Un excipiente se puede utilizar, por ejemplo, para diluir un agente activo y/o para modificar propiedades de una composición farmacéutica. Excipientes pueden incluir, pero no se limitan a antiadherentes, aglutinantes, recubrimientos, recubrimientos entéricos, desintegrantes, aromatizantes, edulcorantes, colorantes, lubricantes, deslizantes, absorbentes, conservantes, adyuvantes, soportes o vehículos. Los excipientes pueden ser almidones y almidones modificados, celulosa y derivados de celulosa, sacáridos y sus derivados, tales como disacáridos, polisacáridos y alcoholes de azúcar, proteínas, polímeros sintéticos, polímeros reticulados, antioxidantes, aminoácidos o conservantes. Excipientes ejemplares incluyen, pero no se limitan a estearato de magnesio, ácido esteárico, estearina vegetal, sacarosa, lactosa, almidones, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, xilitol, sorbitol, maltitol, gelatina, polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG), tocoferol succinato de polietilenglicol 1000 (también conocido como vitamina E TPGS o TPGS), carboximetil celulosa, dipalmitoil fosfatidil colina (DPPC), vitamina A, vitamina E, vitamina C, palmitato de retinilo, selenio, cisteína, metionina, ácido cítrico, citrato de sodio, metilparabeno, propilparabeno, azúcar, sílice, talco, carbonato de magnesio, glicolato de almidón de sodio, tartrazina, aspartamo, cloruro de benzalconio, aceite de sésamo, galato de propilo, metabisulfito de sodio o lanolina.

Un "adyuvante" es un excipiente que modifica el efecto de otros agentes, típicamente el ingrediente activo. Los adyuvantes son a menudo agentes farmacológicos y/o inmunológicos. Un adyuvante puede modificar el efecto de un ingrediente activo aumentando una respuesta inmune. Un adyuvante también puede actuar como agente estabilizador para una formulación. Adyuvantes ejemplares incluyen, pero no se limitan a hidróxido de aluminio, alumbre, fosfato de aluminio, bacterias muertas, escualeno, detergentes, citoquinas, aceite de parafina y adyuvantes combinados tal como el adyuvante completo de Freund o el adyuvante incompleto de Freund.

"Soporte farmacéuticamente aceptable" se refiere a un excipiente que es un soporte o vehículo, tal como un auxiliar de suspensión, un auxiliar de solubilización o un auxiliar de aerosolización. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, The University of the Sciences in Philadelphia, Editor, Lippincott, Williams, & Wilkins, Philadelphia, PA, 21<sup>a</sup> Edición (2005), describe composiciones y formulaciones ejemplares adecuadas para la administración farmacéutica de una o más composiciones y agentes farmacéuticos adicionales.

En general, la naturaleza del soporte dependerá del modo particular de administración que se emplee. Por ejemplo, las formulaciones parenterales comprenden habitualmente fluidos inyectables que incluyen fluidos farmacéutica y fisiológicamente aceptables, tales como agua, solución salina fisiológica, soluciones salinas equilibradas, dextrosa acuosa, glicerol o similares como vehículo. En algunos ejemplos, el soporte farmacéuticamente aceptable puede ser estéril para ser adecuado para la administración a un sujeto (por ejemplo, mediante inyección parenteral, intramuscular

o subcutánea). Además de los soportes biológicamente neutros, las composiciones farmacéuticas a administrar pueden contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, conservantes y agentes tamponadores del pH y similares, por ejemplo, acetato de sodio o monolaurato de sorbitán.

5 **"Sal farmacéuticamente aceptable"** se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto que se derivan de una diversidad de contraiones orgánicos e inorgánicos como sabrá una persona de experiencia ordinaria en la técnica e incluyen, a modo de ejemplo únicamente, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares; y cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como hidrocloreuro, hidrobromuro, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares. Las "sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables" son un subconjunto de "sales farmacéuticamente aceptables" que conservan la eficacia biológica de las bases libres mientras se forman por participantes ácidos. En particular, los compuestos descritos forman sales con una variedad de ácidos farmacéuticamente aceptables, incluidos, sin limitación, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, así como ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido bencenosulfónico, ácido isetiónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido xinafoico, y similares. Las "sales por adición de bases farmacéuticamente aceptables" son un subconjunto de "sales farmacéuticamente aceptables" que se derivan de bases inorgánicas, tales como sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Sales ejemplares son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, tris(hidroximetil)aminometano (Tris), etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliaminas, y similares. Bases orgánicas ejemplares son isopropilamina, dietilamina, tris(hidroximetil)aminometano (Tris), etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, colina y cafeína. (Véase, por ejemplo, S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977; 66: 1-19.) En realizaciones descritas particulares, los compuestos de amida pueden ser formiato, trifluoroactato, hidrocloreuro, o sal de sodio.

10 **"Cantidad efectiva"**, con respecto a un compuesto o composición, se refiere a una cantidad del compuesto o composición suficiente para lograr un resultado deseado particular, tal como inhibir una proteína o enzima, particularmente una quinasa IRAK; para provocar una respuesta biológica o médica deseada en un tejido, sistema, sujeto o paciente; para tratar un trastorno o enfermedad específica; para mejorar o erradicar uno o más de sus síntomas; y/o para prevenir la aparición de la enfermedad o trastorno. La cantidad de un compuesto que constituye una "cantidad eficaz" puede variar dependiendo del compuesto, del resultado deseado, del estado de la enfermedad y de su gravedad, la edad del paciente a tratar y similares.

15 **"Profármaco"** se refiere a compuestos que se transforman *in vivo* para producir un compuesto biológicamente activo, particularmente el compuesto parental, por ejemplo, por hidrólisis en el intestino o conversión enzimática. Ejemplos comunes de restos de profármacos incluyen, pero no se limitan a formas de éster y amida de un compuesto que tiene una forma activa que porta un resto de ácido carboxílico. Ejemplos de ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a ésteres de grupos fosfato y ácidos carboxílicos, tales como ésteres alifáticos, particularmente ésteres alquílicos (por ejemplo, ésteres alquílicos C<sub>1-6</sub>). Otros restos de profármaco incluyen ésteres de fosfato tal como -CH<sub>2</sub>-O-P(O)(OR')<sub>2</sub> o una de sus sales, en donde R' es H o alquilo C<sub>1-6</sub>. Ésteres aceptables también incluyen ésteres de cicloalquilo y ésteres de arilalquilo tales como, pero no limitados a bencilo. Los ejemplos de amidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos aquí incluyen, pero no se limitan a, amidas primarias, y amidas de alquilo secundarias y terciarias (por ejemplo, con entre alrededor de uno y alrededor de seis carbonos). Las amidas y los ésteres de realizaciones ejemplares descritas de los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales. Una discusión detallada de los profármacos se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 de la Serie de Simposios de A.C.S. y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed., Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

20 **"Solvato"** se refiere a un complejo formado por la combinación de moléculas de disolvente con moléculas o iones de un soluto. El disolvente puede ser un disolvente orgánico, un disolvente inorgánico o una mezcla de ambos. Los disolventes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol; amidas, tales como amidas N,N-dialifáticas, tales como N,N-dimetilformamida; tetrahidrofurano; alquilsulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido; agua; y combinaciones de los mismos. Los compuestos descritos en esta memoria pueden existir en formas no solvatadas, así como solvatadas cuando se combinan con disolventes, farmacéuticamente aceptables o no, tales como agua, etanol y similares. Formas solvatadas de los compuestos descritos en esta memoria están dentro del alcance de las realizaciones descritas en esta memoria.

25

"**Sulfonamida**" se refiere al grupo o resto -SO<sub>2</sub>amino, o -N(R)sulfonilo, en el que R es H, alifático, heteroalifático, cíclico, heterocíclico, incluyendo aromático, tanto arilo como heteroarilo.

5 "**Sulfanilo**" se refiere al grupo o -SH, -S-alifático, -S-heteroalifático, -S-cíclico, -S-heterociclilo, incluyendo -S-aromático, tanto -S-arilo como -S-heteroarilo.

"**Sulfino**" se refiere al grupo o resto -S(O)H, -S(O)alifático, -S(O)heteroalifático, -S(O)cíclico, -S(O)heterociclilo, incluyendo aromático, tanto -S(O)arilo como -S(O)heteroarilo.

10 "**Sulfonilo**" se refiere al grupo: -SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>2</sub>alifático, -SO<sub>2</sub>heteroalifático, -SO<sub>2</sub>cíclico, -SO<sub>2</sub>heterociclilo, incluyendo sulfonilos aromáticos, incluyendo tanto -SO<sub>2</sub>arilo como -SO<sub>2</sub>heteroarilo.

15 "**Tratar**" o "**tratamiento**", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere al tratamiento de una enfermedad o afección de interés en un paciente o sujeto, en particular un ser humano que padece la enfermedad o afección de interés, e incluye, a modo de ejemplo, y sin limitación:

(i) prevenir que la enfermedad o afección se produzca en un paciente o sujeto, en particular, cuando dicho paciente o sujeto está predispuesto a la afección pero aún no se le ha diagnosticado que la tenga;

20 (ii) inhibir la enfermedad o afección, por ejemplo, deteniendo o ralentizando su desarrollo;

(iii) aliviar la enfermedad o afección, por ejemplo, provocando la regresión de la enfermedad o afección o un síntoma de la misma; o

25 (iv) estabilizar la enfermedad o afección.

Tal como se utiliza en esta memoria, los términos "enfermedad" y "afección" se pueden utilizar indistintamente o pueden ser diferentes en el sentido de que la enfermedad o afección particular puede no tener un agente causante conocido (por lo que aún no se ha determinado la etiología) y, por lo tanto, todavía no se reconoce como una enfermedad, sino solo como una afección o un síndrome indeseable, en que los médicos han identificado un conjunto más o menos específico de síntomas.

30 Las definiciones anteriores y las siguientes fórmulas generales no pretenden incluir patrones de sustitución inadmisibles (p. ej., metilo sustituido con 5 grupos fluoro). Patrones de sustitución inadmisibles de este tipo son fácilmente reconocidos por una persona con experiencia ordinaria en la técnica.

35 Cualquiera de los grupos a los que se hace referencia en esta memoria puede estar opcionalmente sustituido con al menos uno, posiblemente dos o más sustituyentes como se define en esta memoria. Es decir, un grupo sustituido tiene al menos uno, posiblemente dos o más, hidrógenos sustituibles reemplazados por un sustituyente o sustituyentes como se define en esta memoria, a menos que el contexto indique lo contrario o una fórmula estructural particular impida la sustitución.

40 Un experto ordinario en la técnica apreciará que los compuestos pueden exhibir los fenómenos de tautomerismo, isomería conformacional, isomería geométrica y/o isomería óptica. Por ejemplo, determinados compuestos descritos pueden incluir uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, como consecuencia, pueden existir como estereoisómeros, como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos tales como mezclas racémicas. Como otro ejemplo, determinados compuestos descritos pueden existir en varias formas tautoméricas, incluyendo la forma enol, la forma ceto y mezclas de las mismas. Como los diversos nombres de compuestos, fórmulas y dibujos de compuestos dentro de la memoria descriptiva y las reivindicaciones pueden representar solo una de las posibles formas tautoméricas, isoméricas conformacionales, isoméricas ópticas o isoméricas geométricas, una persona experta ordinaria en la técnica apreciará que los compuestos descritos abarcan cualquier forma tautomérica, isomérica conformacional, isomérica óptica y/o isomérica geométrica de los compuestos descritos en esta memoria, así como mezclas de estas diversas formas isoméricas diferentes. En casos de rotación limitada, p. ej., alrededor del enlace amida o entre dos anillos unidos directamente, como los anillos de pirazolilo y piridinilo, también son posibles los atropisómeros y también se incluyen específicamente en los compuestos de la invención.

55 En cualquier realización, cualquiera o todos los hidrógenos presentes en el compuesto, o en un grupo o resto particular dentro del compuesto, pueden ser reemplazados por un deuterio o un tritio. Así, una enumeración de alquilo incluye alquilo deuterado, en que desde uno hasta el número máximo de hidrógenos presentes pueden ser reemplazados por deuterio. Por ejemplo, etilo puede ser C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> o C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, en que de 1 a 5 hidrógenos están reemplazados por deuterio tal como en C<sub>2</sub>D<sub>x</sub>H<sub>5-x</sub>.

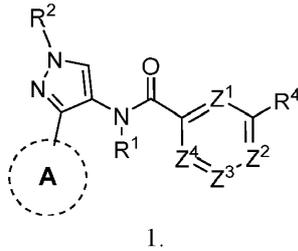
## 60 II. Compuestos con actividad IRAK y Composiciones que Comprenden Compuestos con actividad IRAK

65

**A. Compuestos de amida**

Se describen aquí compuestos de amida, métodos para preparar los compuestos, y métodos para usar los compuestos. En una realización, los compuestos descritos son inhibidores de tirosina quinasa. En una realización particular, los compuestos son útiles para bloquear una o más rutas de señalización de citoquinas, tal como la ruta de señalización de IL-17. Para ciertas realizaciones, los compuestos de amida son útiles para tratar afecciones en las que la inhibición de una ruta de quinasa asociada al receptor de interleuquina-1 (IRAK) es terapéuticamente útil. En algunas realizaciones, los compuestos inhiben directamente una proteína IRAK, tal como IRAK1, IRAK2, IRAK3, IRAK4 o una combinación de las mismas.

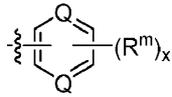
Los compuestos de amida ejemplares dentro del alcance de la presente invención tienen una fórmula general 1



Un experto en la técnica apreciará que también se pueden formar sales, N-óxidos y/o solvatos, incluyendo hidratos, de tales compuestos, y en consecuencia, se entiende que las sales, N-óxidos y/o solvatos están incluidos dentro del alcance de las fórmulas generales descritas 1-9.

Con referencia a la fórmula 1, el anillo A es heteroarilo. En algunas realizaciones, el anillo A es piridinilo o pirazinilo.

En algunas realizaciones, el anillo A es



en el que cada Q es independientemente CH, CR<sup>m</sup> o N, R<sup>m</sup> es R<sup>b</sup>, y x es 0, 1, o 2; y al menos uno de Q es N.

R<sup>a</sup> es independientemente, para cada aparición, H, D, alquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>, aromático de C<sub>5-10</sub>, o heterocicloalifático de C<sub>3-6</sub>;

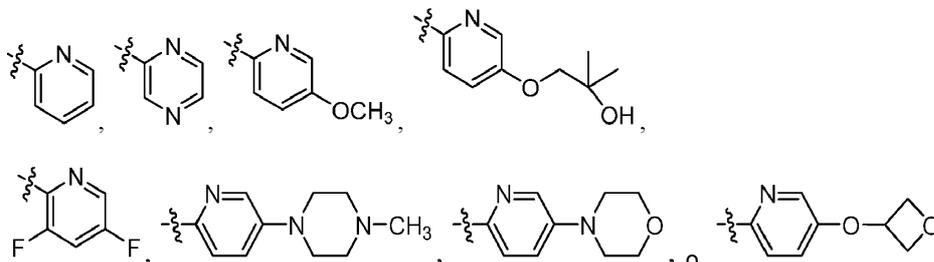
R<sup>b</sup> es independientemente, para cada aparición, -OH, -CF<sub>3</sub>, -CN, -OR<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, -N(H)SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -C(O)OH, -N(H)C(O)R<sup>c</sup>, -C(O)OR<sup>c</sup>, -C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, =O, o halógeno;

R<sup>c</sup> es independientemente, para cada aparición, alquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>, heteroalíclicilo de C<sub>3-6</sub>, aralquilo, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido con 1, 2 o 3 R<sup>e</sup>, aromático de C<sub>5-10</sub>, aromático de C<sub>5-10</sub> sustituido con 1, 2 o 3 R<sup>e</sup>;

R<sup>d</sup> es independientemente, para cada aparición, H, alquilo de C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R<sup>e</sup>, cicloalquilo de C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R<sup>e</sup>, heteroalíclicilo de C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R<sup>e</sup>, aromático de C<sub>5-10</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R<sup>a</sup> o R<sup>b</sup>, o dos grupos R<sup>d</sup>, junto con el nitrógeno unido a ella, forman un resto heteroalíclicilo de C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub> y opcionalmente interrumpido con uno o dos -O- o -N(R<sup>g</sup>), en el que R<sup>g</sup> es R<sup>70</sup>; y

R<sup>e</sup> es independientemente, para cada aparición, halógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>, u -OR<sup>a</sup>.

En algunas realizaciones, el anillo A es

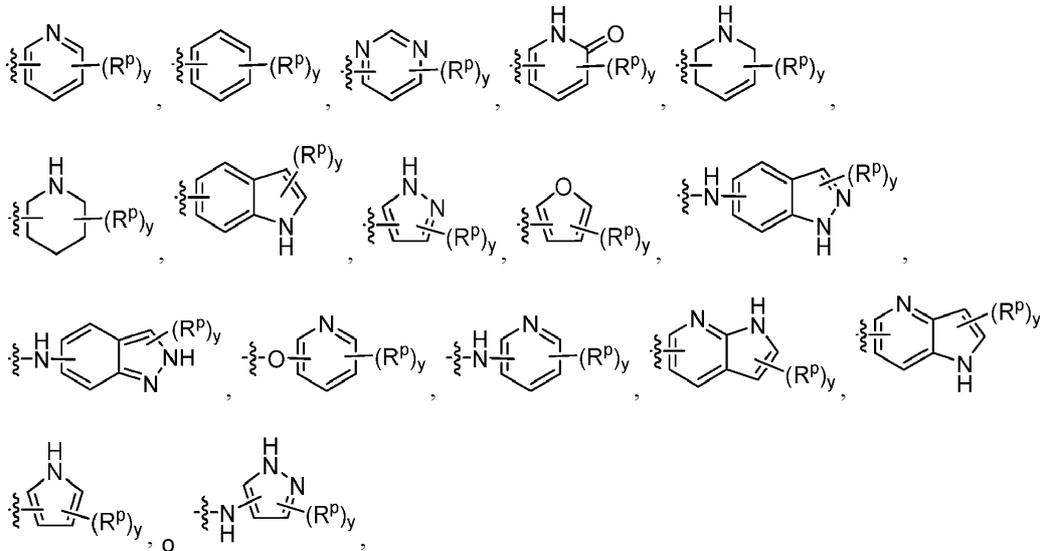




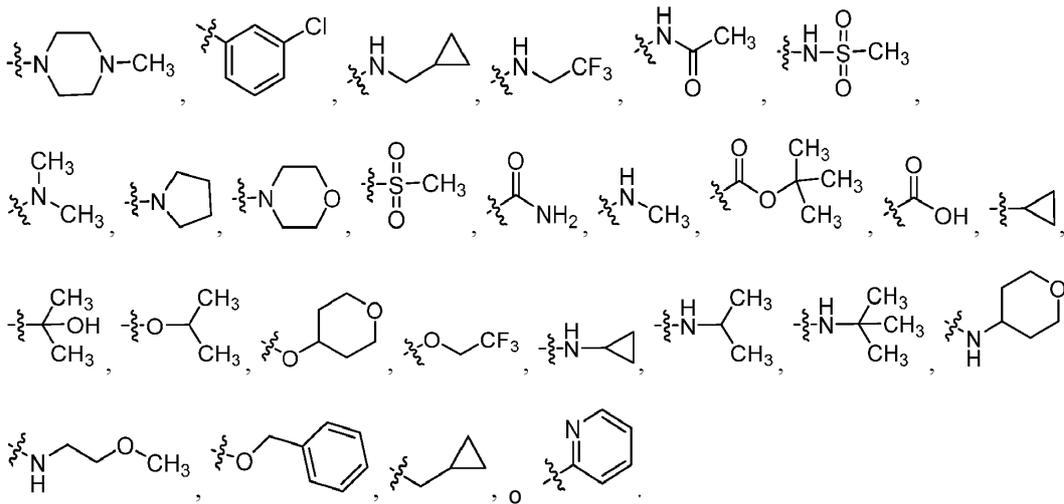
de estas realizaciones, el anillo A es piridinilo o pirazinilo; R<sup>1</sup> es H; R<sup>2</sup> es H, heteroalifático, tal como heteroalifático de 3 a 10 miembros, tetrahidropirano, oxetano, ciclobutano, ciclobutano sustituido con alcoxi y/o hidroxilo, ciclohexano, ciclohexano sustituido con alcoxi y/o hidroxilo, alquilo de C<sub>1-6</sub> no sustituido, o alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido con -OH, amino, alcoxi, o heterocicloalifático; y cada R<sup>3</sup> es H.

En cualquiera de las realizaciones de fórmula 1, R<sup>4</sup> puede ser halógeno, heterocicloalifático, arilo, heteroarilo, -NH-heteroarilo, u -O-heteroarilo. R<sup>4</sup> puede ser halógeno, tal como Br; heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros, -NH-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), u -O-(heteroarilo de 5 a 10 miembros). Y en algunas realizaciones, R<sup>4</sup> es halógeno, piridinilo pirimidinilo, pirazolilo, -NH-pirazolilo, pirrolilo, -O-piridinilo -NH-piridinilo indolilo, furanilo, -NH-benzopirazolilo, pirrolopiridinilo fenilo, tetrahidropiridinilo piperidinilo, o 2-oxo-1,2-dihidropiridinilo.

R<sup>4</sup> puede ser Br,



en las que y es 0, 1 o 2, y cada R<sup>p</sup> es independientemente R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>a</sup> sustituido con R<sup>b</sup>, o R<sup>a</sup> sustituido con R<sup>c</sup>. En ciertas realizaciones, cada R<sup>p</sup> es independientemente -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, F, -CN,



En realizaciones particulares, Z<sup>1</sup> es N, y Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, y Z<sup>4</sup> son CR<sup>3</sup>; tanto Z<sup>1</sup> como Z<sup>2</sup> son N, y Z<sup>3</sup> y Z<sup>4</sup> son CR<sup>3</sup>; tanto Z<sup>1</sup> como Z<sup>3</sup> son N, y Z<sup>2</sup> y Z<sup>4</sup> son CR<sup>3</sup>; tanto Z<sup>1</sup> como Z<sup>4</sup> son N, y Z<sup>2</sup> y Z<sup>3</sup> son CR<sup>3</sup>; o Z<sup>3</sup> es N, y Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, y Z<sup>4</sup> son CR<sup>3</sup>. En cualquiera de estas realizaciones, el anillo A es piridinilo o pirazinilo; R<sup>1</sup> es H; R<sup>2</sup> es H, heteroalifático, tal como heteroalifático de 3 a 10 miembros, tetrahidropirano, oxetano, ciclobutano, ciclobutano sustituido con alcoxi y/o hidroxilo, ciclohexano, ciclohexano sustituido con alcoxi y/o hidroxilo, alquilo de C<sub>1-6</sub> no sustituido, o alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido con -OH, amino, alcoxi, o heterocicloalifático; cada R<sup>3</sup> es H; y R<sup>4</sup> es Br; piridinilo no sustituido; piridinilo sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>, haloalquilo, amino, heterocicloalifático, cicloalquilo, -CN, alcoxi, -O-heterocicloalifático, -NH-heterocicloalifático, halógeno, sulfonamida, -O-bencilo, carboxilo, sulfonilo, -NH-cicloalquilo, o amida; pirimidinilo no sustituido; pirazolilo

no sustituido; pirazolilo sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>; -NH-pirazolilo no sustituido; -NH-pirazolilo sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>, o heteroarilo; pirrolilo; -O-piridinilo no sustituido; -O-piridinilo sustituido con amino; -NH-piridinilo sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>, haloalquilo, o heterocicloalifático; indolilo no sustituido; indolilo sustituido con alcoxi; furanilo; -NH-benzopirazolilo; pirrolopiridinilo; fenilo no sustituido; fenilo sustituido con halógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi, -CN, amino, o sulfonamida; tetrahidropiridinilo no sustituido; tetrahidropiridinilo sustituido con terc-butoxicarbonilo; piperidinilo; o 2-oxo-1,2-dihidropiridinilo.

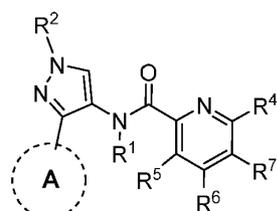
Con respecto a la fórmula 1, R<sup>4</sup> puede ser, en cualquier combinación con las realizaciones 1B a 1Q del anillo A, las realizaciones 2A a 2S de R<sup>2</sup>, y siendo R<sup>1</sup> H: 3A) halógeno; 3B) heterociclilo; 3C) arilo; 3D) heteroarilo; 3E) heterocicloalifático; 3F) heteroarilo de 5 miembros; 3G) heteroarilo de 6 miembros; 3H) piridinilo; 3I) pirimidinilo; 3J) pirazolilo; 3K) pirrolilo; 3L) indolilo; 3M) pirazolopiridinilo; 3N) furanilo; 3O) -NH-heteroarilo; 3P) -O-heteroarilo; 3Q) tetrahidropiridinilo; 3R) bromo; 3S) piridin-3-ilo; 3T) 3-fluoropiridin-3-ilo; 3U) 5-cianopiridin-3-ilo; 3V) pirimidin-5-ilo; 3W) 1H-pirazol-5-ilo; 3X) 3-metil-1H-pirazol-5-ilo; 3Y) 1-metil-1H-pirazol-4-ilo; 3Z) 1H-pirazol-4-ilo; 3AA) 1H-pirrol-2-ilo; 3AB) 1H-pirrol-3-ilo; 3AC) 5-metilpiridin-3-ilo; 3AD) 5-ciclopropilpiridin-3-ilo; 3AE) 5-trifluorometilpiridin-3-ilo; 3AF) 2-trifluorometilpiridin-4-ilo; 3AG) 5-metoxipiridin-3-ilo; 3AH) 2-metoxipiridin-5-ilo; 3AI) 2-metoxipiridin-4-ilo; 3AJ) 5-isopropoxipiridin-3-ilo; 3AK) 5-((tetrahidro-2H-piran)oxi)piridin-3-ilo; 3AL) 5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-ilo; 3AM) 5-aminopiridin-3-ilo; 3AN) 5-(metilamino)piridin-3-ilo; 3AO) 5-(ciclopropilamino)piridin-3-ilo; 3AP) 5-(isopropilamino)piridin-3-ilo; 3AQ) 5-(terc-butiloamino)piridin-3-ilo; 3AR) 5-((tetrahidro-2H-piran)amino)piridin-3-ilo; 3AS) 5-((2-metoxietil)amino)piridin-3-ilo; 3AT) 5-((ciclopropilmetil)amino)piridin-3-ilo; 3AU) 5-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-ilo; 3AV) 5-(metilsulfonamido)piridin-3-ilo; 3AW) 5-(dimetilamino)piridin-3-ilo; 3AX) 5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-ilo; 3AY) 5-(morfolino)piridin-3-ilo; 3AZ) 5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilo; 3BA) 5-metilsulfonilpiridin-3-ilo; 3BB) 5-carbamoilpiridin-3-ilo; 3BC) 2-carbamoilpiridin-4-ilo; 3BD) 2-cianopiridin-4-ilo; 3BE) 6-aminopiridin-3-ilo; 3BF) 1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilo; 3BG) 1H-pirrol[3,2-b]piridin-6-ilo; 3BH) 1H-indol-5-ilo; 3BI) 1H-indol-6-ilo; 3BJ) fenilo; 3BK) m-tolilo; 3BL) p-tolilo; 3BM) 3-metoxifenilo; 3BN) 4-metoxifenilo; 3BO) 3-cianofenilo; 3BP) 4-cianofenilo; 3BQ) 3-fluorofenilo; 3BR) 4-fluorofenilo; 3BS) 3-aminofenilo; 3BT) 3-(metilamino)fenilo; 3BU) 3-(dimetilamino)fenilo; 3BV) 3-(metilsulfonamido)fenilo; 3BW) 1'-(terc-butoxicarbonil)-1',2',3',6'-tetrahidropiridin-4-ilo; 3BX) 1',2',3',6'-tetrahidropiridin-4-ilo; 3BY) piperazin-4-ilo; 3BZ) 1'-(terc-butoxicarbonil)-1',2',3',6'-tetrahidropiridin-3-ilo; 3CA) 1',2',3',6'-tetrahidropiridin-3-ilo; 3CB) 3-metil-1H-pirazol-4-ilo; 6CC) piridin-4-ilo; 3CD) piridin-4-iloxi; 3CE) 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo; 3CF) 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo; 3CG) 6-acetamidopiridin-3-ilo; 3CH) 1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-ilo; 3CI) 1H-pirazol-3-ilo; 3CJ) (1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)amino; 3CK) (1H-pirazol-3-il)amino; 3CL) (3-metil-1H-pirazol-4-il)amino; 3CM) 5-carboxipiridin-3-ilo; 3CN) 3-fluoropiridin-4-ilo; 3CO) 3-metilpiridin-4-ilo; 3CP) 2-metilpiridin-4-ilo; 3CQ) 6-metoxi-1H-indol-2-ilo; 3CR) furan-3-ilo; 3CS) furan-2-ilo; 3CT) (1H-indazol-5-il)amino; 3CU) (2H-indazol-5-il)amino; 3CV) 5-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-ilo; 3CW) 2-metilpiridin-4-ilo; 3CX) 2-metilpiridin-5-ilo; 3CY) (2-aminopiridin-4-il)oxi; 3CZ) (2,5-dimetilpiridin-4-il)amino; 3DA) (6-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)amino; 3DB) 2-((ciclopropilmetil)amino)piridin-4-ilo; o 3DC) 2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-ilo.

Un experto en la técnica comprenderá que cualquiera de 3A a 3DC puede combinarse con cualquiera de 1B a 1Q, cualquiera de 2A a 2FS, y siendo R<sup>1</sup> H, para formar cualquiera y todas las combinaciones entre tales sustituyentes.

Con respecto a las realizaciones 1B a 1Q del anillo A, las realizaciones 2A a 2S de R<sup>2</sup>, las realizaciones 3A a 3DC de R<sup>4</sup>, y siendo R<sup>1</sup> hidrógeno, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup> y Z<sup>4</sup> pueden ser, en cualquier combinación con 1B a 1Q, 2A a 2S, y 3A a 3DC: 4A) Z<sup>1</sup> es N y Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup> y Z<sup>4</sup> son CH; 4B) Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son N y Z<sup>3</sup> y Z<sup>4</sup> son CH; 4C) Z<sup>1</sup> y Z<sup>3</sup> son N y Z<sup>2</sup> y Z<sup>4</sup> son CH; 4D) Z<sup>1</sup> y Z<sup>4</sup> son N y Z<sup>2</sup> y Z<sup>3</sup> son CH; o 4E) Z<sup>3</sup> es N y Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> y Z<sup>4</sup> son CH.

Un experto en la técnica comprenderá que cualquiera de 4A a 4E puede combinarse con cualquiera de 1B a 1Q, cualquiera de 2A a 2S, cualquiera de 3A a 3DC, y siendo R<sup>1</sup> H, para formar cualquiera y todas las combinaciones entre tales sustituyentes.

En algunas realizaciones of fórmula 1, el compuesto tiene la fórmula 2



2.

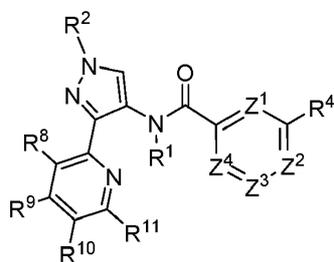
Con referencia a la fórmula 2, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y el anillo A son tal como se definen para la fórmula 1. Cada uno de R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, y R<sup>7</sup> es independientemente H o alquilo, tal como alquilo de C<sub>1-6</sub>, y en ciertas realizaciones, cada uno de R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, y R<sup>7</sup> es H.

En realizaciones particulares de fórmula 2, el anillo A es piridin-2-ilo o pirazin-2-ilo; R<sup>1</sup> es H; R<sup>2</sup> es H, heteroalifático, tal como heteroalifático de 3 a 10 miembros, tetrahidropiranilo, oxetanilo, ciclobutilo, ciclobutilo sustituido con alcoxi

5 y/o hidroxilo, ciclohexilo, ciclohexilo sustituido con alcoxi y/o hidroxilo, alquilo de C<sub>1-6</sub> no sustituido, o alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido con -OH, amino, alcoxi, o heterocicloalifático; cada R<sup>3</sup> es H; y R<sup>4</sup> es Br; piridinilo no sustituido; piridinilo sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>, haloalquilo, amino, heterocicloalifático, cicloalquilo, -CN, alcoxi, -O-heterocicloalifático, -NH-heterocicloalifático, halógeno, sulfonamida, -O-bencilo, carboxilo, sulfonilo, -NH-cicloalquilo, o amida; pirimidinilo no sustituido; pirazolilo no sustituido; pirazolilo sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>; -NH-pirazolilo no sustituido; -NH-pirazolilo sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>, o heteroarilo; pirrolilo; -O-piridinilo no sustituido; -O-piridinilo sustituido con amino; -NH-piridinilo sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>, haloalquilo, o heterocicloalifático; indolilo no sustituido; indolilo sustituido con alcoxi; furanilo; -NH-benzopirazolilo; pirrolopiridinilo; fenilo no sustituido; fenilo sustituido con halógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi, -CN, amino, o sulfonamida; tetrahidropiridinilo no sustituido; tetrahidropiridinilo sustituido con terc-butoxicarbonilo; piperidinilo; o 2-oxo-1,2-dihidropiridinilo.

15 Con respecto a la fórmula 2, un experto en la técnica comprenderá que cuando R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, y R<sup>7</sup> son H, cualquiera de las realizaciones 1B a 1Q del anillo A, se puede combinar con cualquiera de las realizaciones 2A a 2S de R<sup>2</sup>, y cualquiera de las realizaciones 3A a 3DC de R<sup>4</sup> para formar todas y cada una de las combinaciones entre tales sustituyentes.

En algunas realizaciones de las fórmulas 1 y 2, el anillo A es piridinilo, tal como piridin-2-ilo; o pirazinilo, tal como pirazin-2-ilo. En realizaciones particulares, tales compuestos, o sales, solvatos, hidratos, tienen una fórmula 3

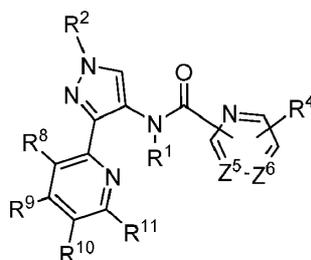


20 3.

25 Con respecto a la fórmula 3, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, y Z<sup>4</sup> son como se definen para las fórmulas 1 y 2. Cada uno de R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> es independientemente H, alifático, halógeno, heterocicloalifático, alcoxi, u -O-heterocicloalifático. Cada uno de R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> puede ser independientemente H, halógeno, heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, alcoxi, u -O-(heterocicloalifático de 3 a 6 miembros). En algunas realizaciones, R<sup>9</sup> y R<sup>11</sup> son H, R<sup>8</sup> es H o halógeno, tal como F, y R<sup>10</sup> es halógeno, tal como F, heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, tal como morfolino o N-metilpiperidinilo, alcoxi, tal como metoxi o 2-hidroxi-2-metilpropoxi, u -O-oxetanilo. En algunas realizaciones, cada uno de R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> es H. En otras realizaciones, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, y R<sup>11</sup> son H, y R<sup>10</sup> es heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, tal como morfolino o N-metilpiperidin-1-ilo; alcoxi, tal como metoxi o 2-hidroxi-2-metilpropoxi; u -O-oxetanilo. En otras ciertas realizaciones, R<sup>9</sup> y R<sup>11</sup> son H, y R<sup>8</sup> y R<sup>10</sup> son F.

35 En realizaciones particulares, Z<sup>1</sup> es N, y Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, y Z<sup>4</sup> son CR<sup>3</sup>; tanto Z<sup>1</sup> como Z<sup>2</sup> son N, y Z<sup>3</sup> y Z<sup>4</sup> son CR<sup>3</sup>; tanto Z<sup>1</sup> como Z<sup>3</sup> son N, y Z<sup>2</sup> y Z<sup>4</sup> son CR<sup>3</sup>; tanto Z<sup>1</sup> como Z<sup>4</sup> son N, y Z<sup>2</sup> y Z<sup>3</sup> son CR<sup>3</sup>; o Z<sup>3</sup> es N, y Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, y Z<sup>4</sup> son CR<sup>3</sup>. En cualquiera de estas realizaciones, R<sup>1</sup> es H; R<sup>2</sup> es H, heteroalifático, tal como heteroalifático de 3 a 10 miembros, tetrahidropirano, oxetanilo, ciclobutilo, ciclobutilo sustituido con alcoxi y/o hidroxilo, ciclohexilo, ciclohexilo sustituido con alcoxi y/o hidroxilo, alquilo de C<sub>1-6</sub> no sustituido, o alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido con -OH, amino, alcoxi, o heterocicloalifático; cada R<sup>3</sup> es H; R<sup>8</sup> es H o F; R<sup>9</sup> es H; R<sup>10</sup> es H, F, heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, tal como morfolino o N-metilpiperidinilo, alcoxi, tal como metoxi o 2-hidroxi-2-metilpropoxi, u -O-oxetanilo; y R<sup>11</sup> es H.

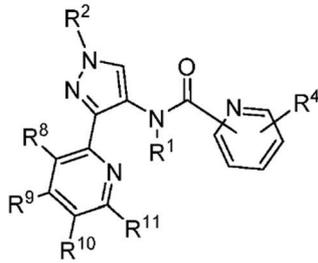
40 En algunas realizaciones of fórmula 3, el compuesto tiene la fórmula 4



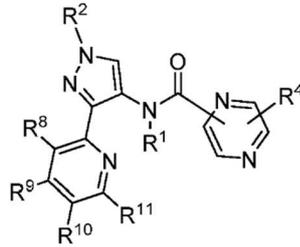
4. 45

Con respecto a la fórmula 4, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son como se definen para fórmula 3, y Z<sup>5</sup> y Z<sup>6</sup> son independientemente N o CR<sup>3</sup>, con la condición de que al menos uno de Z<sup>5</sup> y Z<sup>6</sup> sea CR<sup>3</sup>. En algunas realizaciones,

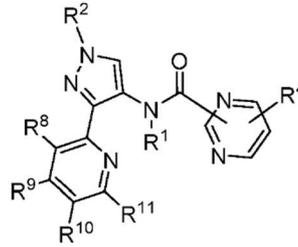
tanto Z<sup>5</sup> como Z<sup>6</sup> son CR<sup>3</sup>. En otras realizaciones, Z<sup>5</sup> es N y Z<sup>6</sup> es CR<sup>3</sup>, y en realizaciones alternativas, Z<sup>5</sup> es CR<sup>3</sup> y Z<sup>6</sup> es N. En algunas realizaciones, el compuesto tiene una fórmula seleccionada de



Fórmula 5



Fórmula 6

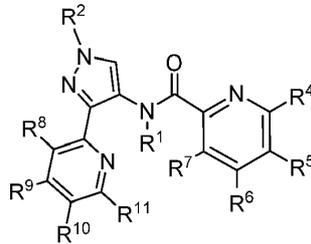


Fórmula 7

5

Con respecto a las fórmulas 5, 6 y 7, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son como se definen para la fórmula 4.

En ciertas realizaciones of fórmula 3, el compuesto tiene la fórmula 8

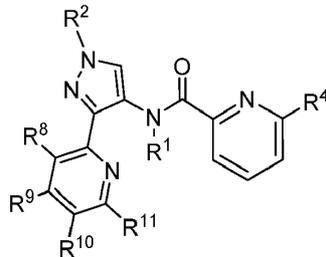


8.

10

Con referencia a la fórmula 8, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, y R<sup>11</sup> son como se definen para la fórmula 3, y cada uno de R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, y R<sup>7</sup> es independientemente H o alquilo, tal como alquilo de C<sub>1-6</sub>. En ciertas realizaciones, cada uno de R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, y R<sup>7</sup> es H, conduciendo a compuestos que tienen la fórmula 9

15

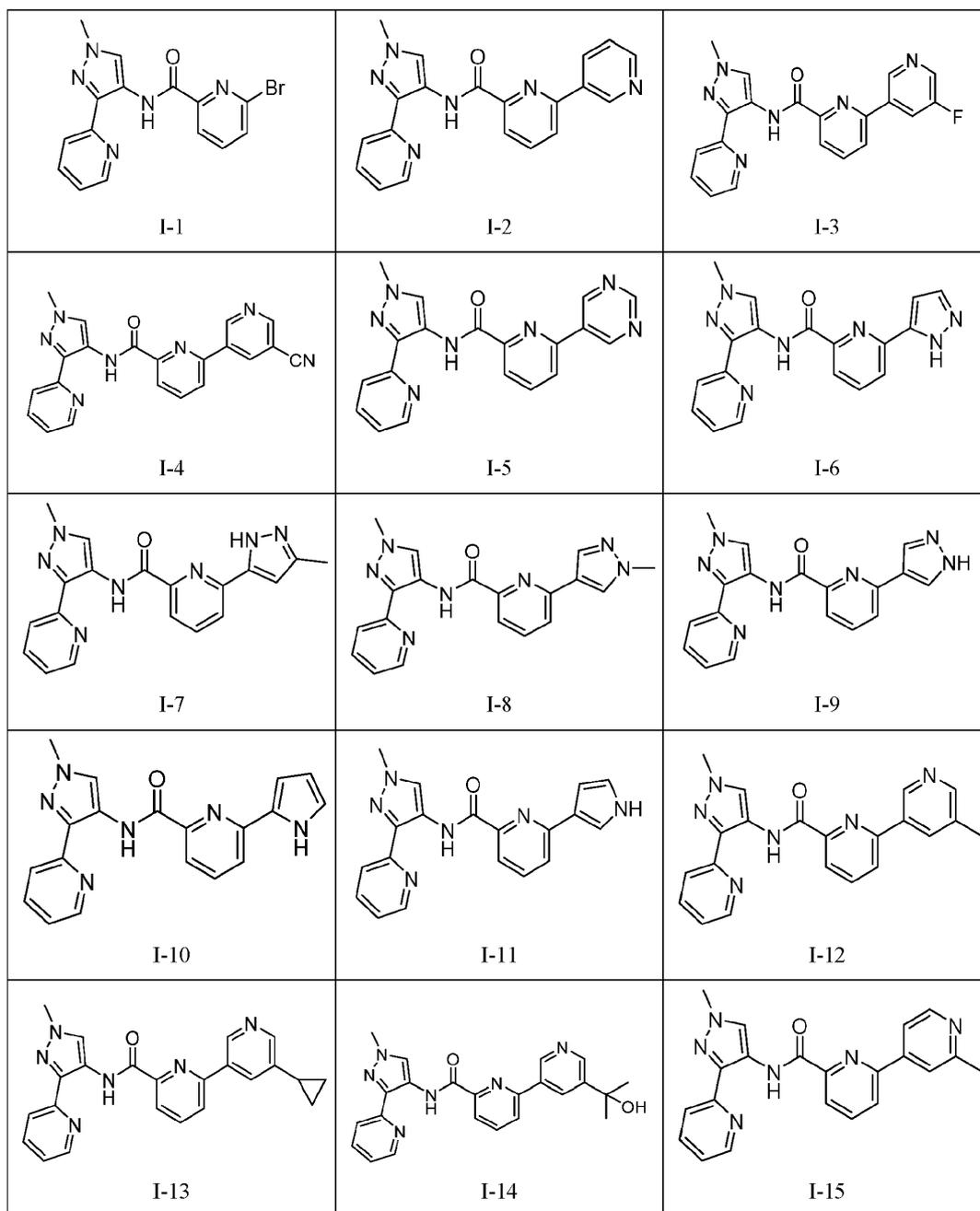


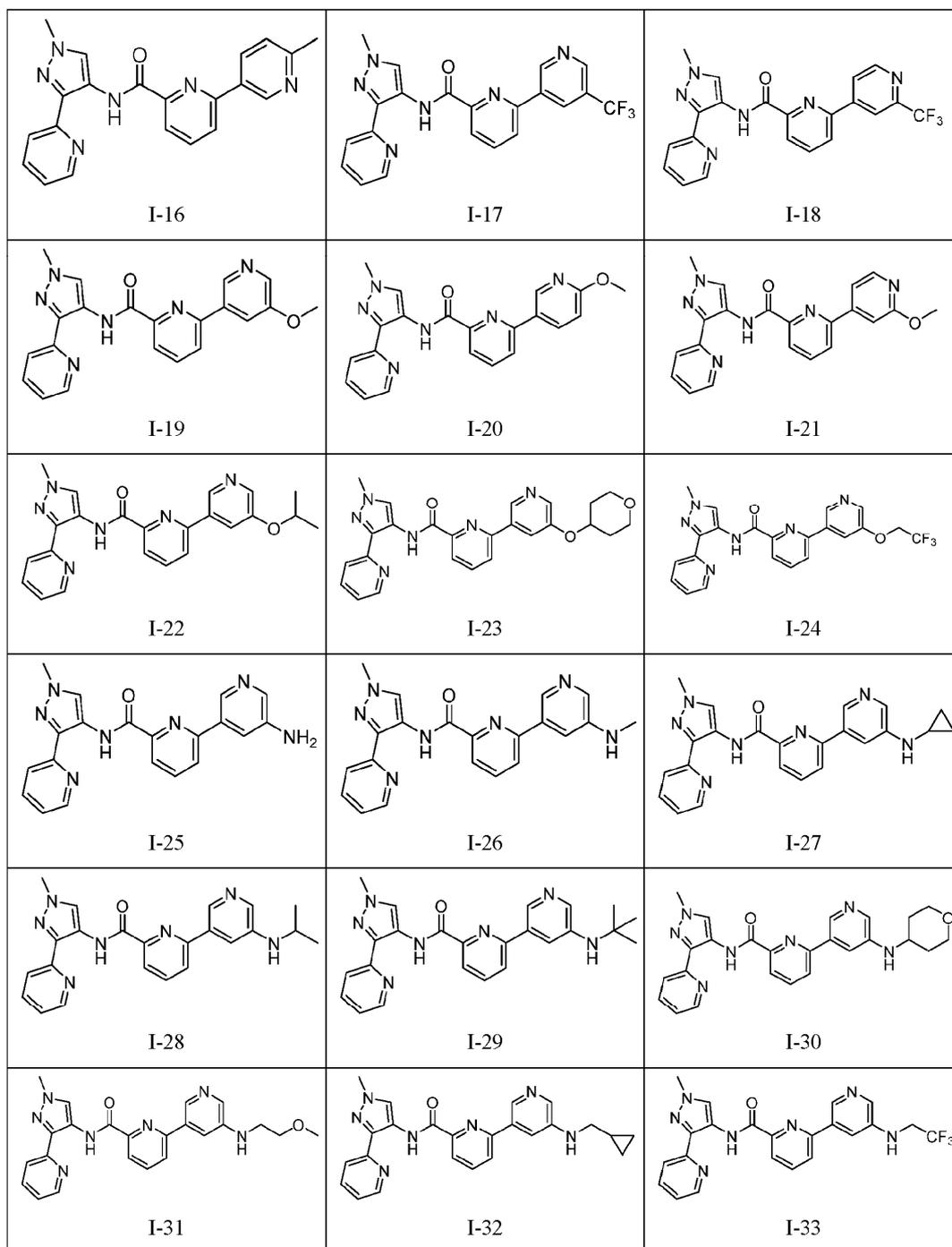
9.

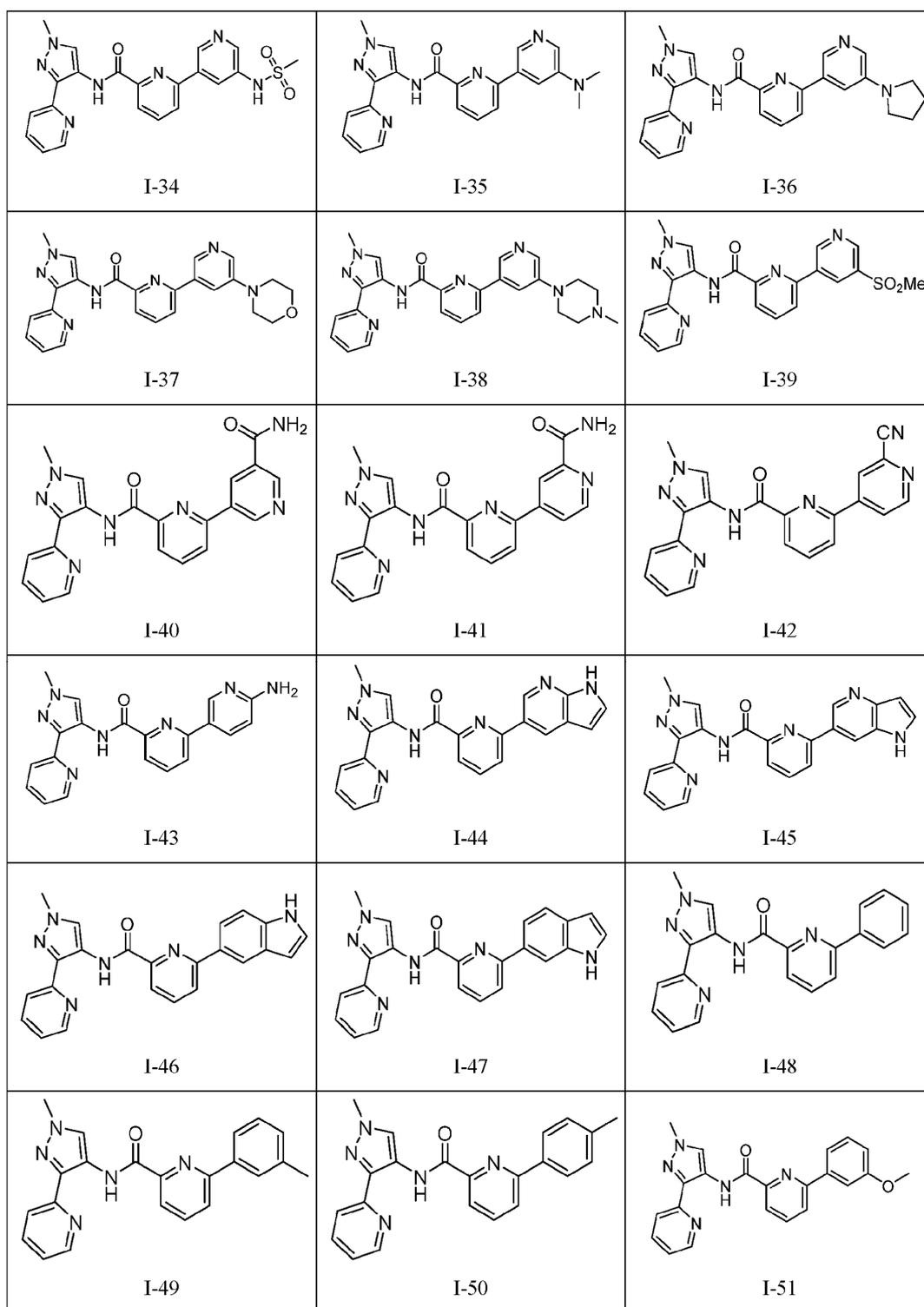
En realizaciones particulares de fórmulas 8 y 9, R<sup>1</sup> es H; R<sup>2</sup> es H, heteroalifático, tal como heteroalifático de 3 a 10 miembros, tetrahidropirranilo, oxetanilo, ciclobutilo, ciclobutilo sustituido con alcoxi y/o hidroxilo, ciclohexilo, ciclohexilo sustituido con alcoxi y/o hidroxilo, alquilo de C<sub>1-6</sub> no sustituido, o alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido con -OH, amino, alcoxi, o heterocicloalifático; R<sup>4</sup> es Br; piridinilo no sustituido; piridinilo sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>, haloalquilo, amino, heterocicloalifático, cicloalquilo, -CN, alcoxi, -O-heterocicloalifático, -NH-heterocicloalifático, halógeno, sulfonamida, -O-bencilo, carboxilo, sulfonilo, -NH-cicloalquilo, o amida; pirimidinilo no sustituido; pirazolilo no sustituido; pirazolilo sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>; -NH-pirazolilo no sustituido; -NH-pirazolilo sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>, o heteroarilo; pirrolilo; -O-piridinilo no sustituido; -O-piridinilo sustituido con amino; -NH-piridinilo sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>, haloalquilo, o heterocicloalifático; indolilo no sustituido; indolilo sustituido con alcoxi; furanilo; -NH-benzopirazolilo; pirrolopiridinilo; fenilo no sustituido; fenilo sustituido con halógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi, -CN, amino, o sulfonamida; tetrahidropiridinilo no sustituido; tetrahidropiridinilo sustituido con terc-butoxicarbonilo; piperidinilo; o 2-oxo-1,2-dihidropiridinilo; R<sup>8</sup> es H o F; R<sup>9</sup> y R<sup>11</sup> son H; y R<sup>10</sup> es H; F; heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, tal como morfolino o N-metilpiperidinilo; alcoxi, tal como metoxi o 2-hidroxi-2-metilpropoxi; u -O-oxetanilo. Y en ciertas realizaciones, cada uno de R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> es H; R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, y R<sup>11</sup> son H y R<sup>10</sup> es heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, tal como morfolino o N-metilpiperidinilo, alcoxi, tal como metoxi o 2-hidroxi-2-metilpropoxi, u -O-oxetanilo, R<sup>8</sup> y R<sup>10</sup> son F, y R<sup>9</sup> y R<sup>11</sup> son H.

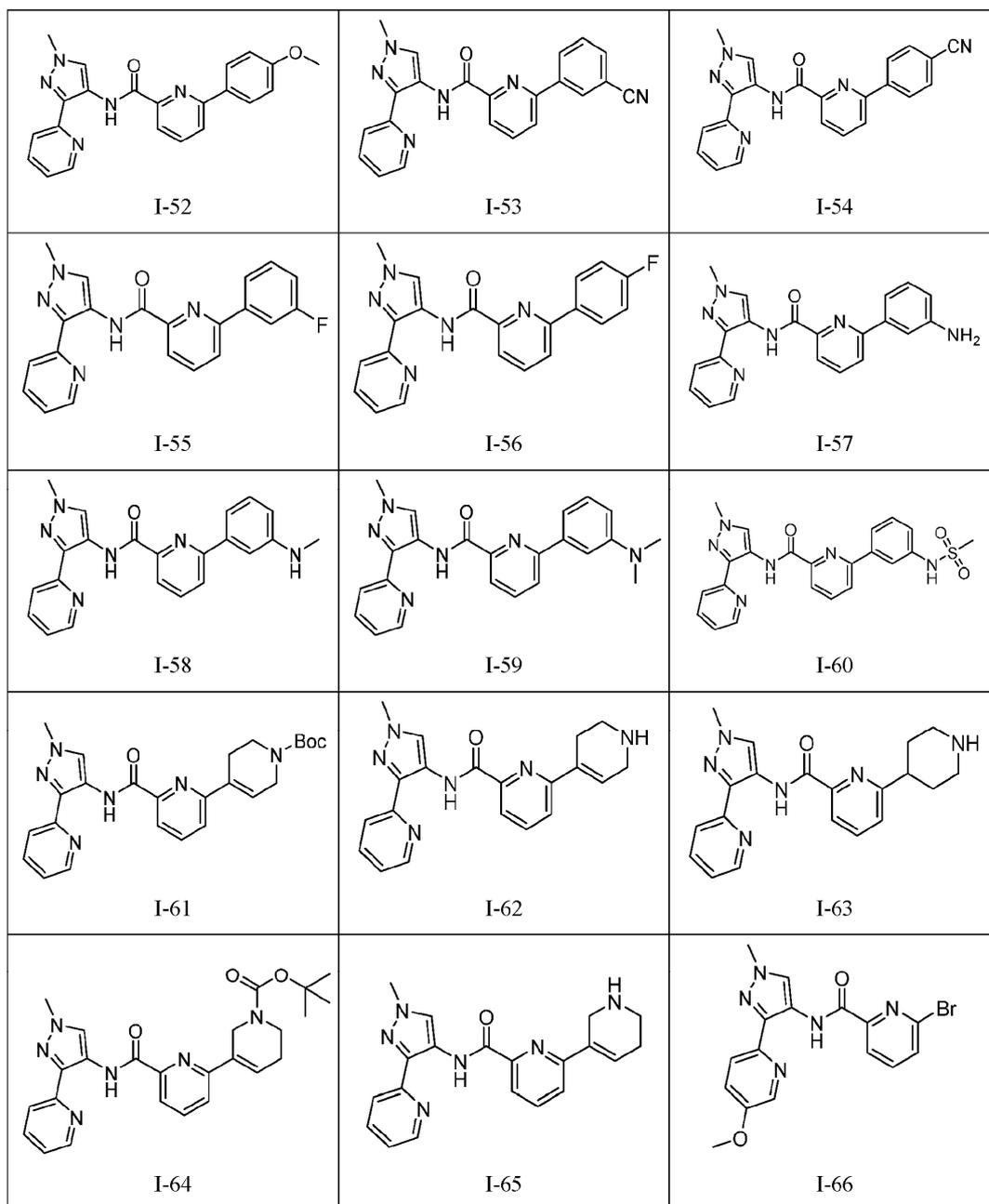
Ciertos compuestos descritos ejemplares dentro del alcance de una o más de las fórmulas generales 1-9 incluyen:

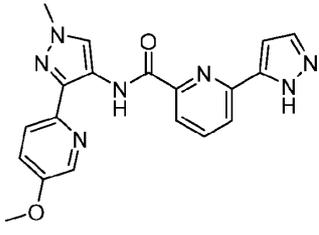
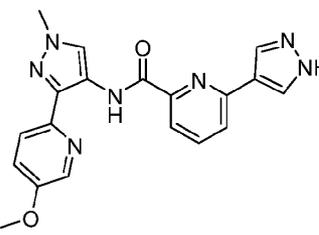
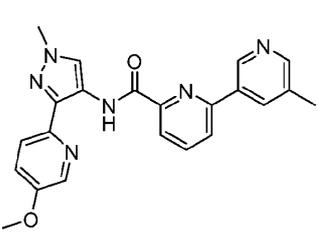
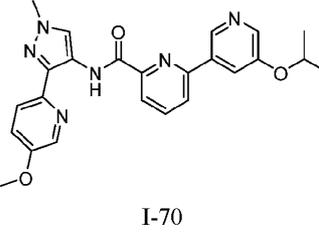
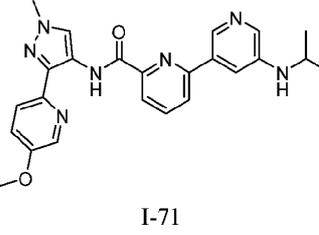
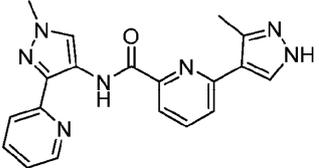
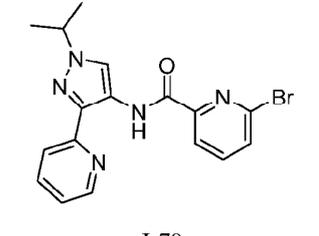
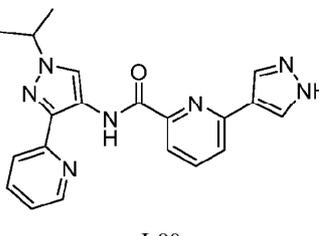
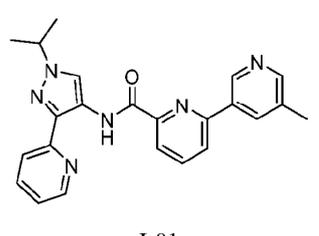
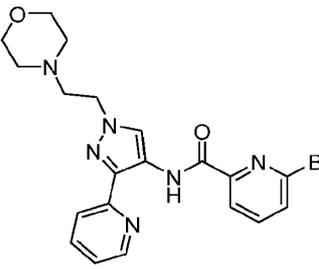
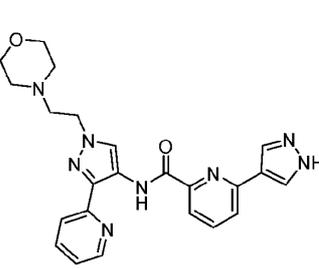
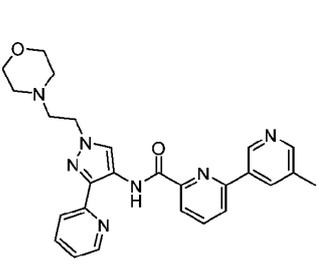
35

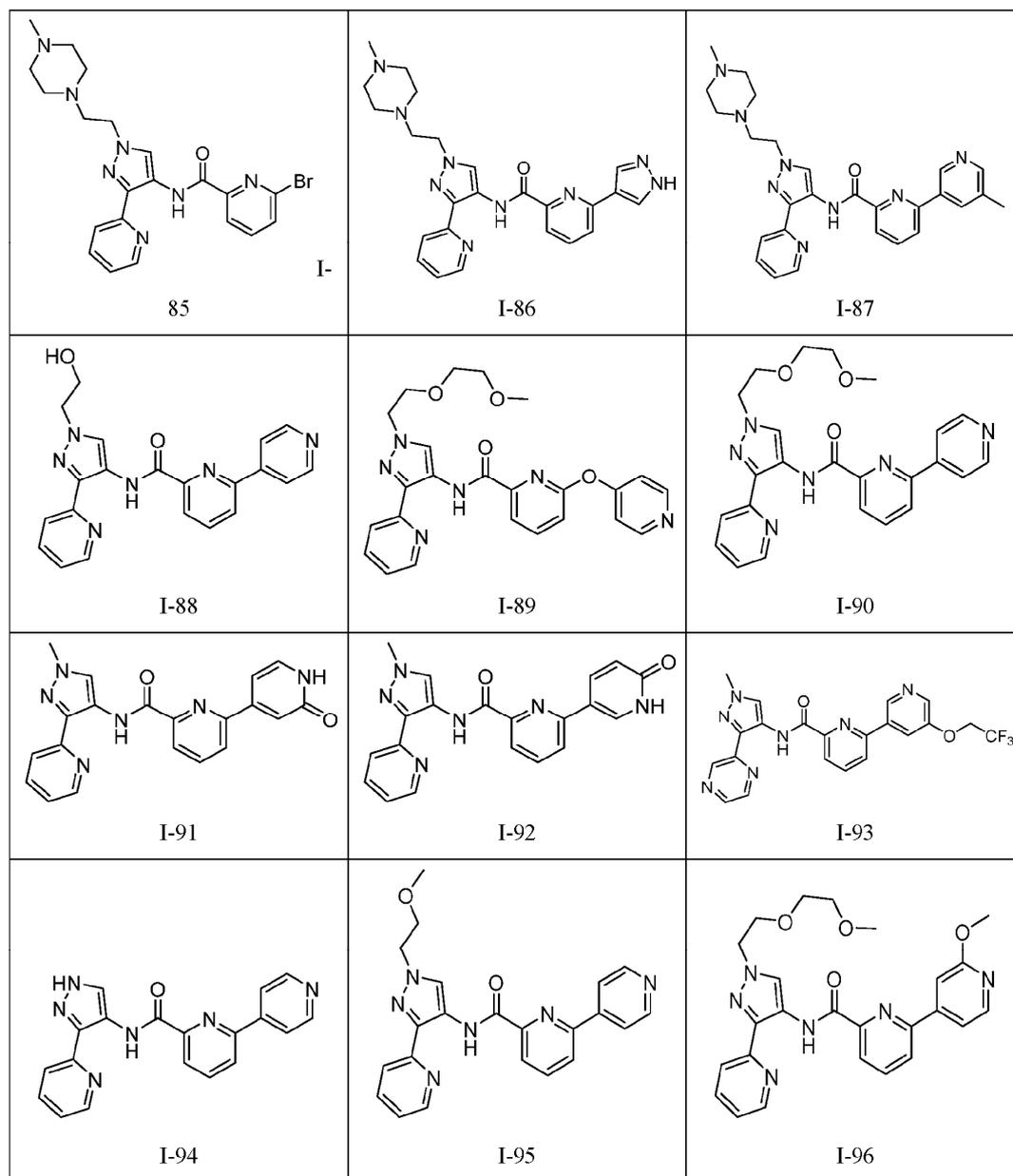


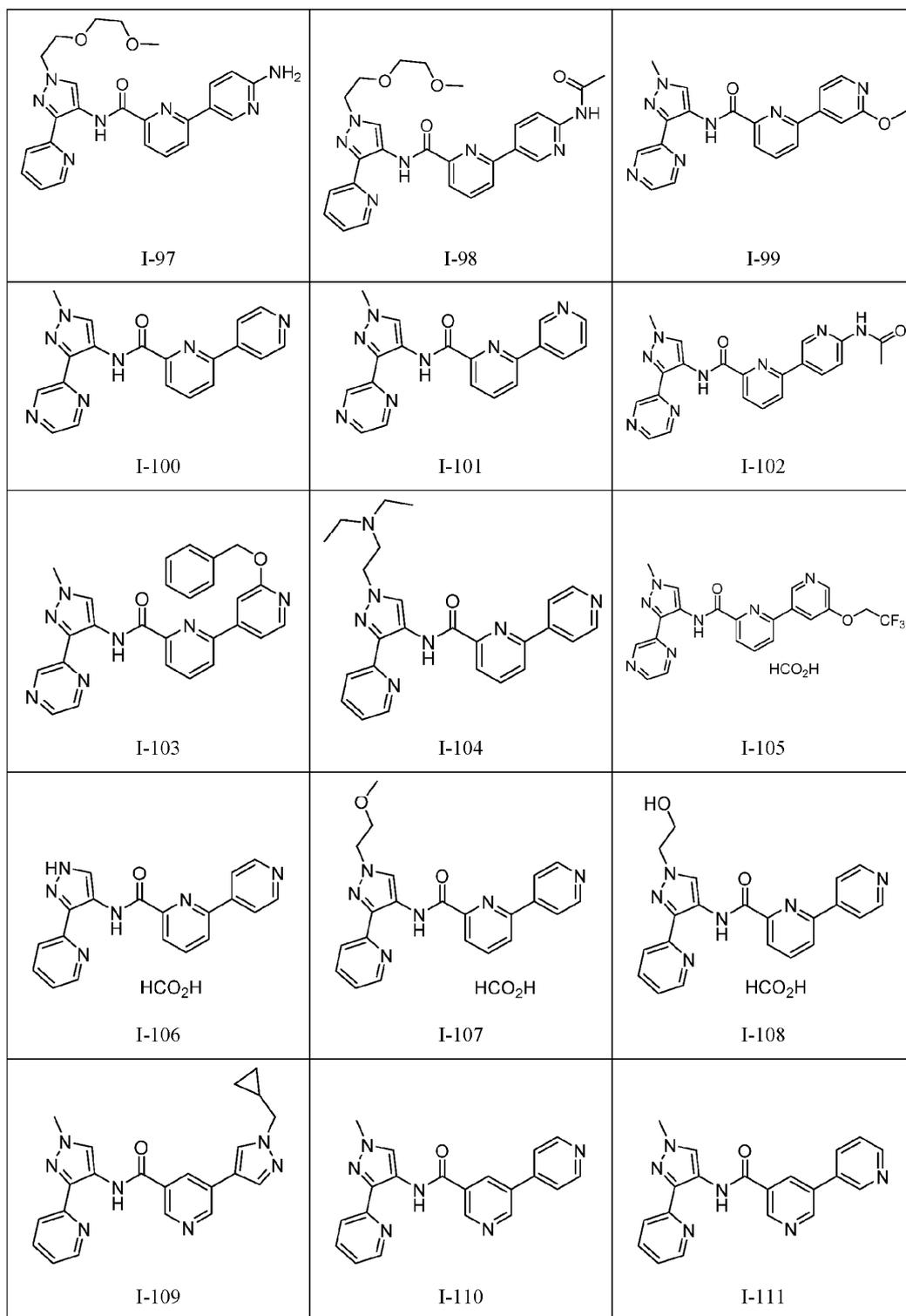


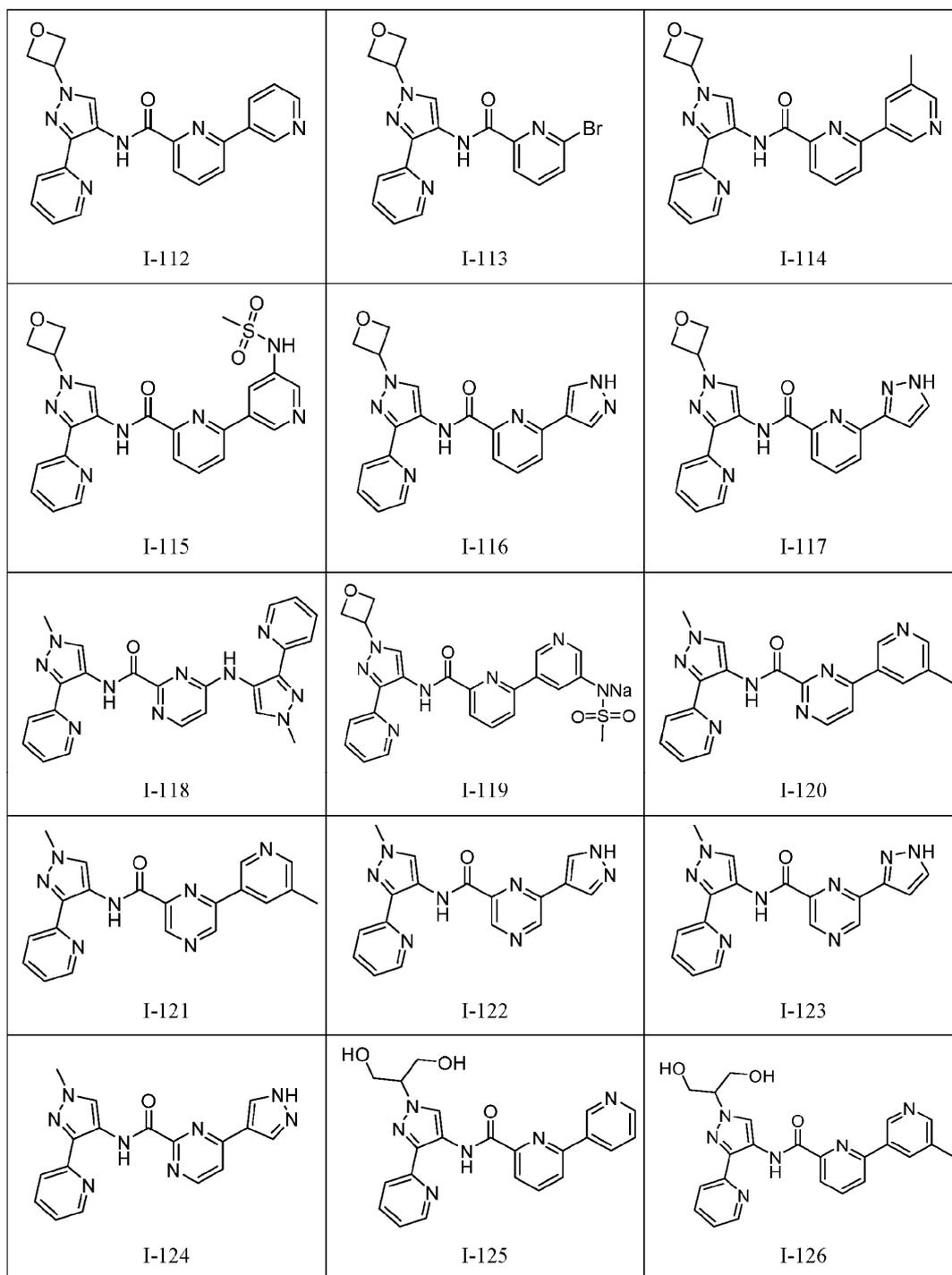


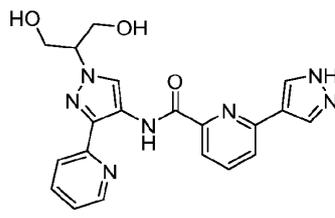
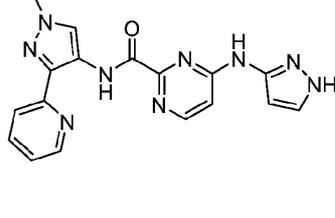
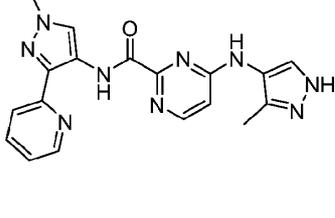
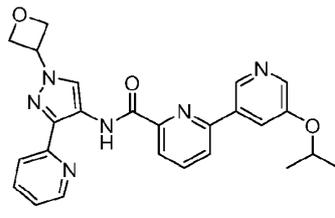
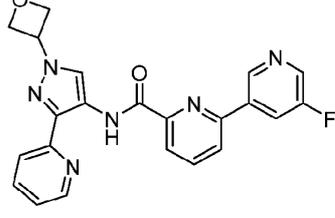
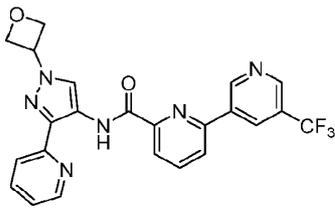
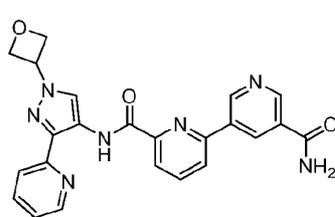
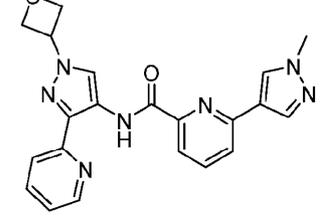
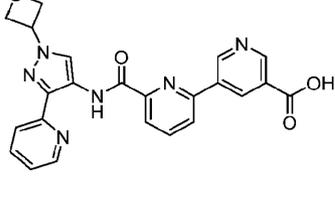
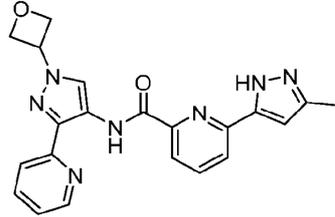
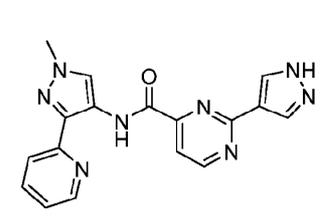
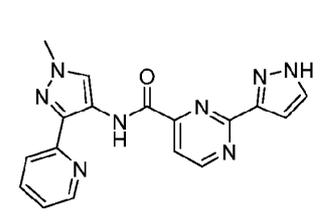
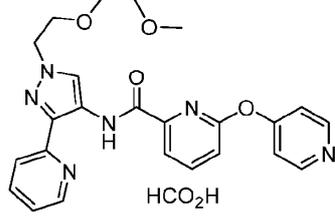
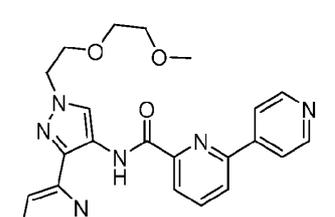
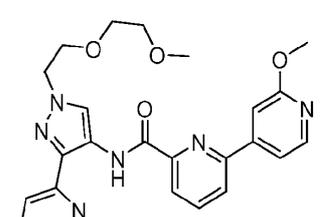


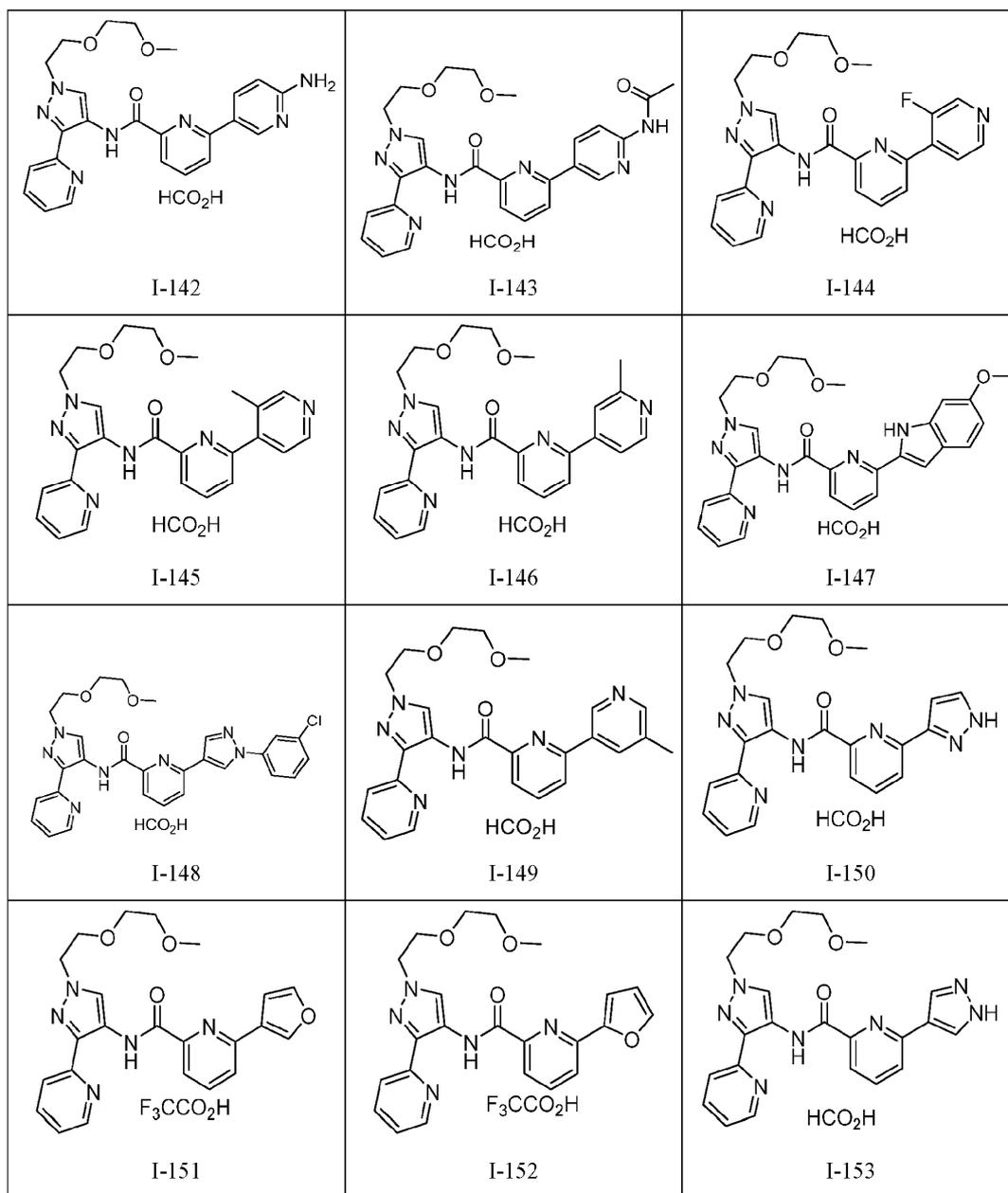
|                                                                                                 |                                                                                                 |                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>I-67</p>   |  <p>I-68</p>   |  <p>I-69</p>   |
|  <p>I-70</p>   |  <p>I-71</p>   |                                                                                                  |
|                                                                                                 |                                                                                                 |                                                                                                  |
|                                                                                                 |                                                                                                 |  <p>I-78</p>  |
|  <p>I-79</p> |  <p>I-80</p> |  <p>I-81</p> |
|  <p>I-82</p> |  <p>I-83</p> |  <p>I-84</p> |

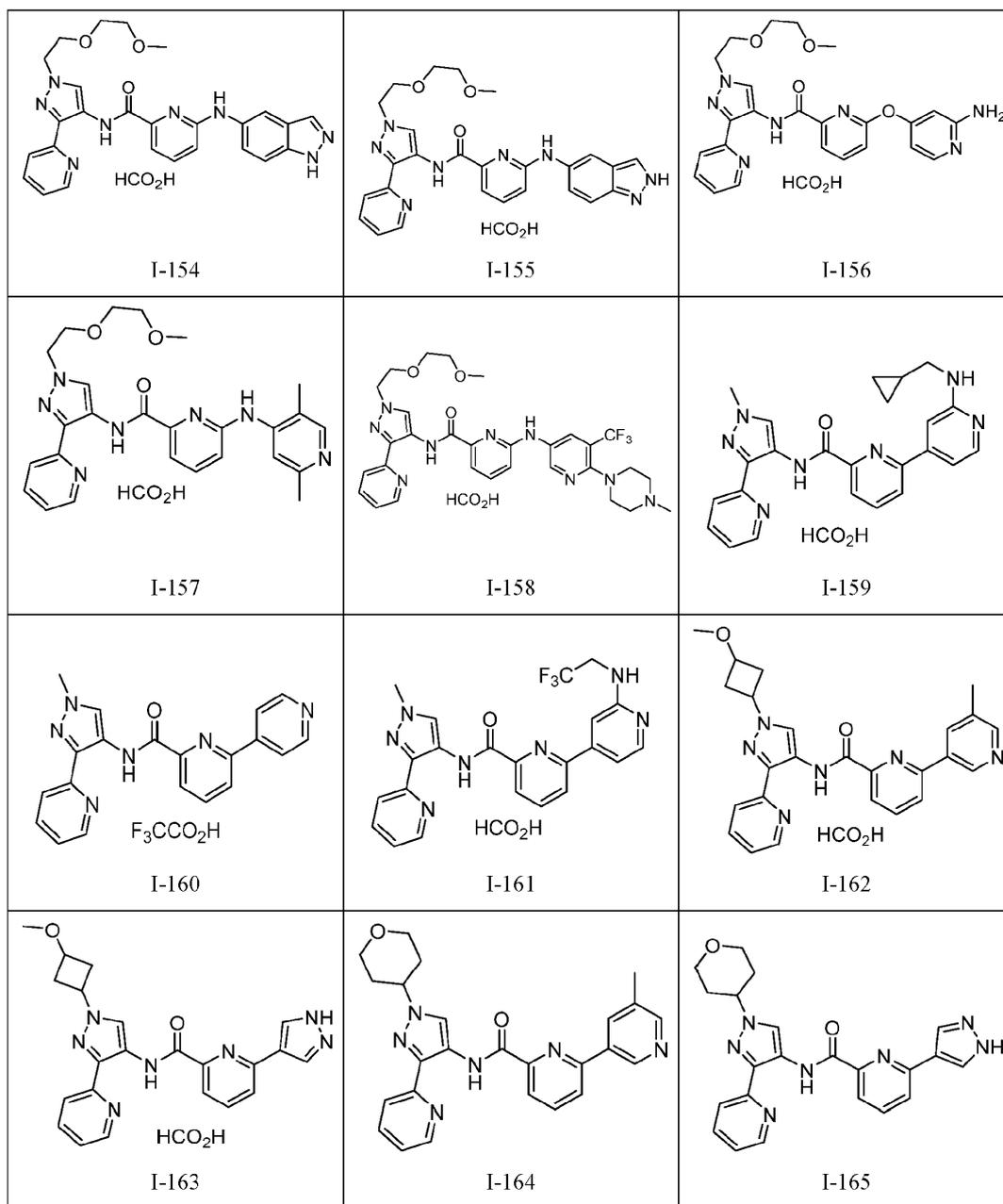


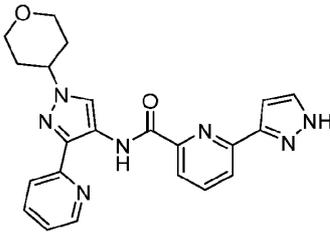
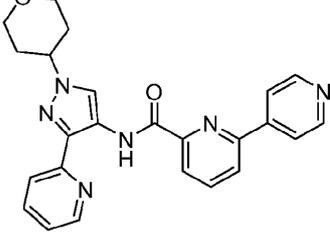
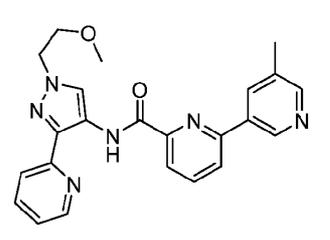
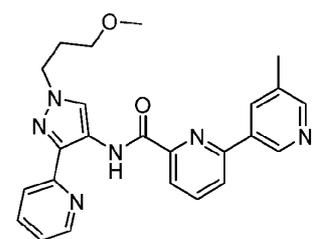
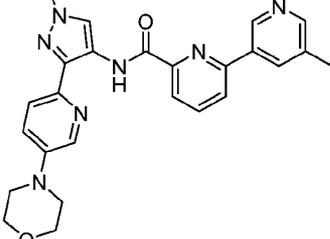
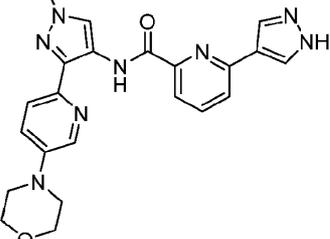
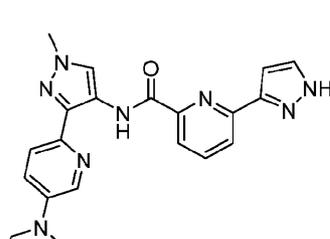
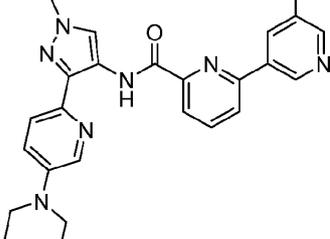
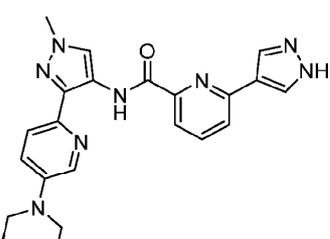
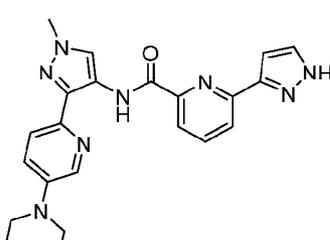
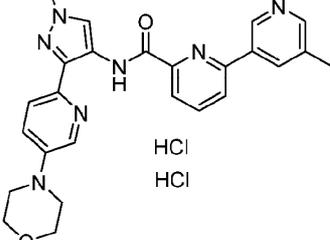
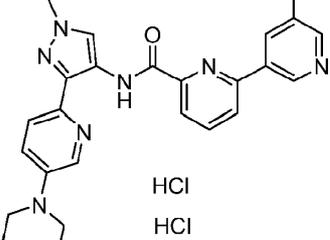


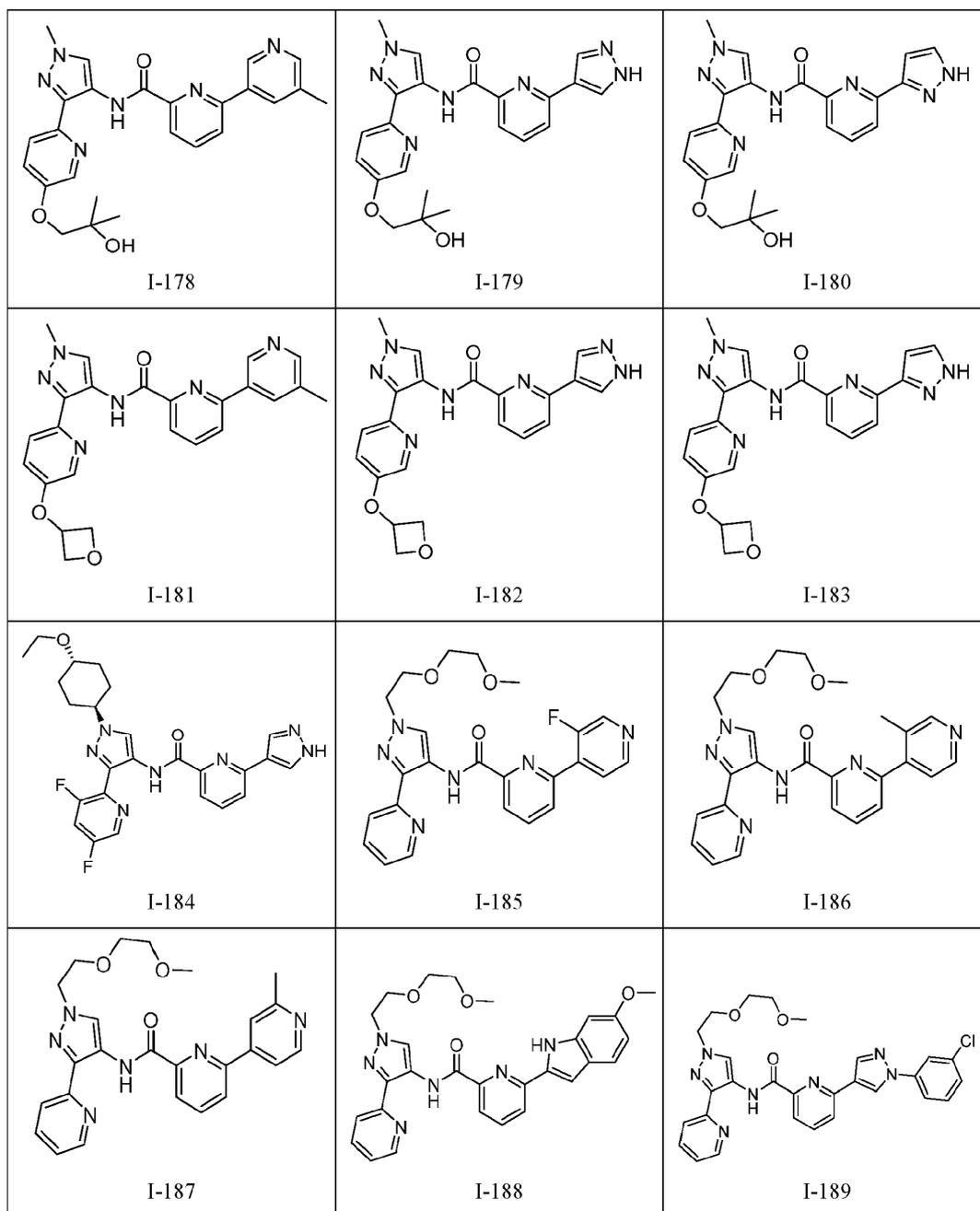


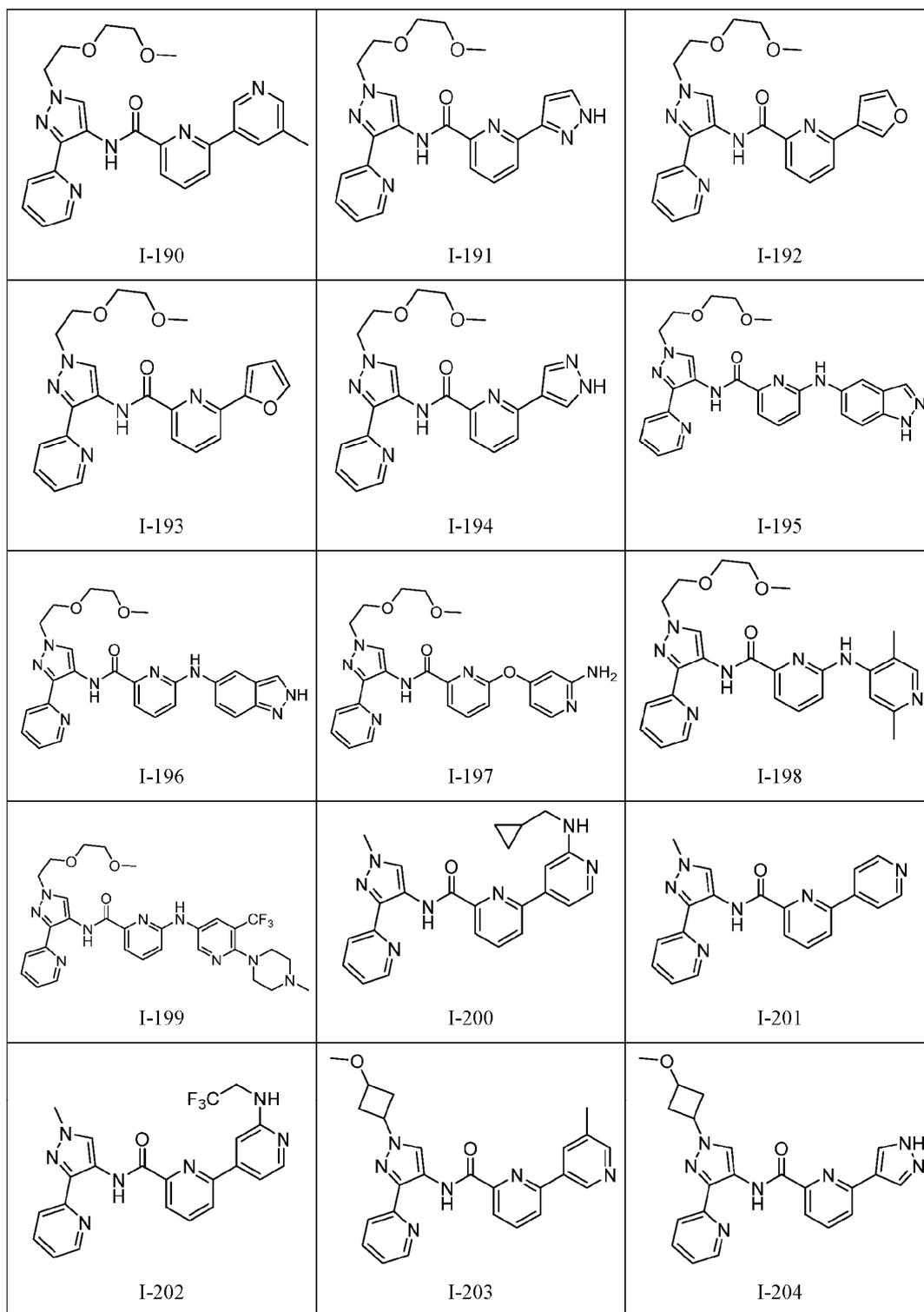
|                                                                                                  |                                                                                                  |                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>I-127</p>   |  <p>I-128</p>   |  <p>I-129</p>   |
|  <p>I-130</p>   |  <p>I-131</p>   |  <p>I-132</p>   |
|  <p>I-133</p>  |  <p>I-134</p>  |  <p>I-135</p>  |
|  <p>I-136</p> |  <p>I-137</p> |  <p>I-138</p> |
|  <p>I-139</p> |  <p>I-140</p> |  <p>I-141</p> |

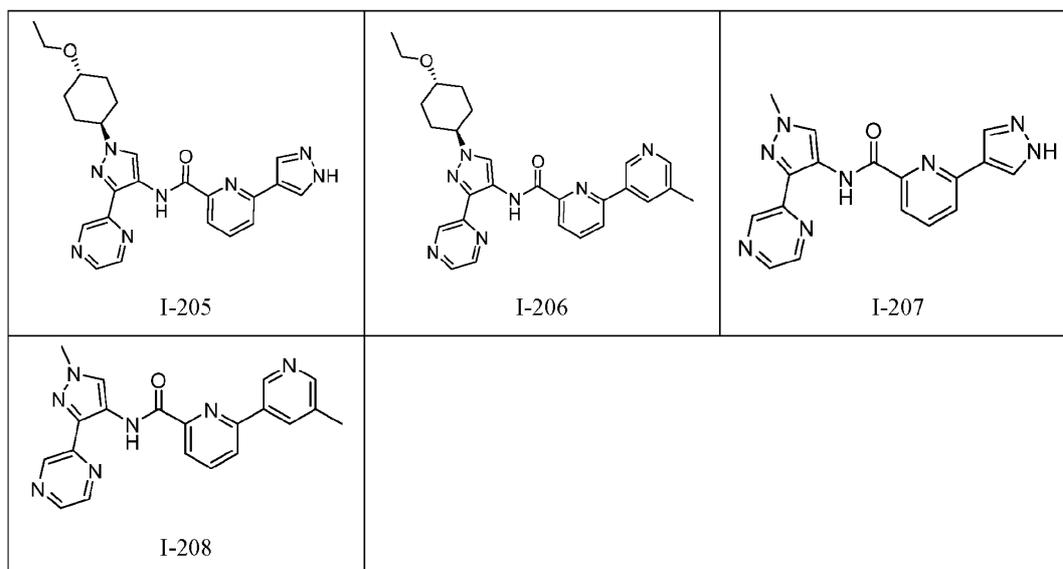




|                                                                                                  |                                                                                                                     |                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>I-166</p>   |  <p>I-167</p>                      |  <p>I-168</p>                      |
|  <p>I-169</p>   |  <p>I-170</p>                      |  <p>I-171</p>                      |
|  <p>I-172</p>  |  <p>I-173</p>                     |  <p>I-174</p>                     |
|  <p>I-175</p> |  <p>HCl<br/>HCl</p> <p>I-176</p> |  <p>HCl<br/>HCl</p> <p>I-177</p> |







Los compuestos descritos ejemplares dentro del alcance de una o más de las fórmulas generales 1-9 incluyen:

- 5 I-1: 6-bromo-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
 I-2: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 I-3: 5'-fluoro-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 10 I-4: 5'-ciano-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 I-5: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(pirimidin-5-il)picolinamida;  
 15 I-6: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-5-il)picolinamida;  
 I-7: 6-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
 I-8: 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
 20 I-9: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
 I-10: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-2-il)picolinamida;  
 25 I-11: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-3-il)picolinamida;  
 I-12: 5'-metil-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 I-13: 5'-ciclopropil-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 30 I-14: 5'-(2-hidroxiopropan-2-il)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 I-15: 2'-metil-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 35 I-16: 6'-metil-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 I-17: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 I-18: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-2'-(trifluorometil)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 40 I-19: 5'-metoxiN-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 I-20: 6'-metoxi-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 45 I-21: 2'-metoxi-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;

- I-22: 5'-isopropoxi-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
- I-23: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-((tetraidro-2H-piran-4-il)oxi)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
- 5 I-24: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-(2,2,2-trifluoroetoxi)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
- I-25: 5'-amino-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
- I-26: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-(metilamino)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
- 10 I-27: 5'-(ciclopropilamino)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
- I-28: 5'-(isopropilamino)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
- 15 I-29: 5'-(terc-butiloamino)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
- I-30: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-((tetraidro-2H-piran-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
- 20 I-31: 5'-((2-metoxietil)amino)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
- I-32: 5'-((ciclopropilmetil)amino)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
- I-33: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-((2,2,2-trifluoroetil)amino)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
- 25 I-34: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-(metilsulfonamido)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
- I-35: 5'-(dimetilamino)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
- 30 I-36: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-(pirrolidin-1-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
- I-37: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-morfolino-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
- I-38: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-(4-metilpiperazin-1-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
- 35 I-39: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-(metilsulfonil)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
- I-40: N6-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-5',6-dicarboxamida;
- 40 I-41: N6-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-2',6-dicarboxamida;
- I-42: 2'-ciano-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;
- I-43: 6'-amino-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
- 45 I-44: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)picolinamida;
- I-45: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirrol[3,2-b]piridin-6-il)picolinamida;
- 50 I-46: 6-(1H-indol-5-il)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
- I-47: 6-(1H-indol-6-il)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
- I-48: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-fenilpicolinamida;
- 55 I-49: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(m-tolil)picolinamida;
- I-50: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(p-tolil)picolinamida;
- 60 I-51: 6-(3-metoxifenil)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
- I-52: 6-(4-metoxifenil)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
- I-53: 6-(3-cianofenil)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
- 65 I-54: 6-(4-cianofenil)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;

- 5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65
- I-55: 6-(3-fluorofenil)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
I-56: 6-(4-fluorofenil)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
I-57: 6-(3-aminofenil)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
I-58: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(3-(metilamino)fenil)picolinamida;  
I-59: 6-(3-(dimetilamino)fenil)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
I-60: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(3-(metilsulfonamido)fenil)picolinamida;  
I-61-((1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo;  
I-62: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-63: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(piperidin-4-il)picolinamida;  
I-64-((1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-5',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo;  
I-65: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-1',2',5',6'-tetrahidro-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-66: 6-bromo-N-(3-(5-metoxipiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
I-67: N-(3-(5-metoxipiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-5-il)picolinamida;  
I-68: N-(3-(5-metoxipiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
I-69: N-(3-(5-metoxipiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-5'-metil-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-70: 5'-isopropoxi-N-(3-(5-metoxipiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-71: 5'-(isopropilamino)-N-(3-(5-metoxipiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-78: 6-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
I-79: 6-bromo-N-(1-isopropil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
I-80: N-(1-isopropil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
I-81: N-(1-isopropil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-metil-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-82: 6-bromo-N-(1-(2-morfolinoetil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
I-83: N-(1-(2-morfolinoetil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
I-84: 5'-metil-N-(1-(2-morfolinoetil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-85: 6-bromo-N-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
I-86: N-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
I-87: 5'-metil-N-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-88: N-(1-(2-hidroxietil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-89: N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(piridin-4-iloxi)picolinamida;  
I-90: N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-91: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-2'-oxo-1',2'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-92: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;

- 5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65
- I-93: N-(1-metil-3-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-(2,2,2-trifluoroetoxi)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-94: N-(3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-95: N-(1-(2-metoxietil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-96: 2'-metoxi-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-97: 6'-amino-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-98: 6'-acetamido-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-99: 2'-metoxi-N-(1-metil-3-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-100: N-(1-metil-3-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-101: N-(1-metil-3-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-102: 6'-acetamido-N-(1-metil-3-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-103: 2'-(benciloxi)-N-(1-metil-3-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-104: N-(1-(2-(dietilamino)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-105: formiato de N-(1-metil-3-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-(2,2,2-trifluoroetoxi)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-106: formiato de N-(3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-107: formiato de N-(1-(2-metoxietil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-108: formiato de N-(1-(2-hidroxietil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-109: 5-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida;  
I-110: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[3,4'-bipiridin]-5-carboxamida;  
I-111: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida;  
I-112: N-(1-(oxetan-3-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-113: 6-bromo-N-(1-(oxetan-3-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
I-114: 5'-metil-N-(1-(oxetan-3-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-115: 5'-(metilsulfonamido)-N-(1-(oxetan-3-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-116: N-(1-(oxetan-3-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
I-117: N-(1-(oxetan-3-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-3-il)picolinamida;  
I-118: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-4-((1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-2-carboxamida;  
I-119: (metilsulfonil)(6-((1-(oxetan-3-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-[2,3'-bipiridin]-5'-il)amida sódica;  
I-120: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-4-(5-metilpiridin-3-il)pirimidin-2-carboxamida;  
I-121: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(5-metilpiridin-3-il)pirazin-2-carboxamida;  
I-122: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazin-2-carboxamida;  
I-123: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-3-il)pirazin-2-carboxamida;

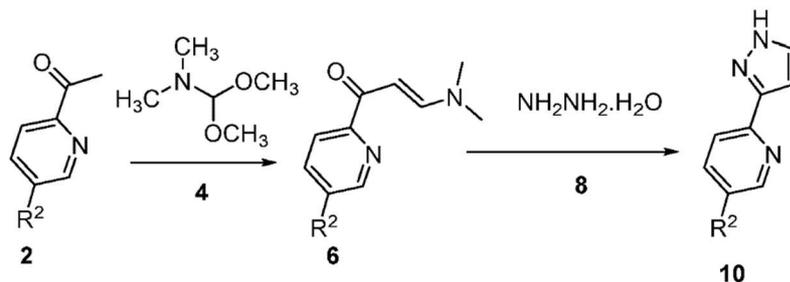
- I-124: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-4-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-carboxamida;
- I-125: N-(1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
- 5 I-126: N-(1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-metil-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
- I-127: N-(1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;
- I-128: 4-((1H-pirazol-3-il)amino)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-carboxamida;
- 10 I-129: 4-((3-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-carboxamida;
- I-130: 5'-isopropoxi-N-(1-(oxetan-3-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
- 15 I-131: 5'-fluoro-N-(1-(oxetan-3-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
- I-132: N-(1-(oxetan-3-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
- I-133: N6-(1-(oxetan-3-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-5',6-dicarboxamida;
- 20 I-134: 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(1-(oxetan-3-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
- I-135: ácido 6-((1-(oxetan-3-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-[2,3'-bipiridin]-5'-carboxílico;
- 25 I-136: 6-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-N-(1-(oxetan-3-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
- I-137: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-carboxamida;
- I-138: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;
- 30 I-139: formiato de N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(piridin-4-iloxi)picolinamida;
- I-140: formiato de N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;
- 35 I-141: formiato de 2'-metoxi-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;
- I-142: formiato de 6'-amino-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
- 40 I-143: formiato de 6'-acetamido-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
- I-144: formiato de 3'-fluoro-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;
- 45 I-145: formiato de N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3'-metil-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;
- 50 I-146: formiato de N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;
- I-147: formiato de 6-(6-metoxi-1H-indol-2-il)-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
- 55 I-148: formiato de 6-(1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
- I-149: formiato de N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-metil-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
- 60 I-150: formiato de N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-3-il)picolinamida;
- I-151: 2,2,2-trifluoroacetato de 6-(furan-3-il)-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
- 65

- I-152: 2,2,2-trifluoroacetato de 6-(furan-2-il)-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
- 5 I-153: formiato de N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;
- I-154: formiato de 6-((1H-indazol-5-il)amino)-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
- 10 I-155: formiato de 6-((2H-indazol-5-il)amino)-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
- I-156: formiato de 6-((2-aminopiridin-4-il)oxi)-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
- 15 I-157: formiato de 6-((2,5-dimetilpiridin-4-il)amino)-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
- I-158: formiato de N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-((6-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)amino)picolinamida;
- 20 I-159: formiato de 2'-((ciclopropilmetil)amino)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;
- I-160: 2,2,2-trifluoroacetato de N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;
- 25 I-161: formiato de N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-2'-((2,2,2-trifluoroetil)amino)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;
- I-162: formiato de N-(1-(3-metoxiciclobutil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-metil-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
- 30 I-163: formiato de N-(1-(3-metoxiciclobutil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;
- I-164: 5'-metil-N-(3-(piridin-2-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
- 35 I-165: 6-(1H-pirazol-4-il)-N-(3-(piridin-2-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
- I-166: 6-(1H-pirazol-3-il)-N-(3-(piridin-2-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
- 40 I-167: N-(3-(piridin-2-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;
- I-168: N-(1-(2-metoxietil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-metil-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
- I-169: N-(1-(3-metoxipropil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-metil-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
- 45 I-170: 5'-metil-N-(1-metil-3-(5-morfolinopiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
- I-171: N-(1-metil-3-(5-morfolinopiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;
- 50 I-172: N-(1-metil-3-(5-morfolinopiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-3-il)picolinamida;
- I-173: 5'-metil-N-(1-metil-3-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
- I-174: N-(1-metil-3-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;
- 55 I-175: N-(1-metil-3-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-3-il)picolinamida;
- I-176: dihidrocloruro de 5'-metil-N-(1-metil-3-(5-morfolinopiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
- 60 I-177: dihidrocloruro de 5'-metil-N-(1-metil-3-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
- I-178: N-(3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)piridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-5'-metil-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
- 65

- I-179: N-(3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)piridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;
- I-180: N-(3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)piridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-3-il)picolinamida;
- 5 I-181: 5'-metil-N-(1-metil-3-(5-(oxetan-3-iloxi)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
- I-182: N-(1-metil-3-(5-(oxetan-3-iloxi)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;
- I-183: N-(1-metil-3-(5-(oxetan-3-iloxi)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-3-il)picolinamida;
- 10 I-184: N-(3-(3,5-difluoropiridin-2-il)-1-((1r,4r)-4-etoxiciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;
- I-185: 3'-fluoro-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;
- 15 I-186: N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3'-metil-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;
- I-187: N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;
- I-188: 6-(6-metoxi-1H-indol-2-il)-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
- 20 I-189: 6-(1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
- I-190: N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-metil-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
- 25 I-191: N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-3-il)picolinamida;
- I-192: 6-(furan-3-il)-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
- 30 I-193: 6-(furan-2-il)-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
- I-193: 6-(furan-2-il)-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
- I-194: N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;
- 35 I-195: 6-((1H-indazol-5-il)amino)-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
- I-196: 6-((2H-indazol-5-il)amino)-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
- 40 I-197: 6-((2-aminopiridin-4-il)oxi)-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
- I-198: 6-((2,5-dimetilpiridin-4-il)amino)-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
- I-199: N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-((6-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)amino)picolinamida;
- 45 I-200: 2'-((ciclopropilmetil)amino)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;
- I-201: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;
- 50 I-202: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-2'-((2,2,2 trifluoroetil)amino)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;
- I-203: N-(1-(3-metoxiciclobutil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-metil-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
- 55 I-204: N-(1-(3-metoxiciclobutil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;
- I-205: N-(1-((1r,4r)-4-etoxiciclohexil)-3-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;
- I-206: N-(1-((1r,4r)-4-etoxiciclohexil)-3-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-metil-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
- 60 I-207: N-(1-metil-3-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida; o
- I-208: 5'-metil-N-(1-metil-3-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida.

**B. Síntesis**

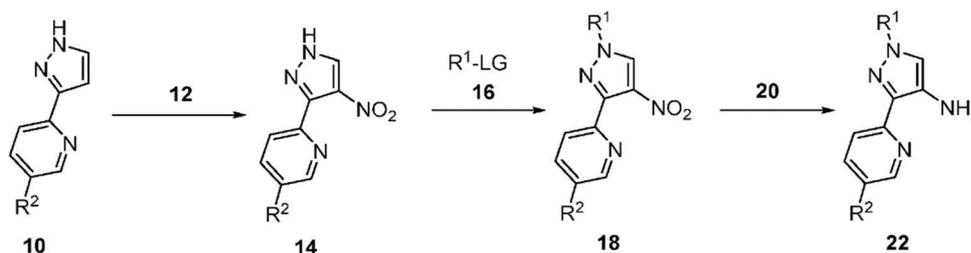
Los compuestos de amida descritos se pueden preparar como se ejemplifica a continuación, y como entenderá un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Una síntesis ejemplar puede incluir el siguiente 1ª etapa de reacción de acuerdo con el Esquema 1.



5 Esquema 1

Compuesto de acetilo **2** se hace reaccionar con dimetilformamida dimetilacetal **4** a una temperatura de reacción adecuada, tal como de aproximadamente 85 °C a aproximadamente 130 °C, para formar el compuesto intermedio **6**. El compuesto intermedio **6** se hace reaccionar luego con hidrato de hidrazina **8** para formar compuesto de pirazol **10**. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, por ejemplo un alcohol, tal como etanol, metanol o isopropanol, y normalmente se calienta, tal como a reflujo.

A continuación se proporciona una 2ª etapa de reacción en la síntesis ejemplar de acuerdo con el Esquema 2.



15 Esquema 2

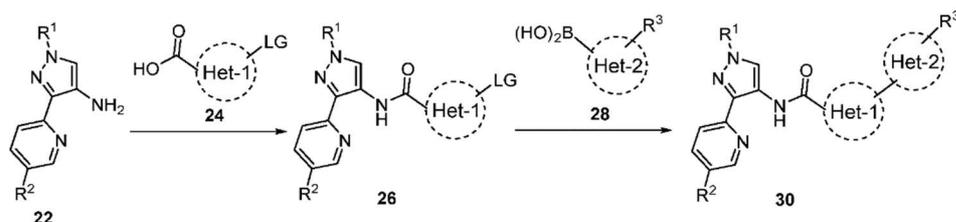
Compuesto **10** se nitra utilizando un reactivo de nitración adecuado o una mezcla de reactivos **12** para formar compuesto **14**. Condiciones de nitración adecuadas incluyen hacer reaccionar el compuesto **10** con ácido nítrico, tal como ácido nítrico fumante, opcionalmente en presencia de ácido sulfúrico. Típicamente, el compuesto **10** y el ácido nítrico se añaden lentamente, uno al otro. Se puede utilizar enfriamiento, por ejemplo utilizando un baño de hielo, para mantener la temperatura de reacción dentro de un intervalo adecuado tal como de aproximadamente 0 °C hasta menos de 50 °C, de 0 °C hasta 20 °C o de 0 °C hasta 10 °C. Una vez completada la adición, se deja que la reacción prosiga hasta que la reacción se complete sustancialmente, y se puede dejar calentar a temperatura ambiente para facilitar la reacción. Opcionalmente, se puede añadir reactivo de nitración adicional, o una mezcla de reactivos de nitración, para facilitar que la reacción prosiga hasta su compleción. A continuación, la reacción se extingue tal como mediante la adición de agua y/o hielo, y el producto se separa o extrae del acuoso y se purifica si es necesario. Técnicas de purificación adecuadas para purificar un producto de cualquier reacción descrita en esta memoria incluyen, pero no se limitan a cristalización, destilación y/o cromatografía.

Continuando con la referencia al Esquema 2, compuesto **14** se hace reaccionar luego con compuesto **16** para formar compuesto **18**. Compuesto **16** comprende un resto R<sup>1</sup> deseado y un grupo saliente, LG, adecuado. Los grupos salientes adecuados incluyen cualquier grupo que actúe como grupo saliente para facilitar la adición del resto R<sup>1</sup> al compuesto **14**. Grupos salientes adecuados incluyen, pero no se limitan a halógenos, típicamente bromo, cloro o yodo, y grupos tosilato o mesilato. Compuesto **14** se hace reaccionar con compuesto **16** en un disolvente adecuado y típicamente en presencia de una base. Disolventes adecuados incluyen cualquier disolvente que facilite la reacción tales como disolventes apróticos. Disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a DMF (dimetilformamida), THF (tetrahidrofurano), DMSO (dimetilsulfóxido), acetonitrilo, disolventes clorados, tales como diclorometano y cloroformo, DMA (dimetilacetamida), dioxano, N-metilpirrolidona o combinaciones de los mismos. Bases adecuadas incluyen cualquier base que facilite las reacciones tal, como un hidruro, típicamente hidruro de sodio, o un carbonato, tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio o carbonato de cesio. La reacción puede proseguir a temperatura ambiente, o la mezcla de reacción puede calentarse tal como a 50 °C, 100 °C o más, según se requiera. A continuación, compuesto **18** se aísla de la mezcla de reacción y se purifica si es necesario.

Compuesto **18** se hace reaccionar con un agente reductor **20** adecuado para reducir el resto nitro a una amina. Agentes reductores adecuados incluyen, pero no se limitan a: hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador tal

como un catalizador de paladio; un borohidruro tal como borohidruro de sodio, opcionalmente en presencia de un catalizador tal como un catalizador de níquel; zinc metálico en ácido acético; o polvo de hierro en agua o agua y ácido. En determinadas realizaciones, se utiliza gas hidrógeno en combinación con un catalizador de paladio sobre carbono y en un disolvente adecuado tal como acetato de etilo o metanol. En algunas realizaciones, se utiliza una combinación de agentes y/o técnicas reductoras. Por ejemplo, la reducción puede realizarse inicialmente utilizando un primer método que comprende un primer agente y/o técnica reductora, pero da como resultado una mezcla de productos. El primer método puede repetirse y/o puede realizarse un segundo método, que comprende un segundo agente y/o técnica reductora. Una vez que se completa la reacción, según se indica por una técnica analítica tal como LC-MS, TLC o HPLC, el compuesto producto **22** se aísla y se purifica si es necesario.

A continuación se proporciona una 3ª etapa de la secuencia de reacción ejemplar de acuerdo con el Esquema 3.

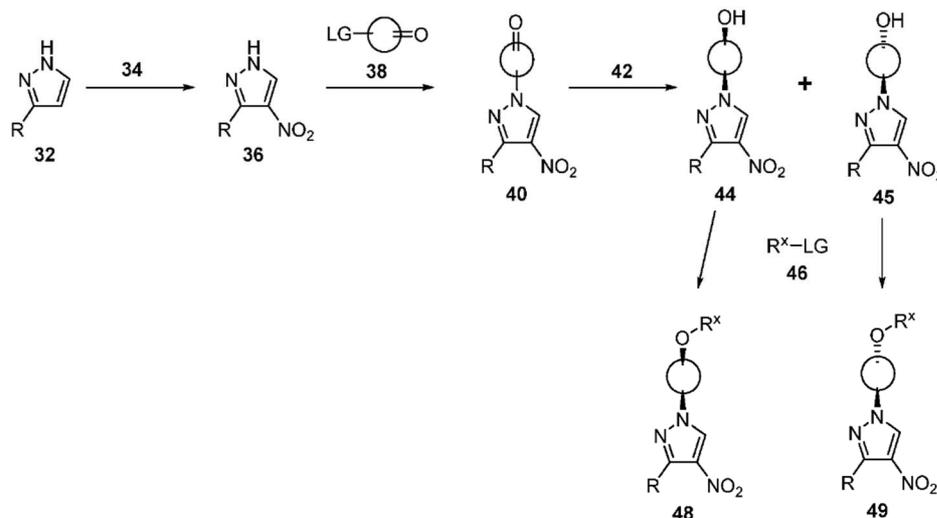


Esquema 3

El Compuesto **22** se hace reaccionar con un ácido carboxílico **24** para formar amida **26**. El ácido carboxílico **24** puede activarse por cualquier método adecuado, y después se puede hacer reaccionar con la amina **22**. Métodos de activación adecuados incluyen, pero no se limitan a formar el cloruro de ácido tal como por tratamiento con cloruro de tionilo; tratamiento con hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (HATU) y una base tal como diisopropiletilamina (DIPEA); tratamiento con carbonildiimidazol (CDI); o tratamiento con una carbodiimida tal como dicitclohexilcarbodiimida (DCC) o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC).

La amida **26** se acopla entonces con el compuesto **28** para formar compuesto **30** usando cualquier reacción de acoplamiento adecuada para formar un enlace entre dos anillos. En el ejemplo del Esquema 3, se muestra un acoplamiento de ácido borónico utilizando ácido borónico **28**, en que el grupo saliente LG en compuesto **26** es típicamente bromo o yodo. Otros grupos funcionales de acoplamiento adecuados incluyen trialquil estaño o ésteres borónicos. La reacción de acoplamiento transcurre típicamente en presencia de un catalizador adecuado. Para un acoplamiento de ácido borónico, el catalizador es típicamente un catalizador de paladio, tal como PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>, Pd[P(Ph)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, acetato de paladio y trifenilfosfina, o tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0). La reacción se realiza en presencia de una base, tal como carbonato de sodio, potasio o cesio, y se realiza en un disolvente o mezcla de disolventes adecuado, tal como dioxano, dioxano/agua o DME (dimetoxietano)/etanol/agua. La reacción se puede calentar a una temperatura adecuada tal como a una temperatura dentro del intervalo mayor que la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente seleccionado, tal como a una temperatura de 50 °C a 125 °C, típicamente de aproximadamente 100 °C, y/o se agita durante un período de tiempo adecuado, tal como de 1 hora a 3 días, de 6 horas a 24 horas o de 12 horas a 18 horas, para facilitar que la reacción prosiga hasta su compleción. A continuación, el compuesto **30** se aísla de la mezcla de reacción y se purifica mediante una técnica adecuada.

Una síntesis ejemplar alternativa puede incluir la siguiente 1ª etapa de reacción de acuerdo con el Esquema 4.



Esquema 4

El compuesto **32** se nitra usando un reactivo de nitración adecuado, o una mezcla de reactivos **34**, para formar el compuesto **36**. Condiciones de nitración adecuadas incluyen hacer reaccionar el compuesto **32** con ácido nítrico, tal como ácido nítrico fumante, opcionalmente en presencia de ácido sulfúrico. Típicamente, el compuesto **32** y el ácido nítrico se añaden lentamente, uno al otro. Se puede utilizar enfriamiento, por ejemplo utilizando un baño de hielo, para mantener la temperatura de reacción dentro de un intervalo adecuado tal como de aproximadamente 0 °C hasta menos de 50 °C, de 0 °C hasta 20 °C o de 0 °C hasta 10 °C. Una vez completada la adición, se deja que la reacción prosiga hasta que la reacción se complete sustancialmente, y se puede dejar calentar a temperatura ambiente para facilitar la reacción. Opcionalmente, se puede añadir reactivo de nitración adicional, o una mezcla de reactivos de nitración, para facilitar que la reacción prosiga hasta su compleción. A continuación, la reacción se extingue tal como mediante la adición de agua y/o hielo, y el producto se separa o extrae de la fase acuosa y se purifica si se requiere. Técnicas de purificación adecuadas para purificar un producto de cualquier reacción descrita en esta memoria incluyen, pero no se limitan a cristalización, destilación y/o cromatografía.

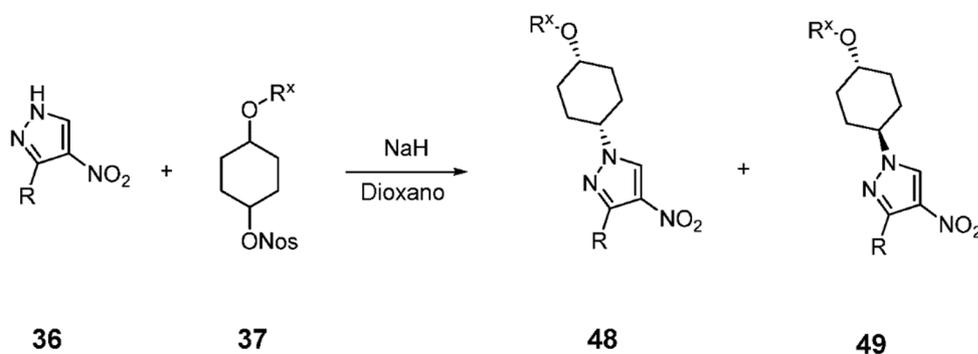
Continuando con la referencia al Esquema 4, el compuesto **36** se hace reaccionar entonces con el compuesto **38** para formar el compuesto **40**. El compuesto **38** comprende un anillo deseado como se describe con referencia a las fórmulas generales, que incluye, a modo de ejemplo, un anillo de ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, y un grupo saliente adecuado, LG. Los grupos salientes adecuados incluyen cualquier grupo que actúe como grupo saliente para facilitar la adición del anillo al compuesto **36**. Grupos salientes adecuados incluyen, pero no se limitan a halógenos, típicamente bromo, cloro o yodo, y grupos tosilato o mesilato. Compuesto **36** se hace reaccionar con compuesto **38** en un disolvente adecuado y típicamente en presencia de una base. Disolventes adecuados incluyen cualquier disolvente que facilite la reacción tales como disolventes apróticos. Disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a DMF, THF, DMSO, acetonitrilo, disolventes clorados, tales como diclorometano y cloroformo, DMA, dioxano, N-metilpirrolidona o combinaciones de los mismos. Bases adecuadas incluyen cualquier base que facilite la reacción tal como un hidruro, típicamente hidruro de sodio, o un carbonato, tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio o carbonato de cesio. La reacción puede proseguir a temperatura ambiente, o la mezcla de reacción puede calentarse tal como a una temperatura dentro del intervalo de temperaturas mayor que la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente seleccionado, tal como a 50 °C, 100 °C o mayor, según se requiera. A continuación, compuesto **40** se aísla de la mezcla de reacción y se purifica si es necesario.

Compuesto **40** se hace reaccionar con un agente reductor **42** adecuado para reducir el resto carbonilo a un grupo hidroxilo. Agentes reductores adecuados incluyen, pero no se limitan a borohidruro de sodio, hidruro de diisobutilaluminio o hidruro de litio y aluminio. La reacción se realiza en un disolvente adecuado para facilitar la reacción, tal como un alcohol, en particular metanol o etanol, THF o dietil éter. La reacción puede proseguir a temperatura ambiente, o la mezcla de reacción puede calentarse tal como a una temperatura mayor que la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente seleccionado, tal como a una temperatura de 50 °C, 100 °C o mayor. Alternativamente, la mezcla de reacción se puede enfriar según se requiera, por ejemplo por debajo de 20 °C, por debajo de 10 °C o por debajo de 0 °C. Una vez que se completa la reacción, según lo indicado por una técnica analítica tal como LC-MS, TLC o HPLC, el compuesto producto **44** se aísla y purifica si es necesario, mediante una técnica adecuada tal como cromatografía en columna. Alternativa o adicionalmente se puede aislar compuesto **45**.

Opcionalmente, el compuesto **44**, y/o el compuesto **45**, puede reaccionar con el compuesto **46** para formar el compuesto **48** y/o el compuesto **49**. Compuesto **46** comprende un resto R<sup>x</sup> deseado y un grupo saliente, LG, adecuado. Grupos salientes adecuados incluyen cualquier grupo que actuará como un grupo saliente para facilitar la adición del resto R<sup>x</sup> a compuesto **44** y/o compuesto **45**. Grupos salientes adecuados incluyen, pero no se limitan a halógenos,

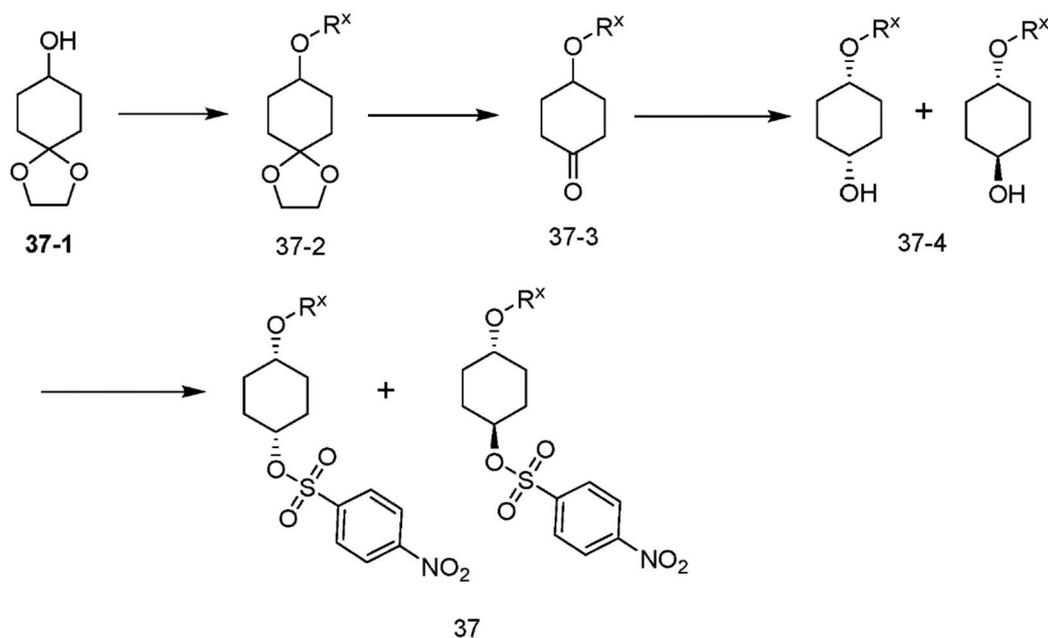
típicamente bromo, cloro o yodo, y grupos tosilato o mesilato. Compuesto **44/45** se hace reaccionar con compuesto **46** en un disolvente adecuado y típicamente en presencia de una base u otro reactivo o reactivos que facilitan la reacción. Disolventes adecuados incluyen cualquier disolvente que facilite la reacción tales como disolventes apróticos. Disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a DMF, THF, DMSO, acetonitrilo, disolventes clorados, tales como diclorometano y cloroformo, DMA, dioxano, N-metilpirrolidona o combinaciones de los mismos. Bases o reactivos adecuados que facilitan la reacción incluyen, pero no se limitan a triflato de plata, 2,6-di-t-butilpiridina, hidruro de sodio o combinaciones de los mismos. Típicamente, compuesto **46** se añade lentamente a la mezcla de reacción. Se puede utilizar enfriamiento, tal como mediante un baño de hielo, para mantener la temperatura de reacción dentro de un intervalo adecuado, tal como desde aproximadamente 0 °C hasta menos de 50 °C, desde 0 °C hasta 20 °C o desde 0 °C. hasta 10 °C. Una vez que se completa la adición de **46**, se permite que la reacción prosiga hasta que la reacción se complete sustancialmente y se puede dejar calentar a temperatura ambiente, o la reacción se puede calentar a una temperatura dentro del intervalo mayor que la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente seleccionado, tal como 50 °C, 100 °C o mayor, para facilitar la reacción. Una vez completada la reacción, como puede indicarse mediante una técnica analítica, tal como LC-MS, TLC o HPLC, el compuesto producto **48** y/o compuesto **49** se aísla y purifica si es necesario, mediante una técnica adecuada, tal como cromatografía en columna.

Otra ruta sintética ejemplar para el compuesto **48** y/o el compuesto **49** se ilustra en el Esquema 5.



Esquema 5

- 20 Con referencia al Esquema 5, compuesto **36** se disuelve en un disolvente adecuado con enfriamiento y se trata con una base tal como hidruro de sodio. Disolventes adecuados incluyen, pero no se limita a disolventes apróticos, tales como 1,4-dioxano, THF, DMF, acetonitrilo, éter o una combinación de los mismos. Se añade el compuesto de ciclohexilo **37**, que tiene un grupo saliente de 4-nitrobenzenosulfona (nosilo, o Nos), y la reacción se calienta a una temperatura adecuada para facilitar una reacción, tal como a una temperatura dentro de un intervalo mayor que la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente seleccionado, tal como de 50°C a 200°C o mayor, típicamente de 90°C a 150°C. La reacción se puede agitar, tal como agitando manualmente o agitando mecánicamente. Se puede añadir compuesto **37** adicional si es necesario, para facilitar que la reacción prosiga hasta su completación.
- 25
- 30 La mezcla de reacción se extingue tal como mediante la adición de solución de bicarbonato de sodio, y los productos se extraen en un disolvente orgánico tal como acetato de etilo o cloroformo. Los compuestos **48** y **49** se pueden separar y/o purificar mediante cualquier técnica adecuada, o combinación de técnicas, tal como cromatografía o trituración.
- 35 El compuesto de 4-nitrobenzenosulfonato **37** se puede preparar de acuerdo con una ruta sintética ejemplar de acuerdo con el Esquema 6.



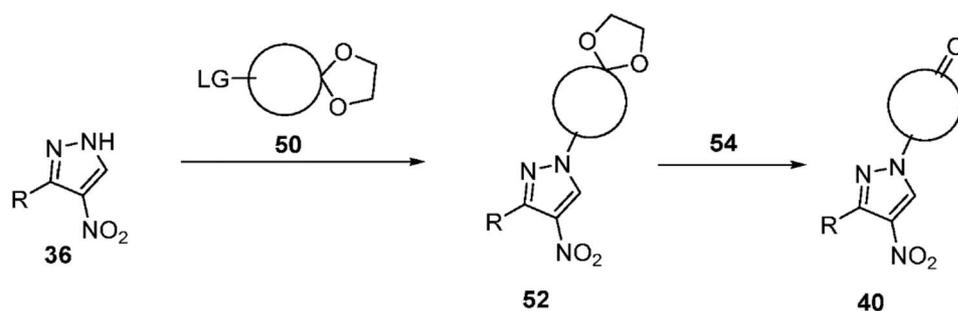
Esquema 6

Con referencia al Esquema 6, 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol **37-1** se trata primero con una base, tal como hidruro de sodio o terc-butóxido de potasio, en un disolvente adecuado, y después con  $R^x$ -LG, para formar los compuestos **37-2**, en los que LG es un grupo saliente adecuado, tal como cloruro, bromuro, yoduro, tosilato o mesilato. Disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a disolventes apróticos, tales como THF, DMF, acetonitrilo, dioxano, éter o una combinación de los mismos. Después de que la reacción haya proseguido sustancialmente hasta la compleción, se añade ácido acuoso tal como HCl, para extinguir la reacción y formar compuesto **37-3**.

Compuesto **37-3** se trata luego con un agente reductor para formar compuesto **37-4**. El compuesto **37-4** puede ser sustancialmente un isómero o, alternativamente, un compuesto **37-4** puede ser una mezcla de isómeros *cis* y *trans*, y en algunas realizaciones, el compuesto **37-4** comprende una mezcla 2:1 de isómeros *cis*: *trans*. El agente reductor puede ser cualquier agente que pueda reducir el resto carbonilo a un resto alcohol. Agentes reductores adecuados incluyen, pero no se limitan a hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, borano-THF o un reactivo de borohidruro tal como borohidruro de sodio. Disolventes adecuados para facilitar la reacción incluyen, pero no se limitan a THF, éter o una combinación de los mismos.

Compuesto **37-4** se trata con cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo (nosilo) en presencia de una base, para formar compuesto **37**. La base puede ser cualquier base adecuada que facilite la reacción y puede ser una base orgánica, tal como trimetilamina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), piridina o base de Hunig; o una base inorgánica, tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio o carbonato de cesio. La reacción puede proseguir en un disolvente adecuado, típicamente un disolvente aprótico, tal como piridina, THF o un disolvente clorado, tal como diclorometano o cloroformo. Compuesto **37** puede ser sustancialmente un isómero o, alternativamente, compuesto **37** puede ser una mezcla de isómeros. La relación de isómeros puede modificarse mediante una técnica adecuada, tal como cromatografía o trituración. En algunas realizaciones, la relación de isómeros se modifica a alrededor de 8:1 *cis* a *trans* por trituración.

Alternativamente, compuesto **40** se puede preparar de acuerdo con una vía de síntesis ejemplar de acuerdo con el Esquema 7.

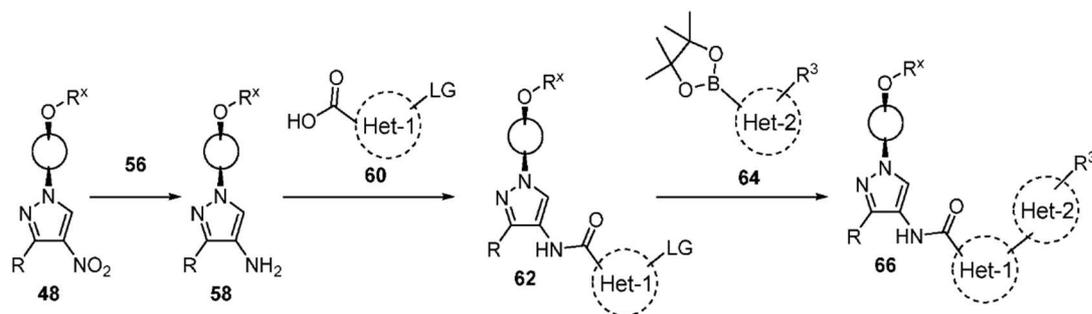


Esquema 7

Con respecto al Esquema 7, compuesto **36** se hace reaccionar con compuesto **50** para formar compuesto **52**. Compuesto **50** comprende un anillo deseado, tal como un anillo de ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, un grupo saliente LG, adecuado y un resto carbonilo protegido, tal como un acetal o un cetal. En el ejemplo anterior se muestra un resto cetal cíclico. Los grupos salientes adecuados incluyen cualquier grupo que actúe como grupo saliente para facilitar la adición del anillo al compuesto **36**, e incluyen, pero no se limitan a, halógenos, típicamente bromo, cloro o yodo, y grupos tosilato o mesilato. Compuesto **36** se hace reaccionar con compuesto **50** en un disolvente adecuado y típicamente en presencia de una base. Disolventes adecuados incluyen cualquier disolvente que facilite la reacción tales como disolventes apróticos. Disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a DMF, THF, DMSO, acetonitrilo, disolventes clorados, tales como diclorometano y cloroformo, DMA, dioxano, N-metilpirrolidona o combinaciones de los mismos. Bases adecuadas incluyen cualquier base que facilite las reacciones tal, como un hidruro, típicamente hidruro de sodio, o un carbonato, tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio o carbonato de cesio. La reacción puede proseguir a temperatura ambiente o, alternativamente, la mezcla de reacción puede calentarse tal como a una temperatura dentro del intervalo de temperaturas mayor que la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente seleccionado, tal como a 50 °C, 100 °C o mayor, según se requiera. A continuación, compuesto **52** se aísla de la mezcla de reacción y se purifica, si se requiere, mediante una técnica adecuada tal como cromatografía en columna.

Compuesto **52** se hace reaccionar luego con un reactivo **54** adecuado para formar compuesto **40**. Reactivo **54** puede ser cualquier reactivo adecuado para eliminar el grupo protector y/o formar el resto carbonilo. En la síntesis ejemplar mostrada en el Esquema 5, el grupo protector es un cetal cíclico, y reactivos **54** adecuados incluyen, pero no se limitan a tosilato de piridinio (PPTS), ácido *para*-toluenosulfónico, ácido clorhídrico o ácido acético. La reacción se realiza en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados para facilitar la reacción, tal como acetona, THF, ácido acético, agua o una combinación de los mismos. La reacción puede proseguir a temperatura ambiente o, alternativamente, la mezcla de reacción puede calentarse tal como a una temperatura dentro del intervalo de temperaturas mayor que la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente seleccionado, tal como a 50 °C, 100 °C o mayor, según se requiera. A continuación, compuesto **40** se aísla de la mezcla de reacción y se purifica, si se requiere, mediante una técnica adecuada tal como cromatografía en columna.

A continuación, se proporciona una 2ª etapa de la secuencia de reacción ejemplar de acuerdo con el Esquema 8.



Esquema 8

El compuesto **48** se hace reaccionar con un agente reductor **56** adecuado, para reducir el resto nitro a una amina. En determinadas realizaciones en las que el compuesto producto deseado comprende un resto hidroxilo, se puede utilizar compuesto **44** en lugar de compuesto **48**. Agentes reductores adecuados incluyen, pero no se limitan a: hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador tal como un catalizador de paladio; un borohidruro tal como borohidruro de sodio, opcionalmente en presencia de un catalizador tal como un catalizador de níquel; zinc metálico en ácido acético; o polvo de hierro en agua o agua y ácido. En determinadas realizaciones, se utiliza hidrógeno gaseoso, en presencia de un catalizador de paladio sobre carbono, y en un disolvente adecuado, tal como acetato de etilo o metanol. En algunas realizaciones, se utiliza una combinación de agentes y/o técnicas reductoras. Por ejemplo, la reducción puede

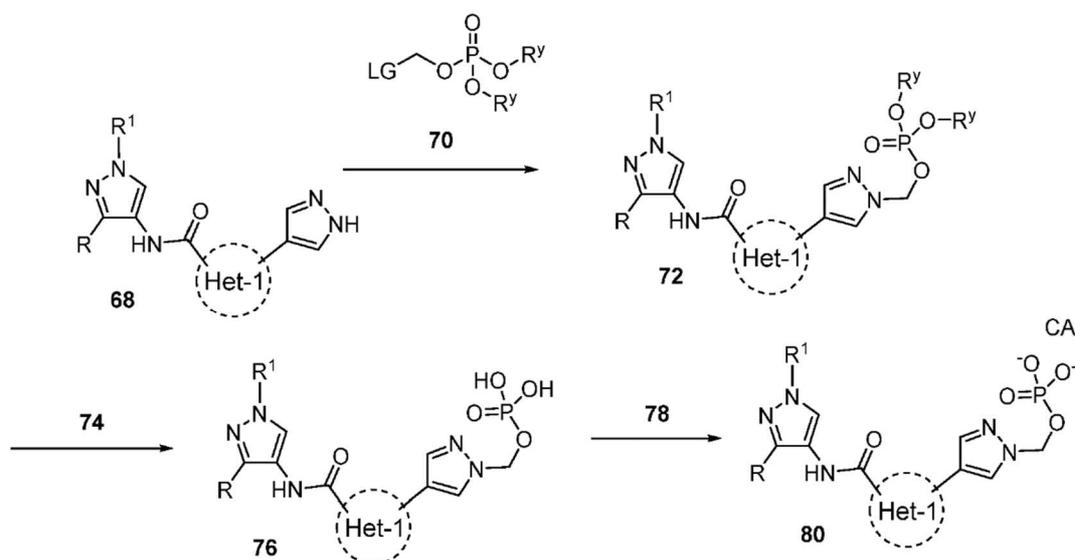
realizarse inicialmente utilizando un primer método que comprende un primer agente y/o técnica reductora, pero da como resultado una mezcla de productos. El primer método puede repetirse y/o puede realizarse un segundo método, que comprende un segundo agente y/o técnica reductora. Una vez que se completa la reacción, según se indica por una técnica analítica tal como LC-MS, TLC o HPLC, el compuesto producto **58** se aísla y se purifica si es necesario.

Compuesto **58** se hace reaccionar con un ácido carboxílico **60** para formar amida **62**. El ácido carboxílico **60** se activa mediante cualquier método adecuado y luego se hace reaccionar con el grupo funcional amina de compuesto **58**. Los métodos de activación adecuados incluyen, pero no se limitan a: formar el cloruro de ácido por tratamiento con cloruro de tionilo; tratamiento con hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (HATU) y una base tal como diisopropiletilamina (DIPEA); por tratamiento con carbonildiimidazol (CDI); o tratamiento con una carbodiimida, tal como diciclohexilcarbodiimida (DCC) o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC).

Compuesto **62** se acopla después con compuesto **64** para formar compuesto **66** utilizando cualquier reacción de acoplamiento adecuada para formar un enlace entre dos anillos. En el ejemplo anterior se muestra un acoplamiento de éster borónico, en que el grupo saliente LG en compuesto **62** es típicamente bromo o yodo. Otros grupos funcionales de acoplamiento adecuados incluyen trialquil estaño o ácidos borónicos. La reacción de acoplamiento transcurre típicamente en presencia de un catalizador adecuado. Para un acoplamiento de éster borónico o ácido borónico, el catalizador suele ser un catalizador de paladio, tal como PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>, Pd[P(Ph)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, acetato de paladio y trifenilfosfina, o

tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0). La reacción se realiza en presencia de una base, tal como carbonato de sodio, potasio o cesio, y se realiza en un disolvente o mezcla de disolventes adecuado, tal como dioxano, dioxano/agua o DME/etanol/agua. La reacción se puede calentar a una temperatura adecuada tal como de 50 °C a 125 °C, típicamente de aproximadamente 100 °C, y/o se agita durante un período de tiempo adecuado, tal como de 1 hora a 3 días, de 6 horas a 24 horas o de 12 horas a 18 horas, para facilitar que la reacción prosiga hasta su compleción. A continuación, compuesto **66** se aísla de la mezcla de reacción y se purifica mediante una técnica adecuada.

Determinadas realizaciones pueden comprender un resto fosfato. El Esquema 9 proporciona una síntesis ejemplar de determinadas realizaciones de este tipo.



Esquema 9

El compuesto **68** se hace reaccionar con el compuesto **70** para formar compuesto **72**. Compuesto **70** comprende restos R<sup>y</sup> deseados y un grupo saliente, LG, adecuado. Restos R<sup>y</sup> típicos incluyen, pero no se limitan a alifáticos tales como alquilo, típicamente metilo, etilo, propilo, isopropilo o t-butilo; arilo; heteroalifático; o heterocíclico. Los dos restos R<sup>y</sup> pueden ser iguales o diferentes. Grupos salientes adecuados incluyen, pero no se limitan a halógenos, típicamente bromo, cloro o yodo, y grupos tosilato o mesilato. Compuesto **68** se hace reaccionar con compuesto **70** en un disolvente adecuado y típicamente en presencia de una base. Disolventes adecuados incluyen cualquier disolvente que facilite la reacción tales como disolventes apróticos. Disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a DMF, THF, DMSO, acetonitrilo, disolventes clorados, tales como diclorometano y cloroformo, DMA, dioxano, N-metilpirrolidona o combinaciones de los mismos. Bases adecuadas incluyen cualquier base que facilite las reacciones tal, como un hidruro, típicamente hidruro de sodio, o un carbonato, tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio o carbonato de cesio. La reacción puede proseguir a temperatura ambiente o, alternativamente, la mezcla de reacción puede calentarse tal como a una temperatura dentro del intervalo de temperaturas mayor que la temperatura ambiente

hasta el punto de ebullición del disolvente seleccionado, tal como a 50 °C, 100 °C o mayor, según se requiera. A continuación, compuesto **72** se aísla de la mezcla de reacción y se purifica si es necesario.

5 Compuesto **72** se hace reaccionar luego con compuesto **74** para formar compuesto **76**. Compuesto **74** puede ser cualquier compuesto adecuado para formar los restos ácidos en el compuesto **76**. Compuesto **74** puede ser un reactivo de carácter ácido, tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, o puede ser un reactivo de carácter básico, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de litio o hidróxido de potasio. Disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a disolventes clorados, tales como diclorometano y cloroformo, alcoholes, tales como metanol y etanol, agua o combinaciones de los mismos. La reacción puede proseguir a temperatura ambiente o, alternativamente, la mezcla de reacción puede calentarse tal como a una temperatura dentro del intervalo de 10 15 temperaturas mayor que la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente seleccionado, tal como a 50 °C, 100 °C o mayor, según se requiera. La mezcla de reacción también se puede enfriar, por ejemplo, por debajo de 20 °C, por debajo de 10 °C, por debajo de 0 °C o menos. Una vez que se completa la reacción, según se indica mediante una técnica analítica tal como LC-MS, TLC o HPLC, el compuesto producto **76** se aísla y se purifica si es necesario, mediante una técnica adecuada tal como agitación o tratamiento con ultrasonidos, en un disolvente o sistema de disolventes adecuado. Disolventes o sistemas de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a acetona/agua, acetona, dietil éter o alcohol/agua.

20 El compuesto **76** se hace reaccionar entonces con el compuesto **78** para formar el compuesto de sal **80**. El compuesto **78** puede ser cualquier compuesto que proporcione un contraión adecuado (Cl) para el compuesto de sal **80**, tal como hidróxido de calcio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, amoníaco, trimetilamina, tris(hidroximetil)aminometano, o un aminoácido tal como lisina o arginina. Un experto en la técnica apreciará que si el contraión Cl tiene una sola carga positiva, tal como en Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>, o NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, entonces el compuesto **80** comprenderá dos iones Cl, mientras que si el contraión Cl tiene dos cargas positivas, tal como en Cl<sup>2+</sup>, el compuesto **80** comprenderá un ion Cl.

### C. Combinaciones de Agentes Terapéuticos

30 Los compuestos de amida de la presente invención se pueden usar solos, en combinación entre sí, o como complemento o en combinación con otras terapias establecidas. En otro aspecto, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en combinación con otros agentes terapéuticos útiles para el trastorno o la afección que se esté tratando. Estos compuestos pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente en cualquier orden, por la misma vía de administración o por una vía diferente.

35 En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico es un analgésico, un antibiótico, un anticoagulante, un anticuerpo, un agente antiinflamatorio, un inmunosupresor, un agonista de guanilato ciclasa-C, un secretagogo intestinal, un antiviral, anticancerígeno, antifúngico o una combinación de los mismos. El agente antiinflamatorio puede ser un esteroide o un agente antiinflamatorio no esteroide. En determinadas realizaciones, el agente antiinflamatorio no esteroide se selecciona de aminosalicilatos, inhibidores de la ciclooxigenasa, diclofenaco, etodolaco, famotidina, fenoprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, ketorolaco, ibuprofeno, indometacina, meclofenamato, ácido mefenámico, meloxicam, nambumetona, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, salsalato, sulindac, tolmetina o una combinación de los 40 mismos. En algunas realizaciones, el inmunosupresor es mercaptopurina, un corticosteroide, un agente alquilante, un inhibidor de calcineurina, un inhibidor de inosina monofosfato deshidrogenasa, globulina antilinfocítica, globulina antitumoral, un anticuerpo anti-células T o una combinación de los mismos. En una realización, el anticuerpo es infliximab.

En algunas realizaciones, los presentes compuestos pueden utilizarse con otros agentes anticancerígenos o citotóxicos. Diversas clases de compuestos anticancerígenos y antineoplásicos incluyen, pero no se limitan a agentes alquilantes, antimetabolitos, inhibidores de BCL-2, alquiloides de vinca, taxanos, antibióticos, enzimas, citoquinas, complejos de coordinación de platino, inhibidores de proteasoma, ureas sustituidas, inhibidores de quinasa, hormonas y antagonistas de hormonas, y agentes hipometilantes, por ejemplo inhibidores de DNMT, tales como azacitidina y decitabina. Ejemplos de agentes alquilantes incluyen, sin limitación, meclorotamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, etileniminas, metilmelaminas, sulfonatos de alquilo (p. ej., busulfano) y carmustina. Antimetabolitos ejemplares incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, metotrexato análogo del ácido fólico; 55 fluorouracilo análogo de pirimidina, arabinósido de citosina; análogos de purina mercaptopurina, tioguanina y azatioprina. Alquiloides de vinca ejemplares incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, vinblastina, vincristina, paclitaxel y colchicina. Ejemplos de antibióticos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, actinomicina D, daunorrubicina y bleomicina. Una enzima ejemplar eficaz como un agente antineoplásico incluye L-asparaginasa. Compuestos de coordinación ejemplares incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, cisplatino y carboplatino. Hormonas y compuestos relacionados con hormonas ejemplares incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, 60 adrenocorticosteroides prednisona y dexametasona; inhibidores de la aromataso amino glutetimida, formestano y anastrozol; compuestos de progestina caproato de hidroxiprogesterona, medroxiprogesterona; y el compuesto antiestrógeno tamoxifeno.

Estos y otros compuestos anticancerígenos útiles se describen en Merck Index, 13ª Ed. (O'Neil M. J. et al., ed.) Merck Publishing Group (2001) y Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12ª Edición, Brunton L.L. ed., Capítulos 60-63, McGraw Hill, (2011).

5 Entre los anticuerpos CTLA 4 que se pueden utilizar en combinación con los inhibidores actualmente descritos se encuentra ipilimumab, comercializado como YERVOY® por Bristol-Myers Squibb.

10 Otros agentes quimioterapéuticos para combinación incluyen agentes de inmunooncología tales como inhibidores de la vía del punto de control, por ejemplo, inhibidores de PD-1, tales como nivolumab y lambrolizumab, e inhibidores de PD-L1, tales como pembrolizumab, MEDI-4736 y MPDL3280A/RG7446. Los inhibidores de puntos de control adicionales para la combinación con los compuestos descritos aquí incluyen agentes Anti-LAG-3, tales como BMS-986016 (MDX-1408).

15 Otros agentes quimioterapéuticos para combinar con los inhibidores descritos en la presente incluyen agentes anti-SLAMF7, tal como el anticuerpo monoclonal humanizado elotuzumab (BMS-901608), agentes anti-KIR, tal como el anticuerpo monoclonal anti-KIR lirilumab (BMS-986015), y agentes anti-CD137, tal como el anticuerpo monoclonal completamente humano urelumab (BMS-663513).

20 Los compuestos antiproliferativos adicionales útiles en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, anticuerpos dirigidos contra los receptores del factor de crecimiento (por ejemplo, anti-Her2); y citoquinas tales como interferón- $\alpha$  e interferón- $\gamma$ , interleuquina-2 y GM-CSF.

Los agentes quimioterapéuticos adicionales útiles en combinación con los presentes compuestos de amida incluyen inhibidores de proteasoma, tales como bortezomib, carfilzomib, marizomib, y similares.

25 Ejemplos de inhibidores de quinasa que son útiles en combinación con los compuestos descritos en esta memoria, particularmente en el tratamiento de tumores malignos, incluyen inhibidores de Btk tales como ibrutinib, inhibidores de CDK tales como palbociclib, inhibidores de EGFR, tales como afatinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib, osimertinib y vandetinib, inhibidores de Mek, tales como trametinib, inhibidores de Raf, tales como dabrafenib, sorafenib y vemurafenib, inhibidores de VEGFR, tales como axitinib, lenvatinib, nintedanib, pazopanib, inhibidores de BCR-Abl, tales como bosutinib, dasatinib, imatinib y nilotinib, inhibidores de Syk, tales como fostamatinib, e inhibidores de JAK tal como ruxolitinib. En otras realizaciones, el segundo agente terapéutico se puede seleccionar de cualquiera de los siguientes:

35 Analgésicos - morfina, fentanilo, hidromorfona, oxicodona, codeína, acetaminofeno, hidrocodona, buprenorfina, tramadol, venlafaxina, flupirtina, meperidina, pentazocina, dextromoramida, dipipanona;

40 antibióticos-aminoglicósidos (p. ej., amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, tobramicina y paromicina), carbapenémicos (p. ej., ertapenem, doripenem, imipenem, cilastatina y meropenem), cefalosporinas (p. ej., cefadroxilo, cefazolina, cefalotina, cefalexina, cefaclor, cefamandol, cefoxitina, cefprozil, cefuroxima, cefixima, cefdinir, cefditoren, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuten, ceftizoxima, ceftriaxona, cefepima y cefobiprol), glicopéptidos (p. ej., teicoplanina, vancomicina y telavancina), lincosamidas (p. ej., clindamicina e incomisina), lipopéptidos (p. ej., daptomicina), macrólidos (azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, troleandomicina, telitromicina y espectinomina), monobactámicos (p. ej., aztreonam), nitrofuranos (p. ej., furazolidona y nitrofurantoína), penicilinas (p. ej., amoxicilina, ampicilina, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, mezlocilina, meticilina, nafcilina, oxacilina, penicilina G, penicilina V, piperacilina, temocilina y ticarcilina), combinaciones de penicilinas (p. ej., amoxicilina/clavulanato, ampicilina/sulbactam, piperacilina/tazobactam y ticarcilina/clavulanato), polipéptidos (p. ej., bacitracina, colistina y polimixina B), quinolonas (p. ej., ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, ácido nalidíxico, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina, grepafloxacina, esparfloxacina y temafloxacina), sulfonamidas (p. ej., mafenida, sulfonamidocrisoidina, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfadiazina de plata, sulfametoxazol, sulfasalazina, sulfisoxazol, trimetoprim y trimetoprim-sulfametoxazol), tetraciclinas (p. ej., demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina y tetraciclina), compuestos antimicobacterianos (p. ej., clofazimina, dapsona, capreomicina, cicloserina, etambutol, etionamida, isoniazida, pirazinamida, rifampicina (rifampina), rifabutina, rifapentina y estreptomina) y otros, tales como arsfenamina, cloranfenicol, fosfomicina, ácido fusídico, linezolid, metronidazol, mupirocina, platensimicina, quinuprisina/dalfopristina, rifaximina, tiamfenicol, tigeciclina y timidazol;

60 anticuerpos - anticuerpos anti-TNF- $\alpha$ , por ejemplo infliximab (Remicade™), adalimumab, golimumab, certolizumab; anticuerpos anti-células B, por ejemplo rituximab; anticuerpos anti-IL-6, por ejemplo tocilizumab; anticuerpos anti-IL-1, por ejemplo anakinra; anticuerpos anti-PD-1 y/o anti-PD-L1, por ejemplo nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, BMS-936559, MPDL3280A, AMP-224, MEDI4736; ixekizumab, brodalumab, ofatumumab, sirukumab, clenoliximab, clazakiumab, fezakinumab, fletikumab, mavrilimumab, ocrelizumab, sarilumab, secukinumab, toralizumab, zanolimumab;

65

anticoagulantes - warfarina (Coumadin™), acenocumarol, fenprocumona, atromentina, fenindiona, heparina, fondaparinux, idraparinux, rivaroxabán, apixabán, hirudina, lepirudina, bivalirudina, argatrobam, dabigatrán, ximelagatrán, batroxobina, hementina

5 agentes antiinflamatorios - esteroides, p. ej., budesonida, agentes antiinflamatorios no esteroides, p. ej., aminosalicilatos (p. ej., sulfasalazina, mesalamina, olsalazina y balsalazida), inhibidores de la ciclooxigenasa (inhibidores de la COX-2, tales como rofecoxib, celecoxib), diclofenaco, etodolaco, famotidina, fenoprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, ketorolaco, ibuprofeno, indometacina, meclofenamato, ácido mefenámico, meloxicam, nambumetona, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, salsalato, sulindaco, tolmetina;

10 inmunosupresores - mercaptopurina, corticosteroides, tales como dexametasona, hidrocortisona, prednisona, metilprednisolona y prednisolona, agentes alquilantes tales como ciclofosfamida, inhibidores de la calcineurina, tales como ciclosporina, sirolimus y tacrolimus, inhibidores de la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), tales como micofenolato, micofenolato mofetil y azatioprina, y agentes diseñados para suprimir la inmunidad celular al tiempo que dejan intacta la respuesta inmunológica humoral del receptor, incluyendo diversos anticuerpos (por ejemplo, globulina antilinfocítica (ALG), globulina antitimocítica (ATG), anticuerpos monoclonales anti-células T (OKT3)) e irradiación. Azatioprina está disponible actualmente de Salix Pharmaceuticals, Inc. bajo el nombre de marca Azasan; mercaptopurina está disponible actualmente de Gate Pharmaceuticals, Inc. bajo el nombre de marca Purinethol; prednisona y prednisolona están actualmente disponibles de Roxane Laboratories, Inc.; metilprednisolona está disponible actualmente de Pfizer; sirolimus (rapamicina) está actualmente disponible de Wyeth-Ayerst bajo el nombre de marca Rapamune; tacrolimus está actualmente disponible de Fujisawa bajo el nombre de marca Prograf; ciclosporina está actualmente disponible de Novartis bajo el nombre de marca Sandimmune y Abbott bajo el nombre de marca Gengraf; inhibidores de la IMPDH, tales como micofenolato de mofetilo y ácido micofenólico, están actualmente disponibles de Roche bajo el nombre de marca Cellcept y Novartis bajo el nombre de marca Myfortic; azatioprina está actualmente disponible de Glaxo Smith Kline bajo el nombre de marca Imuran; y los anticuerpos están actualmente disponibles de Ortho Biotech bajo el nombre de marca Orthoclone, Novartis bajo el nombre de marca Simulect (basiliximab) y Roche bajo el nombre de marca Zenapax (daclizumab); y

30 agonistas del receptor de guanilato ciclasa-C o secretagogos intestinales - por ejemplo, linaclotida, vendida bajo el nombre Linzess.

35 Estos diversos agentes se pueden utilizar de acuerdo con sus dosis estándares o comunes, como se especifica en la información de prescripción que acompaña a las formas comercialmente disponibles de los fármacos (véase también la información de prescripción en la edición de 2006 de The Physician's Desk Reference).

#### **D. Composiciones que comprenden compuestos de amida**

40 Los compuestos de amida descritos se pueden usar solos, en cualquier combinación, y en combinación con, o como complemento de, al menos un segundo agente terapéutico, y además los compuestos de amida y el al menos un segundo agente terapéutico se pueden usar en combinación con cualquier aditivo adecuado útil para formar composiciones para la administración a un sujeto. Los aditivos se pueden incluir en composiciones farmacéuticas para una diversidad de propósitos tales como diluir una composición para administrarla a un sujeto, facilitar el procesamiento de la formulación, proporcionar propiedades materiales ventajosas a la formulación, facilitar la dispersión desde un dispositivo de administración, estabilizar la formulación (p. ej., antioxidantes o tampones), para proporcionar un sabor o consistencia agradable o apetecible a la formulación, o similares. Aditivos típicos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación: excipientes farmacéuticamente aceptables; soportes farmacéuticamente aceptables; y/o adyuvantes tales como mono-, di- y poli-sacáridos, alcoholes de azúcar y otros polioles, tales como lactosa, glucosa, rafinosa, melecitosa, lactitol, maltitol, trehalosa, sacarosa, manitol, almidón o combinaciones de los mismos; tensoactivos, tales como sorbitoles, difosfatidilcolina y lecitina; agentes conferidores de consistencia; tampones, tales como tampones fosfato y citrato; antiadherentes tales como estearato de magnesio; aglutinantes tales como sacáridos (incluyendo disacáridos, tales como sacarosa y lactosa), polisacáridos (tales como almidones, celulosa, celulosa microcristalina, éteres de celulosa (como hidroxipropil celulosa), gelatina, polímeros sintéticos (tales como polivinilpirrolidona, polialquilenglicoles); revestimientos (tales como éteres de celulosa, incluyendo hidroxipropilmetilcelulosa, goma laca, zeína de proteína de maíz y gelatina); auxiliares de liberación (tales como revestimientos entéricos); desintegrantes (tales como crosopovidona, carboximetilcelulosa sódica reticulada y glicolato de almidón sódico); cargas (tales como fosfato de calcio dibásico, grasas y aceites vegetales, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol, carbonato de calcio y estearato de magnesio); sabores y edulcorantes (tales como menta, cereza, anís, melocotón, albaricoque o regaliz, frambuesa y vainilla); lubricantes (tales como minerales, ejemplificados por talco o sílice, grasas, ejemplificados por estearina vegetal, estearato de magnesio o ácido esteárico); conservantes (tales como antioxidantes ejemplificados por vitamina A, vitamina E, vitamina C, palmitato de retinilo y selenio, aminoácidos, ejemplificados por cisteína y metionina, ácido cítrico y citrato de sodio, parabenos, ejemplificados por metilparabeno y propilparabeno); colorantes; auxiliares de compresión; agentes emulsionantes; agentes de encapsulación; gomas; agentes de granulación; y combinaciones de los mismos.

### III. Métodos de Uso

#### A. Enfermedades/Trastornos

5 Los compuestos de amida descritos, así como sus combinaciones y/o composiciones, pueden usarse para mejorar, tratar o prevenir una variedad de enfermedades y/o trastornos. En realizaciones particulares, el compuesto de amida, combinaciones de compuestos de amida, o composiciones de los mismos, pueden ser útiles para tratar afecciones en las que la inhibición de una ruta de quinasa asociada al receptor de interleuquina-1 (IRAK) es terapéuticamente útil. En algunas realizaciones, los compuestos inhiben directamente una proteína IRAK, tal como IRAK1, IRAK2, IRAK3, 10 IRAK4 o una combinación de las mismas. En ciertas realizaciones, los compuestos de amida descritos son útiles para tratar, prevenir o mejorar enfermedades autoinmunes, trastornos inflamatorios, enfermedades cardiovasculares, trastornos nerviosos, trastornos neurodegenerativos, trastornos alérgicos, asma, pancreatitis, insuficiencia multiorgánica, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, trasplante, motilidad espermática, deficiencia de eritrocitos, rechazo del injerto, lesiones pulmonares, enfermedades respiratorias, afecciones isquémicas, e 15 infecciones bacterianas y virales.

En algunas realizaciones, el compuesto de amida, combinaciones de compuestos de amida, o composiciones de los mismos, pueden usarse para tratar o prevenir enfermedades alérgicas, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), lupus 20 eritematoso sistémico, artritis reumatoide, diabetes mellitus tipo I, enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis biliar, uveítis, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide ampolloso, sarcoidosis, psoriasis, miositis autoinmune, granulomatosis de Wegener, ictiosis, oftalmopatía de Graves, o asma.

El compuesto de amida, combinaciones de compuestos de amida, o composiciones de los mismos, también pueden ser útiles para mejorar, tratar o prevenir trastornos de la regulación inmunitaria relacionados con el rechazo del 25 trasplante de médula ósea o de órganos, o la enfermedad de injerto contra hospedante. Los ejemplos de trastornos de la regulación inflamatoria e inmunitaria que pueden tratarse con los presentes compuestos incluyen, pero no se limitan a, trasplante de órganos o tejidos, enfermedades de injerto contra hospedante provocadas por el trasplante, síndromes autoinmunes que incluyen artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, esclerosis sistémica, miastenia grave, diabetes tipo I, uveítis, uveítis posterior, encefalomiелitis 30 alérgica, glomerulonefritis, enfermedades autoinmunes posinfecciosas que incluyen fiebre reumática y glomerulonefritis posinfecciosa, enfermedades inflamatorias e hiperproliferativas de la piel, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis por contacto, dermatitis eccematosa, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, penfigoide ampolloso, epidermolísis ampollosa, urticaria, angioedemas, vasculitis, eritema, eosinofilia cutánea, lupus eritematoso, acné, alopecia areata, queratoconjuntivitis, conjuntivitis vernal, uveítis asociada a la enfermedad de Behcet, queratitis, 35 queratitis herpética, córnea cónica, distrofia epitelial de la córnea, leucoma corneal, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidosis, alergia al polen, enfermedad obstructiva reversible de las vías respiratorias, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma por polvo, asma crónica o inveterada, asma tardía e hiperreactividad de las vías respiratorias, bronquitis, úlceras gástricas, daño vascular causado por enfermedades isquémicas y trombosis, enfermedades isquémicas del intestino, 40 enfermedades inflamatorias del intestino, enterocolitis necrosante, lesiones intestinales asociadas con quemaduras térmicas, celiacías, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, migraña, rinitis, eccema, nefritis intersticial, síndrome de Goodpasture, síndrome urémico hemolítico, nefropatía diabética, miositis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Meniere, neuritis polineuritis, mononeuritis, radiculopatía, hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, aplasia pura de glóbulos rojos, anemia aplásica, anemia 45 hipoplásica, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmune, agranulocitosis, anemia perniciosa, anemia megaloblástica, aneritroplasia, osteoporosis, sarcoidosis, pulmón fibroide, neumonía intersticial idiopática, dermatomiositis, leucodermia vulgar, ictiosis vulgar, sensibilidad fotoalérgica, linfoma cutáneo de células T, leucemia linfocítica crónica, arteriosclerosis, aterosclerosis, síndrome de aortitis, poliarteritis nodosa, miocardosis, esclerodermia, granuloma de Wegener, síndrome de Sjögren, adiposis, fascitis eosinofílica, lesiones de las encías, 50 periodonto, hueso alveolar, sustancia ósea dental, glomerulonefritis, alopecia de patrón masculino o alopecia senil al prevenir la depilación o facilitar la germinación del cabello y/o promover la generación y el crecimiento del cabello, distrofia muscular, pioderma y síndrome de Sezary, enfermedad de Addison, lesión por isquemia-reperusión de órganos que se produce tras la conservación, trasplante o enfermedad isquémica, choque por endotoxinas, colitis 55 pseudomembranosa, colitis causada por fármacos o radiación, insuficiencia renal aguda isquémica, insuficiencia renal crónica, toxinosis causada por oxígeno pulmonar o fármacos, cáncer de pulmón, enfisema, catarata, siderosis, retinitis pigmentosa, degeneración macular senil, cicatrización vítrea, quemadura alcalina de la córnea, dermatitis eritema multiforme, dermatitis ampollosa IgA lineal y dermatitis del cemento, gingivitis, periodontitis, septicemia, pancreatitis, enfermedades causadas por la contaminación ambiental, envejecimiento, carcinogénesis, metástasis de carcinoma e hipobaropatía, enfermedad causada por liberación de histaminas o leucotrieno-C4, enfermedad de Behcet, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, resección hepática parcial, necrosis hepática aguda, 60 necrosis causada por toxina, hepatitis viral, choque o anoxia, hepatitis por virus B, hepatitis no A/no B, cirrosis, hepatopatía alcohólica, incluyendo cirrosis alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), insuficiencia hepática, insuficiencia hepática fulminante, insuficiencia hepática de inicio tardío, insuficiencia hepática "aguda sobre crónica", aumento del efecto quimioterapéutico, infección por citomegalovirus, infección por HCMV, SIDA, cáncer, demencia 65 senil, enfermedad de Parkinson, trauma, o infección bacteriana crónica.

En determinadas realizaciones, los presentes compuestos son útiles para tratar el dolor nervioso, incluyendo el dolor neuropático y el dolor inducido por inflamación.

5 En ciertas realizaciones, el compuesto de amida, combinaciones de compuestos de amida, o composiciones de los mismos, son útiles para tratar y/o prevenir artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, espondilitis anquilosante, osteoporosis, esclerosis sistémica, esclerosis múltiple, psoriasis, en particular psoriasis pustulosa, diabetes tipo I, diabetes tipo II, enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Cronh y colitis ulcerosa), hiperinmunoglobulinemia d y síndrome de fiebre periódica, síndromes periódicos asociados a la criopirina, síndrome de Schnitzler, artritis idiopática juvenil sistémica, enfermedad de Still de inicio en la adultez, 10 gota, brotes de gota, seudogota, síndrome sapho, enfermedad de Castleman, septicemia, accidente cerebrovascular, aterosclerosis, celiaquía, DIRA (deficiencia del antagonista del receptor de IL-1), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson.

15 Las enfermedades proliferativas que pueden tratarse con el compuesto de amida, combinaciones de compuestos de amida, o composiciones de los mismos, incluyen tumores benignos o malignos, tumores sólidos, carcinoma del cerebro, riñón, hígado, glándula suprarrenal, vejiga, mama, estómago, tumores gástricos, ovarios, colon, recto, próstata, páncreas, pulmón, vagina, cuello uterino, testículos, tracto genitourinario, esófago, laringe, piel, hueso o tiroides, sarcoma, glioblastomas, neuroblastomas, mieloma múltiple, cáncer gastrointestinal, especialmente carcinoma de colon o adenoma colorrectal, un tumor del cuello y la cabeza, una hiperproliferación epidérmica, psoriasis, hiperplasia 20 prostática, una neoplasia, una neoplasia de carácter epitelial, adenoma, adenocarcinoma, queratoacantoma, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón no microcítico, linfomas, Hodgkin y no Hodgkin, un carcinoma mamario, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, trastornos provocados por IL-1, un trastorno provocado por MyD88 (tal como el linfoma difuso de células B grandes ABC (DLBCL), macroglobulinemia de Waldenström, linfoma de Hodgkin, linfoma cutáneo primario de 25 células T o leucemia linfocítica crónica), mieloma múltiple latente o indolente, o neoplasias malignas hematológicas (incluyendo leucemia, leucemia mieloide aguda (AML), DLBCL, ABC DLBCL, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico crónico, linfoma de efusión primaria, linfoma/leucemia de Burkitt, leucemia linfocítica aguda, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmocitario, síndromes mielodisplásicos (MDS), mielofibrosis, policitemia vera, sarcoma de Kaposi, macroglobulinemia de Waldenström (WM), linfoma de la zona marginal esplénica, 30 mieloma múltiple, plasmocitoma, linfoma intravascular de células B grandes). En particular, los compuestos descritos en esta memoria son útiles en el tratamiento de tumores malignos resistentes a fármacos, tales como aquellos resistentes a inhibidores de JAK, tumores malignos resistentes a ibrutinib, incluyendo tumores malignos hematológicos resistentes a ibrutinib, tales como CLL resistente a ibrutinib y macroglobulinemia de Waldenström resistente a ibrutinib.

35 Los ejemplos de trastornos alérgicos que pueden tratarse usando el compuesto de amida, combinaciones de compuestos de amida, o composiciones de los mismos, incluyen, pero no se limitan a, asma (por ejemplo, asma atópica, asma alérgica, asma bronquial atópica mediada por IgE, asma no atópica, asma bronquial, asma no alérgica, asma esencial, asma verdadera, asma intrínseca causada por alteraciones fisiopatológicas, asma esencial de causa desconocida o no aparente, asma enfisematosa, asma inducida por ejercicio, asma inducida por emociones, asma 40 extrínseca causada por factores ambientales, asma inducida por aire frío, asma ocupacional, asma infecciosa causada por o asociada con una infección bacteriana, fúngica, protozoaria o viral, asma incipiente, síndrome del lactante sibilante, bronquiolitis, variante del asma con tos, o asma inducida por fármacos), aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), rinitis alérgica, rinitis alérgica perenne, rinitis perenne, rinitis vasomotora, goteo posnasal, sinusitis purulenta o no purulenta, sinusitis aguda o crónica, y sinusitis etmoidal, frontal, maxilar o esfenoidal.

45 Como otro ejemplo, la artritis reumatoide (RA, por sus siglas en inglés) resulta típicamente en hinchazón, dolor, pérdida de movimiento y sensibilidad en las articulaciones objetivo en todo el cuerpo. La RA se caracteriza por inflamación crónica de la membrana sinovial densamente poblada de linfocitos. La membrana sinovial, que suele tener una capa de células de espesor, se vuelve intensamente celular y adopta una forma similar al tejido linfoide, incluyendo las 50 células dendríticas, células T, NK de banda, macrófagos y agrupaciones de células plasmáticas. Este proceso, así como una plétora de mecanismos inmunopatológicos, incluyendo la formación de complejos antígeno-inmunoglobulina, resultan finalmente en la destrucción de la integridad de la articulación, lo que resulta en deformidad, pérdida permanente de la función y/o erosión ósea en la articulación o cerca de ella. El compuesto de amida, combinaciones de compuestos de amida, o composiciones de los mismos, pueden usarse para tratar, mejorar o prevenir uno 55 cualquiera, varios o todos estos síntomas de RA. Por lo tanto, en el contexto de la RA, se considera que los compuestos proporcionan un beneficio terapéutico cuando se logra una reducción o mejora de cualquiera de los síntomas comúnmente asociados con la RA, independientemente de si el tratamiento resulta en un tratamiento concomitante de la RA subyacente y/o en una reducción en la cantidad de factor reumatoide circulante ("RF", por sus siglas en inglés).

60 El American College of Rheumatology (ACR, por sus siglas en inglés) ha desarrollado criterios para definir la mejoría y la remisión clínica en la RA. Una vez alcanzado dicho parámetro, el ACR20 (criterio ACR para una mejora clínica del 20%), requiere una mejora del 20% en el recuento de articulaciones sensibles e inflamadas, así como una mejora del 20% en 3 de los siguientes 5 parámetros: evaluación global del paciente, evaluación global del médico, evaluación 65 del paciente, evaluación del dolor por parte del paciente, grado de discapacidad y nivel de reaccionante de fase aguda.

Estos criterios se han ampliado para una mejora del 50% y el 70% en ACR50 y ACR70, respectivamente. Otros criterios incluyen los criterios de Paulu y la progresión radiográfica (p. ej., puntuación de Sharp).

- 5 En algunas realizaciones, el beneficio terapéutico en pacientes que padecen RA se logra cuando el paciente presenta un ACR20. En realizaciones específicas, se pueden lograr mejoras ACR de ACRC50 o incluso ACR70.

## B. Formulaciones y Administración

- 10 Las composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de amida activos de la invención se pueden fabricar mediante procedimientos de mezclado, disolución, granulación, obtención de grageas, levigación, emulsión, encapsulamiento, atrapamiento, o liofilización. Las composiciones se pueden formular utilizando uno o más excipientes, diluyentes, soportes, adyuvantes o auxiliares fisiológicamente aceptables para proporcionar preparados que se pueden utilizar farmacéuticamente.

- 15 El o los compuestos activos se pueden formular en las composiciones farmacéuticas *per se*, o en forma de hidrato, solvato, N-óxido o sal farmacéuticamente aceptable. Típicamente, sales de este tipo son más solubles en soluciones acuosas que los correspondientes ácidos y bases libres, pero también se pueden formar sales que tienen una menor solubilidad que los correspondientes ácidos y bases libres.

- 20 Composiciones farmacéuticas de la invención pueden adoptar una forma adecuada para virtualmente cualquier modo de administración, incluyendo, por ejemplo, tópica, ocular, oral, bucal, sistémica, nasal, inyección, tal como i.v. o i.p., transdérmica, rectal, vaginal, etc., o una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación.

- 25 Para la administración tópica, el o los compuestos activos, hidrato, solvato, N-óxido o sal farmacéuticamente aceptable se pueden formular como disoluciones, geles, ungüentos, cremas, suspensiones, etc., como se conoce en la técnica.

- 30 Las formulaciones sistémicas incluyen aquellas diseñadas para administración por inyección, p. ej., inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal o intraperitoneal, así como aquellas diseñadas para administración transdérmica, transmucosal, oral o pulmonar.

- 35 Preparados inyectables útiles incluyen suspensiones, soluciones o emulsiones estériles del o de los compuestos activos en vehículos acuosos u oleosos. Las composiciones también pueden contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, p. ej., en ampollas o en recipientes multidosis, y pueden contener conservantes añadidos.

- 40 Alternativamente, la formulación inyectable se puede proporcionar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, incluyendo, pero no limitado a agua estéril apirógena, tampón, solución de dextrosa, etc., antes de su uso. Con este fin, el o los compuestos activos pueden secarse mediante cualquier técnica conocida en la técnica, tal como liofilización, y reconstituirse antes de su uso.

Para la administración transmucosa, se utilizan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera a atravesar. Penetrantes de este tipo son conocidos en la técnica.

- 45 Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden adoptar la forma de, por ejemplo, pastillas, comprimidos o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como: agentes aglutinantes (p. ej., almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (p. ej., lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (p. ej., estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes (p. ej., almidón de patata o glicolato de almidón sódico); y/o agentes humectantes (p. ej., laurilsulfato de sodio). Los comprimidos se pueden recubrir mediante métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, con azúcares, películas o recubrimientos entéricos.

- 55 Las preparaciones líquidas para administración oral pueden adoptar la forma de, por ejemplo, elixires, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Preparaciones líquidas de este tipo se pueden preparar por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como: agentes de suspensión (p. ej., jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (p. ej., lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (p. ej., aceite de almendras, ésteres aceitosos, alcohol etílico, cremophore™ o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (p. ej., p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico). Los preparados también pueden contener sales tampón, conservantes, aromatizantes, colorantes y edulcorantes, según convenga.

Preparaciones para administración oral pueden formularse adecuadamente para dar una liberación controlada del compuesto activo o profármaco, como es bien conocido.

- 65 Para la administración bucal, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos o pastillas formuladas de manera convencional

Para las vías de administración rectal y vaginal, el o los compuestos activos pueden formularse como soluciones (para enemas de retención), supositorios o ungüentos que contienen bases de supositorios convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

5 Para la administración nasal o la administración por inhalación o insuflación, el o los compuestos activos, hidrato, solvato, N-óxido, sal farmacéuticamente aceptable se pueden administrar convenientemente en forma de pulverización en forma de aerosol a partir de paquetes presurizados o un nebulizador con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, fluorocarbonos, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Cápsulas y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador (por ejemplo, cápsulas y cartuchos compuestos de gelatina) se pueden formular para que contengan una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón

15 Un ejemplo específico de una formulación de suspensión acuosa, adecuada para administración nasal, que usa dispositivos de pulverización nasal comercialmente disponibles incluye los siguientes ingredientes: compuesto activo (0,5 20 mg/ml); cloruro de benzalconio (0,1 0,2 mg/ml); polisorbato 80 (TWEEN® 80; 0,5 5 mg/ml); carboximetilcelulosa sódica o celulosa microcristalina (1 15 mg/ml); feniletanol (14 mg/ml); y dextrosa (20 50 mg/ml). El pH de la suspensión final se puede ajustar en el intervalo de aproximadamente pH 5 a pH 7, siendo típico un pH de aproximadamente pH 5,5.

Otro ejemplo específico de una suspensión acuosa, adecuada para la administración de los compuestos por inhalación, contiene 20 mg/ml del compuesto o compuestos de amida, 1% (v/v) de polisorbato 80 (TWEEN® 80), citrato 50 mM y/o cloruro de sodio al 0,9%.

25 Para la administración ocular, el o los compuestos de amida activos pueden formularse como una disolución, emulsión, suspensión, etc., adecuada para la administración en el ojo. En la técnica se conocen una diversidad de vehículos adecuados para administrar compuestos al ojo. Ejemplos específicos no limitantes se describen en las Pat. de EE.UU. N°s 6.261.547; 6.197.934; 6.056.950; 5.800.807; 5.776.445; 5.698.219; 5.521.222; 5.403.841; 5.077.033; 4.882.150; y 4.738.851.

35 Para la administración prolongada, el o los compuestos de amida activos se pueden formular como una preparación de depósito para la administración por implantación o inyección intramuscular. El ingrediente activo puede formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (p. ej., como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, p. ej., como una sal escasamente soluble. Alternativamente, se pueden utilizar sistemas de administración transdérmicos fabricados como un disco o parche adhesivo que libera lentamente el o los compuestos activos para la absorción percutánea. Con este fin, pueden utilizarse potenciadores de la permeación para facilitar la penetración transdérmica del o de los compuestos activos. Parches transdérmicos adecuados se describen, por ejemplo, en las Pat. de EE.UU. N°s 5.407.713; 5.352.456; 5.332.213; 5.336.168; 5.290.561; 5.254.346; 5.164.189; 5.163.899; 5.088.977; 5.087.240; 5.008.110 y 4.921.475.

45 Alternativamente, se pueden emplear otros sistemas de administración farmacéutica. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de administración que se pueden usar para administrar el o los compuestos activos. También se pueden emplear determinados disolventes orgánicos tal como dimetilsulfóxido (DMSO), aunque habitualmente a costa de una mayor toxicidad.

50 Las composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, presentarse en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen el o los compuestos activos. El envase puede comprender, por ejemplo, una lámina metálica o de plástico tal como un envase blister. El envase o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones de administración.

### C. Dosificaciones

55 El compuesto de amida, o combinaciones de compuestos de amida, generalmente se usarán en una cantidad efectiva para lograr el resultado deseado, por ejemplo en una cantidad efectiva para tratar, prevenir o mejorar una afección particular. El o los compuestos de amida, o las composiciones de los mismos, pueden administrarse terapéuticamente para lograr un beneficio terapéutico, o profilácticamente para lograr un beneficio profiláctico. Beneficio terapéutico significa la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se está tratando y/o la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas asociados con el trastorno subyacente de manera que el paciente informa de una mejora en la sensación o afección, a pesar de que el paciente aún puede estar afectado con el trastorno subyacente. Por ejemplo, la administración de un compuesto a un paciente que padece una alergia proporciona un beneficio terapéutico no solo cuando se erradica o mejora la respuesta alérgica subyacente, sino también cuando el paciente informa de una disminución en la gravedad o duración de los síntomas asociados con la alergia después de exposición al alérgeno. Como otro ejemplo, el beneficio terapéutico en el contexto del asma incluye una mejora en la respiración después del inicio de un ataque de asma o una reducción en la frecuencia o gravedad de los episodios de asma. El beneficio

terapéutico también incluye detener o ralentizar la progresión de la enfermedad, independientemente de si se logra una mejoría.

5 Como saben los expertos en la técnica, la dosificación preferida de compuestos de amida puede depender de diversos factores, incluyendo la edad, el peso, el estado de salud general, y la gravedad del estado del paciente o sujeto que se está tratando. También puede ser necesario adaptar la dosis al sexo del individuo, y/o a la capacidad pulmonar del individuo, cuando se administra por inhalación. La dosificación también se puede adaptar a personas que padecen más de una afección o aquellas personas que tienen afecciones adicionales que afectan a la capacidad pulmonar y a la capacidad de respirar normalmente, por ejemplo, enfisema, bronquitis, neumonía e infecciones respiratorias. La dosificación y la frecuencia de administración del o de los compuestos de amida, o de sus composiciones, también dependerán de si el o los compuestos de amida se formulan para el tratamiento de episodios agudos de una afección, o para el tratamiento profiláctico de un trastorno. Una persona con conocimientos ordinarios en la técnica podrá determinar la dosis óptima para un individuo en particular.

15 Para la administración profiláctica, el compuesto de amida, combinaciones de compuestos de amida, o composiciones de los mismos, se pueden administrar a un paciente o sujeto en riesgo de desarrollar una de las afecciones descritas previamente. Por ejemplo, si se desconoce si un paciente o sujeto es alérgico a un fármaco en particular, el compuesto de amida, combinaciones de compuestos de amida, o composiciones de los mismos, se pueden administrar antes de la administración del fármaco para evitar o mejorar una respuesta alérgica al fármaco. Alternativamente, se puede utilizar la administración profiláctica para evitar o mejorar la aparición de síntomas en un paciente diagnosticado con el trastorno subyacente. Por ejemplo, uno o más compuestos de amida, o una composición de los mismos, se puede administrar a un alérgico antes de la exposición esperada al alérgeno. Un compuesto de amida, combinaciones de compuestos de amida, o composiciones de los mismos, también se pueden administrar profilácticamente a individuos sanos, que se exponen repetidamente a agentes conocidos por una de las enfermedades descritas anteriormente para prevenir la aparición del trastorno. Por ejemplo, un compuesto de amida, combinaciones de compuestos de amida, o composiciones de los mismos, se pueden administrar a un individuo sano, que se expone repetidamente a un alérgeno que se sabe que induce alergias, tal como el látex, en un esfuerzo por evitar que el individuo desarrolle una alergia. Alternativamente, un compuesto de amida, combinaciones de compuestos de amida, o composiciones de los mismos, se pueden administrar a un paciente que padece asma antes de participar en actividades que desencadenan ataques de asma, para disminuir la gravedad de un episodio asmático o evitarlo por completo.

Las dosificaciones eficaces se pueden estimar inicialmente a partir de ensayos *in vitro*. Por ejemplo, se puede formular una dosificación inicial para uso en sujetos para lograr una concentración de compuesto activo en sangre o suero circulante que esté en o por encima de una  $CI_{50}$  o  $CE_{50}$  del compuesto particular medido en un ensayo *in vitro*. Las dosificaciones se pueden calcular para lograr concentraciones circulantes en sangre o suero de este tipo, teniendo en cuenta la biodisponibilidad del compuesto particular. Fingl & Woodbury, "General Principles," En: The Pharmaceutical Basis of Therapeutics de Goodman y Gilman, Capítulo 1, páginas 1-46, Pergamon Press, y las referencias citadas allí, proporcionan una guía adicional sobre las dosificaciones eficaces.

40 En algunas realizaciones, los compuestos descritos tienen una  $CE_{50}$  de más de 0 a 20  $\mu M$ , tal como de más de 0 a 10  $\mu M$ , de más de 0 a 5  $\mu M$ , de más de 0 a 1  $\mu M$ , de más de 0 a 0,5  $\mu M$ , de más de 0 a 0,1  $\mu M$ , o de más de 0 a 0,05  $\mu M$ .

45 Las dosificaciones iniciales también se pueden estimar a partir de datos *in vivo* tal como modelos animales. Modelos animales útiles para testar la eficacia de compuestos para tratar o prevenir las diversas enfermedades arriba descritas son bien conocidos en la técnica. Modelos animales adecuados de hipersensibilidad o reacciones alérgicas se describen en Foster, (1995) Allergy 50(21Supl):6-9, discusión 34-38 y Tumas et al., (2001), J. Allergy Clin. Immunol. 107(6): 1025-1033. Modelos animales adecuados de rinitis alérgica se describen en Szelenyi et al., (2000), Arzneimittelforschung 50(11): 1037-42; Kawaguchi et al., (1994), Clin. Exp. Allergy 24(3):238-244 y Sugimoto et al., (2000), Immunopharmacology 48(1): 1-7. Personas de experiencia ordinaria en la técnica pueden adaptar dicha información para determinar las dosificaciones adecuadas para la administración humana.

55 Las cantidades de dosificación de los compuestos de amida descritos estarán típicamente en el intervalo de alrededor de más de 0 mg/kg/día, tal como 0,0001 mg/kg/día o 0,001 mg/kg/día o 0,01 mg/kg/día, hasta al menos al menos alrededor de 100 mg/kg/día. Más típicamente, la dosificación (o cantidad eficaz) puede variar de aproximadamente 0,0025 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg administrados al menos una vez al día, tal como de 0,01 mg/kg a aproximadamente 0,5 mg/kg o de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 0,15 mg/kg. La dosificación diaria total varía típicamente de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg o a aproximadamente 20 mg/kg al día, tal como de 0,5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg al día o de aproximadamente 0,7 mg/kg al día a aproximadamente 2,5 mg/kg/día. Las cantidades de dosificación pueden ser mayores o menores, dependiendo, entre otros factores, de la actividad del compuesto de amida, su biodisponibilidad, el modo de administración, y diversos factores discutidos anteriormente.

65 La cantidad de dosificación y el intervalo de dosificación se pueden ajustar para que los individuos proporcionen niveles plasmáticos del compuesto de amida que sean suficientes para mantener el efecto terapéutico o profiláctico. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar una vez al día, múltiples veces al día, una vez a la semana, múltiples veces a la semana (p. ej., cada dos días), una vez al mes, múltiples veces al mes o una vez al año, dependiendo,

entre otras cosas, del modo de administración, de la indicación específica que se esté tratando y del criterio del médico que prescribe. Las personas de una experiencia ordinaria en la técnica serán capaces de optimizar las dosificaciones locales eficaces sin una experimentación excesiva.

5 Las composiciones que comprenden uno o más de los compuestos de amida descritos normalmente comprenden desde más de 0 hasta 99% del compuesto o compuestos de amida, y/u otro agente terapéutico por porcentaje en peso total. Más típicamente, las composiciones que comprenden uno o más de los compuestos de amida descritos comprenden de alrededor de 1 a alrededor de 20 por ciento en peso total del compuesto de amida y otro agente terapéutico, y de alrededor de 80 a alrededor de 99 por ciento en peso de un aditivo farmacéuticamente aceptable.

10 Preferiblemente, el compuesto de amida, las combinaciones de los compuestos de amida, o las composiciones de los mismos, proporcionarán un beneficio terapéutico o profiláctico sin causar una toxicidad sustancial. La toxicidad del compuesto de amida se puede determinar usando procedimientos farmacéuticos estándar. La relación de dosis entre el efecto tóxico y terapéutico (o profiláctico) es el índice terapéutico. Se prefieren los compuestos de amida que exhiben altos índices terapéuticos.

#### IV. Ejemplos

20 La siguiente sección proporciona ejemplos y ejemplos de referencia. Cualquier compuesto que esté fuera del alcance de las reivindicaciones se incluye sólo con fines de referencia.

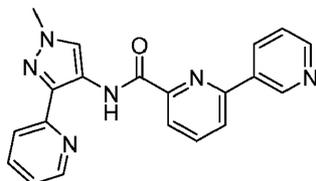
##### Ejemplo 1



##### 25 **6-bromo-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida (I-1)**

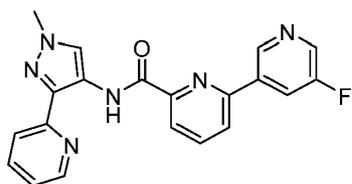
Una disolución en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) de ácido 6-bromopicolínico (2,02 g, 10 mmoles), dihidrocloruro de 1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-amina (2,52 g, 10,2 mmoles), HATU (4,56 g, 12 mmoles) y DIPEA (5,4 ml, 31 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se completó según se monitorizó por LC-MS. A la mezcla de reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (alrededor de 100 ml), se mezcló bien, se separaron dos capas; la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, se eliminó el disolvente a vacío. El producto bruto se trató adicionalmente con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (alrededor de 80 ml), se mezcló bien, y el precipitado se recogió por filtración, lavando con H<sub>2</sub>O (alrededor de 10 ml x 5), se secó adicionalmente a vacío. Se obtuvo el compuesto 6-bromo-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida como un sólido de color beige claro: 2,70 g (75% de rendimiento); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 13,09 (s, 1H), 8,84 (ddd, *j* = 4,9, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,21 (dd, *j* = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 8,04 (ddd, *j* = 8,1, 1,1, 1,1 Hz, 1H), 7,77 (ddd, *j* = 8,1, 7,5, 1,8 Hz, parcialmente solapado, 1H), 7,78 - 7,73 (m, parcialmente solapado, 1H), 7,65 (dd, *j* = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 7,26 - 7,22 (m, parcialmente solapado con CHCl<sub>3</sub>, 1H), 3,98 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 358,45, 360,33.

##### Ejemplo 2



##### 45 **N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (I-2)**

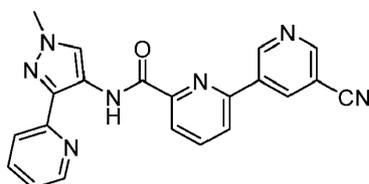
50 Escala de 0,1 mmol, con ácido (5-fluoropiridin-3-il)borónico, 2,6 mg, 6,8% de rendimiento. RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,53 (s, 1H), 9,71 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,82 - 8,80 (m, 2H), 8,69 (ddd, *J* = 8,0, 1,7, 1,7 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,37 (dd, *J* = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 8,25 - 8,17 (m, 2H), 8,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (ddd, *J* = 7,9, 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,45 (ddd, *J* = 7,3, 5,0, 1,1 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H); LRMS (M+H)

**Ejemplo 3****5'-fluoro-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (I-3)**

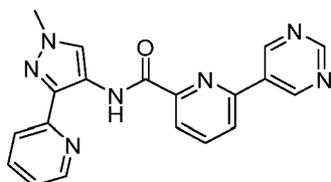
- 5 Una disolución en 1,4-dioxano (3 ml) de 6-bromo-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida (71,6 mg, 0,2 mmoles), ácido (5-fluoropiridin-3-il)borónico (42,3 mg, 0,3 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (23,1 mg, 0,02 mmoles), y disolución acuosa 2 M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,3 ml, 0,6 mmoles) se calentó en microondas a 150°C durante 60 minutos. El disolvente se eliminó a vacío, y tras la cromatografía en gel de sílice, se obtuvo 5'-fluoro-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida como un sólido gris claro: 328.8 mg (88% de rendimiento); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,48 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,83 - 8,80 (m, 2H), 8,61 (ddd, *J* = 9,9, 2,1, 2,1 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,45 (dd, *J* = 7,1, 1,6 Hz, 1H), 8,28 - 8,21 (m, 2H), 8,08 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,96 (td, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 1H), 3,99 (s, 4H); LRMS (M+H) *m/z* 375,62.

**Ejemplo 4**

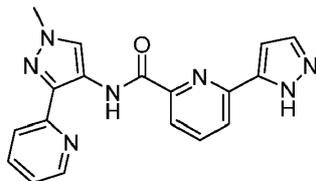
15

**5'-ciano-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (I-4)**

- 20 Escala de 0,1 mmol, con ácido (5-metil-1H-pirazol-4-il)borónico, 2,6 mg, 6,8% de rendimiento. (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,54 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 9,28 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 9,18 (dd, *J* = 2,1, 2,1 Hz, 1H), 8,85 (a d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,52 (dd, *J* = 7,0, 1,8 Hz, 1H), 8,35 - 8,27 (m, 2H), 8,10 (a d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,99 (ddd, *J* = 7,9, 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,46 (ddd, *J* = 7,4, 5,0, 1,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z*

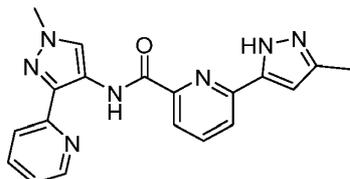
**Ejemplo 5****N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(pirimidin-5-il)picolinamida (I-5)**

- 30 Escala de 0,1 mmol, con ácido pirimidin-5-ilborónico, 5,8 mg, 16% de rendimiento. *d*<sub>6</sub>) δ 12,52 (s, 1H), 9,80 (s, 2H), 9,43 (s, 1H), 8,81 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,49 (dd, *J* = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 8,32 - 8,23 (m, 2H), 8,08 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,97 (ddd, *J* = 8,1, 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,47 (ddd, *J* = 7,4, 5,0, 1,1 Hz, 1H), 4,01 (s, 4H); LRMS (M+H) *m/z* 8.\_

**Ejemplo 6****N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-5-il)picolinamida (I-6)**

- 40 Escala de 0,1 mmol, con ácido (1H-pirazol-5-il)borónico, 12,2 mg, 35% de rendimiento. *d*<sub>6</sub>) δ 13,28 (s, 1H), 12,48 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,23 (dd, *J* = 6,9, 2,2 Hz, 1H), 8,17 - 8,04 (m, 4H), 7,97 (ddd, *J* = 7,8, 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,45 (ddd, *J* = 7,3, 5,0, 1,0 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 6,57.\_

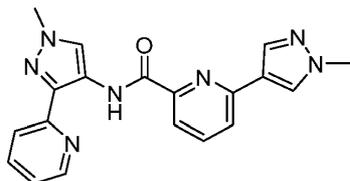
## Ejemplo 7



5

**6-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida (I-7)**

## Ejemplo 8



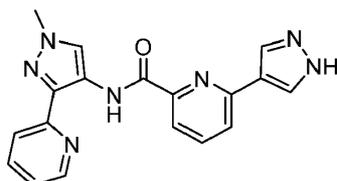
10

**6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida (I-8)**

15 Escala de 0,1 mmol, con ácido (1-metil-1H-pirazol-4-il)borónico, 5,6 mg, 16% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,38 (s, 1H), 8,75 (a d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,10 - 8,05 (m, 2H), 8,01 - 7,96 (m, 2H), 7,93 (dd, *J* = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,01 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 360,65.

15

## Ejemplo 9



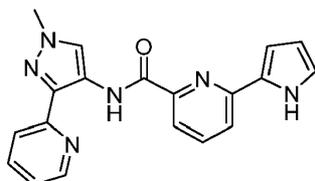
20

**N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida (I-9)**

25 Una disolución en dioxano (4,5 ml) de 6-bromo-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida (107,5 mg, 0,3 mmoles), ácido (1H-pirazol-4-il)borónico (50,4 mg, 0,45 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (34,7 mg, 0,03 mmoles), y disolución acuosa 2 M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,45 ml, 0,9 mmoles) se calentó en microondas a 150°C durante 45 minutos. El sólido se eliminó por filtración a través de una almohadilla de celite, lavando con MeOH. El filtrado se recolectó, el disolvente se eliminó a vacío, tras la cromatografía en gel de sílice, se obtuvo N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida como un sólido amarillo pálido: 93,4 mg (90% de rendimiento): <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,31 (s, 1H), 12,38 (s, 1H), 8,76 (ddd, *J* = 5,0, 1,7, 1,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,12 - 8,05 (m, 2H), 8,02 - 7,96 (m, 3H), 7,47 (ddd, *J* = 7,4, 5,0, 1,3 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 346,59.

30

## Ejemplo 10

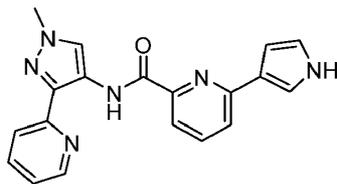


35

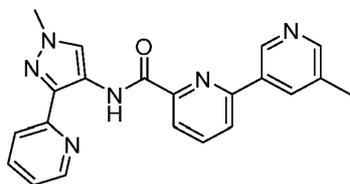
**N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirrol-2-il)picolinamida (I-10)**

40 Escala de 0,08 mmoles, con ácido (1H-pirrol-2-il)borónico, 19,5 mg, 71% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,42 (s, 1H), 11,56 (s, 1H), 8,74 (ddd, *J* = 5,0, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,09 - 8,03 (m, 2H), 8,00 - 7,90 (m, 3H), 7,46 (ddd, *J* = 7,4, 5,0, 1,3 Hz, 1H), 7,15 - 7,12 (m, 2H), 6,37 (ddd, *J* = 3,3, 2,4, 2,4 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 345,56.

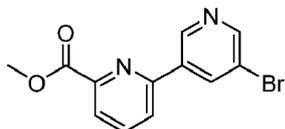
40

**Ejemplo 11****5 N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirrol-3-il)picolinamida (I-11)**

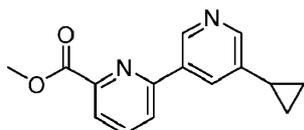
Escala de 0,08 mmoles, con ácido (1H-pirrol-3-il)borónico, 9,4 mg, 34% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,37 (s, 1H), 11,33 (s, 1H), 8,82 (ddd, *J* = 5,0, 1,7, 1,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,09 (ddd, *J* = 8,1, 1,1, 1,1 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,90 - 7,87 (m, 2H), 7,74 (ddd, *J* = 2,8, 1,8, 1,8 Hz, 1H), 7,45 (ddd, *J* = 7,4, 5,0, 1,3 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 2,5, 2,5 Hz, 1H), 6,95 (ddd, *J* = 2,6, 1,6, 1,6 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 345,60.

**Ejemplo 12****15 5'-metil-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (I-12)**

Escala de 0,3 mmoles, con ácido (5-metilpiridin-3-il)borónico, 95,7 mg, 86% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,62 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,81 (ddd, *J* = 4,9, 1,6, 1,0 Hz, 1H), 8,66 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,48 (dd, *J* = 1,6, 1,6 Hz, 1H), 8,38 (dd, *J* = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 8,27 - 8,19 (m, 2H), 8,09 (ddd, *J* = 8,1, 1,0, 1,0 Hz, 1H), 7,98 (ddd, *J* = 7,7, 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,47 (ddd, *J* = 7,4, 5,0, 1,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,51 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 371,64.

**Ejemplo 13****25 5'-bromo-[2,3'-bipiridin]-6-carboxilato de metilo**

Una disolución en dioxano/H<sub>2</sub>O (15/1,5 ml) de 6-bromopicolinato de metilo (648,1 mg, 3 mmoles), ácido (5-bromopiridin-3-il)borónico (726,5 mg, 3,6 mmoles), Pd(PPh)<sub>3</sub> (173,2 mg, 0,15 mmoles), y disolución acuosa 2 M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,795 ml, 7,5 mmoles) se calentó en microondas a 150°C durante 60 minutos. El disolvente se eliminó a vacío, tras la cromatografía en gel de sílice, las fracciones con el producto deseado se trituraron adicionalmente en hexanos-EtOAc (alrededor de 9:0,5). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino: 582,3 mg (66% de rendimiento): <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9,12 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,75 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (dd, *J* = 2,1, 2,1 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 7,9, 7,4 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J* = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 295,28.

**Ejemplo 14****40 5'-ciclopropil-[2,3'-bipiridin]-6-carboxilato de metilo**

Una disolución en tolueno/H<sub>2</sub>O (3/0,3 ml) de 5'-bromo-[2,3'-bipiridin]-6-carboxilato de metilo y metilo (35,2 mg, 0,12 mmoles), éster MIDA de ácido ciclopropilborónico (35,5 mg, 0,18 mmoles), Pd(OAc)<sub>2</sub> (1,3 mg, 0,006 mmoles), triciclohexilfosfina (3,4 mg, 0,012 mmoles) y fosfato de potasio (89,2 mg, 0,42 mmoles) se calentó en microondas a 150°C durante 30 minutos, seguido de otras 39 horas a 100°C, tras añadir éster MIDA adicional y catalizadores, hasta

que la reacción se completó según se monitorizó mediante LC-MS. El disolvente se eliminó a vacío, tras la cromatografía en gel de sílice, se obtuvo el compuesto del título como un sólido pegajoso amarillo claro:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, Cloroformo- $d$ )  $\delta$  8,96 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 8,47 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 8,11 (dd,  $J = 7,1, 1,7$  Hz, 1H), 8,04 (ddd,  $J = 2,2, 2,2, 0,5$  Hz, 1H), 7,95 (dd,  $J = 7,9, 7,1$  Hz, 1H), 7,90 (dd,  $J = 7,9, 1,7$  Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,11 - 1,05 (m, 2H), 0,87 - 0,82 (m, 2H); LRMS (M+H)  $m/z$  255,36.

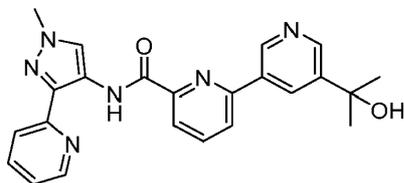
### Ejemplo 15



#### 5'-ciclopropil-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (I-13)

Una disolución en MeOH (0,5 ml) de 5'-ciclopropil-[2,3'-bipiridin]-6-carboxilato de metilo (~0,12 mmoles) y una disolución acuosa de NaOH (1 N, 126  $\mu\text{l}$ ) se agitó a 50°C durante 1 hora. La reacción se completó según lo monitorizado por LC-MS, los volátiles se eliminaron a vacío, y el producto bruto se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. Una disolución en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) del ácido, 1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-amina di-ácido clorhídrico (29,7 mg, 0,12 mmoles), HATU (55 mg, 0,14 mmoles) y DIPEA (63  $\mu\text{l}$ , 0,36 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, la reacción se completó según se monitorizó mediante LC-MS. El disolvente se eliminó a vacío, tras la cromatografía en gel de sílice, el producto se trituró adicionalmente en hexanos-EtOAc. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco: 7,9 mg (17% de rendimiento en 3 etapas);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,61 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,84 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,61 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,40 (dd,  $J = 7,0, 1,9$  Hz, 1H), 8,26 - 8,18 (m, 3H), 8,08 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,97 (ddd,  $J = 7,8, 7,8, 1,7$  Hz, 1H), 7,45 (ddd,  $J = 7,3, 5,0, 1,2$  Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,18 - 2,09 (m, 1H), 1,15 - 1,09 (m, 2H), 0,98 - 0,95 (m, 2H); LRMS (M+H)  $m/z$  397,59.

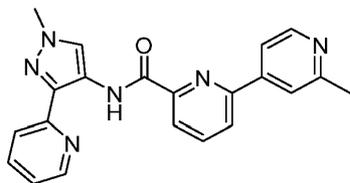
### Ejemplo 16



#### 5'-(2-hidroxiopropan-2-il)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (I-14)

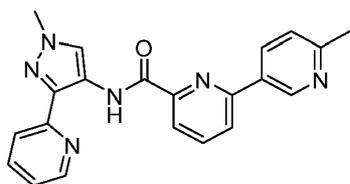
Escala de 0,1 mmol, con 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)propan-2-ol, 29,8 mg, 72% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,62 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,93 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 8,91 (ddd,  $J = 5,0, 1,7, 1,0$  Hz, 1H), 8,59 - 8,58 (m, 2H), 8,39 (dd,  $J = 6,9, 2,1$  Hz, 1H), 8,28 - 8,21 (m, 2H), 8,08 (ddd,  $J = 8,1, 8,1, 1,1$  Hz, 1H), 7,97 (ddd,  $J = 7,8, 7,8, 1,8$  Hz, 1H), 7,45 (ddd,  $J = 7,4, 5,0, 1,3$  Hz, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 1,61 (s, 6H); LRMS (M+H)  $m/z$  415,66.

### Ejemplo 17

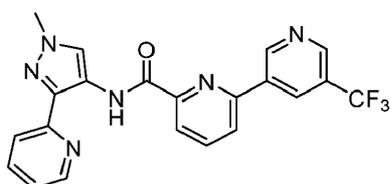


#### 2'-metil-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida (I-15)

Escala de 0,08 mmoles, con 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, 10,8 mg, 36% de rendimiento.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,57 (s, 1H), 8,78 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 8,66 (a d,  $J = 4,7$  Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,41 - 8,36 (m, 1H), 8,25 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,15 - 8,12 (m, 2H), 8,06 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,96 (ddd,  $J = 7,7, 7,7, 1,7$  Hz, 1H), 7,46 (ddd,  $J = 7,3, 5,0, 1,3$  Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,67 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  371,64.

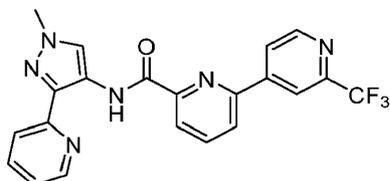
**Ejemplo 18****6'-metil-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (I-16)**

- 5 Escala de 0,08 mmoles, con ácido (6-metilpiridin-3-il)borónico, 20,4 mg, 69% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,55 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,84 (ddd, *J* = 5,0, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,63 (dd, *J* = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,37 (dd, *J* = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 8,25 - 8,17 (m, 2H), 8,10 (ddd, *J* = 8,1, 1,1, 1,1 Hz, 1H), 7,99 (ddd, *J* = 7,8, 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,49 (ddd, *J* = 7,4, 5,0, 1,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,67 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 371,67.

**Ejemplo 19****N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (I-17)**

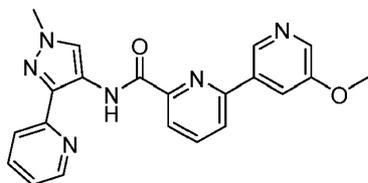
- 15 Escala de 0,08 mmoles, con ácido (5-(trifluorometil)piridin-3-il)borónico, 24,6 mg, 72% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,43 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,69 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,49 - 8,47 (m, 2H), 8,24 - 8,16 (m, 2H), 8,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (ddd, *J* = 7,9, 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,36 - 7,32 (m, 1H), 3,98 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 425,62.

20

**Ejemplo 20****N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-2'-(trifluorometil)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida (I-18)**

- 25 Escala de 0,08 mmoles, con ácido (2-(trifluorometil)piridin-4-il)borónico, 17,2 mg, 51% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,47 (s, 1H), 9,09 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,63 - 8,60 (m, 2H), 8,55 - 8,50 (m, 3H), 8,27 - 8,26 (m, 2H), 8,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,92 (ddd, *J* = 7,8, 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,37 (ddd, *J* = 7,2, 5,0, 1,2 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 425,67.

30

**Ejemplo 21**

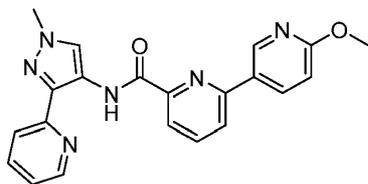
35

**5'-metoxi-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (I-19)**

- 40 Escala de 0,08 mmoles, con ácido (5-metoxipiridin-3-il)borónico, 21,5 mg, 70% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,58 (s, 1H), 9,38 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,88 (ddd, *J* = 5,0, 1,7, 1,0 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,45 (dd, *J* = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 8,28 - 8,20 (m, 3H), 8,09 (ddd, *J* = 8,1, 1,1, 1,1 Hz, 1H), 7,98 (ddd, *J* = 8,1, 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,46 (ddd, *J* = 7,4, 5,0, 1,3 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,02 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 387,62.

40

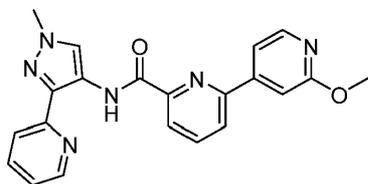
## Ejemplo 22



## 6'-metoxi-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (I-20)

5 Escala de 0,08 mmoles con ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico, 20,4 mg, 66% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,55 (s, 1H), 9,27 (dd, *J* = 2,5, 0,6 Hz, 1H), 8,80 (ddd, *J* = 5,0, 1,7, 1,0 Hz, 1H), 8,69 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,30 (dd, *J* = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 8,08 (ddd, *J* = 8,1, 1,1, 1,1 Hz, 1H), 7,97 (ddd, *J* = 8,1, 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,48 (ddd, *J* = 7,4, 5,0, 1,3 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,7, 0,6 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,01 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 387,61.

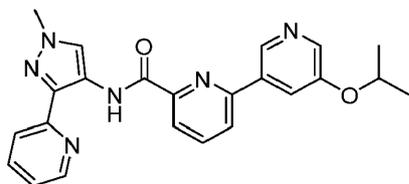
## Ejemplo 23



## 2'-metoxi-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida (I-21)

15 Escala de 0,08 mmoles, con ácido (2-metoxipiridin-4-il)borónico, 16 mg, 52% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,52 (s, 1H), 8,86 (ddd, *J* = 5,0, 1,7, 1,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,50 (dd, *J* = 5,4, 0,6 Hz, 1H), 8,43 (dd, *J* = 5,5, 3,5 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,08 (ddd, *J* = 8,1, 1,1, 1,1 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J* = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 5,4, 1,5 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 1,4, 0,7 Hz, 1H), 7,47 (ddd, *J* = 7,4, 5,0, 1,3 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,01 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 387,52.

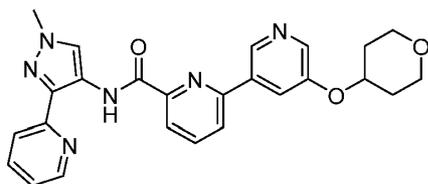
## Ejemplo 24



## 5'-isopropoxi-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (I-22)

25 Escala de 0,3 mmoles, con ácido (5-isopropoxipiridin-3-il)borónico, 99,3 mg, 80% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,54 (s, 1H), 9,31 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,93 (ddd, *J* = 4,9, 1,6, 0,9 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,45 (dd, *J* = 6,6, 2,3 Hz, 1H), 8,27 - 8,21 (m, 3H), 8,10 (ddd, *J* = 8,1, 0,9, 0,9 Hz, 1H), 7,98 (ddd, *J* = 7,7, 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,44 (ddd, *J* = 7,4, 5,0, 1,2 Hz, 1H), 4,97 (hept, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 1,41 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H); LRMS (M+H) *m/z* 415,67.

## Ejemplo 25

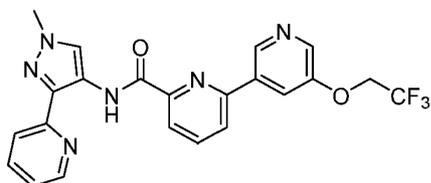


## N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida (I-23)

40 Escala de 0,3 mmoles, con ácido (5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)borónico, 110,4 mg, 81% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,55 (s, 1H), 9,34 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,92 (ddd, *J* = 5,0, 1,6, 0,9 Hz, 1H),

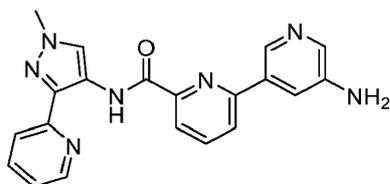
8,61 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,46 (dd,  $J = 6,8, 2,1$  Hz, 1H), 8,31 - 8,29 (m, 1H), 8,28 - 8,21 (m, 2H), 8,10 (a d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,99 (ddd,  $J = 7,7, 7,7, 1,7$  Hz, 1H), 7,44 (ddd,  $J = 7,4, 5,0, 1,2$  Hz, 1H), 4,92 (tt,  $J = 8,5, 4,1$  Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,94 (dt,  $J = 11,7, 4,2$  Hz, 2H), 3,55 (ddd,  $J = 11,7, 9,5, 2,6$  Hz, 2H), 2,15 - 2,10 (m, 2H), 1,71 (dtd,  $J = 13,0, 9,5, 4,1$  Hz, 2H); LRMS (M+H)  $m/z$  457,61.

5

**Ejemplo 26****10 N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-(2,2,2-trifluoroetoxi)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (I-24)**

Escala de 0,1 mmol, con ácido (5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)borónico, 30,8 mg, 68% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,55 (s, 1H), 9,29 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,81 - 8,77 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,35 (dd,  $J = 7,5, 1,3$  Hz, 1H), 8,22 (dd,  $J = 7,6, 7,6$  Hz, 1H), 8,17 (dd,  $J = 7,9, 1,1$  Hz, 1H), 8,09 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,98 (ddd,  $J = 7,7, 7,7, 1,6$  Hz, 1H), 7,49 (ddd,  $J = 6,7, 4,7, 1,0$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 5,21 (c,  $J = 9,1$  Hz, 2H), 4,01 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  455,53.

15

**Ejemplo 27**

20

**5'-amino-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (I-25)**

Escala de 0,08 mmoles, con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina, 13,3 mg, 45% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,67 (s, 1H), 8,86 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 8,81 (ddd,  $J = 5,0, 1,7, 0,9$  Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,24 - 8,15 (m, 4H), 8,07 (ddd,  $J = 8,1, 1,1, 1,1$  Hz, 1H), 7,97 (ddd,  $J = 7,7, 7,7, 1,8$  Hz, 1H), 7,73 - 7,71 (m, 1H), 7,43 (ddd,  $J = 7,4, 5,0, 1,3$  Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,03 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  372,64.

25

**Ejemplo 28**

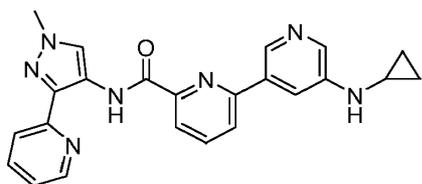
30

**N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-(metilamino)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (I-26)**

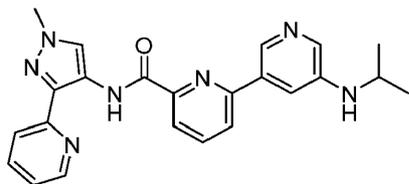
Una disolución en NMP (1 ml) de 5'-fluoro-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (22,5 mg, 0,06 mmoles), hidrocloreto de metilamina (> 5 eq.) y  $\text{NaHCO}_3$  (>2 eq) se calentó a 150 - 180°C durante 20 días hasta que se formó >50% del producto deseado, según se monitorizó mediante LC-MS. El disolvente se eliminó a vacío, tras la cromatografía en gel de sílice, el compuesto del título se obtuvo como un sólido de color beige: 14 mg (61% de rendimiento.);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,66 (s, 1H), 8,97 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 8,81 (ddd,  $J = 5,0, 1,7, 1,0$  Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,29 (dd,  $J = 7,1, 2,0$  Hz, 1H), 8,25 - 8,17 (m, 3H), 8,08 (ddd,  $J = 8,1, 1,1, 1,1$  Hz, 1H), 7,97 (ddd,  $J = 8,1, 7,5, 1,8$  Hz, 1H), 7,61-7,60(m, 1H), 7,44 (ddd,  $J = 7,4, 5,0, 1,3$  Hz, 1H), 6,18 (c,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,85 (d,  $J = 5,0$  Hz, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  386,68.

35

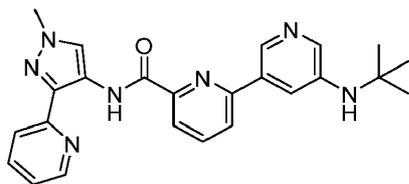
40

**Ejemplo 29****5'-(ciclopropilamino)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (I-27)**

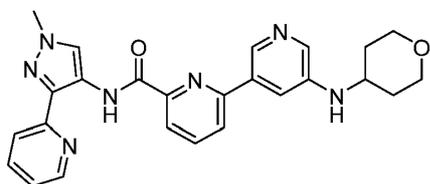
- 5 Una disolución en NMP (1 ml) de 5'-fluoro-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (22,5 mg, 0,06 mmoles), ciclopropanamina (> 5 eq.) y NaHCO<sub>3</sub> (>2 eq) se calentó a 140 - 150°C durante 12 días hasta que se formó >50% del producto deseado, según se monitorizó mediante LC-MS. El disolvente se eliminó a vacío, tras la cromatografía en gel de sílice y trituración adicional con hexanos-EtOAc, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino: 1,8 mg (7% de rendimiento.); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,67 (s, 1H), 9,00 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,80 (ddd, *J* = 5,0, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,24 - 8,19 (m, 3H), 8,08 (ddd, *J* = 8,1, 1,1, 1,1 Hz, 1H), 7,97 (ddd, *J* = 7,7, 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,76 - 7,75 (m, 1H), 7,42 (ddd, *J* = 7,3, 5,0, 1,2 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,35 - 3,33 (m, overlapped with HzO, 1H), 0,84 - 0,78 (m, 2H), 0,52 - 0,48 (m, 2H); LRMS (M+H) *m/z* 412,73.

**15 Ejemplo 30****5'-(isopropilamino)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (I-28)**

- 20 Una disolución en NMP (1 ml) de 5'-fluoro-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (22,5 mg, 0,06 mmoles) y propan-2-amina (> 5 eq.) se calentó a 120 - 150°C durante 24 días hasta que se formó >50% del producto deseado. El disolvente se eliminó a vacío, tras la cromatografía en gel de sílice y la trituración adicional en hexanos-EtOAc, el compuesto del título se obtuvo como un sólido de color beige claro: 7,1 mg (29% de rendimiento): <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,66 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,80 (ddd, *J* = 5,0, 1,7, 1,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,27 - 8,16 (m, 4H), 8,08 (ddd, *J* = 8,1, 1,1, 1,1 Hz, 1H), 7,97 (ddd, *J* = 7,7, 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,66 - 7,64 (m, 1H), 7,43 (ddd, *J* = 7,4, 5,0, 1,3 Hz, 1H), 5,95 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,84 - 3,73 (m, 1H), 1,22 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H); LRMS (M+H) *m/z* 414,73.

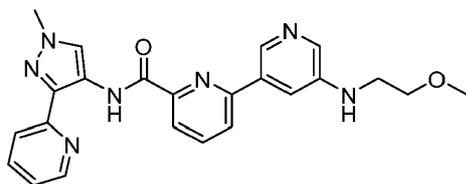
**30 Ejemplo 31****5'-(terc-butilamino)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (I-29)**

- 35 Escala de 0,1 mmol, con N-(terc-butil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina, 15,2 mg, 36% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,65 (s, 1H), 8,94 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,82 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,22 - 8,19 (m, 3H), 8,08 (a d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,97 (ddd, *J* = 7,8, 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,81 - 7,79 (m, 1H), 7,43 (ddd, *J* = 7,3, 5,0, 1,0 Hz, 1H), 5,84 (s a, 1H), 4,02 (s, 3H), 1,42 (s, 9H); LRMS (M+H) *m/z* 428,66.

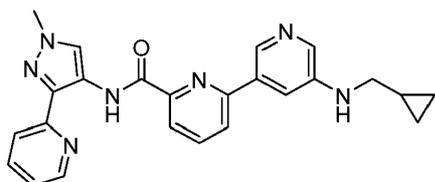
**40 Ejemplo 32**

**N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida (I-30)**

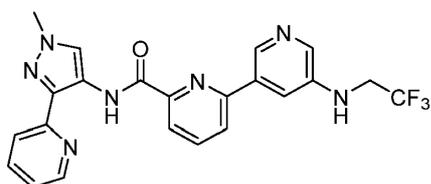
5 Una disolución en NMP (1,5 ml) de 5'-fluoro-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (30 mg, 0,08 mmoles) y tetrahidro-2H-piran-4-amina 40 mg, 0,4 mmoles) se calentó a 150°C durante 19 días hasta que se formó >50% del producto deseado, según se monitorizó mediante LC-MS. El disolvente se eliminó a vacío, tras la cromatografía en gel de sílice y trituración adicional con hexanos-EtOAc, el compuesto del título se obtuvo como un sólido de color beige claro: 5 mg (14% de rendimiento); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,66 (s, 1H), 8,93 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,80 (ddd, *J* = 5,0, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,30 - 8,17 (m, 4H), 8,08 (ddd, *J* = 8,1, 1,0, 1,0 Hz, 1H), 7,97 (ddd, *J* = 7,7, 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,72 - 7,71 (m, 1H), 7,43 (ddd, *J* = 7,4, 5,0, 1,3 Hz, 1H), 6,10 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,91 (ddd, *J* = 11,3, 3,2, 3,2 Hz, 2H), 3,75 - 3,63 (m, 1H), 3,47 - 3,36 (m, parcialmente solapado con H<sub>2</sub>O, 2H), 2,00 - 1,95 (m, 2H), 1,63 (s, 1H), 1,53 - 1,40 (m, 2H); LRMS (M+H) *m/z* 456,46.

**Ejemplo 33****5'-((2-metoxietil)amino)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida (I-31)**

20 Una disolución en NMP (1,2 ml) de 5'-fluoro-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (22,5 mg, 0,06 mmoles) y 2-metoxietan-1-amina (>5 eq) se calentó a 140 - 150°C durante 13 días hasta que se completó la reacción, según se monitorizó mediante LC-MS. El disolvente se eliminó a vacío, tras la cromatografía en gel de sílice y trituración adicional con hexanos-EtOAc, el compuesto del título se obtuvo como un sólido de color canela: 14 mg (54% de rendimiento); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,64 (s, 1H), 8,97 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,82 (ddd, *J* = 5,0, 1,6, 0,9 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,28 - 8,16 (m, 4H), 8,07 (a d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,96 (ddd, *J* = 7,8, 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,70 - 7,68 (m, 1H), 7,43 (ddd, *J* = 7,4, 5,0, 1,2 Hz, 1H), 6,13 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,59 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,41 - 3,36 (m, parcialmente solapado con H<sub>2</sub>O, 2H), 3,34 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 430,72.

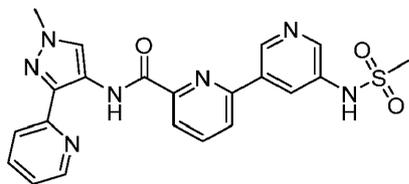
**Ejemplo 34****5'-((ciclopropilmetil)amino)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida (I-32)**

35 Una mezcla de 5'-fluoro-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (22,5 mg, 0,06 mmoles) y ciclopropilmetanamina (1 ml) se calentó a 150 - 180°C durante 20 días hasta que se formó >50% del producto deseado, según se monitorizó mediante LC-MS. El disolvente se eliminó a vacío, tras la cromatografía en gel de sílice y trituración adicional con hexanos-EtOAc, el compuesto del título se obtuvo como un sólido de color beige: 8,6 mg (34% de rendimiento); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,65 (s, 1H), 8,94 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,81 (a d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,28 - 8,16 (m, 4H), 8,08 (a d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,96 (ddd, *J* = 7,5, 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,45 - 7,41 (m, 1H), 6,21 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,09 - 3,05 (m, 2H), 1,20 - 1,07 (m, 1H), 0,57 - 0,51 (m, 2H), 0,30 - 0,26 (m, 2H); LRMS (M+H) *m/z* 426,75.

**Ejemplo 35****N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-((2,2,2-trifluoroetil)amino)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida (I-33)**

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,64 (s, 1H), 9,10 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,84 (a d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J* = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,97 (ddd, *J* = 7,7, 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J* = 2,1, 2,1 Hz, 1H), 7,43 (ddd, *J* = 7,3, 5,0, 1,2 Hz, 1H), 6,79 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,26 - 4,14 (m, 2H), 4,02 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 454,69.

### Ejemplo 36



#### N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-(metilsulfonamido)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (I-34)

Escala de 0,08 mmoles, con N-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metanosulfonamida, 21,3 mg, 59% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,63 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,83 (ddd, *J* = 5,0, 1,7, 1,0 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,36 - 8,35 (m, 1H), 8,31 - 8,23 (m, 3H), 8,08 (ddd, *J* = 8,1, 1,1, 1,1 Hz, 1H), 7,97 (ddd, *J* = 8,1, 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,43 (ddd, *J* = 7,4, 5,0, 1,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,20 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 450,67.

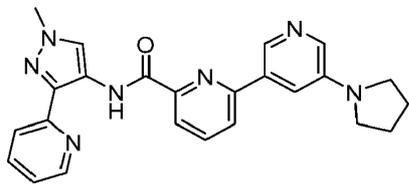
### Ejemplo 37



#### 5'-(dimetilamino)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (I-35)

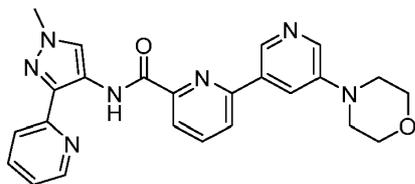
Una disolución en NMP (1 ml) de 5'-fluoro-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (22,5 mg, 0,06 mmoles), hidrocloruro de dimetilamina (> 5 eq.) y NaHCO<sub>3</sub> (>2 eq) se calentó a 120 - 150°C durante 11 días hasta que se formó >50% del producto deseado, según se monitorizó mediante LC-MS. El disolvente se eliminó a vacío, tras la cromatografía en gel de sílice y trituración adicional con hexanos-EtOAc, el compuesto del título se obtuvo como un sólido de color canela: 4.3 mg (18% de rendimiento); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,65 (s, 1H), 9,12 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,83 (a d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,40 (dd, *J* = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,26 - 8,18 (m, 2H), 8,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,97 (ddd, *J* = 7,7, 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,80 - 7,79 (m, 1H), 7,44 (ddd, *J* = 7,4, 5,0, 1,2 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,08 (s, 6H); LRMS (M+H) *m/z* 400,66.

### Ejemplo 38

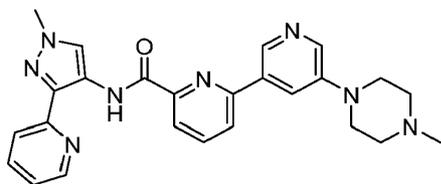


#### N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-(pirrolidin-1-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (I-36)

Una disolución en NMP (1 ml) de 5'-fluoro-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (22,5 mg, 0,06 mmoles) y pirrolidina (0,1 ml) se calentó a 120 - 150°C durante 4 días hasta que se completó la reacción, según se monitorizó mediante LC-MS. El disolvente se eliminó a vacío, tras la cromatografía en gel de sílice y trituración adicional con hexanos-EtOAc, el compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo: 14,9 mg (58% de rendimiento): <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,66 (s, 1H), 9,06 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,81 (ddd, *J* = 5,0, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,37 (dd, *J* = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 8,25 - 8,17 (m, 3H), 8,08 (ddd, *J* = 8,1, 1,1, 1,1 Hz, 1H), 7,97 (ddd, *J* = 7,7, 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,60 - 7,59 (m, 1H), 7,44 (ddd, *J* = 7,4, 5,0, 1,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,44 - 3,39 (m, 4H), 2,05 - 2,01 (m, 4H); LRMS (M+H) *m/z* 426,69.

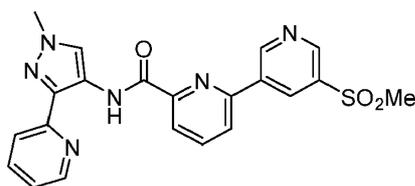
**Ejemplo 39****N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-morfolino-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (I-37)**

5 Una disolución en NMP (1 ml) de 5'-fluoro-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (22,5 mg, 0,06 mmoles) y morfolina (0,1 ml) se calentó a 120 - 150°C durante 11 días hasta que se completó la reacción, según se monitorizó mediante LC-MS. El disolvente se eliminó a vacío, tras la cromatografía en gel de sílice y trituración adicional con hexanos-EtOAc, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino: 21,4 mg (87% de rendimiento); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,64 (s, 1H), 9,23 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,82 (a d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,42 (dd, *J* = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 8,26 - 8,18 (m, 2H), 8,10 - 8,07 (m, 2H), 7,98 (ddd, *J* = 7,7, 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,46 (ddd, *J* = 7,4, 5,0, 1,2 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,84 - 3,81 (m, 4H), 3,37 - 3,34 (m, parcialmente solapado con H<sub>2</sub>O, 2H), 3,34 (s, 4H); LRMS (M+H) *m/z* 442.59.

**Ejemplo 40****N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-(4-metilpiperazin-1-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (I-38)**

20 Una disolución en NMP (1 ml) de 5'-fluoro-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (22,5 mg, 0,06 mmoles) y 1-metilpiperazina (0,1 ml) se calentó a 120 - 150°C durante 11 días hasta que se formó >50% del producto deseado, según se monitorizó mediante LC-MS. El disolvente se eliminó a vacío, tras la cromatografía en gel de sílice y trituración adicional con hexanos-EtOAc, el compuesto del título se obtuvo como un sólido de color tostado claro: 12,4 mg (45% de rendimiento); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,64 (s, 1H), 9,19 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,81 (ddd, *J* = 4,9, 1,6, 0,9 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,41 (dd, *J* = 7,0, 1,9 Hz, 1H), 8,26 - 8,18 (m, 2H), 8,10 - 8,07 (m, 2H), 7,98 (ddd, *J* = 7,7, 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,45 (ddd, *J* = 7,4, 5,0, 1,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,38 - 3,35 (m, parcialmente solapado con H<sub>2</sub>O, 4H), 2,56 - 2,52 (m, solapado con DMSO, 4H), 2,28 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 455.77.

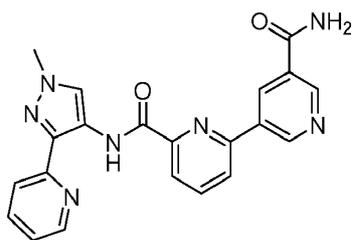
30

**Ejemplo 41****N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-(metilsulfonyl)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (I-39)**

35 Escala de 0,1 mmol, con ácido (5-(metilsulfonyl)piridin-3-il)borónico, 26,1 mg, 45% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,58 (s, 1H), 10,02 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 9,31 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 9,05 (dd, *J* = 2,1, 2,1 Hz, 1H), 8,83 (ddd, *J* = 5,0, 1,7, 1,0 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,54 (dd, *J* = 6,7, 2,2 Hz, 1H), 8,35 - 8,28 (m, 2H), 8,08 (ddd, *J* = 8,1, 1,1, 1,1 Hz, 1H), 7,97 (ddd, *J* = 7,8, 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,43 (ddd, *J* = 7,4, 5,0, 1,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,50 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 435,45.

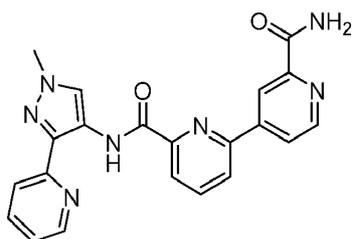
40

## Ejemplo 42



N6-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-5',6-dicarboxamida (I-40)

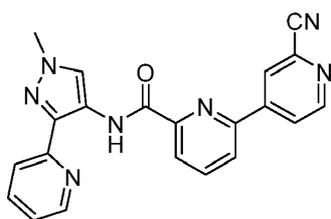
## 5 Ejemplo 43



N6-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-2',6-dicarboxamida (I-41)

10

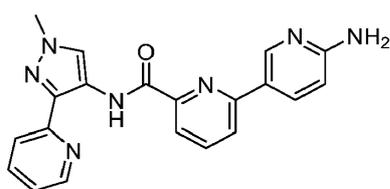
## Ejemplo 44



2'-ciano-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida (I-42)

15

## Ejemplo 45



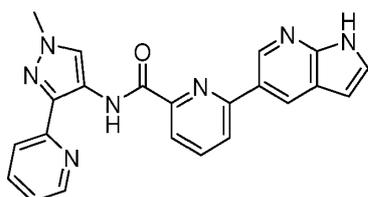
6'-amino-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (I-43)

20

Escala de 0,1 mmol, con ácido (6-aminopiridin-3-il)borónico, 18,8 mg, 51% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,49 (s, 1H), 9,14 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 8,84 (a d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,36 (dd,  $J = 8,7, 2,5$  Hz, 1H), 8,14 (dd,  $J = 7,8, 1,6$  Hz, 1H), 8,13 - 7,94 (m, 4H), 7,44 (ddd,  $J = 7,4, 5,0, 1,2$  Hz, 1H), 6,70 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 6,53 (s, 2H), 4,01 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  372,50.

25

## Ejemplo 46

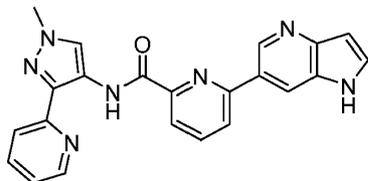


N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)picolinamida (I-44)

30

Escala de 0,1 mmol, con ácido (1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)borónico, 26,1 mg, 66% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,64 (s, 1H), 12,06 (s, 1H), 9,46 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,95 (ddd, *J* = 5,0, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,92 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,39 (dd, *J* = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J* = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,00 (ddd, *J* = 7,7, 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 3,3, 2,6 Hz, 1H), 7,46 (ddd, *J* = 7,4, 5,0, 1,3 Hz, 1H), 6,67 (dd, *J* = 3,4, 1,8 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 396,57.

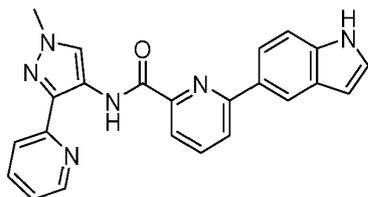
#### Ejemplo 47



#### N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)picolinamida (I-45)

Escala de 0,1 mmol, con 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina, 9,7 mg, 25% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,67 (s, 1H), 11,68 (s, 1H), 9,60 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,93 (ddd, *J* = 5,0, 1,6, 0,9 Hz, 1H), 8,60 - 8,59 (m, 2H), 8,38 (dd, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 8,21 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 8,10 (ddd, *J* = 8,1, 1,1, 1,1 Hz, 1H), 7,98 (ddd, *J* = 7,7, 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,87 - 7,85 (m, 1H), 7,47 (ddd, *J* = 7,4, 5,0, 1,3 Hz, 1H), 6,78 - 6,77 (m, 1H), 4,03 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 396,59.

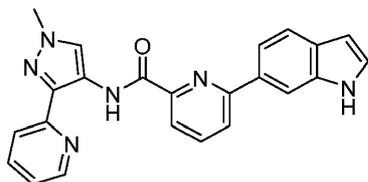
#### Ejemplo 48



#### 6-(1H-indol-5-il)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida (I-46)

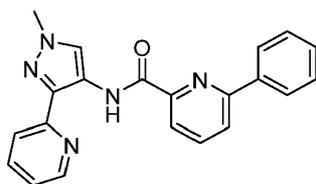
Escala de 0,1 mmol, con ácido (1H-indol-5-il)borónico, 27,9 mg, 70% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,67 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 8,85 (ddd, *J* = 5,0, 1,6, 0,9 Hz, 1H), 8,65 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,29 (dd, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J* = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 8,16 - 8,07 (m, 3H), 8,00 (ddd, *J* = 7,7, 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,54-7,52(m, 1H), 7,46 (ddd, *J* = 7,4, 5,0, 1,2 Hz, 1H), 6,65 - 6,64 (m, 1H), 4,02 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 395,57.

#### Ejemplo 49

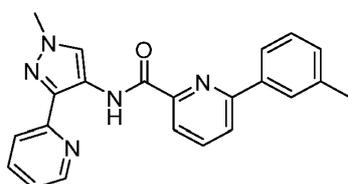


#### 6-(1H-indol-6-il)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida (I-47)

Escala de 0,1 mmol, con ácido (1H-indol-6-il)borónico, 37,8 mg, 96% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,69 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 8,76 (a d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,27 (dd, *J* = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 8,20 - 8,07 (m, 4H), 7,98 (ddd, *J* = 7,7, 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 2,7, 2,7 Hz, 1H), 7,45 (ddd, *J* = 7,3, 5,0, 1,2 Hz, 1H), 6,61 - 6,60 (m, 1H), 4,02 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 395,54.

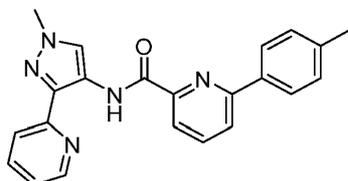
**Ejemplo 50****N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-fenilpicolinamida (I-48)**

5 Escala de 0,08 mmoles, con ácido fenilborónico, 20,5 mg, 72% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,58 (s, 1H), 8,75 (ddd, *J*= 5,0, 1,7, 1,0 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,45 - 8,42 (m, 2H), 8,32 (dd, *J*= 6,9, 2,1 Hz, 1H), 8,24 - 8,17 (m, 2H), 8,09 (ddd, *J*= 8,0, 1,1, 1,1 Hz, 1H), 7,98 (ddd, *J*= 7,7, 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,75 - 7,70 (m, 2H), 7,66 - 7,61 (m, 1H), 7,49 (ddd, *J*= 7,4, 5,0, 1,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 356,59.

**Ejemplo 51****N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(m-tolil)picolinamida (I-49)**

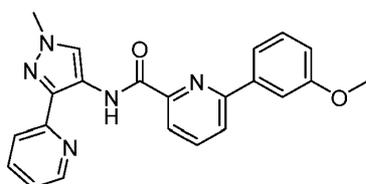
15 Escala de 0,08 mmoles, con ácido m-tolilborónico, 15,8 mg, 71% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,63 (s, 1H), 8,67 (a d, *J*= 4,9 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,29 - 8,17 (m, 4H), 8,12 (s, 1H), 8,07 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H), 7,97 (ddd, *J*= 7,7, 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J*= 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,51 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 370,63.

20

**Ejemplo 52****N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(p-tolil)picolinamida (I-50)**

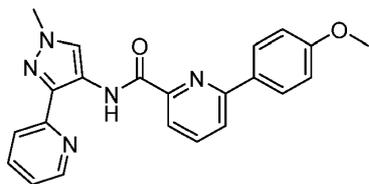
25 Escala de 0,08 mmoles, con ácido p-tolilborónico, 22,1 mg, 75% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,64 (s, 1H), 8,68 (a d, *J*= 4,9 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,28 (dd, *J*= 6,7, 2,4 Hz, 1H), 8,25 - 8,17 (m, 3H), 8,13 (s, 1H), 8,08 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H), 7,98 (ddd, *J*= 7,7, 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J*= 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,51 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 370,18.

30

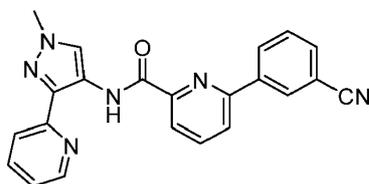
**Ejemplo 53****6-(3-metoxifenil)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida (I-51)**

35 Escala de 0,08 mmoles, con ácido (3-metoxifenil)borónico, 2,2 mg, 7% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,58 (s, 1H), 8,82 (a d, *J*= 5,0 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,33 (dd, *J*= 6,4, 2,7 Hz, 1H), 8,23 - 8,17 (m, 2H), 8,08 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 8,01 - 7,94 (m, 3H), 7,65 (dd, *J*= 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,44 (m, 1H), 7,23 (dd, *J*= 8,1, 2,6 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,95 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 386,58.

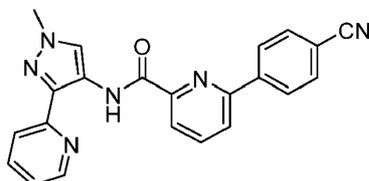
40

**Ejemplo 54****6-(4-metoxifenil)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida (I-52)**

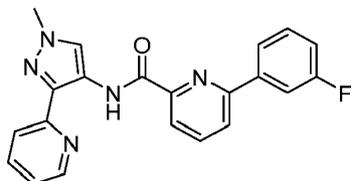
Escala de 0,08 mmoles, con ácido (4-metoxifenil)borónico, 16 mg, 52% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,54 (s, 1H), 8,77 - 8,75 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,40 - 8,37 (m, 2H), 8,24 (dd,  $J=7,5, 1,6$  Hz, 1H), 8,17 - 8,07 (m, 3H), 7,98 (ddd,  $J=7,5, 7,5, 1,7$  Hz, 1H), 7,51 (ddd,  $J=7,4, 5,0, 1,3$  Hz, 1H), 7,27 - 7,24 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,94 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  386,64.

**Ejemplo 55****6-(3-cianofenil)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida (I-53)**

Escala de 0,08 mmoles, con ácido (3-cianofenil)borónico, 21 mg, 69% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,46 (s, 1H), 8,73 - 8,66 (m, 3H), 8,53 (s, 1H), 8,37 (dd,  $J=6,1, 2,7$  Hz, 1H), 8,24 - 8,17 (m, 2H), 8,07 - 8,03 (m, 2H), 7,97 - 7,86 (m, 2H), 7,41 - 7,37 (m, 1H), 4,00 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  381,61.

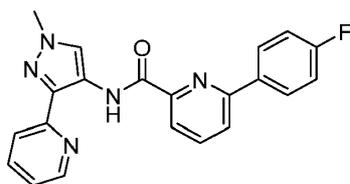
**Ejemplo 56****6-(4-cianofenil)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida (I-54)**

Escala de 0,08 mmoles, con ácido (3-cianofenil)borónico, 9,1 mg, 30% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,50 (s, 1H), 8,72 (a d,  $J=5,2$  Hz, 1H), 8,60 - 8,57 (m, 2H), 8,43 - 8,36 (m, 1H), 8,27 - 8,19 (m, 3H), 8,08 (d,  $J=7,9$  Hz, 1H), 8,00 - 7,96 (m, 1H), 7,69 - 7,58 (m, 2H), 7,53 - 7,49 (m, 1H), 4,02 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  386.

**Ejemplo 57****6-(3-fluorofenil)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida (I-55)**

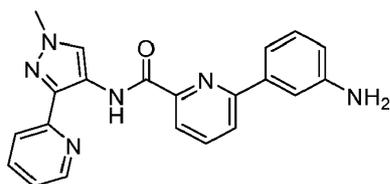
Escala de 0,08 mmoles, con ácido (3-fluorofenil)borónico, 20,7 mg, 69% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,51 (s, 1H), 8,75 (ddd,  $J=5,0, 1,7, 1,0$  Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,37 (dd,  $J=6,3, 2,7$  Hz, 1H), 8,27 - 8,21 (m, 4H), 8,09 (ddd,  $J=8,1, 1,1, 1,1$  Hz, 1H), 7,98 (ddd,  $J=8,1, 7,5, 1,8$  Hz, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 4,02 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  374,64.

## Ejemplo 58

**6-(4-fluorofenil)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida (I-56)**

- 5 Escala de 0,08 mmoles, con ácido (4-fluorofenil)borónico, 22 mg, 74% de rendimiento. (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,52 (s, 1H), 8,72 (ddd,  $J = 5,0, 1,6, 0,9$  Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,49 - 8,44 (m, 2H), 8,30 (dd,  $J = 7,0, 2,0$  Hz, 1H), 8,22 - 8,15 (m, 2H), 8,08 (a d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,98 (ddd,  $J = 7,7, 7,7, 1,8$  Hz, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 2H), 7,50 (ddd,  $J = 7,3, 5,0, 1,3$  Hz, 1H), 4,01 (s, 3H); LRMS (M+H)4.

## 10 Ejemplo 59

**6-(3-aminofenil)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida (I-57)**

- 15 Escala de 0,08 mmoles, con ácido (3-aminofenil)borónico, 18 mg, 61% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,68 (s, 1H), 8,75 (a d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,19 - 8,05 (m, 4H), 7,96 (ddd,  $J = 7,7, 7,7, 1,7$  Hz, 1H), 7,56 (a d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,47 (dd,  $J = 1,9, 1,9$  Hz, 1H), 7,42 (ddd,  $J = 7,4, 5,0, 1,2$  Hz, 1H), 7,36 (dd,  $J = 7,8, 7,8$  Hz, 1H), 6,83 (dd,  $J = 7,6, 1,7$  Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,01 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  371,60.

20

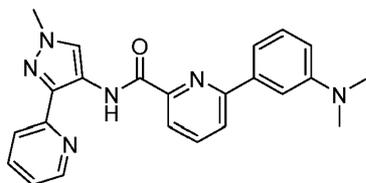
## Ejemplo 60

**N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(3-(metilamino)fenil)picolinamida (I-58)**

- 25  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,68 (s, 1H), 8,68 (a d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,18 - 8,13 (m, 3H), 8,06 (a d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,96 (ddd,  $J = 7,7, 7,7, 1,7$  Hz, 1H), 7,64 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,36 (dd,  $J = 1,8, 1,8$  Hz, 1H), 6,79 (dd,  $J = 7,7, 1,9$  Hz, 1H), 5,88 - 5,86 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,80 (d,  $J = 4,2$  Hz, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  385,68.

30

## Ejemplo 61



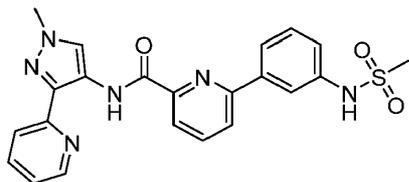
35

**6-(3-(dimetilamino)fenil)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida (I-59)**

- 40 Escala de 0,08 mmoles, con ácido (3-(dimetilamino)fenil)borónico, 13,2 mg, 41% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,66 (s, 1H), 8,65 (ddd,  $J = 4,9, 1,7, 0,9$  Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,28 (dd,  $J = 6,8, 2,3$  Hz, 1H), 8,20 - 8,14 (m, 2H), 8,07 (ddd,  $J = 8,1, 1,0, 1,0$  Hz, 1H), 7,97 (ddd,  $J = 7,7, 7,7, 1,8$  Hz, 1H), 7,78 (a d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,43 (ddd,  $J = 7,3, 5,0, 1,3$  Hz, 1H), 6,98 (dd,  $J = 8,0, 2,2$  Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,03 (s, 6H); LRMS (M+H)  $m/z$  399,64.

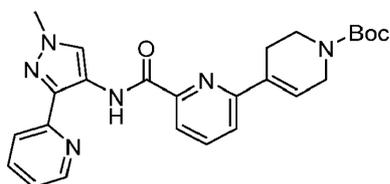
40

## Ejemplo 62

5 **N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(3-(metilsulfonamido)fenil)picolinamida (I-60)**

10 Escala de 0,08 mmoles, con ácido (3-(metilsulfonamido)fenil)borónico, 21,7 mg, 41% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,64 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,72 (ddd, *J* = 5,0, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,26 - 8,21 (m, 4H), 8,07 (ddd, *J* = 8,1, 1,1, 1,1 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 1,8, 1,8 Hz, 1H), 7,97 (ddd, *J* = 7,7, 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,49 (ddd, *J* = 8,0, 2,1, 0,9 Hz, 1H), 7,42 (ddd, *J* = 7,4, 5,0, 1,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,11 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 449,45.

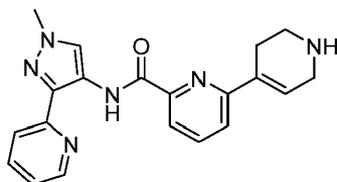
## Ejemplo 63



15 **6-((1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo (I-61)**

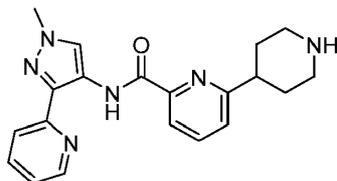
20 Escala de 0,15 mmoles, con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo, 33,1 mg, 48% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 12,40 (s, 1H), 8,60 (ddd, *J* = 5,0, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,15 (dd, *J* = 7,7, 0,9 Hz, 1H), 8,10 (ddd, *J* = 8,1, 1,1, 1,1 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,76 (ddd, *J* = 8,1, 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (ddd, *J* = 7,5, 5,0, 1,2 Hz, 1H), 6,93 (s a, 1H), 4,26 (s a, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,78 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,90 (s a, 2H), 1,53 (s, 9H); LRMS (M+H) *m/z* 461,80.

## Ejemplo 64

30 **N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida (I-62)**

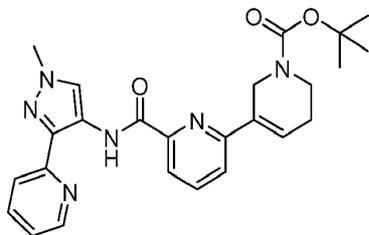
35 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 12,41 (s, 1H), 8,59 (ddd, *J* = 5,0, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,12 (dd, *J* = 7,7, 0,9 Hz, 1H), 8,09 (ddd, *J* = 8,1, 1,1, 1,1 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 7,8, 7,8z Hz, 1H), 7,75 (ddd, *J* = 8,0, 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8,0, 0,9 Hz, 1H), 7,20 (ddd, *J* = 7,5, 5,0, 1,2 Hz, 1H), 7,04 - 7,00 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,73 - 3,70 (m, 2H), 3,25 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,83 - 2,79 (m, 2H), 2,06 (s, 1H); LRMS (M+H) *m/z* 361,48.

## Ejemplo 65

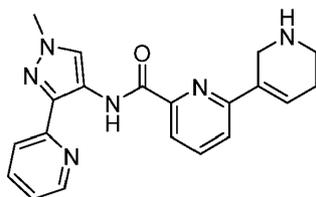
40 **N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(piperidin-4-il)picolinamida (I-63)**

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 12,46 (s, 1H), 8,60 (ddd, *J* = 5,0, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,17 (dd, *J* = 7,7, 0,7 Hz, 1H), 8,08 (ddd, *J* = 8,1, 1,0, 1,0 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,75 (ddd, *J* = 7,8, 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,29 - 7,25 (m, parcialmente solapado con cloroformo, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,70 (dt, *J* = 12,8, 3,0 Hz, 2H), 3,24 - 3,15 (m, 3H), 2,52 - 2,32 (m, 4H); LRMS (M+H) *m/z* 363,63.

5

**Ejemplo 66**

10 **6-((1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-5',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo (I-64)**

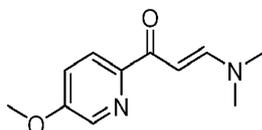
**Ejemplo 67**

15

**N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-1',2',5',6'-tetrahidro-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (I-65)**

**Ejemplo 68**

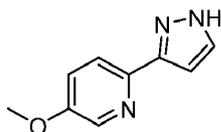
20



**(E)-3-(dimetilamino)-1-(5-metoxipiridin-2-il)prop-2-en-1-ona**

25 Una disolución en 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (1,4 ml, 10 mmoles) de 1-(5-metoxipiridin-2-il)etano-1-ona (755,8 mg, 5 mmoles) se agitó a 110°C. Después de 16 horas, la reacción se completó, monitorizada mediante LC-MS. El disolvente se eliminó a vacío, el compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,30 (dd, *J* = 2,9, 0,6 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 8,7, 0,6 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 7,28 - 7,24 (m, partially overlapped with CHCl<sub>3</sub>, 1H), 6,42 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,16 (s a, 3H), 2,95 (s a, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 207,37.

30

**Ejemplo 69**

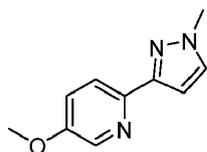
35

**5-metoxi-2-(1H-pirazol-3-il)piridina**

Una disolución en EtOH (5 ml) de (E)-3-(dimetilamino)-1-(5-metoxipiridin-2-il)prop-2-en-1-ona (alrededor de 5 mmoles) e hidrato de hidrazina (0,32 ml, 6,5 mmoles) se agitó a 85°C durante 2 horas. La reacción se completó según se monitorizó por LC-MS. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió H<sub>2</sub>O (alrededor de 10 ml), y la mayor parte del disolvente orgánico se eliminó a vacío. La mezcla se extrajo con EtOAc (15 ml x 2), las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con H<sub>2</sub>O, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y el disolvente se eliminó a vacío. El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón: 801,5 mg (91% de rendimiento en 2 etapas): <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10,89 (v s a, 1H), 8,31 (dd, *J* = 3,0, 0,7 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 176,30.

45

## Ejemplo 70

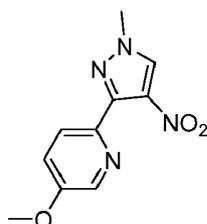


5

## 5-metoxi-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridina

En un baño de hielo, a una disolución en THF (20 ml) de 5-metoxi-2-(1H-pirazol-3-il)piridina (801 mg, 4,58 mmoles), se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 274,5 mg, 6,87 mmoles) en porciones. La reacción se mantuvo a 0°C durante 30 minutos, después se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de volver a enfriar hasta 0°C, se añadió gota a gota MeI (0,3 ml, 4,81 mmoles). A continuación, la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, y después se calentó a 50°C durante la noche. Mediante LC-MS, la reacción se completó. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se paralizó con una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (alrededor de 50 ml). La mayor parte del THF se eliminó mediante evaporación rotatoria, y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, se eliminó el disolvente a vacío. El compuesto del título se obtuvo como un aceite marrón (contiene aceite mineral): <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,32 (dd, *J* = 3,0, 0,7 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,7, 0,7 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,89 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 190,35.

## Ejemplo 71



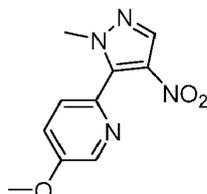
25

## 5-metoxi-2-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)piridina

Sobre baño de hielo, a una disolución en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5 ml) de 5-metoxi-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridina (alrededor de 4,58 mmoles), se añadió gota a gota HNO<sub>3</sub> (disolución ac. al 90%, 0,252 ml). Tras la adición, la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 17 horas, la reacción se detuvo vertiéndola sobre hielo, después se basificó con NaOH sólido y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> hasta alrededor de pH = 8. El precipitado se recogió por filtración (se eliminó el material de partida (SM) sin reaccionar y el producto deseado <alrededor de 1:1>, que no se separan en la columna de sílice), y se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice para eliminar el subproducto di-nitro. El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color canela: 663,2 mg (62% de rendimiento en 2 etapas); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,43 (dd, *J* = 3,0, 0,7 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,7, 0,6 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,92 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 235,42. La estructura se confirmó, en términos de regioselectividad, mediante el experimento 1D-NOE: se observó NOE entre el grupo metilo y el protón en el pirazol.

35

También se aisló el otro regioisómero:



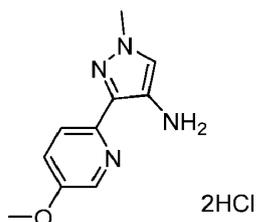
40

## 5-metoxi-2-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridina

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,24 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,03 (d, *J* = 0,4 Hz, 2H).

45

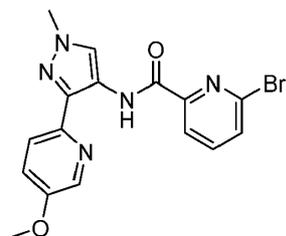
## Ejemplo 72

**dihidrocloruro de 3-(5-metoxipiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-amina**

- 5 Una disolución en EtOAc (20 ml) de 5-metoxi-2-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)piridina (663 mg, 2,83 mmoles) y Pd-C (10% en C, 50% húmedo, 100 mg), se agitó en un matraz Parr a 30 psi de hidrógeno. Después de 21 horas, la reacción se completó según se monitorizó mediante LC-MS. El sólido se eliminó por filtración a través de una almohadilla de celite, se lavó con EtOAc y MeOH, y el filtrado se recogió en un matraz con disolución 4 M de HCl-dioxano (1,5 ml). Se formó un precipitado, y se recogió por filtración, lavando con EtOAc, y se secó adicionalmente a vacío. El compuesto del título se obtuvo como sal di-HCl: 703,8 mg (90% de rendimiento); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,06 (s a, 2H), 8,37 (dd, *J* = 3,0, 0,7 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 8,8, 0,7 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,64 (s a, 2H); LRMS (M+H) *m/z* 205,32.

## Ejemplo 73

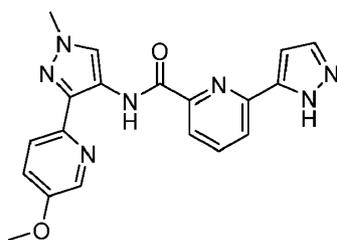
15

**6-bromo-N-(3-(5-metoxipiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida (I-66)**

- 20 Escala de 0,8 mmoles, con ácido 6-bromopicolínico, 239,9 mg, 77% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 12,98 (s, 1H), 8,56 (dd, *J* = 3,0, 0,7 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,20 (dd, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 8,8, 0,7 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,9, 7,5 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,94 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 390,60.

## Ejemplo 74

25

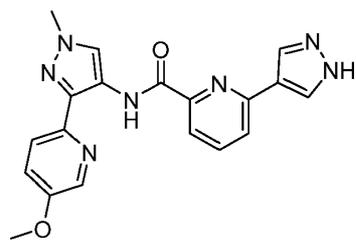
**N-(3-(5-metoxipiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-5-il)picolinamida (I-67)**

30

- 30 Escala de 0,08 mmoles, 22,3 mg, 71% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,29 (s, 1H), 12,40 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 6,8, 2,0 Hz, 1H), 8,15 - 8,08 (m, 3H), 8,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,9, 2,9 Hz, 1H), 7,20 (s a, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,95 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 376,61.

35

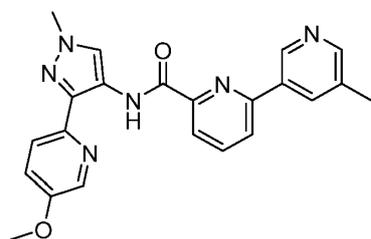
## Ejemplo 75

**N-(3-(5-metoxipiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida (I-68)**

- 5 Escala de 0,08 mmoles, 11,1 mg, 37% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  13,34 (s, 1H), 12,32 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,43 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,19 - 7,96 (m, 4H), 7,62 (dd,  $J = 8,9, 3,0$  Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,97 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  376,60.

## Ejemplo 76

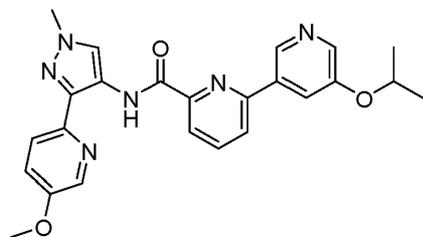
10

**N-(3-(5-metoxipiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-5'-metil-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (I-69)**

- 15 Escala de 0,08 mmoles, 28,2 mg, 88% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,48 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,59 (dd,  $J = 2,0, 0,7$  Hz, 1H), 8,49 (a d,  $J = 2,9$  Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,39 (ddd,  $J = 2,1, 2,1, 0,7$  Hz, 1H), 8,30 (dd,  $J = 7,4, 1,6$  Hz, 1H), 8,21 - 8,12 (m, 2H), 7,97 (dd,  $J = 8,9, 0,5$  Hz, 1H), 7,55 (dd,  $J = 8,9, 3,0$  Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 2,44 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  401,66.

## Ejemplo 77

20

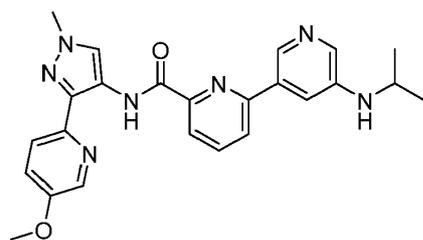
**5'-isopropoxi-N-(3-(5-metoxipiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (I-70)**

25

- Escala de 0,08 mmoles, 24,1 mg, 68% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,41 (s, 1H), 9,31 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 8,57 (a d,  $J = 2,9$  Hz, 1H), 8,49 - 8,48 (m, 2H), 8,37 (dd,  $J = 7,0, 2,0$  Hz, 1H), 8,21 - 8,13 (m, 3H), 7,98 (dd,  $J = 8,9, 0,5$  Hz, 1H), 7,56 (dd,  $J = 8,9, 3,0$  Hz, 1H), 4,92 (hept,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 1,38 (d,  $J = 6,0$  Hz, 6H); LRMS (M+H)  $m/z$  445,73.

30

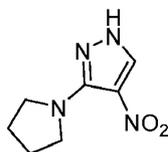
## Ejemplo 78



- 35 **5'-(isopropilamino)-N-(3-(5-metoxipiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (I-71)**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,60 (s, 1H), 8,92 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 1H), 8,54 - 8,53 (m, 2H), 8,27 - 8,16 (m, 4H), 8,01 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 7,63 - 7,62 (m, 1H), 7,59 (dd,  $J$  = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 5,95 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,83 - 3,72 (m, 1H), 1,21 (d,  $J$  = 6,3 Hz, 6H); LRMS (M+H)  $m/z$  444,80.

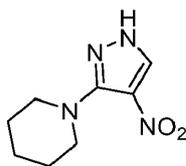
#### 5 Ejemplo 79



#### 10 4-nitro-3-(pirrolidin-1-il)-1H-pirazol

Una disolución en BuOH (5 ml) de 5-cloro-4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (1,39 g, 5 mmoles) y pirrolidina (0,575 ml, 7 mmoles) se agitó a 120°C durante 15 horas, después de lo cual la LC-MS indicó que la reacción se había completado. Los volátiles se eliminaron a vacío, y la mezcla de reacción bruta se trató con EtOH (10 ml) y HCl 6N (ac., 3 ml), y se agitó a 70°C durante 3 horas. Los volátiles se eliminaron a vacío. Después de la trituración con EtOH-EtOAc, el compuesto del título se obtuvo como un sólido de color naranja: 631 mg como sal de HCl; ;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,09 (s, 1H), 3,49 - 3,45 (m, 4H), 1,97 - 1,92 (m, 4H); LRMS (M+H)  $m/z$  183,24.

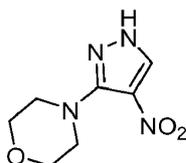
#### 15 Ejemplo 80



#### 20 1-(4-nitro-1H-pirazol-3-ilo)

Escala de 5 mmoles, con piperidina, 667,1 mg.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,40 (s, 1H), 3,25 - 3,21 (m, 4H), 1,70 - 1,60 (m, 6H); LRMS (M+H)  $m/z$  197,33.

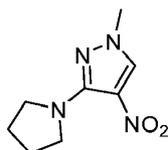
#### 25 Ejemplo 81



#### 30 4-(4-nitro-1H-pirazol-3-il)morfolina

Escala de 5 mmoles, con morfolina, 540 mg.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,58 (s, 1H), 3,78 - 3,75 (m, 4H), 3,27 - 3,23 (m, 4H); LRMS (M+H)  $m/z$  199,26.

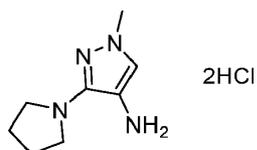
#### 35 Ejemplo 82



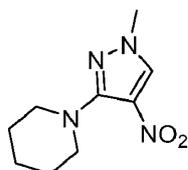
#### 40 1-metil-4-nitro-3-(pirrolidin-1-il)-1H-pirazol

397,2 mg, 40% de rendimiento en 3 etapas.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, Cloroformo- $d$ )  $\delta$  8,03 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,38 - 3,33 (m, 4H), 2,08 - 2,04 (m, 4H); LRMS (M+H)  $m/z$  197,34. La estructura se confirmó mediante el experimento 1D-NOE: se observó NOE entre los protones del grupo metilo y el protón del pirazol.

45

**Ejemplo 83****1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-amina**

5 0,34 g como sal de 2 HCl.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  7,98 (c,  $J = 0,6$  Hz, 1H), 3,76 (d,  $J = 0,5$  Hz, 3H), 3,48 - 3,43 (m, 4H), 1,96 - 1,91 (m, 4H); LRMS (M+H)  $m/z$  167,28.

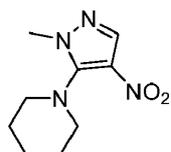
**Ejemplo 84**

10

**1-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)piperidina**

15 460,1 mg, 44% de rendimiento en 3 etapas.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  8,04 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H), 3,78 (d,  $J = 0,5$  Hz, 4H), 3,22 - 3,19 (m, 4H), 1,75 - 1,68 (m, 4H), 1,64 - 1,56 (m, 2H); LRMS (M+H)  $m/z$  211,36. La estructura se confirmó mediante el experimento 1D-NOE: se observó NOE entre los protones del grupo metilo y el protón del pirazol.

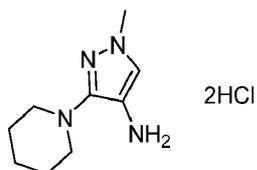
También se aisló y caracterizó el otro regioisómero:



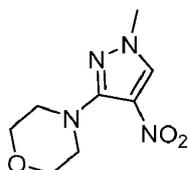
20

**1-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piperidina**

25  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  8,01 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,16 - 3,13 (m, 4H), 1,73 - 1,67 (m, 6H).

**Ejemplo 85****dihidrocloruro de 1-metil-3-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-4-amina**

30 317,1 mg, como sal de 2HCl, 91% de rendimiento  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9,75 (s a, 2H), 7,74 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,02 - 2,98 (m, 4H), 1,69 - 1,61 (m, 4H), 1,58 - 1,52 (m, 2H); LRMS (M+H)  $m/z$  181,38.

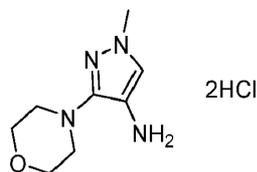
**Ejemplo 86**

40

**4-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)morfolina**

337 mg, 37% de rendimiento en 3 etapas. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, Cloroformo- $d$ )  $\delta$  8,07 (d,  $J$  = 0,5 Hz, 1H), 3,88 - 3,85 (m, 4H), 3,81 (d,  $J$  = 0,5 Hz, 3H), 3,32 - 3,29 (m, 4H); LRMS (M+H)  $m/z$  213,34. La estructura se confirmó mediante el experimento 1D-NOE: se observó NOE entre los protones del grupo metilo y el protón del pirazol.

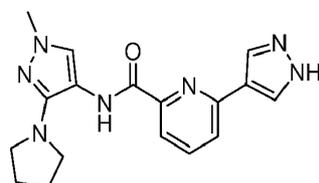
5 **Ejemplo 87**



**1-metil-3-morfolino-1H-pirazol-4-amina**

10 328,7 mg, como sal de 2HCl, 81% de rendimiento  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,00 (s a, 2H), 7,80 (d,  $J$  = 0,9 Hz, 1H), 5,31 (s a, 2H), 3,75 - 3,72 (m, 7H), 3,05 - 3,02 (m, 4H); LRMS (M+H)  $m/z$  183,30.

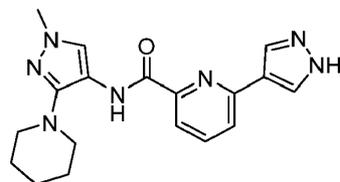
15 **Ejemplo 88**



**N-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida (I-72)**

20 Escala de 0,08 mmoles, 20,7 mg, 77% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, Cloroformo- $d$ )  $\delta$  10,47 (s a, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,14 (s, 2H), 8,09 (dd,  $J$  = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (dd,  $J$  = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,65 (dd,  $J$  = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,49 - 3,45 (m, 4H), 2,02 - 1,97 (m, 4H); LRMS (M+H)  $m/z$  338,60.

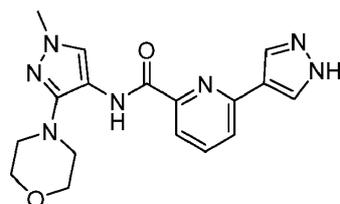
25 **Ejemplo 89**



**N-(1-metil-3-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida (I-73)**

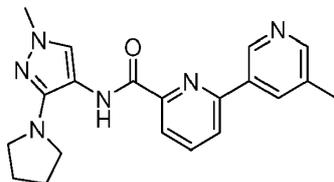
30 Escala de 0,08 mmoles, 13,1 mg, 47% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, Cloroformo- $d$ )  $\delta$  10,52 (s a, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,20 (s, 2H), 8,09 (dd,  $J$  = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,88 (dd,  $J$  = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,65 (dd,  $J$  = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,12 - 3,09 (m, 4H), 1,83 - 1,75 (m, 4H), 1,66 - 1,59 (m, parcialmente solapado con H $_2$ O, 2H); LRMS (M+H)  $m/z$  352,52.

35 **Ejemplo 90**



**N-(1-metil-3-morfolino-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida (I-74)**

40 Escala de 0,08 mmoles, 22 mg, 78% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, Cloroformo- $d$ )  $\delta$  10,61 (s a, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 8,09 (dd,  $J$  = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (d,  $J$  = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,67 (dd,  $J$  = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 3,94 - 3,91 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,18 - 3,15 (m, 4H); LRMS (M+H)  $m/z$  354,53.

**Ejemplo 91**

5

**5'-metil-N-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (I-75)**

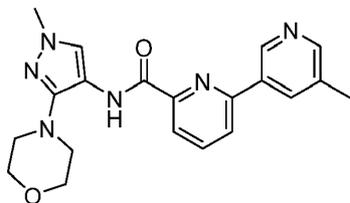
10 Escala de 0,08 mmoles, 19,6 mg, 68% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  9,90 (s, 1H), 9,04 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 8,55 (dd,  $J = 2,1, 0,7$  Hz, 1H), 8,25 (dd,  $J = 7,6, 1,1$  Hz, 1H), 8,15 - 8,13 (m, 1H), 8,03 - 7,98 (m, 2H), 7,92 (dd,  $J = 7,9, 1,1$  Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,49 - 3,45 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,02 - 1,98 (m, 4H); LRMS (M+H)  $m/z$  363,66.

**Ejemplo 92**

15

**5'-metil-N-(1-metil-3-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (I-76)**

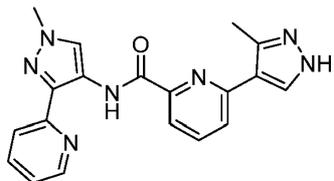
20 Escala de 0,08 mmoles, 14 mg, 46% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  9,87 (s, 1H), 9,07 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 8,57 - 8,56 (m, 1H), 8,27 - 8,24 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,04 - 7,98 (m, 1H), 7,94 (dd,  $J = 7,9, 1,2$  Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,11 - 3,08 (m, 5H), 2,48 (s, 3H), 1,83 - 1,75 (m, 4H), 1,66 - 1,59 (m, parcialmente solapado con H<sub>2</sub>O, 5H); LRMS (M+H)  $m/z$  377,71.

**Ejemplo 93**

25

**5'-metil-N-(1-metil-3-morfolino-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (I-77)**

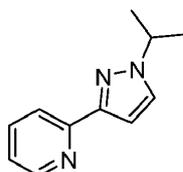
30 Escala de 0,08 mmoles, 19,4 mg, 64% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  9,86 (s, 1H), 9,06 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 8,58 (dd,  $J = 2,1, 0,7$  Hz, 1H), 8,25 (dd,  $J = 7,5, 1,2$  Hz, 1H), 8,21 - 8,19 (m, 1H), 8,04 - 7,99 (m, 2H), 7,94 (dd,  $J = 7,9, 1,2$  Hz, 1H), 3,92 - 3,89 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,17 - 3,14 (m, 4H), 2,51 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  379,69.

**Ejemplo 94**

35

**6-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida (I-78)**

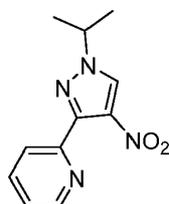
40 Escala de 0,1 mmol, con 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, 19,1 mg, 53% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12,98, 12,93 (s, s, dos atropisómeros, 1H), 12,25, 12,23 (s, s, dos atropisómeros, 1H), 8,62 - 8,56 (m, 2H), 8,41, 8,22 (s, s, dos atropisómeros, 1H), 8,10 - 8,05 (m, 2H), 8,00 - 7,93 (m, 2H), 7,87 - 7,83 (m, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,66, 2,60 (s, s, dos atropisómeros, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  360,68.

**Ejemplo 95**

5

**2-(1-isopropil-1H-pirazol-3-il)piridina**

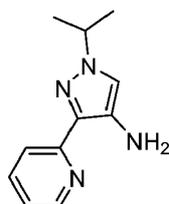
10 Escala de 40 mmoles, con 2-yodopropano, se usó un aceite marrón claro directamente en la siguiente reacción.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  8,62 (ddd,  $J = 4,9, 1,8, 1,0$  Hz, 1H), 7,94 (ddd,  $J = 8,0, 1,1, 1,1$  Hz, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,48 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,17 (ddd,  $J = 7,5, 4,9, 1,2$  Hz, 1H), 6,87 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 4,60 (hept,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 1,56 (d,  $J = 6,7$  Hz, 6H); LRMS (M+H)  $m/z$  188,22.

**Ejemplo 96**

15

**2-(1-isopropil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)piridina**

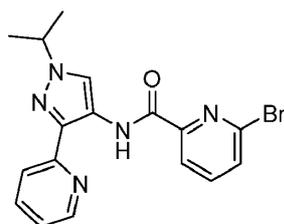
20 Escala de 40 mmoles, tras la cromatografía en gel de sílice, un sólido amarillo: 8,79 g, 95% de rendimiento en 2 etapas.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  8,75 (ddd,  $J = 4,9, 1,7, 1,0$  Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,84 - 7,72 (m, 2H), 7,36 (ddd,  $J = 7,4, 4,9, 1,4$  Hz, 1H), 4,62 (hept,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 1,61 (d,  $J = 6,7$  Hz, 6H); LRMS (M+H)  $m/z$  233,28.

**Ejemplo 97**

25

**1-isopropil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-amina, dihidrocloruro**

30 Obtenido como sal de di-HCl, un sólido amarillo claro: 9,99 g (96 % de rendimiento);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  8,52 (ddd,  $J = 5,0, 1,8, 1,0$  Hz, 1H), 7,97 (ddd,  $J = 8,1, 1,1, 1,1$  Hz, 1H), 7,66 (ddd,  $J = 8,1, 7,5, 1,8$  Hz, 1H), 7,09 - 7,05 (m, 2H), 4,43 (hept,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 4,07 (s a, 2H), 1,49 (d,  $J = 6,7$  Hz, 6H); LRMS (M+H)  $m/z$  203,28.

**Ejemplo 98**

35

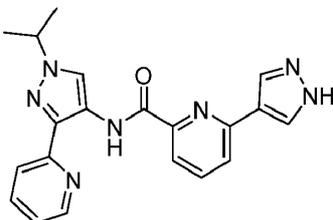
**6-bromo-N-(1-isopropil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida (I-79)**

40 Escala de 1,0 mmoles, con ácido 6-bromopicolínico, 244,7 mg, 63% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  13,11 (s, 1H), 8,84 (ddd,  $J = 4,9, 1,8, 1,0$  Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,20 (dd,  $J = 7,5, 1,0$  Hz, 1H), 8,07 (ddd,  $J = 8,1,$

1,1, 1,1 Hz, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 2H), 7,65 (dd,  $J = 7,9, 1,0$  Hz, 1H), 7,22 (ddd,  $J = 7,5, 4,9, 1,1$  Hz, 1H), 4,56 (hept,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 1,58 (d,  $J = 6,7$  Hz, 6H); LRMS (M+H)  $m/z$  386,58, 388,49.

### Ejemplo 99

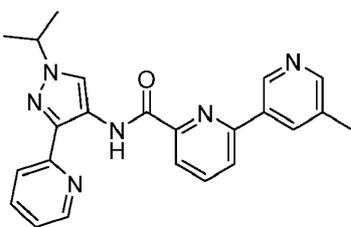
5



### N-(1-isopropil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida (I-80)

10 Escala de 0,1 mmoles, 32 mg, 86% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,31 (s, 1H), 12,38 (s, 1H), 8,76 (ddd,  $J = 5,0, 1,7, 0,9$  Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,36 - 8,35 (m, 1H), 8,13 (ddd,  $J = 8,1, 1,1, 1,1$  Hz, 1H), 8,08 (dd,  $J = 8,0, 7,3$  Hz, 1H), 8,02 - 7,96 (m, 3H), 7,47 (ddd,  $J = 7,4, 5,0, 1,3$  Hz, 1H), 4,69 (hept,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 1,55 (d,  $J = 6,7$  Hz, 6H); LRMS (M+H)  $m/z$  374,69.

### Ejemplo 100

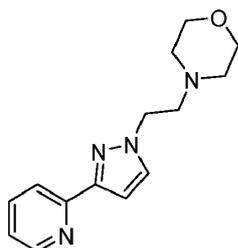


### N-(1-isopropil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-metil-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (I-81)

20 Escala de 0,1 mmoles, 31,4 mg, 79% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,63 (s, 1H), 9,55 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 8,81 (ddd,  $J = 5,0, 1,7, 0,9$  Hz, 1H), 8,67 - 8,66 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,48 (ddd,  $J = 2,1, 2,1, 0,7$  Hz, 1H), 8,38 (dd,  $J = 7,4, 1,6$  Hz, 1H), 8,28 - 8,19 (m, 2H), 8,12 (ddd,  $J = 8,1, 1,1, 1,1$  Hz, 1H), 8,01 - 7,95 (m, 1H), 7,47 (ddd,  $J = 7,4, 5,0, 1,2$  Hz, 1H), 4,69 (hept,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,56 (d,  $J = 6,7$  Hz, 6H); LRMS (M+H)  $m/z$  399,69.

25

### Ejemplo 101

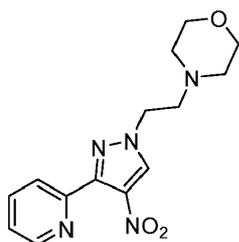


### 4-(2-(3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina

30 Escala de 15 mmoles, con hidrobromuro de 4-(2-bromoetil)morfolina, se usó un aceite naranja-marrón claro directamente en la siguiente reacción.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, Cloroformo- $d$ )  $\delta$  8,63 (ddd,  $J = 4,9, 1,8, 1,0$  Hz, 1H), 7,90 (ddd,  $J = 8,0, 1,1, 1,1$  Hz, 1H), 7,70 (ddd,  $J = 8,0, 7,5, 1,8$  Hz, 1H), 7,53 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,19 (ddd,  $J = 7,5, 4,9, 1,2$  Hz, 1H), 6,85 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 4,32 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 3,72 - 3,68 (m, 4H), 2,87 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 2,51 - 2,48 (m, 4H); LRMS (M+H)  $m/z$  259,53.

35

## Ejemplo 102

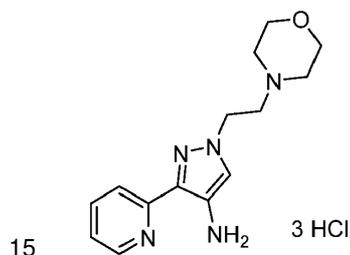


## 4-(2-(4-nitro-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina

- 5 Escala de 15 mmoles, 3,145 mg, 69% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  8,75 (ddd,  $J = 4,9, 1,7, 1,0$  Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,81 (ddd,  $J = 7,9, 7,2, 1,7$  Hz, 1H), 7,76 (ddd,  $J = 7,9, 1,6, 1,0$  Hz, 1H), 7,37 (ddd,  $J = 7,2, 4,9, 1,6$  Hz, 1H), 4,32 - 4,30 (m, 2H), 3,74 - 3,71 (m, 4H), 2,89 - 2,85 (m, 2H), 2,54 - 2,51 (m, 4H); LRMS (M+H)  $m/z$  304,56.

10 Se obtuvo una fracción mixta (1,17 g) con alrededor de 26% del otro regioisómero. La estructura del compuesto del título se confirmó mediante el experimento 1D-NOE: se observó NOE entre protones de  $\text{CH}_2$  que se conectan al nitrógeno del pirazol y el protón en el pirazol.

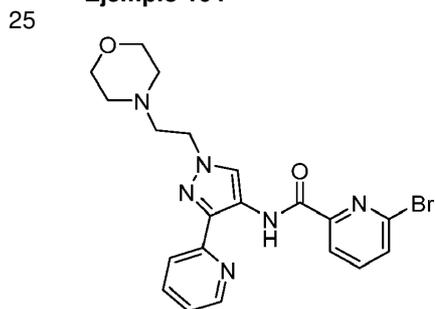
## Ejemplo 103



## trihidrocloruro de 1-(2-morfolinoetil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-amina

- 20 Escala de 10,35 mmoles, obtenida como sal de trihidrocloruro: 2,92 g (74 % de rendimiento);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11,55 (s, 1H), 10,26 (s a, 2H), 8,70 (ddd,  $J = 4,9, 1,3, 1,3$  Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,04 - 7,97 (m, 2H), 7,49 (ddd,  $J = 5,1, 5,1, 3,5$  Hz, 1H), 5,20 (s a, 3H), 4,80 (t,  $J = 6,7$  Hz, 2H), 3,98 - 3,88 (m, 4H), 3,70 (t,  $J = 6,7$  Hz, 2H), 3,49 - 3,40 (m, 2H), 3,25 - 3,17 (m, 2H); LRMS (M+H)  $m/z$  274,54.

## Ejemplo 104

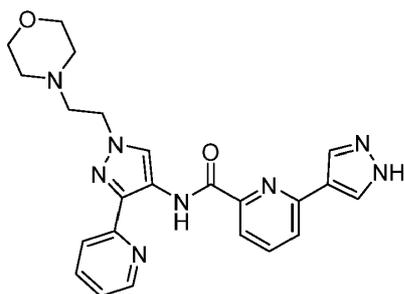


## 6-bromo-N-(1-(2-morfolinoetil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida (I-82)

- 30 Escala de 1,0 mmol, 323,6 g, 71% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  13,05 (s, 1H), 8,86 (brd,  $J = 4,7$  Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,21 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 8,03 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 2H), 7,66 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 1H, parcialmente solapado con  $\text{CHCl}_3$ ), 4,77 - 4,70 (m, 2H), 4,03 - 3,94 (m, 4H), 3,54 - 3,44 (m, 2H), 3,02 - 2,84 (m, 4H); LRMS (M+H)  $m/z$  457,61, 459,50.

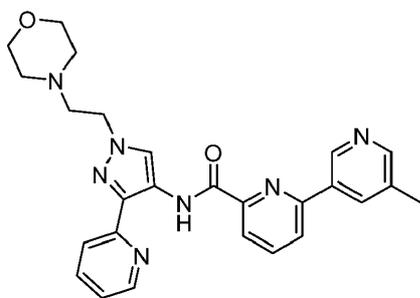
35

## Ejemplo 105

**N-(1-(2-morfolinoetil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida (I-83)**

5 Escala de 0,1 mmoles, 27,8 mg, 63% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 12,56 (s, 1H), 10,35 (v s a, 1H), 8,73 (ddd, *J* = 5,0, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,33 (s, 2H), 8,13 - 8,09 (m, 2H), 7,88 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,76 (ddd, *J* = 8,1, 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,23 (ddd, *J* = 7,5, 5,0, 1,1 Hz, 1H), 4,32 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,74 - 3,71 (m, 4H), 2,92 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,55 - 2,52 (m, 4H); LRMS (M+H) *m/z* 445,79.

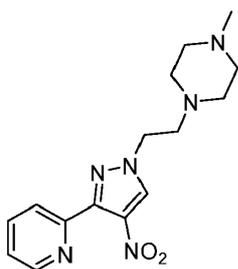
## 10 Ejemplo 106

**5'-metil-N-(1-(2-morfolinoetil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (I-84)**

15 Escala de 0,1 mmol, 27,9 g, 59% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 12,83 (s, 1H), 9,38 (a d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,74 (ddd, *J* = 5,0, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 8,61 (dd, *J* = 2,1, 0,7 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,29-8,26 (m, 2H), 8,10 (ddd, *J* = 8,1, 1,1, 1,1 Hz, 1H), 8,04 - 7,99 (m, 1H), 7,93 (dd, *J* = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,76 (ddd, *J* = 8,1, 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H, parcialmente solapado con CHCl<sub>3</sub>), 4,32 (s, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,74 - 3,71 (m, 4H), 2,92 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,55 - 2,52 (m, 4H), 2,51 (s a, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 470,85.

20

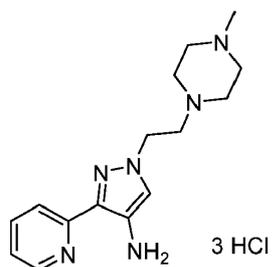
## Ejemplo 107



25

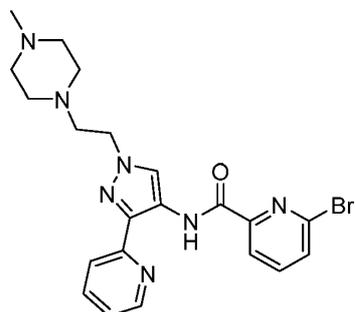
**1-metil-4-(2-(4-nitro-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)piperazina**

30 Escala de 10 mmoles, 1ª etapa: el bruto se usó directamente en la siguiente reacción; 2ª etapa: tras la cromatografía en gel de sílice, 1,69 g, 53% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,75 (ddd, *J* = 4,9, 1,7, 1,0 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,84 - 7,74 (m, 2H), 7,37 (ddd, *J* = 7,1, 4,9, 1,6 Hz, 1H), 4,33 - 4,29 (m, 2H), 2,89 - 2,85 (m, 2H), 2,60 - 2,39 (m, 8H), 2,31 (s, 3H); LRMS (M+H) *m/z* 317,63.

**Ejemplo 108**

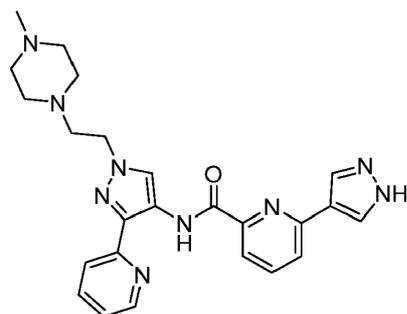
trihidrocloruro de 1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-amina Escala de 5,3 mmoles, obtenido como sal de trihidrocloruro: 1,67 g, 79% de rendimiento; LRMS (M+H)  $m/z$  287,55.

5

**Ejemplo 109****10 6-bromo-N-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida (I-85)**

15 Escala de 1,0 mmol, 342,1 g, 73% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, Cloroformo- $d$ )  $\delta$  13,10 (s, 1H), 8,85 (ddd,  $J$  = 4,9, 1,7, 1,0 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,19 (dd,  $J$  = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 8,03 (ddd,  $J$  = 8,1, 1,0, 1,0 Hz, 1H), 7,78 (ddd,  $J$  = 7,8, 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,77 (dd,  $J$  = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,67 (dd,  $J$  = 7,9, 0,9 Hz, 1H), 7,28 - 7,24 (m, parcialmente solapado con  $\text{CHCl}_3$ , 1H), 4,27 (t,  $J$  = 5,9 Hz, 2H), 3,39 - 3,29 (m, 2H), 3,01 (t,  $J$  = 5,9 Hz, 2H), 3,03 - 2,81 (m, 6H), 2,73 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  472,68.

15

**Ejemplo 110**

20

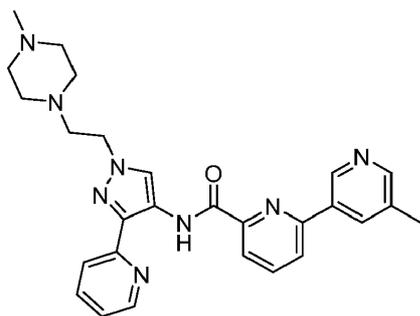
**N-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il) picolinamida (I-86)**

25 Escala de 0,1 mmoles, 15,2 mg, 33% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,35 (s a, 1H), 12,38 (s, 1H), 8,76 (a d,  $J$  = 4,9 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,46 (s a, 2H), 8,12 - 8,05 (m, 2H), 8,01 - 7,96 (m, 3H), 7,47 (ddd,  $J$  = 7,4, 5,0, 1,0 Hz, 1H), 4,38 (t,  $J$  = 6,5 Hz, 2H), 3,44 (v s a, 2H), 2,85 (t,  $J$  = 6,5 Hz, 2H), 2,57 - 2,52 (m, solapado con DMSO, 6H), 2,29 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  458,81.

25

30

## Ejemplo 111

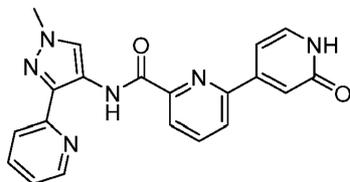


## 5'-metil-N-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida (I-87)

- 5 Escala de 0,1 mmol, 9,1 mg, 19% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,61 (s, 1H), 9,54 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 8,80 (a d,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 8,66 (d,  $J = 1,0$  Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,37 (dd,  $J = 7,1, 1,8$  Hz, 1H), 8,27 - 8,19 (m, 2H), 8,09 (a d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,98 (ddd,  $J = 7,8, 7,8, 1,7$  Hz, 1H), 7,47 (ddd,  $J = 7,4, 5,0, 1,0$  Hz, 1H), 4,39 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 3,38 (v s a, 2H), 2,84 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,57 - 2,51 (m, solapado con DMSO, 2H), 2,42 (s a, 4H), 2,22 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  483,88.

10

## Ejemplo 112

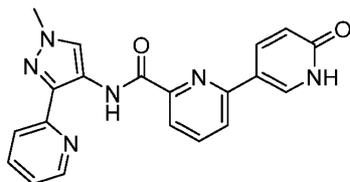


## 15 N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-2'-oxo-1',2'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida (I-91)

- $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,48 (s, 1H), 11,72 (s a, 1H), 9,00 (ddd,  $J = 5,0, 1,7, 0,9$  Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,35 (dd,  $J = 7,0, 2,0$  Hz, 1H), 8,27 - 8,24 (m, 2H), 8,08 (ddd,  $J = 8,1, 1,1, 1,1$  Hz, 1H), 7,97 (ddd,  $J = 7,7, 7,7, 1,7$  Hz, 1H), 7,73 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 7,14 (dd,  $J = 6,9, 1,8$  Hz, 1H), 6,34 (ddd,  $J = 9,2, 1,0, 1,0$  Hz, 1H), 6,18 (ddd,  $J = 6,5, 6,5, 1,2$  Hz, 1H), 4,01 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  373,60.

20

## Ejemplo 113



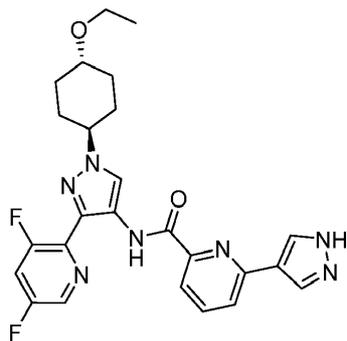
25

## N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (I-92)

- $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,39 (s, 1H), 12,30 (s, 1H), 8,73 - 8,70 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,52 (dd,  $J = 9,6, 2,7$  Hz, 1H), 8,41 (d,  $J = 2,9$  Hz, 1H), 8,16 (dd,  $J = 7,6, 1,8$  Hz, 1H), 8,12 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 8,07 - 8,04 (m, 2H), 7,98 (ddd,  $J = 7,7, 7,7, 1,7$  Hz, 1H), 7,48 (ddd,  $J = 7,4, 5,0, 1,4$  Hz, 1H), 6,70 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 4,01 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  373,62.

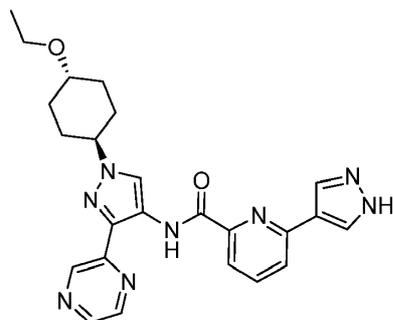
30

## Ejemplo 114

**N-(3-(3,5-difluoropiridin-2-il)-1-(*trans*-4-etoxiciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida (I-184)**

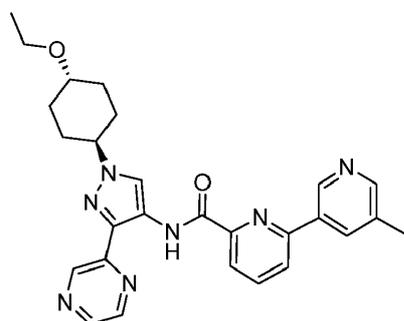
- 5  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  12,17 (s, 1H), 8,58 (s a, 1H), 8,47 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,26 (s a, 2H), 8,10 (dd,  $J = 7,7, 1,0$  Hz, 1H), 7,88 (dd,  $J = 7,8, 7,8$  Hz, 1H), 7,65 (dd,  $J = 7,9, 1,1$  Hz, 1H), 7,36 (ddd,  $J = 10,7, 8,3, 2,4$  Hz, 1H), 4,28 (tt,  $J = 11,8, 3,8$  Hz, 1H), 3,57 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,38 (tt,  $J = 10,7, 4,1$  Hz, 1H), 2,33 - 2,20 (m, 4H), 1,97 - 1,84 (m, 2H), 1,55 - 1,41 (m, 2H), 1,23 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  494,28.

## 10 Ejemplo 115

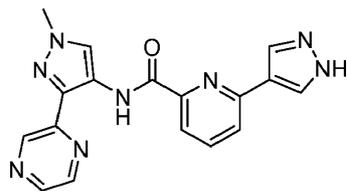
**N-(1-(*trans*-4-etoxiciclohexil)-3-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida (I-205)**

- 15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  12,19 (s, 1H), 10,57 (s a, 1H), 9,38 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 8,64 (dd,  $J = 2,7, 1,6$  Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,48 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,31 (s, 2H), 8,09 (dd,  $J = 7,7, 1,0$  Hz, 1H), 7,88 (dd,  $J = 7,8, 7,8$  Hz, 1H), 7,65 (dd,  $J = 7,9, 1,0$  Hz, 1H), 4,22 (tt,  $J = 11,8, 3,9$  Hz, 1H), 3,57 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,38 (tt,  $J = 10,6, 4,1$  Hz, 1H), 2,31 - 2,20 (m, 4H), 1,98 - 1,88 (m, 2H), 1,53 - 1,43 (m, 2H), 1,23 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  459,3.

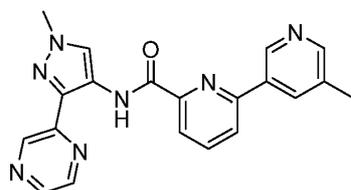
## 20 Ejemplo 116

25 **N-(1-(*trans*-4-etoxiciclohexil)-3-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-metil-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (I-206)**

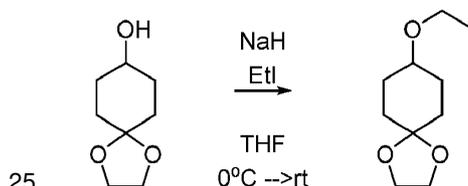
- 30  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  12,43 (s, 1H), 9,46 (dd,  $J = 2,2, 0,7$  Hz, 1H), 9,37 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 8,72 (dd,  $J = 2,7, 1,6$  Hz, 1H), 8,60 (dd,  $J = 2,1, 0,9$  Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,51 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 8,25 (dd,  $J = 7,6, 1,0$  Hz, 1H), 8,15 (ddd,  $J = 2,1, 2,1, 0,9$  Hz, 1H), 8,01 (dd,  $J = 7,8, 7,8$  Hz, 1H), 7,92 (dd,  $J = 7,9, 1,0$  Hz, 1H), 4,23 (tt,  $J = 11,8, 3,9$  Hz, 1H), 3,57 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,38 (tt,  $J = 10,6, 4,1$  Hz, 1H), 2,49 (a d,  $J = 0,7$  Hz, 3H), 2,32 - 2,21 (m, 4H), 1,98 - 1,88 (m, 2H), 1,53 - 1,43 (m, 2H), 1,23 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  484,3.

**Ejemplo 117****N-(1-metil-3-(pirazin-2-il)-1-H-pirazol-4-il)-6-(1-H-pirazol-4-il)picolinamida (I-207)**

5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  12,19 (s, 1H), 9,39 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 8,67 (dd,  $J = 2,7, 1,6$  Hz, 1H), 8,51 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,31 (s, 2H), 8,11 (dd,  $J = 7,7, 1,0$  Hz, 1H), 7,90 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,66 (dd,  $J = 7,8, 1,0$  Hz, 1H), 4,02 (s, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  347,3.

**Ejemplo 118****5'-metil-N-(1-metil-3-(pirazin-2-il)-1-H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (I-208)**

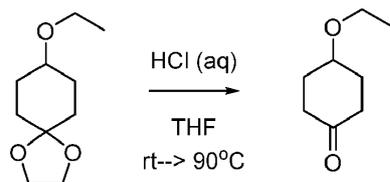
15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  12,43 (s, 1H), 9,46 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 9,37 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 8,74 (dd,  $J = 2,7, 1,6$  Hz, 1H), 8,61 (dd,  $J = 2,1, 0,9$  Hz, 1H), 8,53 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,26 (dd,  $J = 7,6, 1,0$  Hz, 1H), 8,16 (ddd,  $J = 2,1, 2,1, 0,9$  Hz, 1H), 8,01 (dd,  $J = 7,8, 7,8$  Hz, 1H), 7,93 (dd,  $J = 7,9, 1,0$  Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,50 (c,  $J = 0,7$  Hz, 3H); LRMS (M+H)  $m/z$  372,3.

**Ejemplo 119****Preparación de 8-etoxi-1,4-dioxaespiro[4.5]decano**

30 Hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 74,3 g, 1,858 mol) en un matraz de fondo redondo se lavó cuatro veces con hexanos. Se preparó una suspensión en THF (1 L) y se enfrió a 0 °C. Gradualmente, se añadió 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ol (150 g, 929 mmoles) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de dos horas, la reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió yodoetano a través de un embudo de goteo a lo largo de una hora. La reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente, después de lo cual se instaló un condensador de reflujo. La reacción se monitorizó mediante TLC (1: 1 acetato de etilo en hexanos). Una vez completada, la reacción se extinguió con hielo, el disolvente se redujo en volumen al vacío y luego se diluyó con acetato de etilo y agua. Después de extraer dos veces con acetato de etilo, las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio sólido, se filtraron y se concentraron al vacío. Después de secar a alto vacío, se obtuvieron 166,9 g de 8-etoxi-1,4-dioxaespiro[4,5]decano como un aceite amarillo.

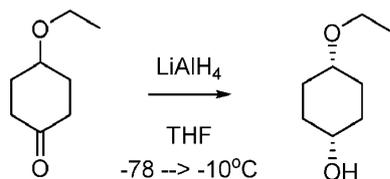
35  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  3,90 (t,  $J = 2,2$  Hz, 4H), 3,45 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,40 - 3,32 (m, 1H), 1,82 - 1,62 (m, 6H), 1,56 - 1,46 (m, 2H), 1,16 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

**Ejemplo 120**

**Preparación de 4-etoxiciclohexan-1-ona**

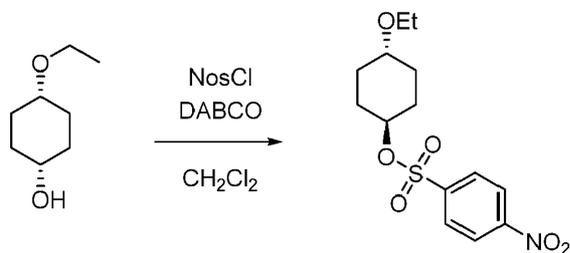
5 A una disolución de 8-etoxi-1,4-dioxaespiro[4,5]decano (166,9 g, 896,1 mmoles) en THF (700 ml) se añadió una disolución acuosa 3 M de HCl (597 ml). La solución se calentó a 90 °C con un condensador de reflujo adjunto durante dos horas. La reacción se monitorizó mediante TLC (1: 1 acetato de etilo en hexanos) tomando partes alícuotas inactivadas con NaOH acuoso, y extrayéndolas en acetato de etilo. Al finalizar, el volumen de disolvente se redujo al vacío y se ajustó a pH 8 con una solución de NaOH 4M. Esto se extrajo dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio sólido, se filtraron y se concentraron al vacío. Después de secar a alto vacío, se obtuvieron 124,2 g de 4-etoxiciclohexan-1-ona deseada en forma de un aceite amarillo.

10 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, Cloroformo-d) δ 3,74 - 3,61 (m, 1H), 3,53 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,63 - 2,46 (m, 2H), 2,30 - 2,15 (m, 2H), 2,12 - 1,82 (m, 4H), 1,21 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

**15 Ejemplo 121****Preparación de (1s,4s)-4-etoxiciclohexan-1-ol**

20 Una disolución de 4-etoxiciclohexan-1-ona (121,6 g, 855 mmoles) en 750 ml de THF se enfrió hasta -78°C. Se añadió LiAlH<sub>4</sub> sólido (95%, 51,2 g, 1,28 mol) en porciones, durante una hora, y después se calentó gradualmente hasta -10°C. Después de una hora, se tomó una alícuota, y se inactivó para el análisis por TLC en 1: 1 acetato de etilo en hexanos, que mostró que la reacción se había completado. La reacción se enfrió nuevamente a -78 °C y se extinguió con la adición gota a gota de una solución de NaOH 4 M (641 ml). La mezcla se diluyó y se lavó tres veces con acetato de etilo, separando por decantación el disolvente. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con NaOH 1 M y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio sólido, se filtraron y se concentraron al vacío. Después de secar a alto vacío, se obtuvieron 117,9 g de 4-etoxiciclohexan-1-ol (en una relación ~2:1 de isómeros 1s,4s y 2s,4s) como un aceite amarillo.

25 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, Cloroformo-d) δ 3,76 - 3,61 (m, 1H), 3,52 - 3,38 (m, 2H), 3,34 (dp, *J* = 6,3, 3,2 Hz, 1H), 3,27 - 3,18 (m, ~0,5H), 2,01 - 1,92 (m, 1H), 1,84 - 1,47 (m, 6H), 1,33 - 1,25 (m, 1H), 1,17 (td, *J* = 7,0, 2,5 Hz, 3H).

**Ejemplo 122****35 Preparación de (1r,4r)-4-nitrobenzenosulfonato de 4-etoxiciclohexilo**

40 A una disolución de 4-etoxiciclohexan-1-ol (en una relación ~2:1 de isómeros 1s,4s y 2s,4s; 112,9 g, 782,9 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (800 ml), enfriada hasta 0°C, se añadió 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (105,4 g, 939,5 mmoles). Se añadió en porciones cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo a 0°C durante 1 hora y luego la reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la reacción pareció completa por análisis TLC en acetato de etilo en hexanos 1:1, se extinguió con la adición de solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Después de dilución adicional con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua, la fase orgánica se aisló y se lavó adicionalmente con solución de NaHCO<sub>3</sub>, agua y salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio sólido, la solución se filtró, se concentró al vacío y se secó a alto vacío. El sólido resultante se trituró en acetato de etilo y hexanos para producir 160,8 g de 4-nitrobenzenosulfonato de 4-etoxiciclohexilo (como una mezcla de 1r,4r y 1s,4s) como un sólido blanquecino.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,51 - 8,31 (m, 2H), 8,17 - 8,03 (m, 2H), 4,73 (dtt, *J* = 11,7, 8,1, 4,0 Hz, 1H), 3,44 (qd, *J* = 7,0, 1,5 Hz, 2H), 3,34 (tt, *J* = 6,7, 3,1 Hz, 1H), 1,99 - 1,87 (m, 2H), 1,81 - 1,53 (m, 6H), 1,16 (td, *J* = 7,0, 2,8 Hz, 3H).

5

### Ejemplo 123

#### Ensayo de IL23p19 inducido por LPS en células THP-1 (con IFN $\gamma$ cebado)

#### 10 Materiales y Equipo

Células THP-1 (ATCC, n.º de cat. TIB-202), dimetilsulfóxido (DMSO) (Sigma-Aldrich, n.º de cat. D2650), RPMI 1640 (Cellgro, n.º de cat. 10-040-CM), suero bovino fetal (Sigma, n.º de cat. F4135), seroalbúmina bovina (BSA) (Sigma-Aldrich, n.º de cat. A7906), LPS (serotipo K-235, Sigma, número de producto L 2143), IFN $\gamma$  (Peprotech, n.º de cat. 300-02)

15

Anticuerpo de captura: IL-23p19 humano ELISA (e-Bioscience, Cat. n.º 14-7238-85), Anticuerpo de detección: IL-12 (p40/p70) anti-humano de Ratón Primario Biotinilado (e-Bioscience, n.º de Cat. 13-7129-85), estreptavidina secundaria conjugada con HRP (R&D Systems, n.º de cat. DY998), amortiguador de lavado PBST 1x (tableta PBS-Tween) (VWR International, n.º de cat. 80058-558), amortiguador de bloqueo ELISA (PBS con 1% de BSA), amortiguador de dilución de ELISA (PBS con 1% de BSA), placas MaxiSorp Black Immuno de fondo plano de 384 pocillos (Thermo Scientific, n.º de cat. 12-565-346), placas de cultivo tisular blancas de fondo plano de 384 pocillos (Thermo Scientific, n.º de cat. 12-565-343), sustrato quimioluminiscente Super Signal ELISA Pico (Thermo Scientific, n.º de cat. 37070), reactivo Cell Titer Glo (Promega, n.º de cat. G7573), control positivo, inhibidor de IKK2VI (Calbiochem, n.º de cat. 401483), lavador de placas AquaMax 4000 (Molecular Devices), luminómetro, contador Wallac Victor2 1420 Multilabel.

20

#### Método

##### *Estimulación de Células THP-1:*

30

El día 1, se sembraron 50K/pocillo de células THP-1 y se cebaron con IFN $\gamma$  (50 ng/ml) en placas de 384 pocillos durante aproximadamente 18 horas en medio RPMI con FBS al 10%. El día 2, el compuesto se diluyó en serie en DMSO de 5 mM en diluciones de 3 veces, y después se diluyó 1: 125 en medio RPMI con 10% de FBS. Se añadieron 50  $\mu$ l/pocillo de compuesto 2x a 50  $\mu$ l/pocillo de células THP-1 (cebadas con IFN $\gamma$ ) por duplicado en placas de cultivo tisular de 384 pocillos. Las células se preincubaron con el compuesto durante 1 hora a 37°C, CO<sub>2</sub> al 5% antes de la adición de 10  $\mu$ l/pocillo de 1 x LPS para dar una concentración final de 1  $\mu$ g/ml de LPS. El día 3, después de la estimulación durante 18 horas a 37 °C, 5% de CO<sub>2</sub>, se centrifugó la placa de ensayo y se recogieron 70  $\mu$ l/pocillo de sobrenadante. Se midió la proteína IL-23p19 en 70  $\mu$ l/pocillo de sobrenadante mediante ELISA tipo sándwich, y se añadieron 25  $\mu$ l/pocillo de reactivo Cell Titer Glo a las células restantes para medir la toxicidad del compuesto.

35

##### *ELISA tipo Sándwich para IL-23p19 humana:*

Placas Maxisorp immuno ELISA se recubrieron previamente con 25  $\mu$ l/pocillo de anticuerpo de captura anti-IL-23p19 (2,5  $\mu$ g/ml) en PBS durante la noche a temperatura ambiente. Después de lavar con PBST 1x, las placas se bloquearon usando 100  $\mu$ l/pocillo de BSA al 1% en PBS durante 2 horas a temperatura ambiente. Las placas se lavaron tres veces con PBST 1x, y se añadieron 70  $\mu$ l/pocillo de sobrenadante. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas con agitación, y se lavaron tres veces con PBST 1x. Se añadieron 25  $\mu$ l/pocillo de anticuerpo de detección anti-IL-12 (p40/p70) marcado con biotina (100 ng/ml) en PBS con BSA al 1% y las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas con agitación. Después de lavar tres veces con PBST 1x, se añadieron 25  $\mu$ l/pocillo de estreptavidina-HRP (1:200) en PBS con BSA al 1%, y las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 20 minutos con agitación. Las placas se lavaron tres veces con PBST 1x, y se añadieron 25  $\mu$ l/pocillo de sustrato quimioluminiscente Super Signal ELISA Pico. Las placas se leyeron con un luminómetro y los valores de quimioluminiscencia se introdujeron en Athena (Rigel) para el ajuste de la curva, el cálculo de CE<sub>50</sub> y el almacenamiento en la base de datos. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

40

### Ejemplo 124

#### Detección de compuestos mediante células DC

#### 60 Materiales

Células PBMC humanas (Todas las células, Cat nº PB002)

Medio de crecimiento RPMI que contienen FBS al 10%

65

IFN $\gamma$  (Peprotech, Cat nº 300-02)

GMCSF (Peprotech, Cat nº 300-03) e IL4 (Peprotech Cat nº 200-04)

Placas blancas de fondo transparente de 96 pocillos (Fisher, Cat. nº 07-200-587, Corning nº 3903)

LPS (hacer 2,5 mg/ml de material en PBS) de Sigma Aldrich (Cat nº L2018-5MG)

Reactivo Cell Titer Glo (Promega, Cat nº G7573)

Controles positivos, inhibidor de IKK2VI (Calbiochem, Cat nº 401483)

## Protocolo

### I. Diferenciación de PBMCs a células DC:

Células PBMC humanas (400 millones) obtenidas del proveedor se transfirieron a un matraz T-175 que contenía 15 ml de medio RPMI (FBS al 10%) y se incubaron durante 2 horas a 37 °C. Después de 2 horas, se aspiró cuidadosamente el medio que incluía células flotantes y se añadieron 12 ml de medio RPMI fresco (FBS al 10%) que contenía GMCSF (100 ng/ml) e IL4 (20 ng/ml), y el matraz se mantuvo en una incubadora a 37 °C durante 7 días.

Después de 3 días, se añadieron al matraz GMCSF (100 ng/ml) e IL4 (20 ng/ml) frescos y se continuó con la incubación. Después de 7 días, las células completamente diferenciadas se recogieron por centrifugación (1200 rpm / 5 min) y aspirando el medio. Las células se suspendieron en medio RPMI fresco (FBS al 10%) que contenía 50 ng/ml de IFN $\gamma$  (1000 U/ml) y luego se sembraron en placas (50 K/pocillo en 100  $\mu$ l) en una placa blanca de fondo transparente de 96 pocillos y se dejaron en una incubadora a 37 °C durante 24 horas.

### II. Adición de compuestos:

Después de 24 horas de incubación, se añadieron 100  $\mu$ l de medio RPMI que contenía compuesto de ensayo concentrado 2X por pocillo al medio de cultivo celular anterior (la concentración final se convierte en 1X), y las placas se preincubaron durante 1 hora a 37°C antes de estimular con LPS.

Después de 1 hora de preincubación del compuesto, se añadieron 10  $\mu$ l por pocillo de disolución de LPS concentrada 20X en medio RPMI, para dar una concentración final de 1  $\mu$ g/ml. La mezcla se agitó y las placas se incubaron a 37 °C durante 18 horas adicionales

Se recogieron cuidadosamente 155  $\mu$ l del sobrenadante de cada uno de los pocillos (sin que la punta tocara el fondo del pocillo) y a los restantes 50  $\mu$ l / pocillo de la placa de cultivo celular se añadieron 50  $\mu$ l de reactivo Cell Titer Glo. La mezcla se incubó durante 1-2 minutos en un agitador y se leyó la intensidad de luminiscencia de la placa para determinar la citotoxicidad del compuesto. El sobrenadante del cultivo celular recogido anteriormente se usó para llevar a cabo ELISA de IL23 (65  $\mu$ l - Sobrenadante) y ELISA de IL 10 (90  $\mu$ l - Sobrenadante) como se describe a continuación.

### Ejemplo 125

#### IL-23 humana (p19/p40) Protocolo ELISA (e-Biosciences)

##### Materiales:

Placas blancas opacas de alta unión de 96 pocillos (de Pierce, Cat nº 15042);

PBS 1X; amortiguador de lavado TBST 1X;

Solución de Bloqueo: Caseína al 0,5% en PBS (de BDH, Cat nº 440203H);

Solución de Dilución: BSA al 1% en PBS (BSA al 10% de Fisher, Cat nº 37525);

Anticuerpo de captura: IL-23 anti-humano de rata (p19) (e-Biosciences, Cat. nº 14-7238-85);

Anticuerpo de Detección: IL-12 (p40/p70) anti-humano de Ratón Primario Biotinilado (e-bioscience, Cat nº 13-7129-85);

Estreptavidina conjugada con HRP secundaria (R&D Systems, Cat nº DY998);

IL-23 rHumana (e-biosciences, Cat nº 34-8239) (concentración inicial sugerida = 5 ng/ml en medio de cultivo celular RPMI);

## ES 2 946 001 T3

Sobrenadante de Cultivo Celular (65 µl de células THP-1 cebadas con IFN $\gamma$  (50 ng/ml - 1000 U/ml) y estimuladas con SAC al 0,01%);

5            Sustrato Quimioluminiscente SuperSignal ELISA Pico [Pierce, Cat nº 37069].

### **Placas de Revestimiento:**

10           A 10,5 ml de PBS se añadieron 50 µl de anticuerpo de captura anti-IL23 (p19) (2,5 µg/ml). La mezcla se combinó bien y se añadieron 100 µl de la solución de revestimiento a cada uno de los pocillos de las placas blancas de 96 pocillos de Pierce. Los pocillos se cubrieron y se incubaron durante la noche a 4 °C.

### **Bloqueo de las placas:**

15           Las placas recubiertas con anticuerpo anti-IL23 (p19) se lavaron 2 veces usando TBST (útese el lavador de placas), y se bloquearon usando 200 µl de caseína al 0,5% durante 1,5-2 horas a temperatura ambiente con agitación.

### **Adición de Sobrenadante y Detección:**

20           Las placas se lavaron 2 veces usando TBST, y el sobrenadante se transfirió (65 µl/pocillo) a la placa de 96 pocillos prebloqueada/revestida con anticuerpo anti-IL23(p19) anterior, y se incubó a temperatura ambiente durante 1,5 horas con agitación.

25           Las placas se lavaron 4 veces usando TBST (lavador de placas), y se añadieron 100 µl/pocillo de disolución de anticuerpo de detección preparada a partir de 2 µl de anticuerpo anti-IL-12 (p40/p70) marcado con biotina en 11 ml de disolución de BSA al 1%/PBS (dilución 1-5000). Las placas se incubaron durante 1 hora con agitación a temperatura ambiente.

30           De nuevo, las placas se lavaron 4 veces con TBST, y se añadieron 100 µl de disolución de estreptavidina marcada con HRP (R&D Systems) (10 µl/10 ml de disolución de BSA al 1%), y las placas se incubaron a temperatura ambiente durante otros 45 minutos con agitación.

35           Después de 45 minutos, las placas se lavaron con TBST 4 veces, y se añadieron 100 µl/pocillo de sustrato quimioluminiscente Super Signal ELISA Pico de Pierce (3,5 ml A + 3,5 ml B + 3,5 ml de agua MQ). Las placas se agitaron durante 1-2 minutos y luego se leyeron en un lector de placas.

Los resultados de CE<sub>50</sub> de los ensayos descritos en los Ejemplos 123 y 125 se muestran en la Tabla 1. Los compuestos I-72 a I-77 son compuestos de referencia únicamente, y no forman parte de la invención.

40

| Tabla 1   |                                                              |                                                            |           |                                                             |                                                            |
|-----------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Compuesto | IL23-p19 ELISA, Dendrítico, LPS, 10pt, CE <sub>50</sub> (µM) | IL23-p19 ELISA, THP1-IFNy, LPS, 10pt CE <sub>50</sub> (µM) | Compuesto | IL23-p19 ELISA, Dendrítico, LPS, 10pt CE <sub>50</sub> (µM) | IL23-p19 ELISA, THP1-IFNy, LPS, 10pt CE <sub>50</sub> (µM) |
| I-2       | 2,722                                                        | 1,255                                                      | I-100     | 9,853                                                       | 64,14                                                      |
| I-3       | 7777                                                         | 21,54                                                      | I-101     | 1,83                                                        | 14,52                                                      |
| I-4       | ND*                                                          | 1901                                                       | I-102     | 2,041                                                       | 26,66                                                      |
| I-5       | 7777                                                         | 40,09                                                      | I-103     | ND*                                                         | ND*                                                        |
| I-6       | 0,1617                                                       | 0,5358                                                     | I-104     | ND*                                                         | 74,12                                                      |
| I-7       | 0,3541                                                       | 0,5329                                                     | I-105     | ND*                                                         | ND*                                                        |
| I-8       | 2,423                                                        | 1,695                                                      | I-106     | ND*                                                         | 4,944                                                      |
| I-9       | 0,1785                                                       | 0,2809                                                     | I-107     | 4999                                                        | 3,583                                                      |
| I-10      | ND*                                                          | 654,6                                                      | I-108     | 4,925                                                       | 5,965                                                      |
| I-11      | 4,116                                                        | 5,896                                                      | I-109     | No testado                                                  | 10,81                                                      |
| I-12      | 0,1064                                                       | 0,2497                                                     | I-110     | ND*                                                         | ND*                                                        |
| I-13      | 0,5306                                                       | 1,339                                                      | I-111     | ND*                                                         | ND*                                                        |
| I-14      | ND*                                                          | 1,522                                                      | I-112     | 1,282                                                       | 0,3251                                                     |
| I-15      | ND*                                                          | 63,56                                                      | I-113     | 10,86                                                       | 8,042                                                      |
| I-16      | 1,202                                                        | 6,351                                                      | I-114     | 2,328                                                       | 1,764                                                      |
| I-17      | ND*                                                          | 58,28                                                      | I-115     | 7,647                                                       | 2,18                                                       |
| I-18      | 7777                                                         | ND*                                                        | I-116     | 0,1416                                                      | 0,2125                                                     |
| I-19      | 5,633                                                        | 2,541                                                      | I-117     | 0,1002                                                      | 0,156                                                      |
| I-20      | ND*                                                          | 128,1                                                      | I-118     | ND*                                                         | 130,5                                                      |
| I-21      | ND*                                                          | 398,2                                                      | I-119     | 1,003                                                       | 1,024                                                      |
| I-22      | 8,56                                                         | 8888                                                       | I-120     | 2,994                                                       | 46,87                                                      |
| I-23      | 1,79                                                         | 2,289                                                      | I-121     | 1,806                                                       | 1,071                                                      |
| I-24      | ND*                                                          | 101,2                                                      | I-122     | 3,776                                                       | 0,873                                                      |
| I-25      | 0,0347                                                       | 0,1689                                                     | I-123     | 0,7381                                                      | 0,9212                                                     |
| I-26      | 0,2041                                                       | 2,869                                                      | I-124     | 1,54                                                        | 6,637                                                      |
| I-27      | 0,3424                                                       | 7,021                                                      | I-125     | ND*                                                         | 3,916                                                      |
| I-28      | 0,5456                                                       | 1,454                                                      | I-126     | 77777                                                       | 3,354                                                      |
| I-29      | 0,9103                                                       | 16,37                                                      | I-127     | ND*                                                         | 18,21                                                      |
| I-30      | 3,208                                                        | 0,7725                                                     | I-128     | ND*                                                         | 24,19                                                      |
| I-31      | 0,4131                                                       | No testado                                                 | I-129     | ND*                                                         | 72,88                                                      |
| I-32      | 7,186                                                        | 2,516                                                      | I-130     | 1,649                                                       | 8888                                                       |
| I-33      | 1,024                                                        | 3,156                                                      | I-131     | 12,76                                                       | 6,616                                                      |
| I-34      | 16,14                                                        | 71,87                                                      | I-132     | 7,765                                                       | 54,92                                                      |
| I-35      | 0,8784                                                       | 1,11                                                       | I-133     | 6,54                                                        | 11,05                                                      |
| I-36      | 0,7845                                                       | 4,253                                                      | I-134     | 2,205                                                       | 1,263                                                      |
| I-37      | 1253                                                         | 0,5869                                                     | I-135     | ND*                                                         | 41,69                                                      |
| I-38      | 33,74                                                        | 6,203                                                      | I-136     | 0,1983                                                      | 0,4692                                                     |

## ES 2 946 001 T3

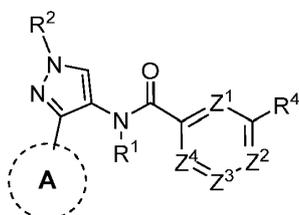
|      |        |        |       |        |        |
|------|--------|--------|-------|--------|--------|
| I-39 | ND*    | 1,392  | I-137 | 5,057  | 4,009  |
| I-40 | 2,993  | ND*    | I-138 | 1,183  | 29,45  |
| I-41 | 7777   | 116,5  | I-139 | ND*    | ND*    |
| I-42 | ND*    | 25,47  | I-140 | ND*    | 10,94  |
| I-43 | 1,459  | 1,317  | I-141 | 2,835  | 8,431  |
| I-44 | 1,765  | 0,3487 | I-142 | 2,545  | 0,7613 |
| I-45 | ND*    | 3,461  | I-143 | ND*    | 8888   |
| I-46 | 7777   | 3,499  | I-144 | ND*    | 11,54  |
| I-47 | 7777   | 3,599  | I-145 | ND*    | 56,85  |
| I-48 | 9,163  | ND*    | I-146 | 5,899  | 4,235  |
| I-49 | ND*    | 72,09  | I-147 | 10,73  | 41,12  |
| I-50 | ND*    | 5,437  | I-148 | 6,28   | 4,505  |
| I-51 | ND*    | 59,11  | I-149 | 1,423  | 1,203  |
| I-52 | 1,113  | 4,483  | I-150 | 0,0662 | 3,391  |
| I-53 | ND*    | ND*    | I-151 | 4,124  | 7,877  |
| I-54 | ND*    | ND*    | I-152 | 14,19  | 12,43  |
| I-55 | ND*    | ND*    | I-153 | 0,628  | 0,4632 |
| I-56 | ND*    | ND*    | I-154 | 6,509  | 4,919  |
| I-57 | 3333   | 5,273  | I-155 | 2,407  | 6,165  |
| I-58 | ND*    | 15,16  | I-156 | 2,733  | 21,45  |
| I-59 | 2,469  | 23,94  | I-157 | 10,9   | ND*    |
| I-60 | ND*    | 14,75  | I-158 | ND*    | ND*    |
| I-61 | ND*    | 22,28  | I-159 | ND*    | 14,69  |
| I-62 | ND*    | 28,03  | I-160 | ND*    | 150,4  |
| I-63 | 5000   | 26,58  | I-161 | 4,201  | 7,518  |
| I-64 | ND*    | 13,26  | I-162 | 0,1673 | 0,4989 |
| I-65 | 7,876  | 77,2   | I-163 | 1,063  | 0,3708 |
| I-67 | 2,675  | 0,4833 | I-164 | 2,887  | 1,374  |
| I-68 | 2,414  | 0,29   | I-165 | 4999   | 1,532  |
| I-69 | 1,505  | 1,203  | I-166 | 0,071  | 1,094  |
| I-70 | ND*    | 2,208  | I-167 | 6,504  | ND*    |
| I-71 | 0,4149 | 0,2995 | I-168 | ND*    | 0,5414 |
| I-72 | 3,17   | 7,582  | I-169 | 2,419  | 0,557  |
| I-73 | 2,157  | 1,772  | I-170 | ND*    | 568,7  |
| I-74 | 3,815  | 18,8   | I-171 | 2,378  | 8888   |
| I-75 | ND*    | 15,88  | I-172 | 0,0468 | 8888   |
| I-76 | 4,315  | 1,934  | I-173 | ND*    | ND*    |
| I-77 | 2,163  | 33,2   | I-174 | 7,069  | 19,52  |
| I-78 | 0,8317 | 0,6428 | I-175 | 6,841  | 9,012  |
| I-80 | 8,786  | 2,392  | I-176 | ND*    | 27,95  |
| I-81 | 6,47   | 2,781  | I-177 | 12,25  | 21,68  |

|                                                                                                                                                                         |        |        |       |        |        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|-------|--------|--------|
| I-83                                                                                                                                                                    | 82,72  | 2,006  | I-178 | 19,31  | 2,07   |
| I-84                                                                                                                                                                    | ND*    | 0,4437 | I-179 | ND*    | 8888   |
| I-86                                                                                                                                                                    | 0,4069 | 0,0985 | I-180 | 1,189  | 0,3402 |
| I-87                                                                                                                                                                    | 1,998  | 0,0754 | I-181 | 4,175  | 1,487  |
| I-99                                                                                                                                                                    | ND*    | ND*    | I-182 | ND*    | 8888   |
|                                                                                                                                                                         |        |        | I-183 | 0,2159 | 0,0961 |
|                                                                                                                                                                         |        |        | I-184 | 8,248  | 0,3282 |
| * ND indica que es posible que no se haya producido una curva de inhibición precisa debido a la insolubilidad del compuesto, artefactos en el ensayo y/u otros factores |        |        |       |        |        |

**V. Realizaciones ejemplares de compuestos de la invención, y sus usos**

Los siguientes párrafos numerados ilustran realizaciones ejemplares de los compuestos de la invención, y los fines para los que se pueden usar tales compuestos.

Párrafo 1. Un compuesto, que tiene una fórmula 1



1,

o una sal del mismo, en la que:

el anillo A es heteroarilo;

R<sup>1</sup> es H, o alquilo de C<sub>1-6</sub>;

R<sup>2</sup> es H, alifático, heteroalifático, o heterociclilo;

cada Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, y Z<sup>4</sup>, es independientemente N o CR<sup>3</sup>, en la que al menos uno de Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, y Z<sup>4</sup> es N;

cada R<sup>3</sup> es independientemente H, alifático, o heteroalifático; y

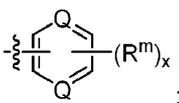
R<sup>4</sup> es halógeno, heteroarilo, heterocicloalifático, arilo, -NH-heteroarilo, u -O-heteroarilo.

Párrafo 2. [Omitido]

Párrafo 3. El compuesto del párrafo 1, en el que el anillo A es piridinilo o pirazinilo.

Párrafo 4. El compuesto de uno cualquiera de los párrafos 1-3, en el que el anillo A es piridin-2-ilo.

Párrafo 5. El compuesto de uno cualquiera de los párrafos 1-4, en el que el anillo A es



cada Q es independientemente CH o N, en el que al menos un Q es N;

R<sup>m</sup> es R<sup>b</sup>;

x es 0, 1, o 2;

R<sup>a</sup> es independientemente, para cada aparición, H, D, alquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>, aromático de C<sub>5-10</sub>, o heterocicloalifático de C<sub>3-6</sub>;

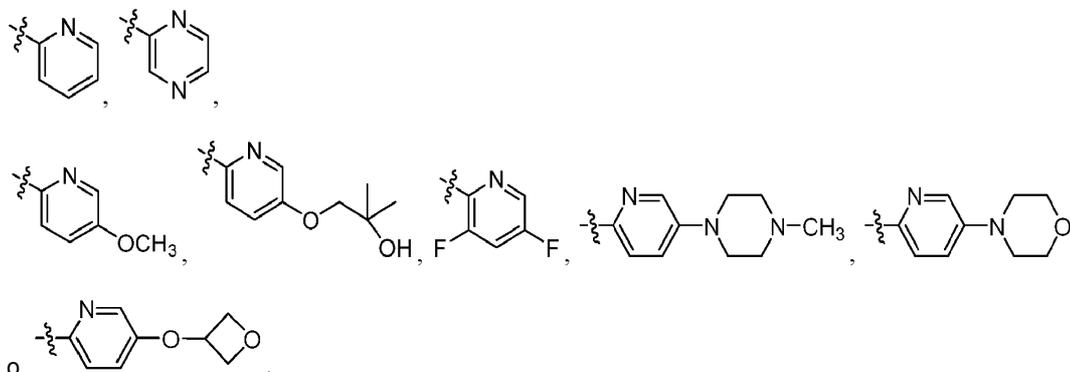
5 R<sup>b</sup> es independientemente, para cada aparición, -OH, -CF<sub>3</sub>, -CN, -OR<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, -N(H)SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -C(O)OH, -N(H)C(O)R<sup>c</sup>, -C(O)OR<sup>c</sup>, -C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, =O, o halógeno;

10 R<sup>c</sup> es independientemente, para cada aparición, alquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>, heteroalícilo de C<sub>3-6</sub>, aralquilo, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido con 1, 2 o 3 R<sup>e</sup>, aromático de C<sub>5-10</sub>, aromático de C<sub>5-10</sub> sustituido con 1, 2 o 3 R<sup>e</sup>;

15 R<sup>d</sup> es independientemente, para cada aparición, H, alquilo de C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R<sup>e</sup>, cicloalquilo de C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R<sup>e</sup>, heteroalícilo de C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R<sup>e</sup>, aromático de C<sub>5-10</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R<sup>a</sup> o R<sup>b</sup>, o dos grupos R<sup>d</sup>, junto con el nitrógeno unido a ella, forman un resto heteroalícilo de C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub> y opcionalmente interrumpido con uno o dos -O- o -N(R<sup>g</sup>), en el que R<sup>g</sup> es R<sup>70</sup>; y

R<sup>e</sup> es independientemente, para cada aparición, halógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>, u -OR<sup>a</sup>.

20 Párrafo 6. El compuesto de uno cualquiera de los párrafos 1-5, en el que el anillo A es

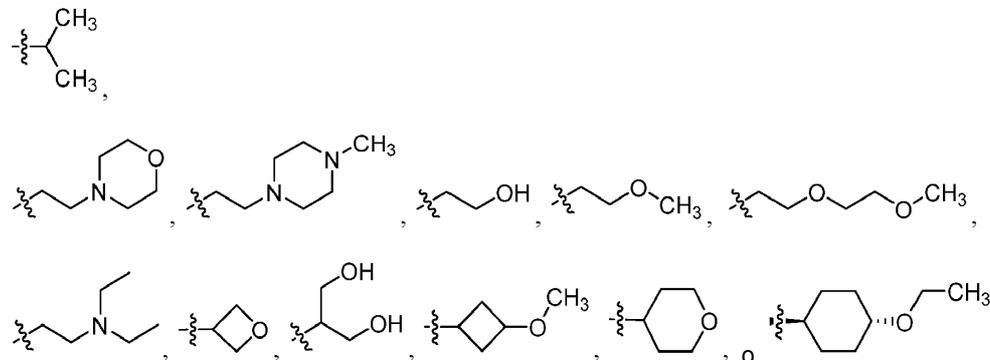


Párrafo 7. [Omitido].

30 Párrafo 8. El compuesto de uno cualquiera de los párrafos 1-6, en el que R<sup>2</sup> es H, heteroalifático de 3 a 10 miembros, tetrahidropiraniilo, oxetanilo, ciclobutilo, ciclobutilo sustituido con alcoxi y/o hidroxilo, ciclohexilo, ciclohexilo sustituido con alcoxi y/o hidroxilo, alquilo de C<sub>1-6</sub> no sustituido, o alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido con -OH, amino, alcoxi o heterocicloalifático.

35 Párrafo 9. El compuesto de uno cualquiera de los párrafos 5-8, en el que R<sup>2</sup> es R<sup>a</sup>, R<sup>a</sup> sustituido con R<sup>b</sup>, o R<sup>a</sup> sustituido con 1 o 2 R<sup>c</sup>, o R<sup>a</sup> sustituido con R<sup>d</sup>.

Párrafo 10. El compuesto de uno cualquiera de los párrafos 1-9, en el que R<sup>2</sup> es H, CH<sub>3</sub>,



45 Párrafo 11. El compuesto del párrafo 1, en el que:

el anillo A es piridinilo o pirazinilo;

R<sup>1</sup> es H; y

R<sup>2</sup> es H, heteroalifático de 3 a 10 miembros, tetrahidropiraniilo, oxetaniilo, ciclobutilo sustituido con alcoxi y/o hidroxilo, ciclohexilo, ciclohexilo sustituido con alcoxi y/o hidroxilo, alquilo de C<sub>1-6</sub> no sustituido, o alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido con -OH, amino, alcoxi o heterocicloalifático.

5

Párrafo 12. El compuesto del párrafo 1, en el que:

cada Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, y Z<sup>4</sup>, es independientemente N o CR<sup>3</sup>, en la que al menos uno de Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, y Z<sup>4</sup> es N;

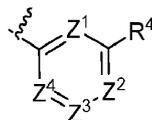
10

cada R<sup>3</sup> es independientemente H, alifático, o heteroalifático; y

R<sup>4</sup> es halógeno, heteroarilo, heterocicloalifático, arilo, -NH-heteroarilo, u -O-heteroarilo.

Parágrafo 13. El compuesto del párrafo 12, en el que el resto

15



es piridinilo, pirimidinilo, o pirazinilo.

20

Párrafo 14. El compuesto del párrafo 12 o del párrafo 13, en el que Z<sup>1</sup> es N.

Párrafo 15. El compuesto de uno cualquiera de los párrafos 12-14, en el que Z<sup>1</sup> es N, y Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, y Z<sup>4</sup> son CR<sup>3</sup>.

Párrafo 16. El compuesto de uno cualquiera de los párrafos 12-14, en el que Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son N, y Z<sup>3</sup> y Z<sup>4</sup> son CR<sup>3</sup>.

25

Párrafo 17. El compuesto del párrafo 12 o del párrafo 13, en el que Z<sup>1</sup> y Z<sup>3</sup> son N, y Z<sup>2</sup> y Z<sup>4</sup> son CR<sup>3</sup>.

Párrafo 18. El compuesto del párrafo 12 o del párrafo 13, en el que Z<sub>1</sub> y Z<sub>4</sub> son N, y Z<sub>2</sub> y Z<sub>3</sub> son CR<sub>3</sub>.

30

Párrafo 19. El compuesto del párrafo 12 o del párrafo 13, en el que Z<sub>3</sub> es N, y Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, y Z<sup>4</sup> son CR<sub>3</sub>.

Párrafo 20. El compuesto de uno cualquiera de los párrafos 12-19, en el que R<sup>1</sup> es H.

Párrafo 21. [Omitido].

35

Párrafo 22. El compuesto de uno cualquiera de los párrafos 1 al 20, en el que R<sup>4</sup> es Br, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros, -NH-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), u -O-(heteroarilo de 5 a 10 miembros).

40

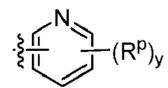
Párrafo 23. El compuesto del párrafo 22, en el que R<sup>4</sup> es piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, -NH-pirazolilo, pirrolilo, -O-piridinilo, -NH-piridinilo, indolilo, furanilo, -NH-benzopirazolilo, pirrolopiridinilo, fenilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo, o 2-oxo-1,2-dihidropiridinilo.

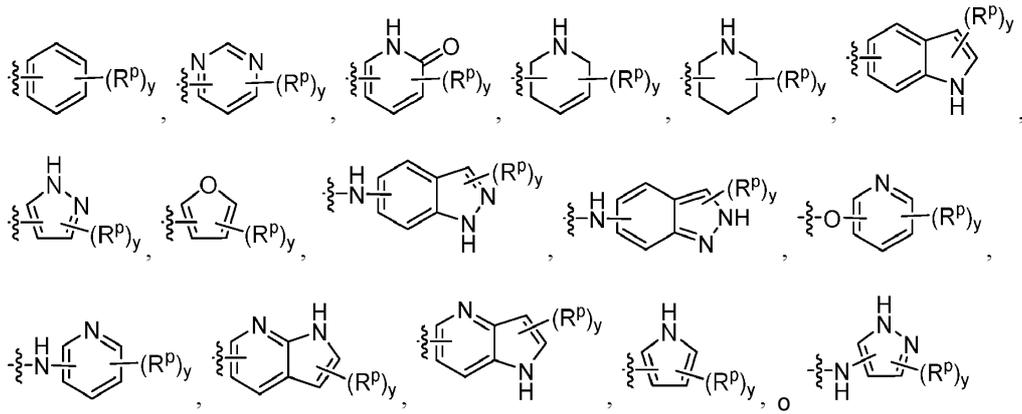
45

Párrafo 24. El compuesto de uno cualquiera de los párrafos 1 o 20, en el que R<sup>4</sup> es Br; piridinilo no sustituido; piridinilo sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>, haloalquilo, amino, heterocicloalifático, cicloalquilo, -CN, alcoxi, -O-heterocicloalifático, -NH-heterocicloalifático, halógeno, sulfonamida, -O-bencilo, carboxilo, sulfonilo, -NH-cicloalquilo, o amida; pirimidinilo no sustituido; pirazolilo no sustituido; pirazolilo sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>; -NH-pirazolilo no sustituido; -NH-pirazolilo sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>, o heteroarilo; pirrolilo; -O-piridinilo no sustituido; -O-piridinilo sustituido con amino; -NH-piridinilo sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>, haloalquilo, o heterocicloalifático; indolilo no sustituido; indolilo sustituido con alcoxi; furanilo; -NH-benzopirazolilo; pirrolopiridinilo; fenilo no sustituido; fenilo sustituido con halógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi, -CN, amino, o sulfonamida; tetrahidropiridinilo no sustituido; tetrahidropiridinilo sustituido con terc-butoxicarbonilo; piperidinilo; o 2-oxo-1,2-dihidropiridinilo.

55

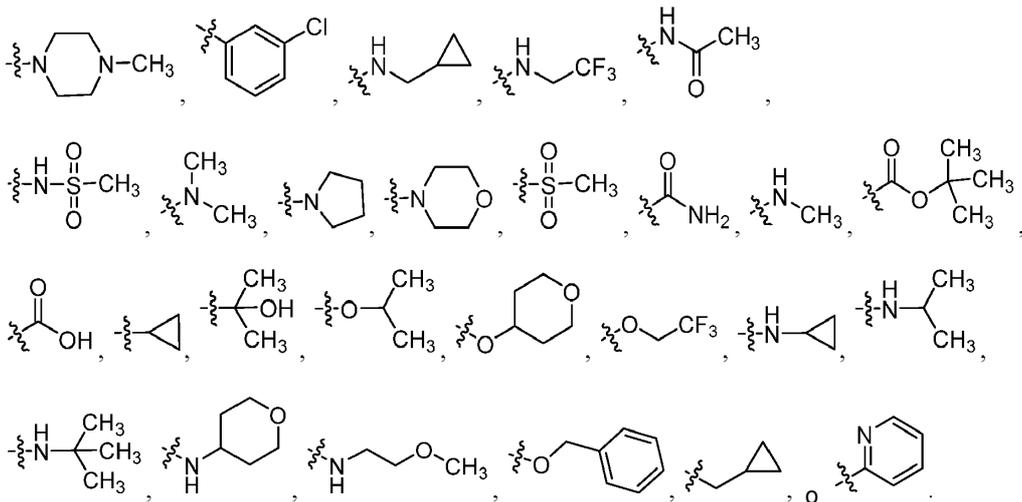
Párrafo 25. El compuesto de uno cualquiera de los párrafos 1-24, en el que R<sup>4</sup> es Br,





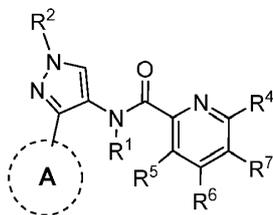
, en las que  $y$  es 0, 1 o 2, y cada  $R^p$  es independientemente  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^a$  sustituido con  $R^b$ , o  $R^a$  sustituido con  $R^c$ .

10 Párrafo 26. El compuesto del párrafo 25, en el que cada  $R^p$  independientemente es  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{F}$ ,  $-\text{CN}$ ,



Párrafo 27. [Omitido].

Párrafo 28. El compuesto de uno cualquiera de los párrafos 1-27, en el compuesto tiene una fórmula 2,



2,

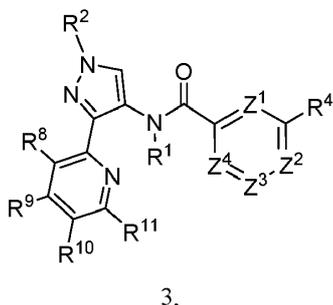
en la que cada uno de  $R^5$ ,  $R^6$ , y  $R^7$  independientemente es H o alquilo.

30 Párrafo 29. El compuesto del párrafo 28, en el que cada uno de  $R^5$ ,  $R^6$ , y  $R^7$  es H.

Párrafo 30. El compuesto del párrafo 28 o del párrafo 29, en el que cada uno de  $R^5$ ,  $R^6$ , y  $R^7$  es alquilo de C<sub>1-6</sub>.

35 Párrafo 31. El compuesto de uno cualquiera de los párrafos 28-30, en el que el anillo A es piridin-2-ilo o pirazin-2-ilo.

Párrafo 32. El compuesto de uno cualquiera de los párrafos 1-31, en el compuesto tiene una fórmula 3



5 y cada uno de R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> independientemente es H, alifático, halógeno, heterocicloalifático, alcoxi, u -O-heterocicloalifático.

10 Párrafo 33. El compuesto del párrafo 32, en el que cada uno de R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> es independientemente H, halógeno, heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, alcoxi, u -O-(heterocicloalifático de 3 a 6 miembros).

Párrafo 34. El compuesto del párrafo 32 o del párrafo 33, en el que R<sup>8</sup> es H o halógeno.

Párrafo 35. El compuesto de uno cualquiera de los párrafos 32-34, en el que R<sup>9</sup> y R<sup>11</sup> son H.

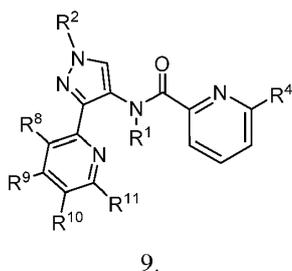
15 Párrafo 36. El compuesto de uno cualquiera de los párrafos 32-35, en el que R<sup>10</sup> es H, F, morfolino, N-metilpiperidin-1-ilo, metoxi, 2-hidroxi-2-metilpropoxi, u -O-oxetanilo.

Párrafo 37. El compuesto de uno cualquiera de los párrafos 32-36, en el que cada uno de R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, y R<sup>11</sup> es H.

20 Párrafo 38. El compuesto de uno cualquiera de los párrafos 32-37, en el que R<sup>9</sup> y R<sup>11</sup> son H, y R<sup>8</sup> y R<sup>10</sup> son F.

25 Párrafo 39. El compuesto de uno cualquiera de los párrafos 32-36, en el que cada uno de R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> es H.

Párrafo 40. El compuesto de uno cualquiera de los párrafos 32-39, en el compuesto tiene una fórmula 9



30 Párrafo 41. El compuesto del párrafo 40, en el que:

R<sup>1</sup> es H;

35 R<sup>2</sup> es H, heteroalifático de 3 a 10 miembros, tetrahidropirano, oxetanilo, ciclobutilo, ciclobutilo sustituido con alcoxi y/o hidroxi, ciclohexilo, ciclohexilo sustituido con alcoxi y/o hidroxi, alquilo de C<sub>1-6</sub> no sustituido, o alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido con -OH, amino, alcoxi, o heterocicloalifático;

40 R<sup>4</sup> es Br; piridinilo no sustituido; piridinilo sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>, haloalquilo, amino, heterocicloalifático, cicloalquilo, -CN, alcoxi, -O-heterocicloalifático, -NH-heterocicloalifático, halógeno, sulfonamida, -O-bencilo, carboxilo, sulfonilo, -NH-cicloalquilo, o amida; pirimidinilo no sustituido; pirazolilo no sustituido; pirazolilo sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>; -NH-pirazolilo no sustituido; -NH-pirazolilo sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>, o heteroarilo; pirrolilo; -O-piridinilo no sustituido; -O-piridinilo sustituido con amino; -NH-piridinilo sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>, haloalquilo, o heterocicloalifático; indolilo no sustituido; indolilo sustituido con alcoxi; furanilo; -NH-benzopirazolilo; pirrolopiridinilo; fenilo no sustituido; fenilo sustituido con halógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi, -CN, amino, o sulfonamida; tetrahidropiridinilo no sustituido; tetrahidropiridinilo sustituido con terc-butoxicarbonilo; piperidinilo; o 2-oxo-1,2-dihidropiridinilo;

R<sup>8</sup> es H o F;

R<sup>9</sup> y R<sup>11</sup> son H; y

5 R<sup>10</sup> es H, F, morfolino, N-metilpiperidinilo, metoxi, 2-hidroxi-2-metilpropoxi, u -O-oxetanilo.

Párrafo 42. El compuesto del párrafo 41, en el que cada uno de R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> es H.

10 Párrafo 43. El compuesto del párrafo 41, en el que R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, y R<sup>11</sup> son H, y R<sup>10</sup> es morfolino de 3 a 6 miembros o N-metilpiperidinilo, metoxi, 2-hidroxi-2-metilpropoxi, u -O-oxetanilo.

Párrafo 44. El compuesto del párrafo 41, en el que R<sup>8</sup> y R<sup>10</sup> son F, y R<sup>9</sup> y R<sup>11</sup> son H.

15 Párrafo 45. Un compuesto seleccionado de los compuestos ejemplares descritos aquí.

Párrafo 46. Una composición, que comprende un compuesto de uno cualquiera de los párrafos 1-45, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 Párrafo 47. La composición del párrafo 46, que comprende además un agente terapéutico adicional.

Párrafo 48. Un método que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto de uno cualquiera de los párrafos 1-45, o una composición de uno cualquiera de los párrafos 46-47.

25 Párrafo 49. El método del párrafo 48, para el tratamiento de una enfermedad o afección para la cual está indicado un inhibidor de IRAK.

30 Párrafo 50. El método del párrafo 49, en el que la enfermedad es una enfermedad autoinmune, trastorno inflamatorio, enfermedad cardiovascular, trastorno neurodegenerativo, trastorno alérgico, insuficiencia multiorgánica, enfermedad renal, agregación plaquetaria, cáncer, trasplante, motilidad espermática, deficiencia de eritrocitos, rechazo del injerto, lesión pulmonar, enfermedad respiratoria, afección isquémica, infección bacteriana, infección viral, trastorno regulador inmune, o una combinación de los mismos.

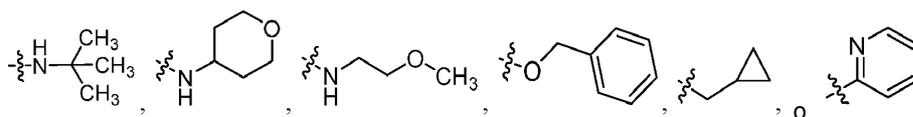
35 Párrafo 51. El método del párrafo 49, en el que la enfermedad es esclerosis lateral amiotrófica (ELA), lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, diabetes mellitus tipo I, enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis biliar, uveítis, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide ampolloso, sarcoidosis, psoriasis, miositis autoinmune, pancreatitis, sarcoma de Kaposi, síndrome mielodisplásico, granulomatosis de Wegener, ictiosis, oftalmopatía de Graves, o asma.

40 Párrafo 52. El método del párrafo 50, en el que el trastorno regulador inmune es artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, esclerosis sistémica, miastenia grave, diabetes tipo I, uveítis, uveítis posterior, encefalomiелitis alérgica, glomerulonefritis, enfermedades autoinmunes posinfecciosas que incluyen fiebre reumática y glomerulonefritis posinfecciosa, enfermedades inflamatorias e hiperproliferativas de la piel, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis por contacto, dermatitis eccematosa, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, penfigoide ampolloso, epidermolísis ampollosa, urticaria, angioedemas, vasculitis, eritema, eosinofilia cutánea, lupus eritematoso, acné, alopecia areata, queratoconjuntivitis, conjuntivitis vernal, uveítis asociada a la enfermedad de Behçet, queratitis, queratitis herpética, córnea cónica, distrofia epitelial de la córnea, leucoma corneal, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidosis, alergia al polen, enfermedad obstructiva reversible de las vías respiratorias, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma por polvo, asma de crónica o inveterada, asma tardía e hiperreactividad de las vías respiratorias, bronquitis, úlceras gástricas, daño vascular causado por enfermedades isquémicas y trombosis, enfermedades isquémicas del intestino, enfermedades inflamatorias del intestino, enterocolitis necrosante, lesiones intestinales asociadas con quemaduras térmicas, celiacías, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, migraña, rinitis, eccema, nefritis intersticial, síndrome de Goodpasture, síndrome urémico hemolítico, nefropatía diabética, miositis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Meniere, polineuritis, neuritis múltiple, mononeuritis, radiculopatía, hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, aplasia pura de glóbulos rojos, anemia aplásica, anemia hipoplásica, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmune, agranulocitosis, anemia perniciosa, anemia megaloblástica, aneritroplasia, osteoporosis, sarcoidosis, pulmón fibroide, neumonía intersticial idiopática, dermatomiositis, leucodermia vulgar, ictiosis vulgar, sensibilidad fotoalérgica, linfoma cutáneo de células T, leucemia linfocítica crónica, arteriosclerosis, aterosclerosis, síndrome de aortitis, poliarteritis nodosa, miocardosis, esclerodermia, granuloma de Wegener, síndrome de Sjögren, adiposis, fascitis eosinofílica, lesiones de las encías, periodonto, hueso alveolar, sustancia ósea dental, glomerulonefritis, alopecia de patrón masculino o alopecia senil al prevenir la depilación o facilitar la germinación del cabello y/o promover la generación y el crecimiento del cabello, distrofia muscular, pioderma y síndrome de Sezary, enfermedad

- 5 de Addison, lesión por isquemia-reperusión de órganos que se produce tras la conservación, trasplante o enfermedad isquémica, choque por endotoxinas, colitis pseudomembranosa, colitis causada por fármacos o radiación, insuficiencia renal aguda isquémica, insuficiencia renal crónica, toxinosis causada por oxígeno pulmonar o fármacos, cáncer de pulmón, enfisema, cataratas, siderosis, retinitis pigmentosa, degeneración macular senil, cicatrización vítrea, quemadura alcalina de la córnea, dermatitis eritema multiforme, dermatitis ampollosa IgA lineal y dermatitis del cemento, gingivitis, periodontitis, septicemia, pancreatitis, enfermedades causadas por la contaminación ambiental, envejecimiento, carcinogénesis, metástasis de carcinoma e hipobaropatía, enfermedad causada por liberación de histaminas o leucotrieno-C4, enfermedad de Behcet, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, resección hepática parcial, necrosis hepática aguda, necrosis causada por toxina, hepatitis viral, choque o anoxia, hepatitis por virus B, hepatitis no A/no B, cirrosis, cirrosis alcohólica, insuficiencia hepática, insuficiencia hepática fulminante, insuficiencia hepática de inicio tardío, insuficiencia hepática "aguda sobre crónica", aumento del efecto quimioterapéutico, infección por citomegalovirus, infección por HCMV, SIDA, cáncer, demencia senil, enfermedad de Parkinson, trauma, o infección bacteriana crónica.
- 10
- 15
- Párrafo 53. Un método para inhibir una proteína IRAK, que comprende poner en contacto la proteína IRAK con una cantidad efectiva de un compuesto de uno cualquiera de los párrafos 1-45, o una composición de uno cualquiera de los párrafos 46-47.
- 20
- Párrafo 54. El método del párrafo 53, en el que el compuesto tiene una CE<sub>50</sub> de más de 0 a 5 µM.
- Párrafo 55. El método del párrafo 53, en el que el compuesto tiene una CE<sub>50</sub> de más de 0 a 1 µM.
- 25
- Párrafo 56. El método de uno cualquiera de los párrafos 53-55, en el que la proteína IRAK está en un sujeto.
- Párrafo 57. El método de uno cualquiera de los párrafos 53-55, en el que la puesta en contacto con la proteína IRAK comprende la puesta en contacto con la proteína IRAK *in vitro*.







13.El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de:

- 5 I-1: 6-bromo-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
 I-2: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 I-3: 5'-fluoro-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 I-4: 5'-ciano-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 I-5: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(pirimidin-5-il)picolinamida;  
 10 I-6: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-5-il)picolinamida;  
 I-7: 6-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
 I-8: 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
 I-9: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
 I-10: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-2-il)picolinamida;  
 15 I-11: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-3-il)picolinamida;  
 I-12: 5'-metil-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 I-13: 5'-ciclopropil-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 I-14: 5'-(2-hidroxiopropan-2-il)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 I-15: 2'-metil-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 20 I-16: 6'-metil-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 I-17: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 I-18: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-2'-(trifluorometil)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 I-19: 5'-metoxi-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 I-20: 6'-metoxi-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 25 I-21: 2'-metoxi-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 I-22: 5'-isopropoxi-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 I-23: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 I-24: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-((2,2,2-trifluoroetoxi)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 I-25: 5'-amino-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 30 I-26: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-(metilamino)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 I-27: 5'-(ciclopropilamino)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 I-28: 5'-(isopropilamino)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 I-29: 5'-(terc-butiloamino)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 I-30: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 35 I-31: 5'-((2-metoxietil)amino)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 I-32: 5'-((ciclopropilmetil)amino)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 I-33: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-((2,2,2trifluoroetil)amino)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 I-34: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-(metilsulfonamido)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 I-35: 5'-(dimetilamino)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 40 I-36: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-(pirrolidin-1-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 I-37: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-morfolino-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 I-38: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-(4-metilpiperazin-1-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 I-39: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-(metilsulfonil)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 I-40: N6-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-5',6-dicarboxamida;  
 45 I-41: N6-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-2',6-dicarboxamida;  
 I-42: 2'-ciano-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 I-43: 6'-amino-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 I-44: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)picolinamida;  
 I-45: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirrol[3,2-b]piridin-6-il)picolinamida;  
 50 I-46: 6-(1H-indol-5-il)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
 I-47: 6-(1H-indol-6-il)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
 I-48: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-fenilpicolinamida;  
 I-49: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(m-tolil)picolinamida;  
 I-50: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(p-tolil)picolinamida;  
 55 I-51: 6-(3-metoxifenil)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
 I-52: 6-(4-metoxifenil)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
 I-53: 6-(3-cianofenil)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
 I-54: 6-(4-cianofenil)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
 I-55: 6-(3-fluorofenil)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
 60 I-56: 6-(4-fluorofenil)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
 I-57: 6-(3-aminofenil)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
 I-58: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(3-(metilamino)fenil)picolinamida;  
 I-59: 6-(3-(dimetilamino)fenil)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;

- I-60: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(3-(metilsulfonamido)fenil)picolinamida;  
I-61: ((1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo;  
I-62: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-63: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(piperidin-4-il)picolinamida;  
5 I-64: ((1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-5',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo;  
I-65: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-1',2',5',6'-tetrahidro-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-66: 6-bromo-N-(3-(5-metoxipiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
I-67: N-(3-(5-metoxipiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-5-il)picolinamida;  
I-68: N-(3-(5-metoxipiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
10 I-69: N-(3-(5-metoxipiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-5'-metil-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-70: 5'-isopropoxi-N-(3-(5-metoxipiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-71: 5'-(isopropilamino)-N-(3-(5-metoxipiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-78: 6-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
I-79: 6-bromo-N-(1-isopropil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
15 I-80: N-(1-isopropil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
I-81: N-(1-isopropil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-metil-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-82: 6-bromo-N-(1-(2-morfolinoetil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
I-83: N-(1-(2-morfolinoetil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
I-84: 5'-metil-N-(1-(2-morfolinoetil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
20 I-85: 6-bromo-N-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
I-86: N-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
I-87: 5'-metil-N-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-88: N-(1-(2-hidroxietil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-89: N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(piridin-4-iloxi)picolinamida;  
25 I-90: N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-91: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-2'-oxo-1',2'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-92: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-93: N-(1-metil-3-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-(2,2,2-trifluoroetoxi)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-94: N-(3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
30 I-95: N-(1-(2-metoxietil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-96: 2'-metoxi-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-97: 6'-amino-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-98: 6'-acetamido-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-99: 2'-metoxi-N-(1-metil-3-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
35 I-100: N-(1-metil-3-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-101: N-(1-metil-3-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-102: 6'-acetamido-N-(1-metil-3-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-103: 2'-(benciloxi)-N-(1-metil-3-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-104: N-(1-(2-(dietilamino)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
40 I-105: formiato de N-(1-metil-3-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-(2,2,2-trifluoroetoxi)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-106: formiato de N-(3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-107: formiato de N-(1-(2-metoxietil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-108: formiato de N-(1-(2-hidroxietil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-109: 5-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida;  
45 I-110: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[3,4'-bipiridin]-5-carboxamida;  
I-111: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida;  
I-112: N-(1-(oxetan-3-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-113: 6-bromo-N-(1-(oxetan-3-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
I-114: 5'-metil-N-(1-(oxetan-3-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
50 I-115: 5'-(metilsulfonamido)-N-(1-(oxetan-3-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-116: N-(1-(oxetan-3-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
I-117: N-(1-(oxetan-3-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-3-il)picolinamida;  
I-118: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-4-((1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-2-carboxamida;  
55 I-119: (metilsulfonil)(6-((1-(oxetan-3-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-[2,3'-bipiridin]-5'-il)amida sódica;  
I-120: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-4-(5-metilpiridin-3-il)pirimidin-2-carboxamida;  
I-121: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(5-metilpiridin-3-il)pirazin-2-carboxamida;  
I-122: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazin-2-carboxamida;  
I-123: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-3-il)pirazin-2-carboxamida;  
60 I-124: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-4-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-carboxamida;  
I-125: N-(1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-126: N-(1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-metil-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-127: N-(1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
I-128: 4-((1H-pirazol-3-il)amino)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-carboxamida;  
65 I-129: 4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-carboxamida;  
I-130: 5'-isopropoxi-N-(1-(oxetan-3-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;

- I-131: 5'-fluoro-N-(1-(oxetan-3-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-132: N-(1-(oxetan-3-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-133: N6-(1-(oxetan-3-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-5',6-dicarboxamida;  
I-134: 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(1-(oxetan-3-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
5 I-135: ácido 6-((1-(oxetan-3-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-[2,3'-bipiridin]-5'-carboxílico;  
I-136: 6-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-N-(1-(oxetan-3-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
I-137: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-carboxamida;  
I-138: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;  
I-139: formiato de N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(piridin-4-iloxi)picolinamida;  
10 I-140: formiato de N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-141: formiato de 2'-metoxi-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-142: formiato de 6'-amino-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-143: formiato de 6'-acetamido-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-144: formiato de 3'-fluoro-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
15 I-145: formiato de N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3'-metil-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-146: formiato de N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-147: formiato de 6-(6-metoxi-1H-indol-2-il)-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
I-148: formiato de 6-(1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
20 I-149: formiato de N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-metil-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-150: formiato de N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-3-il)picolinamida;  
I-151: 2,2,2-trifluoroacetato de 6-(furan-3-il)-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
I-152: 2,2,2-trifluoroacetato de 6-(furan-2-il)-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
I-153: formiato de N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
25 I-154: formiato de 6-((1H-indazol-5-il)amino)-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
I-155: formiato de 6-((2H-indazol-5-il)amino)-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
I-156: formiato de 6-((2-aminopiridin-4-il)oxi)-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
I-157: formiato de 6-((2,5-dimetilpiridin-4-il)amino)-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
30 I-158: formiato de N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-((6-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)amino)picolinamida;  
I-159: formiato de 2'-((ciclopropilmetil)amino)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-160: 2,2,2-trifluoroacetato de N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-161: formiato de N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-2'-((2,2,2-trifluoroetil)amino)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
35 I-162: formiato de N-(1-(3-metoxiciclobutil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-metil-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-163: formiato de N-(1-(3-metoxiciclobutil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
I-164: 5'-metil-N-(3-(piridin-2-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-165: 6-(1H-pirazol-4-il)-N-(3-(piridin-2-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
I-166: 6-(1H-pirazol-3-il)-N-(3-(piridin-2-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
40 I-167: N-(3-(piridin-2-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-168: N-(1-(2-metoxietil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-metil-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-169: N-(1-(3-metoxipropil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-metil-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-170: 5'-metil-N-(1-metil-3-(5-morfolinopiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-171: N-(1-metil-3-(5-morfolinopiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
45 I-172: N-(1-metil-3-(5-morfolinopiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-3-il)picolinamida;  
I-173: 5'-metil-N-(1-metil-3-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-174: N-(1-metil-3-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
I-175: N-(1-metil-3-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-3-il)picolinamida;  
I-176: dihidrocloruro de 5'-metil-N-(1-metil-3-(5-morfolinopiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
50 I-177: dihidrocloruro de 5'-metil-N-(1-metil-3-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-178: N-(3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)piridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-5'-metil-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-179: N-(3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)piridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
I-180: N-(3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)piridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-3-il)picolinamida;  
55 I-181: 5'-metil-N-(1-metil-3-(5-(oxetan-3-iloxi)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-182: N-(1-metil-3-(5-(oxetan-3-iloxi)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
I-183: N-(1-metil-3-(5-(oxetan-3-iloxi)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-3-il)picolinamida;  
I-184: N-(3-(3,5-difluoropiridin-2-il)-1-((1r,4r)-4-etoxiciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
I-185: 3'-fluoro-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
60 I-186: N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3'-metil-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-187: N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
I-188: 6-(6-metoxi-1H-indol-2-il)-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
I-189: 6-(1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
I-190: N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-metil-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
65 I-191: N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-3-il)picolinamida;  
I-192: 6-(furan-3-il)-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;

- I-193: 6-(furan-2-il)-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
 I-193: 6-(furan-2-il)-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
 I-194: N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
 I-195: 6-((1H-indazol-5-il)amino)-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
 5 I-196: 6-((2H-indazol-5-il)amino)-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
 I-197: 6-((2-aminopiridin-4-il)oxi)-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
 I-198: 6-((2,5-dimetilpiridin-4-il)amino)-N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
 I-199: N-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-((6-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)amino)picolinamida;
- 10 I-200: 2'-((ciclopropilmetil)amino)-N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 I-201: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 I-202: N-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-2'-((2,2,2 trifluoroetil)amino)-[2,4'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 I-203: N-(1-(3-metoxiciclobutil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-metil-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;
- 15 I-204: N-(1-(3-dimetoxiciclobutil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
 I-205: N-(1-((1r,4r)-4-etoxiciclohexil)-3-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida;  
 I-206: N-(1-((1r,4r)-4-etoxiciclohexil)-3-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5'-metil-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida;  
 I-207: N-(1-metil-3-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)picolinamida; o  
 I-208: 5'-metil-N-(1-metil-3-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida.
- 20 14. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una composición de la reivindicación 14, para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección.
- 25 16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una composición de la reivindicación 14, para uso en un método de inhibición de una proteína IRAK, comprendiendo el método poner en contacto la proteína IRAK con una cantidad efectiva del compuesto o la composición.
- 30 17. El compuesto o composición para uso según la reivindicación 15, en el que la enfermedad o afección es una enfermedad o afección para la que está indicado un inhibidor de IRAK.
18. El compuesto o composición para uso según la reivindicación 17, en el que la enfermedad o afección es una enfermedad autoinmune, trastorno inflamatorio, enfermedad cardiovascular, trastorno neurodegenerativo, trastorno alérgico, insuficiencia multiorgánica, enfermedad renal, agregación plaquetaria, cáncer, trasplante, motilidad espermática, deficiencia de eritrocitos, rechazo del injerto, lesión pulmonar, enfermedad respiratoria, afección isquémica, infección bacteriana, infección vírica, trastorno de la regulación inmunitaria, o una combinación de los mismos.
- 35