Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda.
CSA126989

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. 10-63312

54. TÍTULO **"4-PIRAZOLIL-N-ARILPIRIMIDIN-2-AMINAS Y 4-PIRAZOLIL-N-HETEROARILPIRIMIDIN-2-AMINAS COMO INHIBIDORES DE CINASAS JANUS"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 401/14**

71. SOLICITANTE **INCYTE CORPORATION**

DOMICILIO WILMINGTON, ESTADO DE DELAWARE, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 16-06-2010

(FORMA P 10)

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-063312- -00000-0000

Fecha: 2010-05-26 16:34:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 533

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)	Nombre: **INCYTE CORPORATION** Dirección: Experimental Station, Route 141 & Henry Clay Road, Building E336 Wilmington, DE 19880, Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio: Wilmington, Estado de Delaware, Estados Unidos de América. Lugar de Constitución: Estado de Delaware, Estados Unidos de América. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
(3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
(4) INVENTOR(ES) (72)	Nombre: LI, Yun-Long; YAO, Wenqing y RODGERS, James D. Dirección: 1 Pin Oak Drive, Chadds Ford, Pennsylvania 19317; 748 Meadowbank Road, Kennett Square, Pennsylvania 19348 y 2 Hillside Lane, Landenberg, Pennsylvania 19350. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.	

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/083319 Fecha: 13/11/08

Publicación Internacional No. WO 2009/064835 A1 Fecha: 22/05/09

(6) Título (54) **"4-PIRAZOLIL-N-ARILPIRIMIDIN-2-AMINAS Y 4-PIRAZOLIL-N-HETEROARILPIRIMIDIN-2-AMINAS COMO INHIBIDORES DE CINASAS JANUS"**

(7) Clasificación Internacional (51) C07D 401/14

(8) Prioridad SI ☒ NO ☐

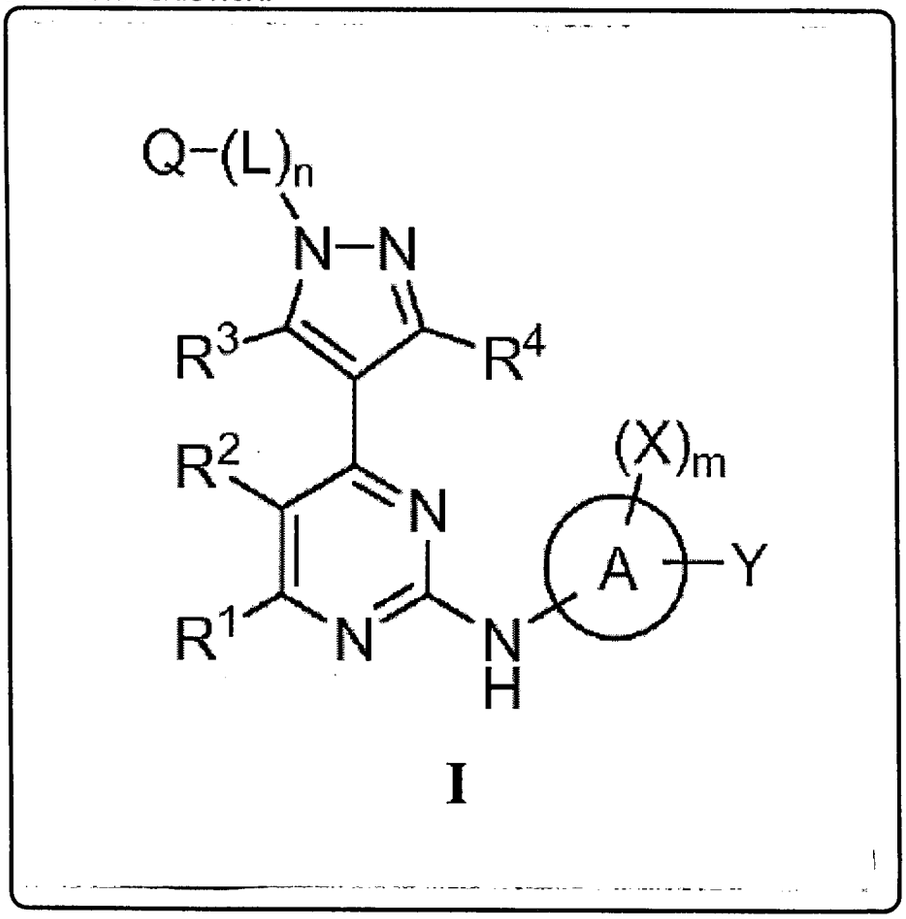
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	16/11/07	60/988,606

(9) Comprobante de Pago No. 10-32,419 **Fecha:** 26 de Abril de 2010

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Documento de Representación Legal.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [ ] Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [ ] Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [x] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros: reporte de búsqueda internacional, documentos anexos al reporte de búsqueda internacional, publicación y opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



I

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 32,419
FECHA : ABRIL 26 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-063312- -00000-0000
Fecha: 2010-05-26 16:34:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 533

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	52797286	26/04/2010	28,698,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL : $	554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 16/07 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 13 de febrero de 2007 por el Sr. Gabriel Ricaurte Echeverri, c. c. 25965 de Bogotá, Traductor Oficial según resolución No. 3987 de agosto 17 de 1981 expedida por el Ministerio de Justicia.

= = =

El Estado de Maryland

Oficina del
Secretario de Estado

Sello de caucho en Latín

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. a sido firmado por Robert P. Duckworth
3. actuando en su capacidad de Escribiente del Circuito de la Corte para el Condado, Anne Arundel
4. lleva el sello/estampilla de Circuito de la Corte para el Condado, Anne Arundel

Certificado

5. en Annapolis, Maryland
6. el 22 de Enero, 2007



7. por el Secretario de Estado de Maryland

8.Sello	10. Firma
Sello en alto relieve estampado sobre papel metalizado con escudo en el centro de la Oficina del Secretario de Estado de Maryland **No. 190799**	(Firmado Ilegiblemente) Secretario de Estado Interino

= = =

58074

Estado de Maryland, Condado de Anne Arundel, Sct

Yo, ROBERT P. DUCKWORTH, Escribiente del Circuito de la Corte para el Condado, Anne Arundel, Maryland, una corte de registro, por el presente acto certifico que Ahmad Miski era un comisionado/ Notario Público nombrado y calificado el 5 de mayo, 2005.

En testimonio de lo cual, he puesto mi firma y estampado el sello de la corte a los 22 días de enero, 2007.

Firmado: Robert P. Duckworth, Escribiente

Corte del Circuito para el Condado de Anne Arundel, Maryland

Sello en alto relieve estampado sobre papel metalizado con escudo en el centro de la Corte del Circuito para el Condado de Anne Arundel, Maryland.

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
11 MAY 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (E.P.)

2

El documento lleva en el fondo centrado el sello de caucho de la Corte del Circuito para el Condado de Anne Arundel, Maryland.

= = =

Documento de poder bilingüe ingles, español otorgado ante el Notario Público, Ahmad Miski, el 5 de mayo de 2007 por Patricia A. Schreck, en su carácter de EVP y Consejero General de la sociedad, INCYTE CORPORATION a favor de Alicia Lloreda y/o Gustavo Tamayo y/o Ignacio Santamaría y/o Enrique Álvarez.

Firmado: Patricia A. Schreck, EVP Consejero General

El Notario debe otorgarlo en el otro lado

Sello Notarial de caucho estampado en alto relieve del Notario Público Ahmad Miski, Condado de Anne Arundel, MD, enero 22, 2007

Mi comisión expira 05/01/2009

Firmado ilegiblemente_____

= = =

Certificación Notarial bilingüe ingles, español que aparece sin firma

Sello Notarial estampado en alto relieve del Notario Público

Barbara A. Temple, Estado de Delaware.

Sello Notarial de caucho del Notario Público, Barbara A. Temple.

Condado de New Castle, Delaware

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista

Bogotá, D.C.

11 MAY 2010

ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (E.P.)

3

6

Mi comisión expira marzo 16, 2008.

= = =

Es traducción fiel y completa de un documento escrito en inglés del cual queda copia en esta oficina y a la cual me remito para su confrontación.

Derechos de traducción: $ 45.000



7

The State of Maryland

Office of the Secretary of State

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)



1. Country: United States of America
   This public document
2. has been signed by **Robert P. Duckworth**
3. acting in the capacity of **Clerk of the Circuit Court for Anne Arundel County**
4. bears the seal/stamp of the **Circuit Court for Anne Arundel County**

Certified

5. at Annapolis, Maryland
6. the **22nd day of January, 2007**
7. by The Secretary of State of Maryland
8. Seal

9. Signature

Dennis C. Schrader

Interim Secretary of State

No. 190799

58074

State of Maryland, Anne Arundel County, Sct.

I, ROBERT P. DUCKWORTH, Clerk of the Circuit Court for Anne Arundel County, Maryland, a court of record, do hereby certify that **Ahmad Miski** was a commissioned/appointed and qualified Notary Public commencing on the 5th day of May, 2005.

In Testimony Whereof, I have hereunto set my hand and affixed the seal of the court this 22nd day of January, 2007.

CIRCUIT COURT FOR ANNE ARUNDEL COUNTY, MD.

Robert P Duckworth

Robert P. Duckworth, Clerk
Circuit Court for Anne Arundel County, Maryland

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
11 MAY 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (41) (PROP.)

Los abajo firmados,

Incyte Corporation
Una sociedad organizada y existente bajo las leyes del Estado de Delaware E.U.A.
con domicilio en
Experimental Station,
Route 141 & Henry Clay Road
Building E336
Wilmington, DE 19880
nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 5 Enero, 2007

The undersigned,

Incyte Corporation
A corporation organized and existing under the laws of State Delaware, E.U.A
domiciled at
Experimental Station,
Route 141 & Henry Clay Road
Building E336
Wilmington, DE 19880
hereby appoint ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 1/5/07, Wilmington, DE

Patricia A. Schreck, EVP + General Counsel

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

JAN 22 2007

My Commission Expires
05/01/2009

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
11 MAY 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE

14

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estado de Delaware (ss
Condado de New Castle
Hoy 5 de Enero de 2007, compareció Patricia A. Schreck, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es EVP y consejero General de Incyte Corporation la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Delaware, domiciliada en la ciudad de Wilmington Condado New Castle de Estado de Delaware, legalmente constituida para un periodo de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes del Estado de Delaware; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en , Estado de , con fecha , y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

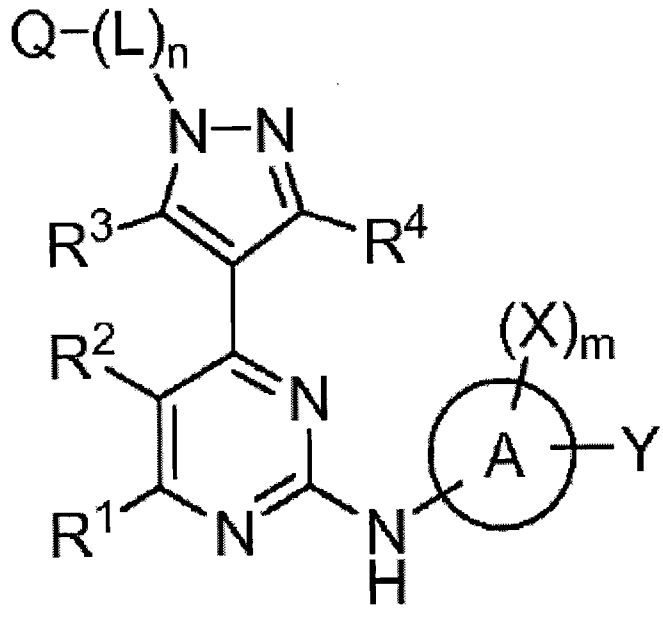
NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

State of Delaware ss
County of New Castle
On this 5 day of January, 2007, personally came
to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the General Counsel of She , the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware, domiciled at the City of Wilmington County of New Castle State of Delaware, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of the State of Delaware; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at , State of , under date of , and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
11 MAY 2010
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (E.P.)

Barbara A. Temple
Notary Public, New Castle County, Delaware
My Commission Expires March 16, 2008



I

M

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
SECRETARIA GENERAL
CENTRO DE DOCUMENTACION E INFORMACION

TRASLADO DE DOCUMENTOS

No. DE RADICACION	96-35697
TRAMITE	01
EVENTO	00
ACTUACION	130
DEPENDENCIA REMITENTE	100
DEPENDENCIA DESTINATARIA	2010
No. DE FOLIOS	5

COMENTARIOS: Se entrega oficio 16173 de 1996 (edicto 9864) y aviso de notificación

FIRMA AUTORIZADA

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 26-05-10

(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** 60/988,606 (32) ***Fecha*** 16-11-07 (33) ***País*** US

(51) Int Cl: C07D 401/14

(71) Solicitante(s): **INCYTE CORPORATION**

(72) Inventor(es): LI, Yun-Long; YAO, Wenqing y RODGERS, James D.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 16-06-10

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 13-11-08
No. de solicitud: ***PCT/US2008/083319***

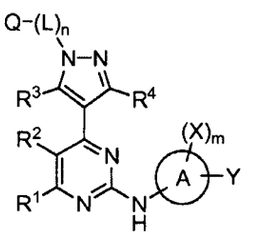
(87) Publicación internacional
Fecha: ***22-05-09***
N° publicación: ***WO 2009/064835 A1***

(54) Titulo: **4-PIRAZOLIL-N-ARILPIRIMIDIN-2-AMINAS Y 4-PIRAZOLIL-N-HETEROARILPIRIMIDIN-2-AMINAS COMO INHIBIDORES DE CINASAS JANUS**

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Compuesto de la Fórmula I:



I

o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque:

el anillo A es arilo o heteroarilo;

L es alquileno C_{1-8}, alquenileno C_{2-8}, alquinileno C_{2-8}, $(CR^5R^6)_p$-(cicloalquileno C_{3-10})-$(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_p$-(arileno)-$(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_p$-(heterocicloalquileno C_{1-10})-$(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_p$-(heteroarileno)-$(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pO(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pS(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)C(O)(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pC(O)NR^c(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pC(O)O(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pOC(O)(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pOC(O)NR^C(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pNR^c(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pNR^cC(O)NR^d(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pS(O)(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pS(O)NR^c(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pS(O)_2(CR^5R^6)_q$, o $(CR^5R^6)_pS(O)_2NR^c(CR^5R^6)_q$, en donde el alquileno C_{1-8}, alquenileno C_{2-8}, alquinileno C_{2-8}, cicloalquileno C_{3-10}, arileno, heterocicloalquileno C_{1-10}, o heteroarileno, está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^g)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$;

Q es H, Cy^1, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{c1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, o $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, o alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

X es H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^g)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, O $S(O)_2NR^cR^d$;

Y es H, Cy^2, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, o $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y R^6 se seleccionan independientemente a partir de H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, $(CH_2)_mCN$, NO_2, OR^a, $(CH_2)_mOR^a$, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, NR^cR^d, $(CH_2)_mNR^cR^d$, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$;

Cy^1 y Cy^2 se seleccionan independientemente a partir de arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, haloalquilo C_{1-6}, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, en donde dichos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo que está sustituido en Cy^1 o Cy^2 está además opcionalmente sustituido por 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, haloalquilo C_{1-6}, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^a, R^b, R^c, y R^d se seleccionan independientemente a partir de H, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo, está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, y haloalcoxi C_{1-6}; o

R^c y R^d conjuntamente con el átomo N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros o grupo heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, y haloalcoxi C_{1-6};

R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, y R^{d1} se seleccionan independientemente a partir de H, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_{1-6}, halo, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; o

R^{c1} y R^{d1} conjuntamente con el átomo N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros o grupo heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_{1-6}, halo, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, y R^{d2} se seleccionan independientemente a partir de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, en donde el alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, y haloalcoxi C_{1-6}; o

R^{c2} y R^{d2} conjuntamente con el átomo N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros o grupo heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, y haloalcoxi C_{1-6};

R^g es H, CN, o NO_2;

m es 0, 1, 2, ó 3;

n es 0 ó 1;

p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, ó 6; y

q es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) N° de solicitud:
(22) Fecha de solicitud: 26-05-10
(51) Clasificación Internacional: C07D 401/14

(71) Solicitante(s): **INCYTE CORPORATION**

(72) Inventor(es): LI, Yun-Long; YAO, Wenqing y RODGERS, James D.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	(33) ***País***
	60/988,606	16-11-07	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 16-06-10
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 13-11-08
No. de solicitud: ***PCT/US2008/083319***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***22-05-09***
N° publicación: ***WO 2009/064835 A1***

(54) Titulo: **4-PIRAZOLIL-N-ARILPIRIMIDIN-2-AMINAS Y 4-PIRAZOLIL-N-HETEROARILPIRIMIDIN-2-AMINAS COMO INHIBIDORES DE CINASAS JANUS**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 26-05-10
(51) Clasificación Internacional: C07D 401/14

(71) Solicitante(s): **INCYTE CORPORATION**

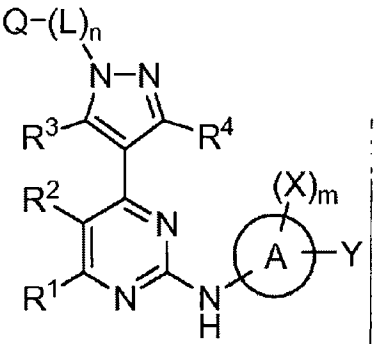
(72) Inventor(es): LI, Yun-Long; YAO, Wenqing y RODGERS, James D.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31)	***No. Prioridad***	(32)	***Fecha***	(33)	***País***
		60/988,606		16-11-07		US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 16-06-10
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 13-11-08
No. de solicitud: ***PCT/US2008/083319***

(87) Publicación internacional:
Fecha: ***22-05-09***
No. Publicación : ***WO 2009/064835 A1***

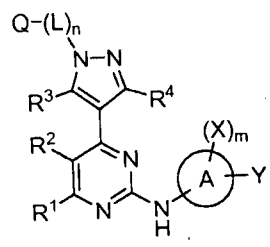


I

(54) Titulo:
4-PIRAZOLIL-N-ARILPIRIMIDIN-2-AMINAS Y 4-PIRAZOLIL-N-HETEROARILPIRIMIDIN-2-AMINAS COMO INHIBIDORES DE CINASAS JANUS

(57) Resumen:

Compuesto de la Fórmula I:



I

o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque:

el anillo A es arilo o heteroarilo;

L es alquileno C_{1-8}, alquenileno C_{2-8}, alquinileno C_{2-8}, $(CR^5R^6)_p$-(cicloalquileno C_{3-10})-$(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_p$-(arileno)-$(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_p$-(heterocicloalquileno C_{1-10})-$(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_p$-(heteroarileno)-$(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pO(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pS(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)C(O)(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pC(O)NR^c(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pC(O)O(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pOC(O)(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pOC(O)NR^c(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pNR^c(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pNR^cC(O)NR^d(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pS(O)(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pS(O)NR^c(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pS(O)_2(CR^5R^6)_q$, o $(CR^5R^6)_pS(O)_2NR^c(CR^5R^6)_q$, en donde el alquileno C_{1-8}, alquenileno C_{2-8}, alquinileno C_{2-8}, cicloalquileno C_{3-10}, arileno, heterocicloalquileno C_{1-10}, o heteroarileno, está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^g)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$;

Q es H, Cy^1, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{c1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, o $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, o alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

X es H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^g)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, O $S(O)_2NR^cR^d$;

Y es H, Cy^2, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, o $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y R^6 se seleccionan independientemente a partir de H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, $(CH_2)_mCN$, NO_2, OR^a, $(CH_2)_mOR^a$, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, NR^cR^d, $(CH_2)_mNR^cR^d$, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$;

Cy^1 y Cy^2 se seleccionan independientemente a partir de arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, haloalquilo C_{1-6}, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, en donde dichos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo que está sustituido en Cy^1 o Cy^2 está además opcionalmente sustituido por 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, haloalquilo C_{1-6}, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^a, R^b, R^c, y R^d se seleccionan independientemente a partir de H, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo, está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, y haloalcoxi C_{1-6}; o

R^c y R^d conjuntamente con el átomo N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros o grupo heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, y haloalcoxi C_{1-6};

R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, y R^{d1} se seleccionan independientemente a partir de H, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_{1-6}, halo, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; o

R^{c1} y R^{d1} conjuntamente con el átomo N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros o grupo heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_{1-6}, halo, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, y R^{d2} se seleccionan independientemente a partir de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, en donde el alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, y haloalcoxi C_{1-6}; o

R^{c2} y R^{d2} conjuntamente con el átomo N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros o grupo heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, y haloalcoxi C_{1-6};

R^g es H, CN, o NO_2;

m es 0, 1, 2, ó 3;

n es 0 ó 1;

p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, ó 6; y

q es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6.

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

To:
Fish & Richardson P.C.
Attn. Goddard, Christine A.
P.O. Box 1022
Minneapolis MN 55440-1022
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

	Date of mailing *(day/month/year)* 13/03/2009
Applicant's or agent's file reference 204430154WO1	**FOR FURTHER ACTION** See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US2008/083319	International filing date *(day/month/year)* 13/11/2008
Applicant INCYTE CORPORATION	

1. [X] The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

   Filing of amendments and statement under Article 19:
   The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

   When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

   Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland, Fascimile No.: (41-22) 338.82.70

   For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. [ ] The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. [ ] **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

   [ ] the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

   [ ] no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Reminders**

   Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90*bis*.1 and 90*bis*.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

   The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

   Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

   In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

   See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Federico Bonomelli

Form PCT/ISA/220 (October 2005) *(See notes on accompanying sheet)*

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims,description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When? Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How? Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped),whether

(i) the claim is unchanged;

(ii) the claim is cancelled;

(iii) the claim is new;

(iv) the claim replaces one or more claims as filed;

(v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."

2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."

3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."

4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1–10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments and any accompanying statement, under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the time of filing the amendments (and any statement) with the International Bureau, also file with the International Preliminary Examining Authority a copy of such amendments (and of any statement) and, where required, a translation of such amendments for the procedure before that Authority (see Rules 55.3(a) and 62.2, first sentence). For further information, see the Notes to the demand form (PCT/IPEA/401).

If a demand for international preliminary examination is made, the written opinion of the International Searching Authority will, except in certain cases where the International Preliminary Examining Authority did not act as International Searching Authority and where it has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b), be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority. If a demand is made, the applicant may submit to the International Preliminary Examining Authority a reply to the written opinion together, where appropriate, with amendments before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later (Rule 43*bis*.1(c)).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
204430154WO1		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2008/083319	13/11/2008	16/11/2007
Applicant		
INCYTE CORPORATION		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

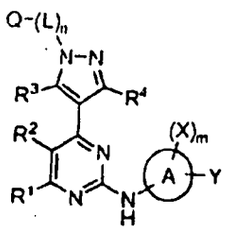
5. With regard to the **abstract,**
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant
   [X] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

of formula I

The present invention provides substituted bicyclic heteroaryl compounds, including, for example, 4-pyrazolyl-N-arylpyrimidin-2-amines and 4-pyrazolyl-N-heteroarylpyrimidin-2-amines that modulate the activity of kinases and are useful in the treatment of diseases related to activity of kinases including, for example, immune-related diseases, skin disorders, myeloid proliferative disorders, cancer, and other diseases.



I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/083319

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/14 C07D403/04 C07D403/14 C07D405/14 C07D409/14
C07D413/14 C07D417/14 C07D451/06 C07D471/10 C07D491/16
C07D498/10 C07D491/107 A61K31/506 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/129195 A (PFIZER PROD INC [US]; CHEN PENG [US]; HONG YUFENG [US]; HUMPHRIES PAUL) 15 November 2007 (2007-11-15) the whole document	1-113
X	US 2003/144309 A1 (CHOON-MOON YOUNG [US]) 31 July 2003 (2003-07-31) the whole document	1-28, 30-39, 41-113
X	WO 02/092573 A (VERTEX PHARMA [US]; MOON YOUNG-CHOON [US]) 21 November 2002 (2002-11-21) the whole document	1-28, 30-39, 41-113

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
5 March 2009	13/03/2009

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Sahagún Krause, H

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/083319

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/46184 A (VERTEX PHARMA [US]; LEDEBOER MARK [US]; SALITURO FRANCESCO [US]; MOON) 13 June 2002 (2002-06-13) the whole document	1-28, 30-39, 41-113
X	CHRISTIAN PILLONEL: "Evaluation of phenylaminopyrimidines as antifungal protein kinase inhibitors" PEST MANAGEMENT SCIENCE, WILEY & SONS, BOGNOR REGIS, GB, vol. 61, 13 June 2005 (2005-06-13), pages 1069-1076, XP002429106 ISSN: 1526-498X phenylamino pyrimidines type B and Table 2 in page 1073, compound 15	1-28, 30-39, 41-113
X	WO 2004/005282 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; FURET PASCAL [FR]; IMBACH) 15 January 2004 (2004-01-15) the whole document	1-28, 30-39, 41-113

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2008/083319

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007129195 A	15-11-2007	NONE	
US 2003144309 A1	31-07-2003	NONE	
WO 02092573 A	21-11-2002	AU 2002308748 A1	25-11-2002
		CA 2446864 A1	21-11-2002
		EP 1404669 A2	07-04-2004
		JP 2004534754 T	18-11-2004
WO 0246184 A	13-06-2002	AT 407132 T	15-09-2008
		AU 2878302 A	18-06-2002
		CA 2430539 A1	13-06-2002
		EP 1343781 A1	17-09-2003
		ES 2307667 T3	01-12-2008
		JP 2004518644 T	24-06-2004
		MX PA03005001 A	05-09-2003
WO 2004005282 A	15-01-2004	AU 2003249993 A1	23-01-2004
		BR 0312573 A	26-04-2005
		CA 2491635 A1	15-01-2004
		CN 1668610 A	14-09-2005
		EP 1521749 A1	13-04-2005
		JP 2006501183 T	12-01-2006
		US 2006106027 A1	18-05-2006

DOCUMENTOS ANEXOS AL REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

1. WO 2007/129195 A2
2. US 2003/0144309 A1
3. WO 02/092573 A2
4. WO 02/46184 A1
5. XP-002429106
6. WO 2004/005282 A1

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

PCT

(43) International Publication Date
15 November 2007 (15.11.2007)

(10) International Publication Number
WO 2007/129195 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(21) International Application Number:
PCT/IB2007/001158

(22) International Filing Date: 27 April 2007 (27.04.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/746,464 4 May 2006 (04.05.2006) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **PFIZER PRODUCTS INC.** [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **CHEN, Peng** [US/US]; Pfizer Global Research & Development, 10777 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US). **HONG, Yufeng** [US/US]; Pfizer Global Research & Development, 10777 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US). **HUMPHRIES, Paul, Stuart** [GB/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). **JOHNSON, Jr., Theodore, Otto** [US/US]; Pfizer Global Research & Development, 10777 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US). **LAFONTAINE, Jennifer, Anne** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 10777 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US). **LIU, Song** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 10777 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US). **LUNNEY, Elizabeht, Ann** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 10777 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US).

(74) Agent: **FULLER, Grover, E., Jr.**; C/o LAWRENCE, Jackie, Pfizer Inc. MS8260-1615, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

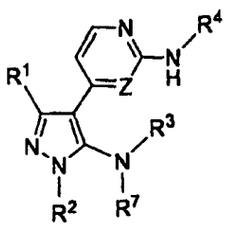
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 4-PYRIMIDINE-5-AMINO-PYRAZOLE COMPOUNDS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to compounds with the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: -Z- is -C- or -N-; and R^1, R^2, R^3, R^4 and R^7 are as defined in the specification. The invention also relates to pharmaceutical compositions comprising the compounds of formula (I) and methods of treating a condition that is mediated by the modulation of JNK, the method comprising administering to a mammal an effective amount of a compound of formula (I).

WO 2007/129195 A2

US 20030144309A1

(19) **United States**

(12) **Patent Application Publication** (10) **Pub. No.: US 2003/0144309 A1**

Choon-Moon (43) **Pub. Date: Jul. 31, 2003**

(54) **INHIBITORS OF SRC AND OTHER PROTEIN KINASES**

(76) Inventor: **Young Choon-Moon**, Lexington, MA (US)

Correspondence Address:
Andrew S. Marks, Esq.
VERTEX PHARMACEUTICALS INC.
130 Waverly Street
Cambridge, MA 02139-4242 (US)

(21) Appl. No.: **10/146,984**

(22) Filed: **May 16, 2002**

Related U.S. Application Data

(60) Provisional application No. 60/291,340, filed on May 16, 2001.

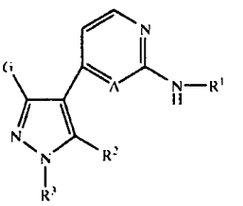
Publication Classification

(51) **Int. Cl.**[7] **C07D 417/14**; C07D 413/14; C07D 43/14; C07D 43/04; A61K 31/541; A61K 31/5377; A61K 31/506; A61K 31/496; A61K 31/4439

(52) **U.S. Cl.** **514/275**; 514/341; 514/227.8; 514/235.8; 514/253.09; 514/252.19; 544/60; 544/122; 544/124; 544/295; 544/331; 544/360; 546/275.4

(57) **ABSTRACT**

The present invention provides compounds of formula I:



I

wherein A is N or CR, and G, R^1, R^2 and R^3 are as described in the specification. These compounds are inhibitors of protein kinase, particularly inhibitors of Src mammalian protein kinase involved in cell proliferation, cell death and response to extracellular stimuli. The invention also relates to methods for producing these inhibitors. The invention also provides pharmaceutical compositions comprising the inhibitors of the invention and methods of utilizing those compositions in the treatment and prevention of various disorders.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
21 November 2002 (21.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/092573 A2

(51) International Patent Classification⁷: C07D 231/00

(21) International Application Number: PCT/US02/15606

(22) International Filing Date: 16 May 2002 (16.05.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/291,340 16 May 2001 (16.05.2001) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED** [US/US]; Patent Department, 130 Waverly Street, Cambridge, MA 02139-4242 (US).

(72) Inventor; and
(75) Inventor/Applicant *(for US only)*: **MOON, Young-Choon** [KR/US]; 1 Great Rock Road, Lexington, MA 02173 (US).

(74) Agents: **ROBIDOUX, Andrea** et al.; Vertex Pharmaceuticals Inc., 130 Waverly Street, Cambridge, MA 02139-4242 (US).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

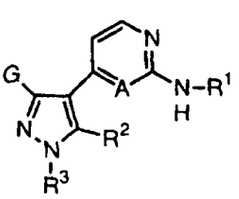
Declaration under Rule 4.17:
--- *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)*

Published:
without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/092573 A2

(54) Title: INHIBITORS OF SRC AND OTHER PROTEIN KINASES



(I)

(57) Abstract: The present invention provides compounds of formula I wherein A is N or CR, and G, R_1, R_2, and R_3 are as described in the specification. These compounds are inhibitors of protein kinase, particularly inhibitors of Src mammalian protein kinase involved in cell proliferation, cell death and response to extracellular stimuli. The invention also relates to methods for producing these inhibitors. The invention also provides pharmaceutical compositions comprising the inhibitors of the invention and methods of utilizing those compositions in the treatment and prevention of various disorders.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
13 June 2002 (13.06.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/46184 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 403/04, 401/04, 401/14, A61K 31/506, A61P 29/00

(21) International Application Number: PCT/US01/46383

(22) International Filing Date: 5 December 2001 (05.12.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/251,409 5 December 2000 (05.12.2000) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED** [US/US]; Patent Dept., 130 Waverly Street, Cambridge, MA 02139-4242 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **LEDEBOER, Mark** [US/US]; 86 Faulkner Hill Road, Acton, MA 01720 (US). **SALITURO, Francesco** [US/US]; 25 Baker Drive, Marlboro, MA 01752 (US). **MOON, Young-Choon** [KR/US]; 1 Great Rock Road, Lexington, MA 02173 (US).

(74) Agents: **SILVERMAN, Ian** et al.; Vertex Pharmaceuticals Inc., 130 Waverly Street, Cambridge, MA 02139-4242 (US).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
with international search report
before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/46184 A1

(54) Title: INHIBITORS OF C-JUN N-TERMINAL KINASES (JNK) AND OTHER PROTEIN KINASES

(57) Abstract: The present invention provides compounds of formula I:wherein G is a small group selected from hydrogen or C_{1-3} alkyl, Q is pyridine or pyrimidine, and R^1 - R^3 are as defined in the specification. These compounds are selective JNK inhibitors showing good activity against the three isoforms of JNK (JNK1, JNK2 and JNK3) and relatively low activity against p38 kinase. The compounds are therefore usefull for treating JNK-mediated diseases, especially neurodegenerative diseases in which all three JNK isoforms are implicated.

XP-002429106

Pest Management Science

Pest Manag Sci 61:1069–1076 (2005)
DOI: 10.1002/ps.1080

Evaluation of phenylaminopyrimidines as antifungal protein kinase inhibitors

Christian Pillonel*
Syngenta Crop Protection AG, CH-4002 Basel, Switzerland

Abstract: The effects of diverse phenylaminopyrimidines (PAP), namely PAP-pyridines (type A), PAP-pyrazoles (type B) and PAP-thiazoles (type C), on *Neurospora crassa* Shear & Dodge has been investigated. The results revealed that type A strongly inhibit the *in vitro* growth of *N crassa*, whereas types B and C are much less active. A significant correlation was observed between the *Neurospora* growth inhibition and the intrinsic activity of type A compounds on the cyclin-dependent protein kinase $p34^{CDC2}$ of starfish, suggesting that the target of phenylaminopyrimidines in fungi is a cyclin-dependent protein kinase (CDK). The phenylaminopyrimidine-binding CDKs Phoss (major band) and CDC2 (minor band) involved in phosphorus uptake, glycogen synthesis and the cell cycle were identified from *N crassa* by affinity chromatography on phenylaminopyrimidine–sepharose. Comparative experiments with different protein kinases revealed the importance of the side chain of phenylaminopyrimidines for their target selectivity. A type B compound was found to selectively inhibit the MAP-kinase OS-2 involved in the osmoregulatory pathway of *Neurospora*.
© 2005 Society of Chemical Industry

Keywords: fungicide; phenylaminopyrimidine; *Neurospora crassa*; cyclin-dependent protein kinase; mitogen-activated protein kinase; cell cycle; osmoregulation

1 INTRODUCTION

Phosphorylation is a common means of covalent post-translational modification for regulating the activity of proteins and enzymes in all organisms. This reaction is catalyzed by protein kinases, which have long been recognized as essential for the survival of cells. Although numerous protein kinases have been described in fungi, only PK-III has been recognized as a fungicide target.[1] Furthermore the cAMP-dependent protein kinase PKA in *Ustilago maydis* (DC) Corda, the histidine kinase OS-1 in *Botrytis cinerea* Pers and the mitogen-activated protein kinase (MAP kinase) OS-2 in *Neurospora crassa* Shear & Dodge are implicated in the resistance of fungi to fludioxonil and vinclozolin, suggesting a common mode of action.[2–5] In addition, various MAP kinases in several fungal pathogens have been found to be important for appressorium formation, invasive hyphal growth and fungal pathogenesis.[6,7] Overall, these results support the idea that the protein kinases can be used for the selection of antifungal agents. However, fungi possess a large number of protein kinases, and the choice of target is not easy. Another factor is the complexity of the kinase cascades: finding the right target enzyme which can be inhibited to produce a fungicidal effect, not just *in vitro* but also *in vivo*, is a very difficult task. In this respect the selection of a target enzyme whose function and efficacy have been demonstrated by the use of selective inhibitors is a prerequisite for the development of a new screening tool.

Cyclin-dependent kinases (CDK) play an important role in the regulation of cell division.[8] Inhibitors of these enzymes stop the progression of the cell cycle and are therefore considered to be of potential interest as novel fungicides. In particular, CDK1 and CDK2, whose activity is essential for the G2/M and G1/S phase transitions of the cell cycle, are especially attractive enzymes. As reported in the literature, phenylaminopyrimidines (PAP), exemplified by CGP 60 474 (compound **6**), are inhibitors of mammalian CDK1 and CDK2 and interfere with the ATP-binding site (Figs 1 and 2).[9,10] The objectives of the present paper were the evaluation of the fungicidal effect of phenylaminopyrimidines and the identification of their target enzymes in *Neurospora*. The use of protein kinases as a screening tool in the search for novel antifungal agents is also discussed.

2 MATERIALS AND METHODS

2.1 Chemicals

Phenylaminopyrimidines and analogous forms (PAP types A, B and C), fenpiclonil and vinclozolin were synthesized at Syngenta (structures are represented in Fig 1).[11–16] Radiolabelled [γ-^{33}P]ATP (37–110 TBq ml^{-1}) was purchased from Amersham Biosciences

* Correspondence to: Christian Pillonel, Hauptstrasse 67A, 4312 Magden, Switzerland
E-mail: chrispill@bluewin.ch
(Received 20 January 2005; revised version received 13 April 2005; accepted 19 April 2005)
Published online 13 June 2005

© 2005 Society of Chemical Industry.

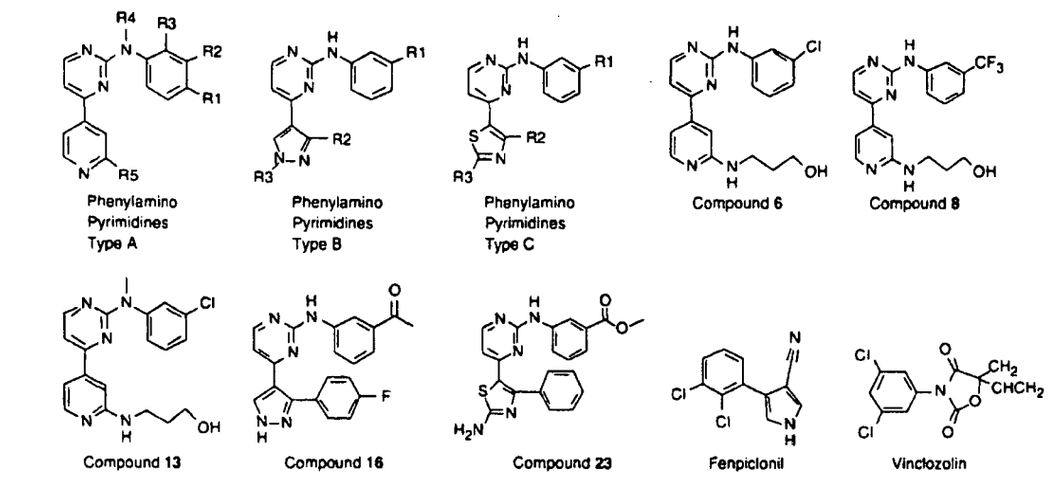


Figure 1. General structure of phenylaminopyrimidines (types A, B and C) and structural formulae of compounds **6**, **8**, **13**, **16**, **23**, fenpiclonil and vinclozolin.

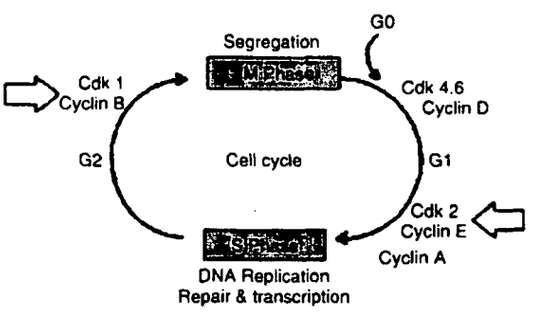


Figure 2. Model of the cell cycle regulation in humans, indicating the target sites (CDK1, CDK2) of the phenylaminopyrimidine **6** (arrows).

Europe (CH-8112 Otelfingen, Switzerland). All other chemicals were obtained either from Fluka (CH-9470 Buchs, Switzerland), Merck (CH 8953 Dietikon, Switzerland), Bachem Feinchemikalien AG (Bubendorf, Switzerland), Oncogene Research Products (Boston, USA) or Sigma (St Louis, USA).

2.2 Organisms

Neurospora crassa (wild-type strain 74-OR8-1) was obtained from the American Type Culture Collection (ATCC 18 889).

2.3 Culture and growth conditions of *Neurospora crassa in vitro*

Mycelium was grown as inoculum in Petri dishes at 24 °C in the dark for 14 days (medium: Biomalt 10, Difco dry yeast extract 4, glucose 4 and agar 20 g litre^{-1} in water). Macroconidia were collected in sterile water, filtered through glass wool and then transferred into Vogel's liquid minimal medium supplemented with sucrose (20 g litre^{-1}) according to the method described by Favre and Turian.[17] For growth tests, the cell density was adjusted to 2×10^5 macroconidia ml^{-1} and 4 ml were pipetted into Petri dishes. Candidate compounds were added to the medium from 200-fold concentrated stock solutions in dimethyl sulfoxide (DMSO). Control treatments received equivalent quantities of DMSO. The cultures were incubated at 32 °C in the dark for 3 days. After incubation the cultures were vacuum-filtered on glass microfibre filters (Whatman GF/C; diameter 4.7 cm), previously dried overnight at 70 °C in vacuum and weighed. The filters with mycelium were dried as described above and weighed again. The IC_{50} (concentration of inhibitor required to reduce growth by 50%) was used as the parameter for inhibition. All experiments were carried out in duplicate. The growth test with phenylaminopyrimidines in mixtures with fenpiclonil and vinclozolin were conducted under the same conditions except that the active compounds were added from 400-fold concentrated stock solutions in DMSO. Calculations of the expected inhibitory effects were carried out with the equation

$$E = A + B - (A \times B)/100$$

in which E is the expected inhibitory effect, whereas A and B are the observed inhibitory effects of each fungicide when applied alone.[18] For the isolation of CDK, *Neurospora* was cultivated in Vogel's liquid medium (500-ml Erlenmeyer flask) in a rotary shaker at 180 rev min^{-1} at 24 °C for 24 h.

2.4 Preparation of protein kinases

CDK-1 ($p34^{cdc2}$/cyclin B) isolated from starfish, *Marthasterias glacialis* (L), oocytes were obtained from Dr Laurent Meijer, CNRS, Station Biologique, Roscoff, France, and purified as described by Azzi *et al.*[19] Protein kinase PK-III was isolated from *N crassa* according to the method described by Pillonel and Meyer.[1] Cloning, expression and partial purification of OS-2 were carried out using the *Escherichia coli* Cast & Chalm vector system.[5]

2.5 Protein kinase activity measurement

The activity of the starfish $p34^{cdc2}$/cyclin B was measured using the radioactivity-based phosphate incorporation test according to Rialet and Meijer.[20] The reaction mixture (50 µl) contained β-glycerophosphate 60 mM, *p*-nitrophenyl phosphate 30 mM, MOPS 25 mM pH 7.2, EGTA 5 mM, magnesium chloride 15 mM, DTT 1 mM, sodium orthovanadate 0.1 mM, histone type III-S 50 µg and ATP 10 µM (0.2 µCi [γ^{33}P]-ATP), okadaic acid 0.04 µM, 20 µl of enzyme (activity: 0.5 units μl^{-1}) and various concentrations of inhibitors from 40-fold concentrated stock solution in DMSO. Control treatments received equivalent quantities of DMSO. The incubation was carried out at 32 °C. Incorporation of [γ^{33}-P] onto histone was determined by spotting aliquots onto P81 chromatography paper (Whatman). The IC_{50} value (concentration of inhibitor required to reduce the activity by 50%) was used as the parameter for inhibition. All experiments were carried out in duplicate.

Protein kinase PK-III activity was assayed as described by Pillonel and Meyer[1] and carried out in a reaction mixture (100 µl) containing Tris-HCl 20 mM pH 7.4, protamine sulfate 20 µg, magnesium nitrate 10 mM, ATP 10 µM (0.2 µCi [γ-^{33}P] ATP), sodium azide 1 mM, okadaic acid 0.04 µM, 20 µl of enzyme-containing fractions (activity: 0.5 units μl^{-1}) and various concentrations of inhibitors from 20-fold concentrated stock solutions in DMSO. Control treatments received equivalent quantities of DMSO. Incorporation of [γ-^{33}P] onto protamine sulfate was determined as described for the starfish $p34^{cdc2}$/cyclin B assay.

OS-2 MAP-kinase activity measurement was carried out in a reaction mixture (100 µl) containing Tris-HCl 40 mM pH 7.4, sodium chloride 100 mM, myelin basic protein 20 µg, magnesium chloride 3 mM, ATP 10 µM (0.2 µCi [γ-^{33}P] ATP), EDTA 0.3 mM, DTT 0.3 mM, okadaic acid 0.04 µM, 20 µl of enzyme-containing fractions (activity: 0.5 units μl^{-1}) and various concentrations of inhibitors from 20-fold concentrated stock solutions in DMSO. Incorporation of [γ-^{33}P] onto myelin basic protein was determined as described for the starfish $p34^{cdc2}$/cyclin B assay.

2.6 Identification of phenylaminopyrimidine-binding protein kinases by affinity chromatography

2.6.1 Preparation of phenylaminopyrimidine–sepharose columns

One gram of freeze-dried epoxy-activated sepharose 6B was swollen for 15 min with distilled water and washed on a sintered glass filter. The powder was then suspended in coupling buffer (40 ml) containing sodium hydrogen carbonate 135 mM, sodium carbonate 270 mM, phenylaminopyrimidine (either compound **8** or compound **13**; 45 mM) and dioxane 500 ml $litre^{-1}$. The mixture of ligand and swollen gel was rotated at 40 °C for 3 days at 170 end-over-end rotations per minute. To remove the excess uncoupled ligand that remained after coupling, the adsorbent was washed sequentially with dioxane + water (50 + 50 by volume), distilled water, borate buffer (0.2 M; pH 9) and acetate buffer (0.1 M; pH 4). Residual active groups were then blocked by incubating the gel in ethanolamine (1 M) at 24 °C for 16 h at 170 end-over-end rotations per minute. Thereafter, the gel was washed with dioxane + water (50 + 50 by volume), distilled water, borate buffer (0.2 M, pH 9), acetate buffer (0.1 M, pH 4) and Tris-HCl buffer (0.1 M; pH 7). The coupled gels were stored at 4 °C in sodium azide (0.2 mM).

2.6.2 Identification of CDKs

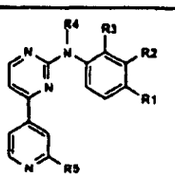
The phenylaminopyrimidine-binding protein kinases were isolated from *N crassa* by the following method: First, mycelium was homogenized with a French press in extraction buffer (Tris-HCl pH 7.6 20 mM, EGTA 10 mM, EDTA 2 mM, 2-mercaptoethanol 50 mM, sucrose 0.25 M, sodium azide 0.3 mM, benzamidine 10 mM, phenylmethyl sulfonyl fluoride (PMSF) 1 mM, pepstatin 0.25 µg ml^{-1} and leupeptine 10 µg ml^{-1}). The homogenate was recovered by centrifugation at 20 000 *g* for 20 min. The supernatant was then passed through the phenylaminopyrimidine–sepharose column equilibrated with Tris-HCl buffer (pH 7; 100 mM). The column was thoroughly washed with the same buffer. Adsorbed proteins were eluted with imidazole-HCl (pH 7; 0.5 M). Fractions (2.5 ml) were collected, desalted on a Sephadex G-25 PD-10 column equilibrated in Tris-HCl (pH 7; 100 mM) and 20-fold concentrated by centrifugation on a Centrikon YM-10 filter device (Millipore). An aliquot of the isolated enzyme (total kinase activity 1 pmole h^{-1}) was subjected to SDS-PAGE (acrylamide 10%) as described by Laemmli[21] and western blotting on nitrocellulose. The proteins were detected by the ponceau S staining procedure and the CDK were revealed with anti- cdc2/cdk1 (Ab-2) monoclonal antibody (Oncogene, cat # CC01) as described by Knockaert *et al.*[22]

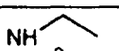
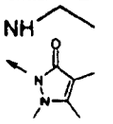
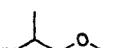
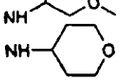
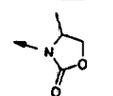
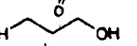
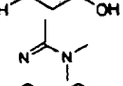
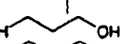
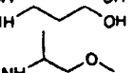
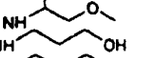
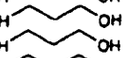
3 RESULTS

3.1 Effect on the growth of *Neurospora crassa in vitro*

Neurospora crassa was exposed to increasing concentrations of inhibitors to establish the dosage response of growth. The effect of various phenylaminopyrimidines is listed in Table 1 (PAP type A), Table 2 (PAP type B) and Table 3 (type C). The results indicate that the *in vitro* growth of this fungus is strongly inhibited by diverse phenylaminopyrimidine derivatives of the type A, whereas the effect of the type B and C is limited. The most active of type A were compounds **2** (IC_{50} = 40 nM), **3** (IC_{50} = 80 nM) and **5** (IC_{50} = 100 nM), whereas compounds **16** (IC_{50} = 2000 nM) and **23** (IC_{50} = 300 nM) were the most active among types B and C.

Table 1. Effect of phenylaminopyrimidines (type A) on the growth of *Neurospora crassa* cultivated *in vitro*



Compound	R1	R2	R3	R4	R5	*N crassa* growth inhibition IC_{50} (nM)[a]
1	H	Cl	H	H		200
2	H	Cl	H	H		40
3	H	Cl	H	H		80
4	H	Cl	H	H		500
5	H	Cl	H	H		100
6	H	Cl	H	H		3200
7	H	Cl	H	H		500
8	H	CF_3	H	H		100 000
9	F	H	H	H		100 000
10	H	OCF_2CHF_2	H	H		37 000
11	OCH_3	H	H	H		>100 000
12	H	H	CH_3	H		>100 000
13	H	Cl	H	CH_3		32 000
14	F	H	F	H		>100 000

[a] Data represent mean values of two independent experiments. Mean variation between individual experiments was 10–20%.

3.2 Effect on protein kinase CDK

According to the literature, phenylaminopyrimidines are inhibitors of the cyclin-dependent kinases (CDK).[9,10] In order to verify this hypothesis the compounds listed in Tables 1, 2 and 3 were tested on the kinase activity of starfish CDK $p34^{cdc2}$/cyclin B. Compound **6**, used as a standard in this study, inhibited starfish CDK with a IC_{50} value of 1.5 nM, which is at least 10-fold lower than the activity of this inhibitor against human CDK1/cyclin B (IC_{50} = 17 nM) and CDK2/cyclin A (IC_{50} = 80 nM).[10] Among the other tested inhibitors phenylaminopyrimidines type A **1**, **2**, **3** and **4** were the most active against CDK ($IC_{50} \leqslant$ 1 nM), whereas the effect of types B and C was much more limited ($IC_{50} \geqslant$ 150 nM; Table 4). Furthermore a significant correlation was observed between the effects of type A compounds on $p34^{cdc2}$/cyclin B kinase activity and the growth of *N crassa* (n = 14, r^2 = 0.714; r^2_{cv} = 0.621) (Fig 3).

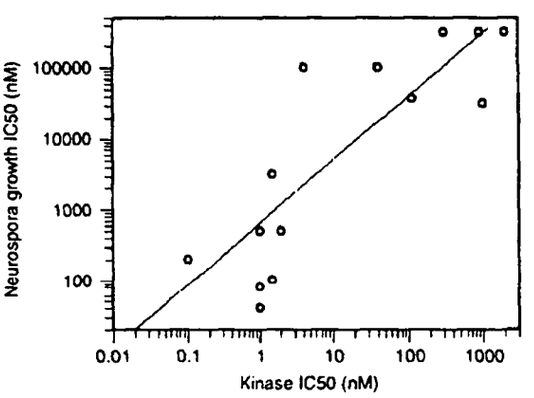


Figure 3. Potency of the phenylaminopyrimidines type A in cyclin-dependent kinase $p34^{cdc2}$/cyclin B1 activity and *in vivo Neurospora* growth inhibition.

3.3 Identification of phenylaminopyrimidine-binding CDKs from *Neurospora* by affinity chromatography

Extracts were prepared from 1-day-old mycelium and loaded onto compound **13**-derivatized sepharose (inactive ligand; fraction A) and compound **8**-derivatized sepharose (active ligand; fraction B). Bound CDKs were detected on inhibitor **8** matrix by immunodetection with anti CDC antibodies, but not on the **13**-derived matrix (Figs 4 and 5). The molecular mass of the major band was 41 kDa. A second

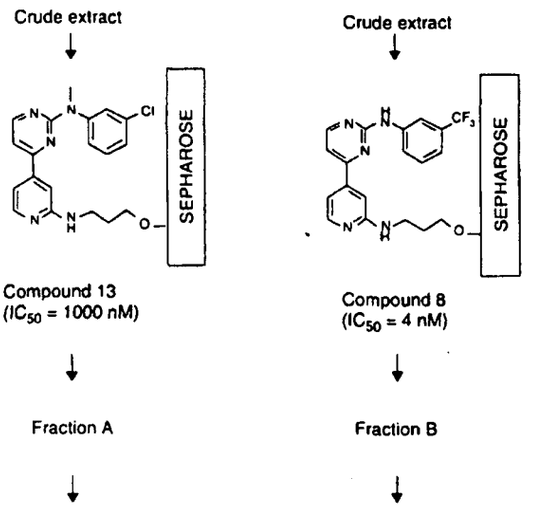
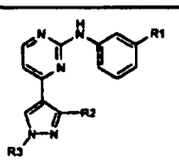
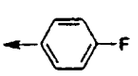
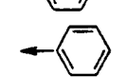
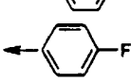
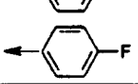


Figure 4. Affinity chromatography purification of the phenylaminopyrimidine target protein.

Table 2. Effect of phenylaminopyrimidines (type B) on the growth of *Neurospora crassa* cultivated *in vitro*



Compound	R1	R2	R3	*N crassa* growth inhibition IC_{50} (nM)[a]
15	Cl	CH_3	H	>100000
16	$COCH_3$		H	2000
17	H		H	>100000
18	$C(CH_3)_2OH$		H	>100000
19	H		H	50000

[a] Data represent mean values of two independent experiments. Mean variation between individual experiments was 10–20%.

minor band (37 kDa), and traces of lower molecular mass peptides were visualized with the anti-CDC antibody. In order to have more information about the phenylaminopyrimidine-bound CDKs the molecular mass of the isolated proteins was compared with the size of the cyclin-dependent kinases of *Neurospora*. The blast similarity search in the database of the Broad Institute of MIT and Harvard revealed the existence of only two CDKs in *Neurospora*, CDC2 (37 kDa) and Phoss (41 kDa), which are homologous to the

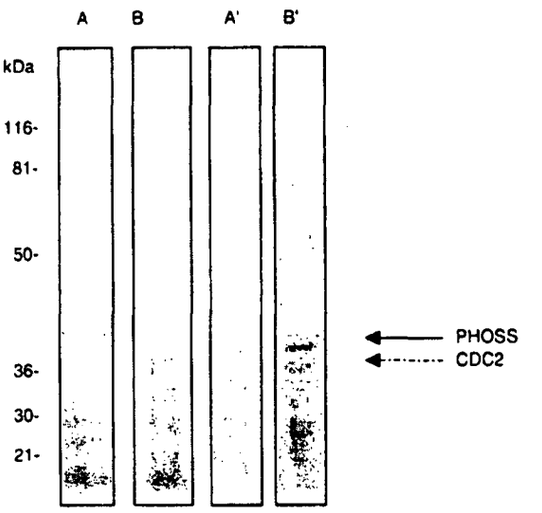


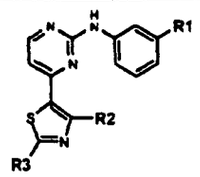
Figure 5. Detection of the cyclin-dependent protein kinases Phoss and CDC2 isolated from *Neurospora crassa* by affinity chromatography on compound 13-sepharose (A, A') and compound 8-sepharose (B, B'). Ponceau S staining (A, B); immuno staining (A', B').

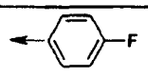
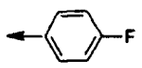
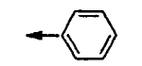
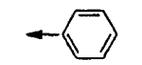
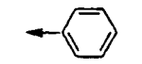
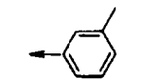
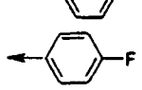
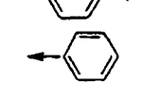
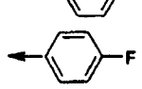
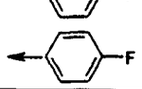
human CDK2 (65, respectively 60% identity) and CDK1 (60, respectively 53% identity). These results suggest that the two kinases isolated from *Neurospora* by affinity chromatography on phenylaminopyrimidine–sepharose are Phoss and CDC2, whereas the lower molecular mass peptides could be degradation products of Phoss or CDC2 (Fig 5). Measurement of CDK activity in the isolated fractions was attempted using the radioactivity-based phosphate incorporation CDK assay. A small activity was observed in the isolated fraction. However, the low yield and the instability of the phenylaminopyrimidine-bound isoenzymes did not allow the further purification of Phoss and CDC2 (data not shown).

3.4 Target selectivity of phenylaminopyrimidines

In order to have more information about their target selectivity, phenylaminopyrimidines type A, B and C were also tested on two other protein kinases, the MAP kinase OS-2 and the protein kinase PK-III of *N crassa*. The results indicated a side effect of some type A phenylaminopyrimidines (compounds **3** and **4**) on OS-2 at high concentration ($IC_{50} \geqslant 100$ nM). Among types B and C, compounds **16–19** (type B), and **23** and **27** (type C) were the most active on OS-2 ($IC_{50} \leqslant 60$ nM), whereas the inhibitors **15**, **20** and **21** showed some effect on PK-III ($IC_{50} \leqslant 1000$ nM) (Table 4). Taken together, these results indicated that the type A inhibitors tested are CDK-selective, whereas the types B and C are MAP kinase inhibitors in cell-free systems. However, no significant correlation has been observed between the *Neurospora in vitro* growth inhibition and the effect on OS-2 or PK-III, suggesting that these enzymes are not the

Table 3. Effect of phenylaminopyrimidines (type C) on the growth of *Neurospora crassa* cultivated *in vitro*



Compound	R1	R2	R3	*N crassa* growth inhibition IC_{50}(nM)[a]
20	$CHOHCH_3$		NH_2	15 000
21	OH		NH_2	9000
22	$C(CH_3)_2OH$		NH_2	2000
23	$COOCH_3$		NH_2	300
24	OCH_3		NH_2	1000
25	H		NH_2	2000
26	Cl		$NHCH_3$	>100 000
27	CCH_3NOH		NH_2	2000
28	F		NH_2	>100 000
29	CF_3		NH_2	>100 000

[a] Data represent mean values of two independent experiments. Mean variation between individual experiments was 10–20%.

primary target of phenylaminopyrimidine types B and C (data not shown).

3.5 Effect of phenylaminopyrimidines on the growth of *Neurospora* in mixture with fenpiclonil and vinclozolin

In order to study the targets of phenylaminopyrimidines in more detail, the interaction of compounds **6**, **16** and **23** on the osmoregulation of *Neurospora* was investigated. According to the literature, fenpiclonil and vinclozolin act by overstimulating the MAP-kinase OS-2 involved in the osmosensing pathway, suggesting that inhibition of OS-2 could antagonize the effect of these fungicides.[5] The reversion of fenpiclonil and vinclozolin fungitoxicity by **6**, **16** and **23** was examined in *Neurospora* in order to measure the OS-2 inhibition by phenylaminopyrimidines in intact cells. The results revealed an antagonistic effect between compound **16** and fenpiclonil and an additive effect between **16** and the dicarboximide fungicide when tested in mixture according to the method of Colby[18] (Fig 6). Similar experiments with **6** and **23** produced an additive effect when in mixture with the phenylpyrrole fungicide (data not shown). These experiments were reproduced several times in duplicate. Overall these results indicate that, among the tested compounds, only **16** inhibits OS-2 in intact cells and reverts the fungitoxicity of fenpiclonil (Fig 7).

4 DISCUSSION

The strong effect of the phenylaminopyrimidines on the growth of *N crassa* has revealed the potential of this class of CDK inhibitor as antifungal agents. In particular, the type A phenylaminopyrimidines have been selected as active against *Neurospora* (Tables 1, 2 and 3). According to the literature, the CDKs involved in cell division are the primary targets of phenylaminopyrimidines in mammalian cells.[10] Several results indicate that the mode of action of the type A phenylaminopyrimidines in fungi is similar: (i) The significant correlation between their intrinsic activity on the starfish CDK-1 ($p34^{cdc2}$/cyclin B)

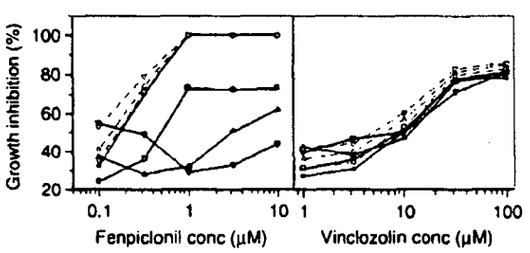


Figure 6. Effect of compound **16** at (○) 0, (□) 0.25, (△) 0.5 and (▽) 1.0 μM in mixture with various concentrations of (left panel) fenpiclonil and (right panel) vinclozolin on the growth of *Neurospora crassa* cultivated in liquid medium. The expected values (dotted lines) were calculated from the observed values (solid lines) as described in Section 2.3.

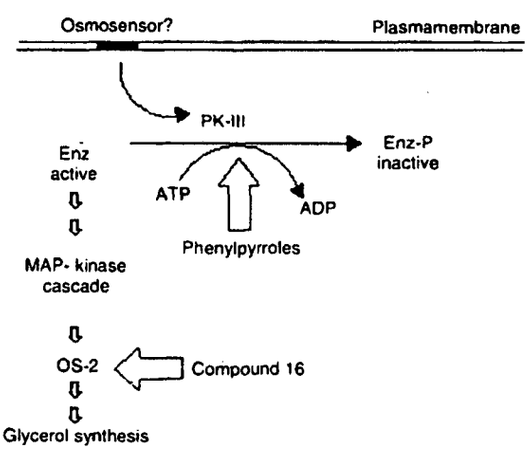


Figure 7. Model of the glycerol synthesis signal transduction system in *Neurospora crassa* indicating the target sites of phenylpyrroles and compound **16**.

Table 4. Effect of phenylaminopyrimidines types A, B and C on the cell-free activity of the protein kinases CDK, OS-2 and PK-III

	Enzyme inhibition (IC_{50}, nM)[a]		
Compound	CDK	OS-2	PK-III
Type A:			
1	0.1	100 000	> 100 000
2	1	22 900	9300
3	1	250	2200
4	1	100	2500
5	1.5	29 000	8000
6	1.5	400	2200
7	2	2000	5000
8	4	1600	4000
9	40	500	19 000
10	110	12 000	3500
11	300	8000	25 000
12	900	600	45 000
13	1000	3800	> 100 000
14	2000	450	52 000
Type B:			
15	150	1200	630
16	400	60	31 000
17	600	57	> 100 000
18	640	46	> 100 000
19	900	60	> 100 000
Type C:			
20	300	4600	300
21	1000	5400	730
22	2500	64	> 100 000
23	2500	45	8800
24	6600	75	8500
25	28 000	66	> 100 000
26	29 000	600	> 100 000
27	50 000	50	1460
28	> 50 000	80	> 100 000
29	> 50 000	280	> 100 000

[a] CDK-1: Cyclin dependent kinase $p34^{cdc2}$/cyclin B1 of starfish; OS-2: MAP-kinase OS-2 of *N crassa*; PK-III: Protein kinase PK-III of *N crassa*. Data represent mean values of two independent experiments. Mean variation between individual experiments was 10–40%.

and their effect on the growth of *N crassa*. (ii) The isolation of two CDKs, Phoss and CDC2, from the crude extract of mycelium by affinity chromatography (Figs 4 and 5). This last result strongly suggests that the inhibition of at least one CDK is responsible for the inhibition of *Neurospora* growth by phenylaminopyrimidines. However, the instability of the isolated isoenzymes did not allow the identification of the primary target. On the other hand, the physiological process associated with the phenylaminopyrimidine-sensitive CDK in fungi remains an open question. According to its homology to the yeast CDC28, CDC2 is believed to play a role in the cell cycle progression, whereas Phoss (homologous to Pho85) is possibly a multifunctional enzyme, acting on different processes, including the regulation of the phosphorus acquisition system, the synthesis of glycogen and the cell cycle.[23]

The structure-activity relationship revealed the importance of the pyridine moiety for *Neurospora* growth inhibitory effects. Type A derivatives were active on CDK activity as well as *in vitro* growth, whereas the pyrazolo and thiazolo-derivatives (types B and C) were less active against this fungus (Tables 1, 2, 3 and 4). Regarding their CDK inhibitory effect, the relatively strong inhibition of some type B and C phenylaminopyrimidines on OS-2 suggests that their mode of action is not CDK-related and could be located in the osmoregulatory pathway. According to the literature, OS-2 is homologous to the yeast HOG1 and is involved in the osmosensing signal transmission pathway.[5] The null mutation of OS-2 confers phenylpyrrole and dicarboximide resistance in *Neurospora*, suggesting that inhibition of the OS-2 activity could mimic the phenotype of the OS-2-less mutant. In this respect, the different effects of compounds **16** (antagonism), **6** (additive effect) and **23** (additive effect) on fenpiclonil fungitoxicity indicated that the modes of action of these three classes of phenylaminopyrimidine are different in *Neurospora* (Fig 6). Obviously **16** blocks OS-2 in the cell-free assay as well as in intact cells, whereas **6** and **23** are without effect on the osmosensing pathway (Fig 7). Surprisingly, the vinclozolin fungicidal effect was not reverted by **16**. This could be accounted for by either a different mode of action or a different mode of resistance in *Neurospora* for fenpiclonil and vinclozolin. In the case of this latter hypothesis, these results suggest that the domains in the os-2 gene, which are responsible for phenylpyrrole and dicarboximide resistance are different.

Taken together, these results underline the value of the protein kinases for the identification of new fungicides. Particularly, the significant correlation between the intrinsic and the *Neurospora in vitro* growth data is a strong argument in favour of the use of the starfish CDK in the primary screening of type A phenylaminopyrimidines. This hypothesis has been verified in practice by measuring a larger set of compounds in the greenhouse against plant pathogenic fungi: 90% of the phenylaminopyrimidines, bearing a strong CDK inhibitory effect ($IC_{50} \leqslant 3$ nM), showed a fungicidal effect *in vivo* against *Helminthosporium teres* Sacc on barley (data not shown). Such a correlation was, however, not significant for all plant pathogens sensitive to type A phenylaminopyrimidines (eg oomycetous fungi).[11] However, the high sensitivity of the tested CDK to the standard compound **6**, when compared with the human CDK1 and 2, indicates that the source of the enzyme is important for the development of the CDK assay. In this respect, the selection of fungi-specific phenylaminopyrimidines cannot be excluded. The isolation of fungal enzymes is being carried out in our laboratory in order to develop more specific screening tools.

The interaction of type B phenylaminopyrimidines with the MAP kinase OS-2 in *N crassa* suggests a possible use of OS-2 for the selection of antifungal agents. However, despite the evident interaction of compound **16** with OS-2 in intact cells, the impact

of this inhibition on the growth of *Neurospora* is questionable. According to the literature, the null mutation in os-2 results in the formation of short and cropped aerial hyphae and a reduction of sporulation.[5] However, the os-2 mutation is not lethal for *Neurospora* cultivated *in vitro*, and the importance of osmoregulation for plant pathogenic fungi *in vivo* remains an open question. The interference of different MAP-kinase inhibitors with the osmoregulatory pathway of plant pathogenic fungi, sensitive to B and C phenylaminopyrimidines is presently under investigation in our laboratory in order to validate this target.[13,14]

ACKNOWLEDGEMENTS

I am indebted in Syngenta to Dr P Ackermann, Dr M Eberle, Dr H Ziegler, Dr D Stierli, Dr F Cederbaum, Dr J Wenger, Dr P Maienfisch, Dr W Lutz, Dr M Diggelmann, Dr GTM Tutulaer and Dr U Mueller for the synthesis of phenylaminopyrimidines, Dr G Knauf-Beiter and Dr R Gees for the measurement of the effects of phenylaminopyrimidines in the greenhouse, Mr Robert Stoll for his technical support, Professor P Stanetty (Vienna University) for the synthesis of phenylaminopyrimidines and Dr T Meyer (Novartis) for valuable discussions at the beginning of this project.

REFERENCES

1 Pillonel Ch and Meyer Th, Effect of phenylpyrroles on glycerol accumulation and protein kinase activity of *Neurospora crassa*. *Pestic Sci* 49:229–236 (1997).
2 Leroux P, Lanen C and Fritz R, Similarities in the antifungal activities of fenpiclonil, iprodione and tolclofos-methyl against *Botrytis cinerea* and *Fusarium nivale*. *Pestic Sci* 36:255–261 (1992).
3 Orth AB, Rzhetskaya M, Pell EJ and Tien M, A serine (threonine) protein kinase confers fungicide resistance in the phytopathogenic fungus *Ustilago maydis*. *Appl Environ Microbiol* 61:2341–2345 (1995).
4 Oshima M, Fujimura M, Banno S, Hashimoto C, Motoyama T, Ichiishi A and Yamagushi I, A point mutation in the two-component histidine kinase BcOS-1 gene confers dicarboximide resistance in field isolates of *Botrytis cinerea*. *Phytopathology* 92:75–80 (2001).
5 Zhang Y, Lamm R, Pillonel Ch, Lam S and Xu J-R, Osmoregulation and fungicide resistance: the *Neurospora crassa* os-2 gene encodes a HOG1 mitogene-activated protein kinase homologue. *Appl Environ Microbiol* 68:532–538 (2002).
6 Banuett F, Signalling in the yeasts: an informational cascade with links to the filamentous fungi. *Microb Molec Biol Rev* 62:249–274 (1998).
7 Xu J-R, MAP kinases in fungal pathogens. *Fungal Genetics and Biology*. http://www.idealibrary.com 1–16 (2000).
8 Morgan DO, Cyclin-dependent kinases: engines, clocks, and microprocessors. *Annu Rev Cell Dev Biol* 13:261–291 (1997).
9 Furet P, Zimmermann J, Capraro H-G, Meyer Th and Imbach P, Structure-based design of potent CDK1 inhibitors derived from olomoucine. *J Computer-Aided Mol Des* 14:403–409 (2000).
10 Ruetz S, Fabbro D, Zimmermann J, Meyer Th and Gray N, Chemical and biological profile of dual Cdk1 and Cdk2 inhibitors. *Current Medicinal Chemistry: Anti-Cancer Agents* 3:1–14 (2003).
11 Eberle M, Stierli D, Pillonel Ch and Ziegler H, *N*-phenyl-4-(4-pyridyl)-2-pyrimidinamine derivatives as antimicrobials and nematocides for plant protection. PCT Int Applic WO 2 001 093 682 (2001).
12 Eberle M, Ziegler H, Cederbaum F and Ackermann P, Preparation of microbiocidal *N*-phenyl-*N*-[4-(4-pyridyl)pyrimidin-2-yl]amines. PCT Int Applic WO 2 002 053 560 (2002).
13 Mueller U, Eberle M and Pillonel Ch, Preparation of pyrazolylpyrimidine derivative fungicides. PCT Int Applic WO 2 003 049 542 (2003).
14 Mueller U, Eberle M, Pillonel Ch, Lutz W and Stanetty P, Preparation of thiazolyl substituted aminopyrimidines as plant protection agents. PCT Int Applic WO 2 003 029 249 (2003).
15 Ackermann P, Stierli D, Jung PMJ, Maienfisch P, Cederbaum FEM and Wenger JF, Preparation of fungicidal *N*-phenyl-*N*-[4-(4-pyridyl)2-pyrimidin-2-yl]amine derivatives. PCT Int Applic WO 2 003 047 347 (2003).
16 Ackermann P, Stierli D, Diggelmann M, Cederbaum FEM, Wenger JF and Tutulaer GTM, *N*-phenyl-[(4-pyridyl)azinyl]amine derivatives as plant protection agents. PCT Int Applic WO 2 004 084 634 (2004).
17 Favre B and Turian G, Identification of a calcium- and phospholipid-dependent protein kinase (protein kinase C) in *Neurospora crassa*. *Plant Sci* 49:15–21 (1987).
18 Colby SR, Calculating synergistic and antagonistic responses of herbicide combinations. *Weeds* 15:20–22 (1967).
19 Azzi L, Meijer L, Reed SI, Pidikiti R and Tung NYL, Interaction between the cell cycle control proteins $p34^{cdc2}$ and $p9^{CKShs2}$: evidence of two cooperative binding domains in $p9^{CKShs2}$. *Eur J Biochem* 203:353–360 (1992).
20 Rialet V and Meijer L, A new screening test for antimitotic compounds using the universal M phase-specific protein kinase $p34^{cdc2}$/cyclin B^{cdc13}, affinity-immobilized on $p13^{suc1}$-coated microtiter plates. *Anticancer Res* 11:1581–1590 (1991).
21 Laemmli UK, Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature (London)* 227:680–685 (1970).
22 Knockaert M, Gray N, Damines E, Chang Y-T, Grellier P, Grant K, Fergusson D, Mottram J, Soete M, Dubremetz J-F, Le Roch K, Doerig C, Schultz PG and Meijer L, Intracellular targets of cyclin-dependent kinase inhibitors: identification by affinity chromatography using immobilised inhibitors. *Chem Biol* 7:411–422 (2000).
23 Measday V, Moore L, Ogas J, Tyers M and Brenda A, The PCL2 (ORFD)-PHO85 cyclin-dependent kinase complex: A cell cycle regulator in yeast. *Science (Washington)*, 266:1391–1395 (1994).

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
15 January 2004 (15.01.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/005282 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 403/04, A61K 31/505

(21) International Application Number: PCT/EP2003/007350

(22) International Filing Date: 8 July 2003 (08.07.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0215844.2 9 July 2002 (09.07.2002) GB

(71) Applicant (*for all designated States except AT, US*): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Applicant (*for AT only*): **NOVARTIS PHARMA GMBH** [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **FURET, Pascal** [FR/FR]; Rue du Riegelsbourg, 24, F-68800 Thann (FR). **IMBACH, Patricia** [CH/CH]; Mattenweg 7, CH-4303 Kaiseraugst (CH). **RAMSEY, Timothy, Michael** [US/US]; 699 West Shore Trail, Sparta, NJ 07871 (US). **SCHLAPBACH, Achim** [DE/DE]; Hünerbergweg 8, 79539 Lörrach (DE). **SCHOLZ, Dieter** [AT/AT]; Weyringergasse 31/5, A-1040 Wien (AT). **CARAVATTI, Giorgio** [CH/CH]; Kirschbaumweg 22A, CH-4103 Bottmingen (CH).

(74) Agent: **GRUBB, Philip**; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SK, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (*regional*): Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

Published:
— *with international search report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2004/005282 A1

(54) Title: PHENYL-[4-(3-PHENYL-1H-PYRAZOL-4-YL)-PYRIMIDIN-2-YL]-AMINE DERIVATIVES

(57) Abstract: The invention relates to phenyl-[4-(3-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-amine derivatives and to processes for the preparation thereof, to pharmaceutical compositions comprising such derivatives and to the use of such derivatives - alone or in combination with one or more other pharmaceutically active compounds - for the preparation of pharmaceutical compositions for the treatment especially of a proliferative disease, such as a tumour.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
22 May 2009 (22.05.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/064835 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 401/14 (2006.01) *C07D 451/06* (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) *C07D 471/10* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) *C07D 491/16* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) *C07D 498/10* (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) *C07D 491/107* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2008/083319

(22) International Filing Date:
13 November 2008 (13.11.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/988,606 16 November 2007 (16.11.2007) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **INCYTE CORPORATION** [US/US]; Experimental Station, Route 141 & Henry Clay Road, Building E336, Wilmington, Delaware 19880 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **LI, Yun-long** [US/US]; 1 Pin Oak Drive, Chadds Ford, Pennsylvania 19317 (US). **YAO, Wenqing** [US/US]; 748 Meadowbank Road, Kennett Square, Pennsylvania 19348 (US). **RODGERS, James D.** [US/US]; 2 Hillside Lane, Landenberg, Pennsylvania 19350 (US).

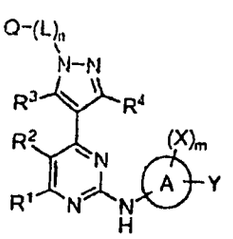
(74) Agent: **GODDARD, Christine A.**; Fish & Richardson P.C., PO Box 1022, Minneapolis, Minnesota 55440-1022 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

(54) Title: 4-PYRAZOLYL-N-ARYLPYRIMIDIN-2-AMINES AND 4-PYRAZOLYL-N-HETEROARYLPYRIMIDIN-2-AMINES AS JANUS KINASE INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: The present invention provides substituted bicyclic heteroaryl compounds, 5 including, for example, 4-pyrazoIyI-N-arylpyrimidin-2-amines and 4-pyrazolyl-N-heteroarylpytimidin-2-amines that modulate the activity of kinases and are useful in the treatment of diseases related to activity of kinases including, for example, immune-related diseases, skin disorders, myeloid proliferative disorders, cancer, and other diseases.formule :(1)

WO 2009/064835 A1

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2008/083319	13.11.2008	16.11.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D401/14 C07D403/04 C07D403/14 C07D405/14 C07D409/14 C07D413/14 C07D417/14 C07D451/06 C07D471/10 C07D491/16 C07D498/10 C07D491/107 A61K31/506 A61P35/00

Applicant
INCYTE CORPORATION

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Sahagún Krause, H Telephone No. +49 89 2399-2757

Form PCT/ISA/237 (Cover Sheet) (April 2005)

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

      ☐ a sequence listing

      ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

      ☐ on paper

      ☐ in electronic form

   c. time of filing/furnishing:

      ☐ contained in the international application as filed.

      ☐ filed together with the international application in electronic form.

      ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	29, 40
	No:	Claims	1-28, 30-39, 41-113
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	29, 40
	No:	Claims	1-28, 30-39, 41-113
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-113
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

D1: WO 2007/129195 A (PFIZER PROD INC [US]; CHEN PENG [US]; HONG YUFENG [US]; HUMPHRIES PAUL) 15 November 2007 (2007-11-15)

D2: US 2003/144309 A1 (CHOON-MOON YOUNG [US]) 31 July 2003 (2003-07-31)

D3: WO 02/092573 A (VERTEX PHARMA [US]; MOON YOUNG-CHOON [US]) 21 November 2002 (2002-11-21)

D4: WO 02/46184 A (VERTEX PHARMA [US]; LEDEBOER MARK [US]; SALITURO FRANCESCO [US]; MOON) 13 June 2002 (2002-06-13)

D5: CHRISTIAN PILLONEL: "Evaluation of phenylaminopyrimidines as antifungal protein kinase inhibitors" PEST MANAGEMENT SCIENCE, WILEY & SONS, BOGNOR REGIS, GB, vol. 61, 13 June 2005 (2005-06-13), pages 1069-1076, XP002429106 ISSN: 1526-498X

D6: WO 2004/005282 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; FURET PASCAL [FR]; IMBACH) 15 January 2004 (2004-01-15)

Claims 43-113 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims directed to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

The present application discloses 4-(pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamines for the treatment of conditions mediated by kinases, specially by the Janus kinase family of protein tyrosine kinases (JAKs).

V-1. Novelty (Article 33(1) and (2) PCT):

D1 discloses numerous compounds overlapping with the present when the present R3 is an amine group, for the treatment of diseases mediated by kinases, for example cancer.

D2-D4 disclose kinase inhibitors overlapping with the present substituted on the N-1 of

the pyrazole by R3 (aryl or R). All examples possess a phenyl or a pyridine in that position.

D5 discloses kinases inhibitors with the present general formula (see phenylamino pyrimidines type B and Table 2 in page 1073, compound 15).

The present compounds overlap with those in claim 1 of D6 when R3 is hydrogen. The compounds in D6 are also kinase inhibitors.

The Applicant should notice that as far as overlapping chemical formulae are concerned, novelty is acknowledged if the claimed subject-matter is distinguished from the prior art in the range of overlap by a new technical element (new technical teaching). If it is not the case, then it must be considered whether the skilled person would seriously contemplate working in the range of the overlap and /or would accept that the area of overlap is directly and unambiguously disclosed in an implicit manner in the prior art. The present subject-matter does not include vis-à-vis D1-D5 a new technical element and furthermore the area of overlap is considered to be unambiguously disclosed.

The present subject-matter cannot be considered novel in the sense of Article 33(2) PCT.

However compounds in claims 29 and 40 can be considered novel at least on account of the L-Q substitution of the present compounds, containing a saturated cyclic ring and a -CH2CN chain.

V-2. Inventive step (Article 33(1) and (3) PCT):
The compounds in D1-D6 are kinase inhibitors to be used for the treatment of various diseases, i.e. cancer. Even if JAK kinases might not be cited in the prior art, the region of overlap concerning the compounds and the diseases is so broad that an opinion on inventive step can only be provided for those claims possessing a clear differential feature to the compounds in the prior art (i.e. compounds in claim 29 and 40).
These compounds differ form D1-D5 at least on account of the L-Q substitution. The problem to be solved was thus the provision of further pyrimidineaminopyrazole derivatives as inhibitors of kinases, particularly JAKs. The solution can be regarded as involving an inventive step for the following reasons: even if D1-D4 and D6 contemplate

various substituents for the nitrogen in position 1 of the pyrazole (see e.g. D1, wherein R2 is H, CF3, -CHF2, -CH2F, trifluoromethoxy, (C1-C6)alkoxy, (C1-C6)amino(CR5R6)v, (C1-C6)alkyl, -(CR5R6)v(3-10)-membered cycloalkyl, -(CR5R6)v(C6-C10)aryl, or -(CR5R6)v(4-12)-membered heterocyclyl), the skilled person would not necessarily have combined them (e.g. the heterocyclealkyl as in claim 29) with the -CH2CN substitution in order to arrive to the present compounds in claim 29 without the exercise of inventive skills.

The present subject-matter in claims 29 and 40 be considered as involving an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

If the applicant is of the opinion that broader claims are inventive, he would have to provide evidence that a distinguishing feature is responsible for any consistent advantageous effect with respect to the prior art compounds (i.e. it would have to be proven that the closest compounds in the prior art do not show an activity an inhibitors of JAKs). It is noted that, if a meaningful statement is to be made in order to render an inventive step plausible, compounds having a maximum structural resemblance must be compared with one another, i.e. only differing in the distinguishing feature.

V-3. Industrial applicability (Article 33(4) PCT):
Claims 1-113 fulfill the requirements of Article 33(4) PCT in respect to their industrial applicability.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information	For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.
Amending claims under Art. 19 PCT	Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.
Filing a demand for international preliminary examination	In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT). If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).
Filing informal comments	After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.
End of the international phase	At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).
Relevant PCT Rules and more information	Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

Bitte beachten Sie, dass angeführte Nichtpatentliteratur (wie z. B. wissenschaftliche oder technische Dokumente) je nach geltendem Recht dem Urheberrechtsschutz und/oder anderen Schutzarten für schriftliche Werke unterliegen könnte. Die Vervielfältigung urheberrechtlich geschützter Texte, ihre Verwendung in anderen elektronischen oder gedruckten Publikationen und ihre Weitergabe an Dritte ist ohne ausdrückliche Zustimmung des Rechtsinhabers nicht gestattet.

Veuillez noter que les ouvrages de la littérature non-brevets qui sont cités, par exemple les documents scientifiques ou techniques, etc., peuvent être protégés par des droits d'auteur et/ou toute autre protection des écrits prévue par les législations applicables. Les textes ainsi protégés ne peuvent être reproduits ni utilisés dans d'autres publications électroniques ou imprimées, ni rediffusés sans l'autorisation expresse du titulaire du droit d'auteur.

Please be aware that cited works of non-patent literature such as scientific or technical documents or the like may be subject to copyright protection and/or any other protection of written works as appropriate based on applicable laws. Copyrighted texts may not be copied or used in other electronic or printed publications or re-distributed without the express permission of the copyright holder.

XS CPRTENFRDE

4-PIRAZOLIL-N-ARILPIRIMIDIN-2-AMINAS Y 4-PIRAZOLIL-N-HETEROARILPIRIMIDIN-2-AMINAS COMO INHIBIDORES DE CINASAS JANUS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona compuestos de heteroarilo bicíclico sustituido, que incluyen, por ejemplo, 4-pirazolil-N-arilpirimidin-2-aminas y 4-pirazolil-N-heteroarilpirimidin-2-aminas que modulan la actividad de cinasas y son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas a la actividad de cinasas, que incluyen, por ejemplo, enfermedades inmuno-relacionadas, trastornos de la piel, trastornos mieloproliferativos, cáncer, y otras enfermedades.

4-PIRAZOLIL-N-ARILPIRIMIDIN-2-AMINAS Y 4-PIRAZOLIL-N-HETEROARILPIRIMIDIN-2-AMINAS COMO INHIBIDORES DE CINASAS JANUS

Campo de la Invención

La presente invención proporciona compuestos de heteroarilo bicíclico sustituido, que incluyen, por ejemplo, 4-pirazolil-N-arilpirimidin-2-aminas y 4-pirazolil-N-heteroarilpirimidin-2-aminas que modulan la actividad de cinasas y son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas a la actividad de cinasas, que incluyen, por ejemplo, enfermedades inmuno-relacionadas, trastornos de la piel, trastornos proliferativos mieloides, cáncer, y otras enfermedades.

Antecedentes de la Invención

Las proteínas-cinasas (PK) son un grupo de enzimas que regulan diversos procesos biológicos importantes, que incluyen crecimiento, supervivencia y diferenciación celular, formación y morfogénesis de órganos, neovascularización, reparación y regeneración de tejido, entre otros. Las proteínas-cinasas ejercen sus funciones fisiológicas a través de la catalizacion de la fosforilación de proteínas (o sustratos) y modulan de este modo las actividades celulares de los sustratos en varios contextos biológicos. Además de las funciones en tejidos/órganos normales, muchas proteínas-

cinasas también juegan papeles más especializados en un hospedador de enfermedades humanas, incluyendo cáncer. Un subconjunto de proteínas-cinasas (también referidas como proteínas-cinasas oncogénicas), cuando se desregulan, pueden provocar formación y crecimiento tumoral, y contribuyen adicionalmente al mantenimiento y progreso de tumores (Blume-Jensen P et al., Nature 2001, 411(6835):355-365). Hasta ahora, las proteínas-cinasas oncogénicas representan uno de los grupos más grandes y más atractivos de objetivos proteicos para la intervención de cáncer y desarrollo de fármacos.

Las proteínas-cinasas se pueden caracterizar como tipo receptora y tipo no receptora y pueden mostrar especificidad para fosforilar ya sea un residuo Ser/Thr o un residuo Tyr. De esta manera, una cinasa se puede describir como una Ser/Thr-cinasa (por ejemplo, una Ser/Thr-cinasa tipo receptora o una Ser/Thr-cinasa tipo no receptora) o una Tyr-cinasa (por ejemplo, una Tyr-cinasa tipo receptora o una Tyr-cinasa tipo no receptora). Los receptores que se unen a ligandos de la familia de TGFβR de factores de crecimiento son Ser/Thr-cinasas y se llaman TGFβR. Los ejemplos de Ser/Thr-cinasas no receptoras incluyen PKA, PKG, PKC, CaM-cinasa, fosforilasa-cinasa, MAPK (ERK), MEKK, Akt, y mTOR.

Las Tyr-cinasas receptoras (RTK) tienen una porción extracelular, un dominio transmembrana, y una porción

intracelular, en tanto que las tirosina-cinasas no receptoras son completamente intracelulares. Típicamente la transducción de señales mediada por RTK se inicia por interacción intracelular con un factor específico de crecimiento (ligando), seguido típicamente por dimerización del receptor, estimulación de la actividad intrínseca de la tirosina-cinasa proteica y transfosforilación del receptor. De este modo se crean sitios de unión para moléculas de transducción de señales intracelulares y conduce a la formación de complejos con un espectro de moléculas citoplásmicas de señalización que facilitan la respuesta celular apropiada tal como división celular, diferenciación, efectos metabólicos, y cambios en el microambiente extracelular.

En la actualidad, se han identificado al menos diecinueve (19) distintas subfamilias de RTK. Una subfamilia de RTK, designada la subfamilia HER, incluye EGFR, HER2, HER3 y HER4. Una segunda familia de RTK, designada la subfamilia de insulina, incluye INS-R, IGF-1R e IR-R. Una tercera familia, la subfamilia "PDGF", incluye los receptores alfa y beta de PDGF, CSFIR, c-kit y FLK-II. Otra subfamilia de RTK, referida como la subfamilia de FLK, abarca la cinasa-1 de hígado fetal receptora de receptor de dominio de inserción de cinasa (KDR/FLK-1), la cinasa 4 de hígado fetal (FLK-4) y la tirosina-cinasa 1 tipo fms (flt-1). Se han designado otras

dos subfamilias de RTK como la familia de receptores de FGF (FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4) y la subfamilia de Met (c-Met, Ron y Sea). Las RTK adicionales son VEGFR/Flt2, FLT4, las RTK de la familia Eph (A1, A2, A3, B2, B4), y Tie2. Para un análisis detallado de proteínas-cinasas, ver, por ejemplo, Blume-Jensen, P. et al., Nature 2001, 411(6835):355-365, y Manning, G. et al., Science, 2002, 298(5600):1912-1934. Una revisión de las cinasas de la familia TRK se puede encontrar en Cancer Letter 169 (2001) 107-114 que se incorpora en la presente como referencia. Una revisión de las cinasas de la familia Eph se puede encontrar en Genes & Development, 17:1429-1450 y se incorpora en la presente como referencia. La información de la cinasa Tie2 se puede encontrar en K.G. Peters et al., "Functional Significance of Tie2 Signaling in the Adult Vasculature", 2004, © The Endocrine Society.

Las Tyr-cinasas no receptoras se pueden dividir en numerosas subfamilias, incluyendo Src, Btk, ABL, Fak, y JAK. Cada una de estas subfamilias se puede subdividir adicionalmente en múltiples miembros que se han enlazado frecuentemente a oncogénesis. La familia ABL incluye ABL1 y ARG (ABL2). La familia JAK incluye JAK1, JAK2, JAK3, y TYK2. La familia Src, es la más grande e incluye Src, Fyn, Lck y Fgr entre otros. Para un análisis detallado de estas cinasas, ver Bolen JB. Nonreceptor tyrosine protein kinases. Oncogene. 1993, 8(8):2025-31.

La regulación inapropiada de la actividad de cinasas puede contribuir a estados de enfermedad. Se sabe que la actividad desregulada de las cinasas puede presentarse a través de mutaciones (es decir, fusiones génicas que resultan de translocaciones cromosómicas, mutaciones puntuales que afectan la actividad de la cinasa) o cambios a la expresión del gen de cinasa (es decir, expresión incrementada a través de la amplificación génica). Más de 40 translocaciones cromosómicas, que conducen a fusiones génicas y a la desregulación de 12 diferentes Tyr-cinasas, se asocian con varias malignidades hematológicas. Las tirosinas-cinasas proteicas comprendidas en las malignidades hematológicas incluyen, ABL (ABL1), ARG (ABL2), PDGFβR, PDGFαR, JAK2, SYK, TRKC, FGFR1, FGFR3, FLT3, y FRK. La variedad de enfermedades asociadas con mutaciones en estas cinasas incluyen trastorno mieloproliferativo, MPD; leucemia mieloide crónica, CML; leucemia mieloide aguda, AML; leucemia linfoblástica aguda, ALL; leucemia mielomonocítica crónica, DMML; síndrome mieloproliferativo 8p13, EMS; linfoma anaplástica de células grandes, ALCL; tumor miofibroblástico inflamatorio, IMF; linfoma de células T periféricas, PTL; policitemia vera, PV; y trombocitemia esencial, ET (Y. Chalandon y J. Schwaller, Haematologica, 2005; 90(7):949-968). Se han empleado exitosamente inhibidores de molécula pequeña de varias cinasas para tratar estados de enfermedad. Los inhibidores

de molécula pequeña para las tirosinas-cinasas proteicas ABL, ALK, PDGFαR, PDGFβR, KIT, FLT3, FGFR1, y FGFR3 se usan para tratar malignidades hematológicas (Y. Chalandon y J. Schwaller, Haematologica, 2005; 90(7):949-968).

Específicamente, la actividad inapropiada de las Tyr-cinasas no receptoras ABL y JAK está implicada en enfermedad humana. La actividad inapropiada de la cinasa ABL es una marca de cáncer y puede contribuir a trastornos mieloproliferativos y a condiciones fibróticas tal como fibrosis pulmonar (Daniels CE et al., J. Clin. Invest, 2004 Nov; 114(9):1308-16). La actividad inapropiada de la cinasa JAK contribuye a cáncer, trastornos mieloproliferativos y trastornos del sistema inmunitario.

La familia ABL de Tyr-cinasas no receptoras incluye ABL1 y ARG (ABL2) (Kruh GD et al., PNAS, 1990 Ago; 87 (15)5802-6). De ahora en adelante, la familia ABL se referirá simplemente como ABL. Los estudios de ABL1 han demostrado implicación en múltiples rutas de señalización, que incluyen dependiente de Ras, dependiente de Rac, dependiente de JNK, dependiente de PI3K, dependiente de PKC, mTOR, y JAK/STAT. Estas rutas de señalización regulan los procesos que incluyen progreso del ciclo celular, detención del ciclo celular, crecimiento celular, diferenciación celular y apoptosis (MG Kharas y DA Fruman, Cancer Research, 65:2047-2053; X. Zou y K. Calame, J. Biol. Chem.,

274(26):18141-18144).

La desregulación de la actividad de la cinasa ABL se enlaza a enfermedad y puede presentarse a través de amplificación y mutaciones génicas. Por ejemplo, las fusiones génicas de las cinasas ABL se enlazan a cánceres sanguíneos. Las fusiones de ABL1 con TEL, NUP214, EMS, y SFQ se han correlacionado con CML y ALL y las fusiones de ARG (ABL2) con BCR y TEL se han correlacionado con CML (Y. Chalandon y J. Schwaller, Haematologica, 2005; 90(7):949-968). El gen de fusión BCR/ABL1, que resulta de una translocación cromosómica que genera el cromosoma de Filadelfia (Ph), se piensa bastante que es un factor causante en leucemia: el cromosoma de Filadelfia, se asocia con 95 % de los casos de CML y 10 % de los casos de ALL (X. Zou y K. Calame, J. Biol. Chem., 274(26):18141-18144).

El inhibidor de molécula pequeña Imatinib-mesilato (Gleevec^{MR}), un inhibidor de molécula pequeña de la actividad de cinasa ABL1, se ha usado ampliamente para tratar CML. Sin embargo, la resistencia clínica a Imatinib es cada vez más problemática. Se presenta resistencia más comúnmente a través de la expansión clonal de mutantes en el dominio de cinasa de BCR/ABL1 (Gorre ME et al., Science, 293(5531):876-80). Se han correlacionado numerosas mutaciones de aislados clínicos, que incluyen T315D, F359D, D276G, E255K, M351T, G250E, H396R, Q252H, Y253H, E355G, F317L, G250E, Y253F,

F395V, Q252R, L387M, M244V, M343T/F382L, y V379I (Shah NP et al., Cancer Cell, 2:117-25). De esta manera, se necesitan inhibidores alternativos de molécula pequeña para tomar como diana mutantes de ABL1 resistentes a Imatinib. Además, la terapia de combinación con múltiples inhibidores de molécula pequeña que tienen como diana ABL1 se espera que reduzca la probabilidad de que surja resistencia en una célula individual, a través de la mutación de ABL1, y la expansión clonal subsiguiente.

La ruta que comprende la familia de cinasas Janus de tirosina-cinasas proteicas (JAK) y transductores de señal y activadores de transcripción (STAT) está involucrada en la señalización de una amplia variedad de citocinas y factores de crecimiento. Las citocinas son polipéptidos de bajo peso molecular, o glicoproteínas que estimulan las respuestas biológicas en virtualmente todos los tipos celulares. Por ejemplo, las citocinas regulan muchas de las rutas comprendidas en la respuesta inflamatoria del hospedador a sepsis. Las citocinas tienen influencia en la diferenciación, proliferación y activación celular, y pueden modular tanto las respuestas proinflamatorias como anti-inflamatorias que permiten al hospedador reaccionar apropiadamente a los patógenos. En general, los receptores de citocina no tienen actividad intrínseca de tirosinas-cinasas, y de esta manera requieren cinasas asociadas al

receptor para propagar una cascada de fosforilación. Las JAK cumplen con esta función. Las citocinas se unen a sus receptores, provocando la dimerización del receptor, y permite que las JAK se fosforilen entre sí así como a los motivos específicos de tirosina dentro de los receptores de tirosina. Los STAT que reconocen estos motivos de fosfotirosina se reclutan al receptor, y entonces se activan por sí mismos por un evento de fosforilación de tirosina dependiente de JAK. En activación, los STAT se disocian de los receptores, se dimerizan y se transcolocan al núcleo para la unión a sitios específicos de ADN y alteran la transcripción (Scott, M. J., C. J. Godshall, et al. (2002). "JAKs, STATs, Cytokines, and Sepsis". Clin Diagn Lab Immunol 9(6): 1153-9).

La familia JAK juega un papel en la regulación dependiente de citocinas de la proliferación y función de células comprendidas en la respuesta inmunitaria. Actualmente, hay cuatro miembros conocidos de la familia de JAK de mamífero: JAK1 (también conocida como cinasa-1 Janus), JAK2 (también conocida como cinasa-2 Janus), JAK3 (también conocida como cinasa Janus, leucocito; JALK; L-JAK y cinasa-3 Janus) y TYK2 (también conocida como tirosina-citocina 2 proteica). Las proteínas de JAK varían en tamaño desde 120 a 140 kDa y comprenden siete dominios conservados de homología de JAK (JH); uno de estos es un dominio funcional catalítico

de citocina, y el otro es un dominio de pseudocinasa que sirve potencialmente para la función reguladora y/o sirve como un sitio de fijación para los STAT (Scott, Godshall et al., 2002, *supra*). En tanto que se expresan de manera ubicua JAK1, JAK2 y TYK2, la JAK3 se reporta que se expresa preferencialmente en linfocitos.

No sólo las respuestas inmunitarias e inflamatorias estimuladas por citocinas contribuyen a la defensa normal del hospedador, también juegan papeles en la patogénesis de las enfermedades: patologías tal como inmunodeficiencia combinada severa (SCID) surge de hipoactividad y supresión del sistema inmunitario, y una respuesta inmunitaria/inflamatoria hiperactiva o inapropiada contribuye a la patología de enfermedades autoinmunitarias tal como artritis reumatoide y psoriática, asma y lupus eritomatoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, diabetes mellitus tipo 1, miastenia gravis, tiroiditis, nefropatías de inmunoglobulina, miocarditis así como enfermedad tal como escleroderma y osteoartritis (Ortmann, R. A., T. Cheng, et al., (2000). "Janus kinases and signal transducers and activators of transcription: their roles in cytokine signaling, development and immunoregulation". Arthritis Res 2(1):16-32). Adicionalmente, son bastante comunes los síndromes con una presentación mezclada de enfermedad autoinmunitaria y de inmunodeficiencia (Gandotti, F., L.

Notarangelo, et al., (2002). "Molecular aspects of primary immunodeficiencies: lessons from cytokine and other signaling pathways". J. Clin Invest 109(10): 1261-9). De esta manera, típicamente, por consiguiente, se tienen como objetivo agentes terapéuticos para el aumento o supresión de las rutas inmunitarias e inflamatorias.

Las deficiencias en la expresión de los miembros de la familia de JAK se asocian con estados de enfermedad. Ratones JAK1-/- se retrasan en el nacimiento, fallan en criar, y mueren de manera perinatal (Rodig, S. J., M. A. Meraz, et al., (1989). "Disruption of the JAK1 gene demonstrates obligatory and nonredundant roles of the JAKs in cytokine-induced biologic responses". Cell 93(3): 373-83). Los embriones de ratones JAK2-/- son anémicos y mueren alrededor del día 12.5 después del coito debido a la ausencia de eritropoyesis definitiva. Los fibroblastos deficientes de JAK2 no responden a IFN-gamma, aunque estén sin afectar las respuestas a IFN-alfa/beta e IL-6. La JAK2 funciona en la transducción de señales de un grupo específico de receptores de citocina requeridos en eritropoyesis definitiva (Neubauer, H., A. Cumano, et al. (1998). Cell 93(3): 397-409; Parganas, E., D. Wang, et al., (1998). Cell 93(3): 385-95). La JAK3 parece jugar un papel en el desarrollo y función normal de linfocitos B y T. Se reportan mutaciones de JAK3 como responsables de la inmunodeficiencia combinada, severa (SCID)

recesiva, autosomal en humanos (Candotti, F., S. A. Oakes, et al. (1997), "Structural and functional basis for JAK3-deficient severe combined immunodeficiency". Blood 90(10): 3996-4003).

La ruta de JAK/STAT, y en particular de los cuatro miembros de la familia JAK, se cree que juega un papel en la patogénesis de la respuesta asmática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis, y otras enfermedades inflamatorias relacionadas del tracto respiratorio inferior. Por ejemplo, las respuestas inmunitarias apropiadas que caracterizan al asma se orquestan por un subconjunto de células auxiliares T CD4+ llamadas células auxiliares T 2 (Th2). La señalización a través del receptor de citocina IL-4 estimula JAK1 y JAK3 para activar STAT6, y la señalización a través de IL-12 estimula la activación de JAK2 y TYK2, y la fosforilación subsiguiente de STAT4. El STAT4 y el STAT6 controlan múltiples aspectos de la diferenciación de células auxiliares T CD4+ (Pernis, A. B., y P. B. Rothman (2002), "JAK-STAT signaling in asthma", J Clin Invest 109(10): 1279-83). Adicionalmente, se encuentra que los ratones deficientes de TYK2 tienen inflamación alérgica aumentada de las vías aéreas mediada por células Th2 (Seto, Y., H. Nakajima, et al., (2003). "Enhanced Th2 cell-mediated allergic inflammation in Tyk2-deficient mice". J Immunol 170(2): 1077-83). Además, se han enlazado múltiples

citocinas que señalizan a través de cinasas JAK a las enfermedades o condiciones inflamatorias del tracto respiratorio superior tal como aquellas que afectan la nariz y los senos (por ejemplo, rinitis, sinusitis) ya sea reacciones clásicamente alérgicas, o no.

También se ha implicado la ruta de JAK/STAT como que juega un papel en enfermedades/condiciones inflamatorias del ojo incluyendo, pero no limitado a, iritis, uveítis, esclerotis, conjuntivitis, así como respuestas alérgicas crónicas. Por lo tanto, la inhibición de las cinasas JAK puede tener un papel benéfico en el tratamiento terapéutico de estas enfermedades.

La ruta de JAK/STAT también se ha implicado en cánceres. La activación de STAT3 se ha reportado para cánceres endometriales y cervicales (C. L. Chen et al., (2007). British Journal of Cancer 96: 591-599). Además, los componentes de la ruta de JAK/STAT, en particular JAK3, juegan un papel en cánceres del sistema inmunitario. En leucemia/linfoma de células T (ATLL) en adultos, las células T CD4+ humanas adquieren un fenotipo transformado, un evento que correlaciona con la adquisición de fosforilación constitutiva de las JAK y los STAT. Adicionalmente, una asociación entre la activación de JAK3 y STAT-1, STAT-3, y STAT-5 y el progreso del ciclo celular se demostró tanto por tinción con yoduro de propidio como por incorporación de

bromodesoxiuridina en células de cuatro pacientes con ATLL, probados. Estos resultados implican que la activación de JAK/STAT está asociada con la replicación de células leucémicas y que los planteamientos terapéuticos que tienen como finalidad la inhibición de JAK/STAT se pueden considerar para detener el crecimiento neoplástico (Takemoto, S., J. C. Mulloy, et al., (1997). "Proliferation of adult T cell leukemia/lymphoma cells is associated with the constitutive activation of JAK/STAT proteins". Proc Natl Acad Sci U S A 94(25): 13897-902).

El bloqueo de la transducción de señales a nivel de las cinasas JAK mantiene la promesa de desarrollar tratamientos para cánceres humanos. Las citocinas de la familia de interleucinas-6 (IL-6), que activan el transductor de señal gp130, son factores principales de supervivencia y crecimiento para células de mieloma múltiple (MM) humano. La transducción de señales de gp130 se cree que comprende JAK1, JAK2 y Tyk2 y los efectores de etapa posterior STAT3 y las rutas de proteínas-cinasas activadas por mitógeno (MAPK). En las líneas de células de MM dependientes de IL-6 tratadas con el inhibidor de JAK2, tirfostina AG490, se inhibieron la actividad de la cinasa JAK2 y la fosforilación de ERK2 y STAT3. Adicionalmente, se suprimió la proliferación celular y se indujo a apoptosis (De Vos, J., M. Jourdan, et al., (2000). "JAK2 tyrosine kinase inhibitor tyrphostin AG490

downregulates the mitogen-activated protein kinase (MAPK) and signal transducer and activator of transcription (STAT) pathways and induces apoptosis in myeloma cells". Br J Haematol 109(4): 823-8). Sin embargo, en algunos casos, AG490 puede inducir letargo de tumores y realmente entonces las protege de la muerte.

La activación de JAK/STAT en cánceres puede presentarse por múltiples mecanismos que incluyen estimulación de citocinas (por ejemplo, IL-6 o GM-CSF) o por una reducción en los supresores endógenos de la señalización de JAK tal como SOCS (señalización de citocina o supresor) o PIAS (inhibidor proteico de STAT activado) (Boudny, V., y Kovarik, J., Neoplasm. 49:349-355, 2002). De manera importante, se ha demostrado la activación de la señalización de STAT, así como otras rutas de etapa posterior de las JAK (por ejemplo, Akt), con pobre prognosis en muchos tipos de cáncer (Bowman, T., et al., Oncogene 19:2474-2488, 2000). Además, niveles elevados de citocinas en circulación que señalizan a través de JAK/STAT pueden impactar de manera adversa en la salud del paciente puesto que se piensa que juegan un papel causal en caquexia y/o fatiga crónica. Como tal, la inhibición de JAK puedes ser terapéutica para el tratamiento de pacientes con cáncer por las razones que se extienden más allá de la actividad anti-tumoral potencial. La indicación de caquexia puede ganar soporte mecanístico

adicional con la comprensión que el factor de saciedad, leptina, señaliza a través de las JAK.

El desarrollo de dianas farmacológicas de la cinasa 3 Janus (JAK3) se ha empleado exitosamente para controlar el rechazo de aloinjerto y la enfermedad de injerto contra hospedador (GVHD). Además de su implicación en la señalización de los receptores de citocina, la JAK3 también está comprendida en la ruta de señalización de CD40 de monocitos sanguíneos periféricos. Durante la maduración inducida por CD40 de las células dendríticas mieloides (DC), se induce la actividad de JAK3, y se observan incrementos en la expresión de moléculas co-estimuladoras, producción de IL-12, y potente capacidad estimuladora alogeneica. Un inhibidor racionalmente diseñado de JAK3, el WHI-P-154 impidió estos efectos deteniendo las DC a un nivel inmaduro, sugiriendo que las terapias inmunosupresoras que tienen como diana la tirosina-citocina JAK3 también pueden afectar la función de células mieloides (Saemann, M. D., C. Diakos, et al., (2003). "Prevention of CD40-triggered dendritic cell maturation and induction of T-cell hyporeactivity by targeting of Janus kinase 3". Am J Transplant 3(11): 1341-9). En el sistema de modelo de ratón, también se mostró que la JAK3 es una diana molecular importante para el tratamiento de diabetes mellitus dependiente de insulina (tipo 1) autoinmunitaria. El inhibidor racionalmente diseñado de

JAK3, JANEX-1 exhibió potente actividad inmunomoduladora y retrasó el comienzo de la diabetes en el modelo de ratón NOD de diabetes tipo 1 autoinmunitaria (Cetkovic-Cvrlje, M., A. L. Dragt, et al., (2003). "Targeting JAK3 with JANEX-1 for prevention of autoinmune type 1 diabetes in NOD mice". Clin Immunol 106(3): 213-25).

Se ha sugerido que la inhibición de la tirosina-citocina JAK2 puede ser benéfica para pacientes con trastorno mieloproliferativo. (Levine, et al., Cancer Cell, vol. 7, 2005: 387-397). El trastorno mieloproliferativo (MPD) incluye policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (ET), metaplasia mieloide con mielofibrosis (MMM), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), síndrome hipereosinofílico (HES) y enfermedad sistémica de células cebadas (SMCD). Aunque se piensa que el trastorno mieloproliferativo (tal como PV, ET y MMM) se provoca por mutación somática adquirida en progenitores hematopoyéticos, no se conoce la base genética de estas enfermedades. Sin embargo, se ha reportado que las células hematopoyéticas de una mayoría de pacientes con PV y un número significante de pacientes con ET y MMM posee una mutación activadora somática recurrente en la tirosina-citocina JAK2. También se ha reportado que la inhibición de la cinasa JAK2V617F con un inhibidor de molécula pequeña conduce a la inhibición de la proliferación de células

hematopoyéticas, sugiriendo que la tirosina-cinasa JAK2 es un objetivo potencial para inhibición farmacológica en pacientes con PV, ET y MMM.

La inhibición de las cinasas JAK también se contempla que tiene beneficios terapéuticos en pacientes que padecen de trastornos inmunitarios de la piel tal como psoriasis, y sensibilización de piel. En psoriasis vulgaris, la forma más común de psoriasis, en general se ha aceptado que los linfocitos T activados son importantes para el mantenimiento de la enfermedad y sus placas psoriáticas asociadas (Gottlieb, A.B., et al., Nat Rev Drug Disc., 4:19-34). Las placas psoriáticas que contienen una infiltración inmunitaria significativa, que incluyen leucocitos y monocitos, así como múltiples capas epidérmicas con proliferación incrementada de queratinocitos. En tanto que la activación inicial de células inmunitarias en psoriasis se presenta por un mecanismo mal definido, se cree que el mantenimiento es dependiente de varias citocinas inflamatorias, además de varias quimiocinas y factores de crecimiento (JCI, 113:1664-1675). Muchos de estos, incluyendo interleucinas -2, -4, -6, -7, -12, -15, -18, y -23 así como GM-CSF e IFNg, señalizan a través de las cinasas Janus (JAK) (Adv Pharmacol. 2000;47:113-74). Como tal, el bloqueo de la transducción de señales al nivel de las cinasas JAK puede dar por resultado beneficios terapéuticos en

pacientes que padecen de psoriasis u otros trastornos inmunitarios de la piel.

Se ha conocido que ciertos productos terapéuticos pueden provocar reacciones inmunitarias tal como salpullido de la piel o diarrea en algunos pacientes. Por ejemplo, la administración de los nuevos agentes anti-cáncer dirigidos a dianas, tal como Iressa, Erbitux, y Tarceva han inducido salpullido acneiforme con algunos pacientes. Otro ejemplo es que algunos productos terapéuticos usados de manera tópica inducen irritación de piel, salpullido de piel, dermatitis por contacto o sensibilización alérgica por contacto. Para algunos pacientes, estas reacciones inmunitarias pueden ser molestas, pero para otros, las reacciones inmunitarias tal como salpullido o diarrea pueden dar por resultado la incapacidad de continuar el tratamiento. Aunque la fuerza impulsora detrás de estas reacciones inmunitarias no se ha puesto en claro completamente en el momento actual, estas reacciones inmunitarias probablemente estén enlazadas a la infiltración inmunitaria.

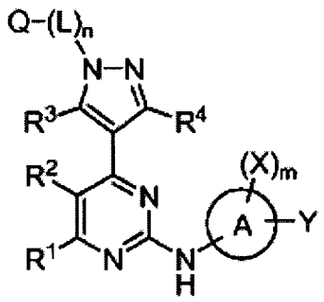
Se buscan ampliamente inhibidores de cinasas Janus o cinasas relacionadas y varias publicaciones reportan clases efectivas de compuestos. Por ejemplo, se reportan ciertos inhibidores en la WO 99/65909, US 2004/0198737; WO 2004/099204; WO 2004/099205; y WO 01/42246. Los piroles sustituidos con heteroarilo y otros compuestos se reportan en

WO 2004/72063 y WO 99/62908.

De esta manera, se continúa necesitando nuevos o mejorados agentes que inhiban las cinasas, en parte, para hacer frente a mutaciones resistentes. La terapia de combinación (que usan los agentes recién identificados), puede disminuir las probabilidades de que se desarrollen mutantes de cinasa resistentes a fármacos y se necesitan nuevos agentes para tratar los mutantes existentes de cinasa resistentes a fármaco (es decir, mutantes de ABL1 que son resistentes a Imatinib). Se continúa necesitando agentes que inhiban las cinasas JAK, que actúen como agentes inmunosupresores para trasplante de órganos, así como agentes para la prevención y tratamiento de enfermedades autoinmunitarias (por ejemplo, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, asma, diabetes tipo I, enfermedad inflamatoria de intestino, enfermedad de Crohn, trastornos autoinmunitarios de tiroides, enfermedad de Alzheimer), enfermedades que comprenden una respuesta inflamatoria hiperactiva (por ejemplo, eczema), alergias, cáncer (por ejemplo, próstata, leucemia, mieloma múltiple), y algunas reacciones inmunitarias (por ejemplo, salpullido de piel o dermatitis por contacto o diarrea) provocadas por otros productos terapéuticos, por nombrar algunos pocos. Los compuestos, composiciones y métodos descritos en la presente se dirigen hacia estas necesidades y otros fines.

Breve Descripción de la Invención

La presente invención proporciona compuestos de la Fórmula I:



I

o formas de sal farmacéuticamente aceptables, en donde se definen en la presente los miembros constituyentes.

La presente invención proporciona además composiciones que comprenden un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona además métodos para modular la actividad de una o más cinasas que comprenden poner en contacto una cinasa con un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona además métodos para modular la actividad de JAK, que comprenden poner en contacto JAK con un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona además métodos

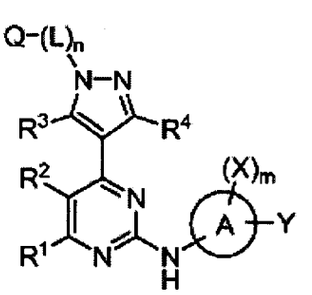
para tratar una enfermedad en un paciente, en donde la enfermedad está asociada con actividad anormal de JAK, que comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona además un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en terapia.

La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para uso en terapia.

Descripción Detallada de la Invención

La presente invención proporciona, *inter alia*, compuestos que modulan la actividad de una o más JAK y son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de varias enfermedades tal como aquellas asociadas con la expresión o actividad de JAK. Los compuestos de la invención tienen la Fórmula I:



I I

que incluye formas de sal o profármacos farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

El anillo A es arilo o heteroarilo;

L es C_{1-8}alquileno, C_{2-8}alquenileno, C_{2-8}alquinileno, $(CR^5R^6)_p-(C_{3-10}$cicloalquileno$)-(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_p-($arileno$)-(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_p-(C_{1-10}$heterocicloalquileno$)-(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_p-($heteroarileno$)-(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pO(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pS(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)C(O)(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pC(O)NR^c(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pC(O)O(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pOC(O)(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pOC(O)NR^c(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pNR^c(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pNR^cC(O)NR^d(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pS(O)(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pS(O)NR^c(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pS(O)_2(CR^5R^6)_q$, o $(CR^5R^6)_pS(O)_2NR^c(CR^5R^6)_q$, en donde el C_{1-8}alquileno, C_{2-8}alquenileno, C_{2-8}alquinileno, C_{3-10}cicloalquileno, arileno, C_{1-10}heterocicloalquileno, o heteroarileno, está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, CN, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^g)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, Y $S(O)_2NR^cR^d$;

Q es H, Cy^1, halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{c1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$,

$S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, o $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, en donde el C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, o C_{2-6}alquinilo están opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

X es H, halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^g)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, O $S(O)_2NR^cR^d$;

Y es H, Cy^2, halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, o $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, en donde el C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$,

$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^{g})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{g})NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y R^6 se seleccionan independientemente a partir de H, halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, CN, $(CH_2)_mCN$, NO_2, OR^a, $(CH_2)_mOR^a$, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, NR^cR^d, $(CH_2)_mNR^cR^d$, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$;

Cy^1 y Cy^2 se seleccionan independientemente a partir de arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, C_{1-6}haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^{g})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{g})NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, en donde el C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo que está sustituido en Cy^1 o Cy^2 está además opcionalmente sustituido por 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6}haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^{g})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{g})NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, y

$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^a, R^b, R^c, y R^d se seleccionan independientemente a partir de H, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, en donde el C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo, está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de OH, CN, amino, halo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalquilo, y C_{1-6}haloalcoxi; o

R^c y R^d conjuntamente con el átomo N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros o grupo heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de OH, CN, amino, halo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalquilo, y C_{1-6}haloalcoxi;

R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, y R^{d1} se seleccionan independientemente a partir de H, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, en donde el C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo,

cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de C_{1-6}alquilo, halo, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $C(=NR^{g})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{g})NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; o

R^{c1} y R^{d1} conjuntamente con el átomo N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros o grupo heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de C_{1-6}alquilo, halo, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $C(=NR^{g})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{g})NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, y R^{d2} se seleccionan independientemente a partir de H, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, en donde el C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir

de OH, CN, amino, halo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalquilo, y C_{1-6}haloalcoxi; o

R^{c2} y R^{d2} conjuntamente con el átomo N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros o grupo heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de OH, CN, amino, halo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalquilo, y C_{1-6}haloalcoxi;

R^g es H, CN, o NO_2;

m es 0, 1, 2, ó 3;

n es 0 ó 1;

p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, ó 6; y

q es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6.

En algunas modalidades, A es arilo.

En algunas modalidades, A es fenilo.

En algunas modalidades, A es heteroarilo.

En algunas modalidades, A es pirazolilo.

En algunas modalidades, A es piridilo.

En algunas modalidades, L es C_{1-8}alquileno, C_{2-8}alquenileno, C_{2-8}alquinileno, $(CR^5R^6)_p$-(C_{3-10}cicloalquileno)-$(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_p$-(arileno)-$(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_p$-(C_{1-10}heterocicloalquileno)-$(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_p$-(heteroarileno)-$(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pO(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pS(CR^5R^6)_q$, en donde el C_{1-8}alquileno, C_{2-8}alquenileno, C_{2-8}alquinileno, C_{3-10}cicloalquileno, arileno, C_{1-10}heterocicloalquileno, o

heteroarileno, está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, CN, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^g)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$.

En algunas modalidades, L es C_{1-8}alquileno, C_{2-8}alquenileno, C_{2-8}alquinileno, $(CR^5R^6)_p$-(C_{3-10}cicloalquileno)-$(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_p$-(arileno)-$(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_p$-(C_{1-10}heterocicloalquileno)-$(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_p$-(heteroarileno)-$(CR^5R^6)_q$, en donde el C_{1-8}alquileno, C_{2-8}alquenileno, C_{2-8}alquinileno, C_{3-10}cicloalquileno, arileno, C_{1-10}heterocicloalquileno, o heteroarileno, está opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, CN, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^g)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$.

En algunas modalidades, L es C_{1-8}alquileno, C_{2-8}alquenileno, C_{2-8}alquinileno, $(CR^5R^6)_p$-(C_{3-10}cicloalquileno)-$(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_p$-(C_{1-10}heterocicloalquileno)-$(CR^5R^6)_q$, en donde el C_{1-8}alquileno, C_{2-8}alquenileno, C_{2-8}alquinileno, C_{3-10}cicloalquileno, o C_{1-10}heterocicloalquileno, está

opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, CN, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^g)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$.

En algunas modalidades, L es C_{1-8} alquileno o $(CR^5R^6)_p$-(C_{1-10}heterocicloalquileno)-$(CR^5R^6)_q$, en donde el C_{1-8}alquileno o C_{1-10}heterocicloalquileno, está opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, CN, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^g)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$.

En algunas modalidades, L es C_{1-8}alquileno opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, CN, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^g)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$.

En algunas modalidades, L es $(CR^5R^6)_p$-(C_{1-}

$_{10}$heterocicloalquileno)-$(CR^5R^6)_q$ opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, CN, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^g)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$.

En algunas modalidades, L es $(CR^5R^6)_pC(O)(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pC(O)NR^c(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pC(O)O(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pOC(O)(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pOC(O)NR^c(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pNR^c(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pNR^cC(O)NR^d(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pS(O)(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pS(O)NR^c(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pS(O)_2(CR^5R^6)_q$, o $(CR^5R^6)_pS(O)_2NR^c(CR^5R^6)_q$.

En algunas modalidades, Q es H, Cy^1, halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, CN, NO_2, OR^{a1}, o SR^{a1}, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, o C_{2-6}alquinilo, está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

En algunas modalidades, Q es $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$,

$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^{g})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{g})NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, o $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

En algunas modalidades, Q es Cy^1, $C(O)R^{b1}$, $S(O)_2R^{b1}$, u OR^{a1}.

En algunas modalidades, Cy^1 es arilo o cicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, C1-6haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^{g})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{g})NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

En algunas modalidades, Cy^1 es heteroarilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyente independientemente seleccionados a partir de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, C1-6haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^{g})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{g})NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

En algunas modalidades, R^1 es H.

En algunas modalidades, R^2 es H.

En algunas modalidades, R^2 es C_{1-6}alquilo.

En algunas modalidades, R^2 es metilo.

En algunas modalidades, R^2 es C_{1-6}alcoxi.

En algunas modalidades, R^2 es metoxi.

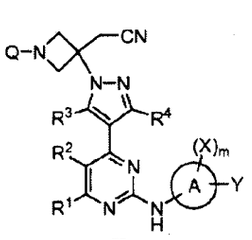
En algunas modalidades, en donde R^3 es H.

En algunas modalidades, R^4 es H.

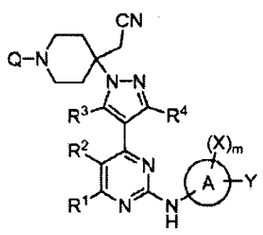
En algunas modalidades, R^5 es H.

En algunas modalidades, R^6 es H.

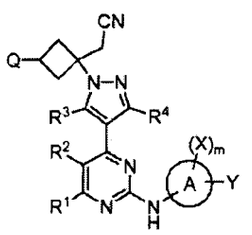
En algunas modalidades, los compuestos tienen la Fórmula IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf ó IIg:



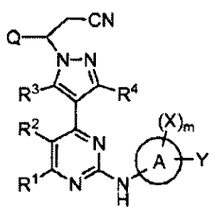
IIa



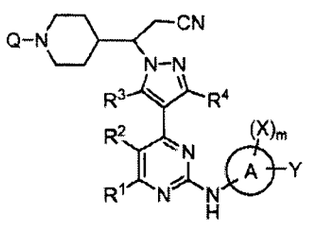
IIb



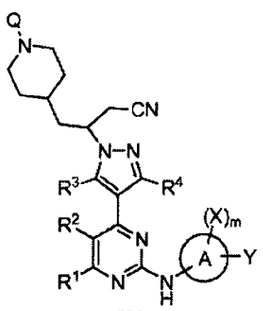
IIc



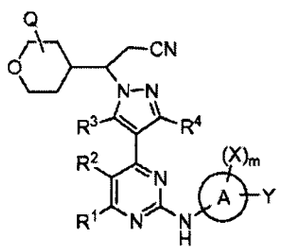
IId



IIe



IIf



IIg

En algunas modalidades, X es H, halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, CN, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^g)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, o $S(O)_2R^b$.

En algunas modalidades, X es NO_2, OR^a, $C(O)NR^cR^d$,

NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cS(O)_2R^b$, o $S(O)_2NR^cR^d$.

En algunas modalidades, X es OCH_3, OC_6H_5, NO_2, NH_2, o $N(CH_2CH_3)_2$

En algunas modalidades, X es H.

En algunas modalidades, Y es, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, o C_{1-6}haloalquilo, en donde el C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, o C_{2-6}alquinilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

En algunas modalidades, Y es H, Cy^2, halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, o $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

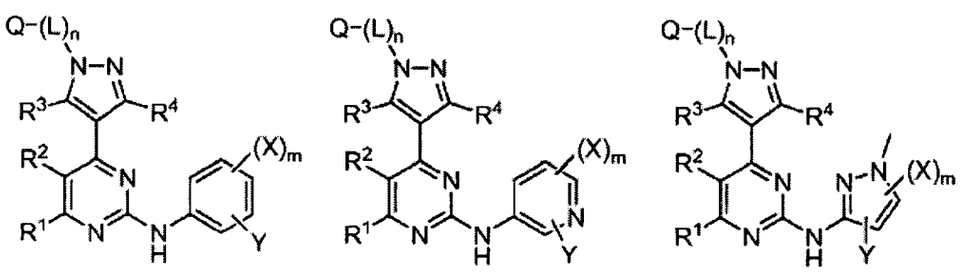
En algunas modalidades, Y es H.

En algunas modalidades, Cy^2 es arilo o cicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, C_{1-}

$_6$haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

En algunas modalidades, Cy^2 es heteroarilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, C_{1-6}haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la Fórmula IIIa, IIIb o IIIc:



IIIa IIIb IIIc

En varias partes de la presente especificación, los sustituyentes de los compuestos de la invención se describen en grupos o en intervalos. Se propone de manera específica que la invención incluya todas y cada subcombinación

individual de los miembros de estos grupos e intervalos. Por ejemplo, el término "C_{1-6}alquilo" se propone específicamente para describir de manera individual metilo, etilo, C_3alquilo, C_4alquilo, C_5alquilo, y C_6alquilo.

Además, se aprecia que ciertas características de la invención, que se describen, por claridad, en el contexto de modalidades separadas, también se pueden proporcionar en combinación en una modalidad individual. A la inversa, varias características de la invención que se describen, por brevedad, en el contexto de una modalidad individual, también se pueden proporcionar de manera separada o en cualquier subcombinación adecuada.

En varias partes de la presente especificación, se describen sustituyentes de enlace. Específicamente se propone que cada sustituyente de enlace incluya las formas hacia delante y hacia atrás del sustituyente de enlace. Por ejemplo, $-NR(CR'R")_n-$ incluye tanto $-NR(CR'R")_n-$ como $-(CR'R")_nNR-$. Donde la estructura requiere claramente un grupo de enlace, se va a entender que las variables de Markush listadas para ese grupo son grupos de enlace. Por ejemplo, si la estructura requiere un grupo de enlace y la definición del grupo Markush para esta variable lista "alquilo" o "arilo" entonces se entiende que el "alquilo" o "arilo" representa un grupo alquileno o grupo arileno de enlace, respectivamente.

El término "de n-miembro", en donde n es un número entero describe típicamente el número de átomos formadores de anillo en una porción donde el número de átomos formadores de anillo es n. Por ejemplo, piperidinilo es un ejemplo de un anillo de heterocicloalquilo de 6 miembros y 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 10 miembros.

Como se usa en la presente, el término "alquilo" se propone que se refiera a un grupo de hidrocarburo saturado que es de cadena recta o ramificada. Los grupos alquilo de ejemplo incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, seg-butilo, t-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, seg-pentilo, neopentilo), y similares. Un grupo alquilo puede contener de 1 a aproximadamente 20, de 2 a aproximadamente 20, de 1 a aproximadamente 10, de 1 a aproximadamente 8, de 1 a aproximadamente 6, de 1 a aproximadamente 4, o de 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono. Un grupo alquilo de enlace se refiere en la presente como "alquileno".

Como se usa en la presente, "alquenilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Los grupos alquenilo de ejemplo incluyen etenilo, propenilo, ciclohexenilo, y similares. Un grupo alquenilo puede contener de 2 a aproximadamente 20, de 3 a

aproximadamente 15, de 2 a aproximadamente 10, de 2 a aproximadamente 8, de 2 a aproximadamente 6, de 2 a aproximadamente 4, o de 2 a aproximadamente 3 átomos de carbono. Un grupo alquenilo de enlace se refiere en la presente como "alquenileno".

Como se usa en la presente, "alquinilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono. Los grupos alquinilo de ejemplo incluyen etinilo, propinilo y similares. Un grupo alquinilo puede contener de 2 a aproximadamente 20, de 3 a aproximadamente 15, de 2 a aproximadamente 10, de 2 a aproximadamente 8, de 2 a aproximadamente 6, de 2 a aproximadamente 4, o de 2 a aproximadamente 3 átomos de carbono. Un grupo alquinilo de enlace se refiere en la presente como "alquinileno".

Como se usa en la presente, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes de halógeno. Los grupos haloalquilo de ejemplo incluyen CF_3, C_2F_5, CHF_2, CCl_3, $CHCl_2$, C_2Cl_5, y similares.

Como se usa en la presente, "halosulfanilo" se refiere a un grupo azufre que tiene uno o más sustituyentes de halógeno. Los grupos halosulfanilo de ejemplo incluyen grupos pentahalosulfanilo tal como SF_5.

Como se usa en la presente, "arilo" se refiere a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 ó 4 anillos fusionados) tal como por

ejemplo, fenilo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo, indanilo, indenilo, y similares. En algunas modalidades, los grupos arilo tienen de 6 a aproximadamente 20 átomos de carbono, de 6 a aproximadamente 15 átomos de carbono, o de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Un grupo arilo de enlace se refiere en la presente como "arileno".

Como se usa en la presente, "cicloalquilo" se refiere a hidrocarburos cíclicos no aromáticos que incluyen grupos alquilo, alquenilo, y alquinilo, ciclizados. Los grupos cicloalquilo pueden incluir grupos mono- o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 ó 4 anillos fusionados) y espirociclos. Los átomos de carbono formadores de anillo de un grupo cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por oxo o sulfído. Los grupos cicloalquilo también incluyen cicloalquilidenos. Los grupos cicloalquilo de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, adamantilo, y similares. También incluidos en la definición de cicloalquilo están porciones que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común con) al anillo de cicloalquilo, por ejemplo, derivados benzo o tienilo de ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, y similares. Un grupo cicloalquilo que contiene un anillo aromático fusionado se puede unir a través de

cualquier átomo formador de anillo incluyendo un átomo formador de anillo del anillo aromático fusionado. Un grupo cicloalquilo puede contener de 3 a aproximadamente 20, de 3 a aproximadamente 15, de 3 a aproximadamente 10, de 3 a aproximadamente 8, de 3 a aproximadamente 7, de 3 a aproximadamente 6, o de 4 a aproximadamente 7 átomos de carbono. Un grupo cicloalquilo de enlace se refiere en la presente como "cicloalquileno".

Como se usa en la presente, "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático que tiene al menos un miembro de anillo de heteroátomo tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 ó 4 anillos fusionados). Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo, y similares. En algunas modalidades, cualquier N formador de anillo en una porción de heteroarilo puede estar sustituido por oxo. En algunas modalidades, el grupo heteroarilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y en modalidades

adicionales de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono, de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo heteroarilo contiene de 3 a aproximadamente 14, de 4 a aproximadamente 14, de 3 a aproximadamente 7, o de 5 a 6 átomos formadores de anillo. En algunas modalidades, el grupo heteroarilo tiene de 1 a aproximadamente 4, de 1 a aproximadamente 3, o de 1 a 2 heteroátomos. Un grupo heteroarilo de enlace se refiere en la presente como "heteroarileno".

Como se usa en la presente, "heterocicloalquilo" se refiere a heterociclos no aromáticos que tienen uno o más heteroátomos formadores de anillo tal como un átomo O, N, o S. Los grupos heterocicloalquilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 ó 4 anillos fusionados) así como espirociclos. Los grupos "heterocicloalquilo" de ejemplo incluyen morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxano, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, y similares. Los átomos de carbono y heteroátomos formadores de anillo de un grupo heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por oxo o sulfído. También incluidas en la

definición de heterocicloalquilo están porciones que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común con) el anillo heterocíclico no aromático, por ejemplo ftalimidilo, naftalimidilo, y derivados venzo de heterociclos. El grupo heterocicloalquilo puede estar unido a través de un átomo formador de anillo o un heteroátomo formador de anillo. El grupo heterocicloalquilo que contiene un anillo aromático fusionado se puede unir a través de cualquier átomo formador de anillo incluyendo un átomo formador de anillo del anillo aromático fusionado. En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y en modalidades adicionales de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbonos. En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo contiene de 3 a aproximadamente 14, de 4 a aproximadamente 14, de 3 a aproximadamente 7, o de 5 a 6 átomos formadores de anillo. En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a aproximadamente 4, de 1 a aproximadamente 3, o de 1 a 2 heteroátomos. Un grupo heterocicloalquilo puede contener de 1 a aproximadamente 20, de 1 a aproximadamente 15, de 1 a aproximadamente 10, de 1 a aproximadamente 8, de 1 a aproximadamente 7, de 1 a aproximadamente 6, o de 1 a aproximadamente 5 átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 3 dobles o triples enlaces. En algunas

modalidades, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 2 dobles o triples enlaces. Un grupo heterocicloalquilo de enlace se refiere en la presente como "heterocicloalquileno".

Como se usa en la presente, "halo" o "halógeno" incluye fluoro, cloro, bromo, y yodo.

Como se usa en la presente, "arilalquilo" se refiere a alquilo sustituido por arilo y "cicloalquilalquilo" se refiere a alquilo sustituido por cicloalquilo. Un grupo arilalquilo de ejemplo es bencilo.

Como se usa en la presente, "heteroarilalquilo" se refiere a alquilo sustituido por heteroarilo y "heterocicloalquilalquilo" se refiere a alquilo sustituido por heterocicloalquilo.

Como se usa en la presente, "amino" se refiere a NH_2.

Como se usa en la presente, "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Los grupos alcoxi de ejemplo incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi), t-butoxi, y similares.

Como se usa en la presente, "haloalcoxi" se refiere a un grupo -O-(haloalquilo).

Los compuestos descritos en la presente pueden ser asimétricos (por ejemplo, que tienen uno o más estereocentros). Todos los estereoisómeros, tal como enantiómeros y diastereómeros, se proponen a menos que se

indique de otro modo. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono asimétricamente sustituidos se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Los métodos de cómo preparar las formas ópticamente activas a partir de materiales de inicio ópticamente inactivos se conocen en la técnica, tal como por resolución de mezclas racémicas o por síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C = N, y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en la presente, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención se describen y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.

La resolución de mezclas racémicas de los compuestos se puede llevar a cabo por cualquiera de numerosos métodos conocidos en la técnica. Un método de ejemplo incluye recristalización fraccional usando un ácido resolvente quiral que es un ácido orgánico, formador de sal, ópticamente activo. Los agentes resolventes adecuados para los métodos de recristalización fraccional son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tal como las formas D y L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido

láctico o los varios ácidos canforsulfónico ópticamente activos tal como ácido β-canforsulfónico. Otros agentes resolventes adecuados para los métodos de cristalización fraccional incluyen formas estereoisoméricamente puras de α-metilbencilamina (por ejemplo, formas S y R, o formas diastereoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano, y similares.

La resolución de mezclas racémicas también se puede llevar a cabo por elución en una columna empacada con un agente resolvente ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). La composición adecuada de solvente de elusión se puede determinar por el experto en la técnica.

Los compuestos de la invención también incluyen formas tautoméricas. Las formas tautoméricas resultan del intercambio de un enlace individual con un doble enlace adyacente conjuntamente con la migración concomitante de un protón. Las formas tautoméricas incluyen tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isomérica que tienen la misma fórmula empírica y carga total. Los tautómeros prototrópicos de ejemplo incluyen pares de cetona - enol, pares de amida - ácido imídico, pares de lactama - lactima, pares de amida - ácido imídico, pares de enamina - imina, y formas anulares donde un protón puede ocupar dos o

más posiciones de un sistema heterocíclico, por ejemplo, 1H- y 3H-imidazol, 1H-, 2H- y 4H-1,2,4-triazol, 1H- y 2H-isoindol, y 1H- y 2H-pirazol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o estéricamente bloqueadas en una forma por sustitución apropiada.

Los compuestos de la invención incluyen adicionalmente hidratos y solvatos, así como formas anhidras y no solvatadas.

Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos que se presenten en los compuestos intermedios o compuestos finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferente masa atómica. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio o deuterio.

El término "compuesto" como se usa en la presente se propone que incluya todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de la estructuras representadas.

Todos los compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden encontrar conjuntamente con otras sustancias tal como agua y solventes (por ejemplo hidratos y solvatos) o pueden estar aislados.

En algunas modalidades, los compuestos de la invención, y las sales de los mismos, están sustancialmente aislados. Por "sustancialmente aislados" se quiere decir que

el compuesto está al menos parcial o sustancialmente separado del ambiente en el cual se formó o se detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en el compuesto de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 97 %, o al menos aproximadamente 99 % en peso del compuesto de la invención, o sal del mismo. Los métodos para aislar compuestos y sus sales son de rutina en la técnica.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosis que son, dentro del alcance del juicio médico acertado, adecuados para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, en proporción con una relación razonable de beneficio/riesgo.

Las expresiones, "temperatura ambiente" y "temperatura ambiente", como se usa en la presente, se entienden en la técnica, y se refieren en general a una temperatura, por ejemplo, una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura del cuarto en el cual se lleva

a cabo la reacción, por ejemplo, una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C.

La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente. Como se usa en la presente, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos, en donde el compuesto de origen se modifica al convertir una porción ácida o base existente a su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tal como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tal como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales del compuesto de origen formado, por ejemplo, de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar del compuesto de origen que contiene una porción básica o ácida por métodos químicos convencionales. En general, estas sales se puede preparar al hacer reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos tal como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol

o acetonitrilo (ACN). Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), cada una de las cuales se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

Síntesis

Los compuestos de la invención, incluyendo las sales de los mismos, se pueden preparar usando técnicas conocidas de síntesis orgánica y se pueden sintetizar de acuerdo a cualquiera de numerosas rutas posibles de síntesis.

Las reacciones para preparar los compuestos de la invención se pueden llevar a cabo en solventes adecuados que se pueden seleccionar fácilmente por un experto en la técnica de síntesis orgánica. Los solventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de inicio (reactivos), los compuestos intermedios, o productos a las temperaturas a las cuales se llevan a cabo las reacciones, por ejemplo, temperaturas que pueden variar desde la temperatura de congelación del solvente a la temperatura de ebullición del solvente. Se puede llevar a cabo una reacción determinada en un solvente o una mezcla de más de un solvente. Dependiendo del paso particular de reacción, los solventes adecuados para un paso particular de reacción se pueden seleccionar por el experto en la técnica.

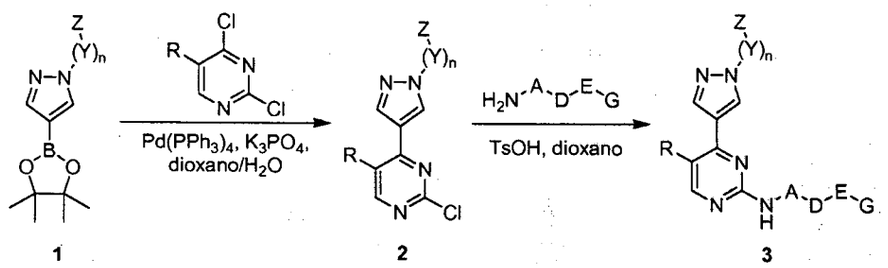
La preparación de los compuestos de la invención puede comprender la protección y desprotección de varios grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores adecuados, se puede determinar fácilmente por un experto en la técnica. La química de los grupos protectores se puede encontrar, por ejemplo, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), que se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

Se pueden monitorizar reacciones de acuerdo a cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, se puede monitorizar la formación de los productos por medios espectroscópicos, tal como espectroscopia de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^{1}H o ^{13}C), espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), espectrometría de masa, o por métodos cromatográficos tal como cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC) o cromatografía de capa delgada (TLC).

En los esquemas posteriores se proporcionan métodos de síntesis de ejemplo para preparar los compuestos de la invención. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden preparar por el procedimiento general de síntesis mostrado en el Esquema 1 de reacción. Los ésteres de pinacol de ácido pirazol-4-borónico de la fórmula 1 se hacen

reaccionar con 5-sustituida-2,4-dicloropirimidina bajo condiciones de acoplamiento de Suzuki para producir 4-pirazol-sustituidas-2-cloropirimidinas de la fórmula 2. Estas últimas se pueden someter a reemplazo de cloro catalizado con ácido con la anilina de la fórmula NH_2-A-D-E-G para generar compuestos de la fórmula 3. Cuando NH_2-A-D-E-G es aminas, la reacción de reemplazo se puede lograr directamente al calentar la mezcla de 2 con la amina, pero sin la presencia de un catalizador ácido.

Esquema de Reacción 1



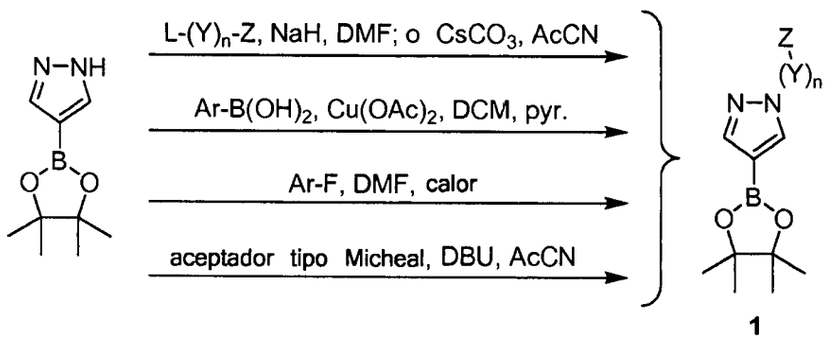
Como se muestra en el Esquema 2 de reacción, los ésteres de pinacol del ácido pirazol-4-borónico de la fórmula 1 se pueden preparar por reacción de ésteres de pinacol de ácido pirazol-4-borónico comercialmente disponibles con L-$(Y)_n$-Z en donde L representa un grupo saliente tal como haluro, triflato o similar bajo condiciones acidas.

El N-aril-pirazol de la fórmula 1 (en donde Y es aromático) se puede preparar al hacer reaccionar ésteres de pinacol del ácido 4-pirazol-borónico con un ácido aril-borónico apropiadamente sustituido en un solvente tal como

diclorometano (DCM), en la presencia de acetato de cobre y piridina. De manera alternativa, el N-aril-pirazol de la fórmula 1 (en donde Y es aromático) se puede preparar al hacer reaccionar los ésteres de pinacol del ácido pirazol-4-borónico con un aril-fluoruro apropiadamente sustituido en un solvente tal como DMF a temperatura elevada.

Los compuestos de pirazol sustituido de la fórmula 1 (en donde Z es un grupo tal como nitrilo o éster y Y es al menos dos carbonos) también se pueden preparar por la reacción de ésteres de pinacol del ácido pirazol-4-borónico con un acrilato apropiadamente sustituido, acrilonitrilo u otros aceptores tipo Michael en un solvente tal como acetonitrilo (ACN) en la presencia de una base tal como 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o trietilamina (TEA) y una temperatura por abajo del punto de ebullición del solvente.

Esquema de Reacción 2



1

Se debe señalar que en todos los esquemas de

reacción descritos en la presente, si hay grupos funcionales presentes en un grupo sustituyente tal como Y, Z, R, R^1, R^5, etc., se puede hacer modificación adicional si es apropiada y se desea. Por ejemplo, un CN se puede hidrolizar para dar un grupo amida; un ácido carboxílico se puede convertir a un éster, que a su vez se puede reducir a un alcohol, que a su vez se puede modificar adicionalmente. En otro ejemplo, se puede convertir un grupo OH en un mejor grupo saliente tal como mesilato, que a su vez es adecuado a sustitución nucleofílica, tal como por CN. Adicionalmente, se puede someter un grupo OH a condiciones de reacción de Mitsunobu con fenol, o alcohol heteroarílico para dar compuestos de arilo o heteroarilo-éter. Un experto en la técnica reconocerá modificaciones adicionales.

Adicionalmente se debe señalar que las secuencias de reacción descritas anteriormente se pueden modificar para adaptar diferentes moléculas diana. Por ejemplo, se pueden hacer reaccionar ésteres de pinacol del ácido 4-pirazolborónico con sustituida-1,4-dicloropirimidina para generar primer el producto de Suzuki. El grupo NH de pirazol del producto de Suzuki entonces se puede funcionalizar adicionalmente como se describe en el esquema de reacción 2.

Métodos

Los compuestos de la invención pueden modular la actividad de una o más cinasas variadas que incluyen, por

ejemplo, cinasas Janus (JAK). El término "modular" se propone para referirse a la capacidad para incrementar o disminuir la actividad de la cinasa. Por consiguiente, se pueden usar compuestos de la invención en métodos para modular cinasas, tal como una cinasa JAK, al poner en contacto la cinasa con cualquiera o más de los compuestos o composiciones descritas en la presente. En algunas modalidades, los compuestos de la presente invención pueden can actuar como inhibidores de una o más cinasas. En modalidades adicionales, los compuestos de la invención se pueden usar para modular la actividad de una cinasa en un individuo en necesidad de modulación del receptor al administrar una cantidad moduladora de un compuesto de la invención.

Dado que la supervivencia y crecimiento de células de cáncer se puede impactar por múltiples rutas de señalización, la presente invención puede ser útil para tratar estados de enfermedad caracterizado por mutantes de cinasa resistentes a fármacos. Además, los diferentes inhibidores de cinasas, que exhiben diferentes preferencias en las cinasas de las cuales modulan sus actividades, se pueden usar en combinación. Este planteamiento puede probar ser altamente eficiente al tratar estados de enfermedad al seleccionar como dianas múltiples rutas de señalización, reducir la probabilidad de surgimiento de resistencia a fármacos en una célula, y reducir la toxicidad de

tratamientos para enfermedad.

Las cinasas a la cuales se unen y/o modulan los presentes compuestos incluyen cinasas Ser/Thr receptoras y no receptoras tal como TGF-βR, PKA, PKG, PKC, CaM-cinasa, fosforilasa-cinasa, MEKK, ERK, MAPK, Akt, y mTOR; cinasas Tyr receptoras tal como EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-IR, IR-R, PDGFαR, PDGFβR, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2; y cinasas Tyr no receptoras tal como Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, o ABL. Ciertas JAK incluyen JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2. En algunas modalidades, la JAK es JAK1 o JAK2. En algunas modalidades, la JAK es JAK2. En algunas modalidades, al JAK es mutante. En algunas modalidades, la JAK mutante tiene el V617F, F537-K539delinsL, H538QK539L, K539L, o N542-E543del en mutaciones en JAK2. En algunas modalidades, la cinasa Tyr no receptora es ABL tal como ABL1 o ARG (ABL2). En algunas modalidades, la ABL es mutante. En algunas modalidades, la ABL mutante tiene la mutación T315I. En algunas modalidades, la ABL mutante tiene la mutación T315D, F359D, D276G, E255K, M351T, G250E, H396R, Q252H, Y253H, E355G, F317L, G250E, Y253F, F359V, Q252R, L387M, M244V, M343T/F382L, o V379I. En algunas modalidades, se modulan las actividades tanto de la cinasa JAK como de la ABL. En algunas modalidades, la cinasa resulta de la fusión

202

de múltiples genes tal como donde la fusión se presenta entre dos genes como sigue: BCR/ABL1, TEL/ABL1, NUP214/ABL1, EMS/ABL1, SFQ/ABL1, BCR/ARG, TEL/ARG, TEL/PDGFβR, HIP1/PDGFβR, RAB5/PDGFβR, H4/PDGFβR, Miomegalin/PDGFβR, CEV14/PDGFβR, NIN1/PDGFβR, HCMOGT/PDGFβR, KIAA1 509/PDGFβR, TP53BP1/PDGFβR, FIIP1L1/PDGFαR, BCR/PDGFαR, BCR/JAK2, TEL/JAK2, PCM1/JAK2, TEL/SYK, TEL/TRKC, ZNF198/FGFR1, FOP/FGFR1, CEP110/FGFR1, HERVK/FGFR1, BCR/FGFR1, FGFR10P2/FGFR1, TIF1/FGFR1, TEL/FGFR3, TEL/FLT3, TEL/FRK, NPM/ALK, TPM3/ALK, TFG/ALK, ATIC/ALK, CLTC/ALK, MSN/ALK, TPM4/ALK, ALO17/ALK, RANBP2/ALK, MYH9/ALK, CARS/ALK.

Las cinasas a las cuales se unen y/o modulan los presentes compuestos incluyen cualquier miembro de la familia de JAK. En algunas modalidades, la JAK es JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2. En algunas modalidades, la JAK es JAK1 o JAK2. En algunas modalidades, la JAK es JAK2. En algunas modalidades, la JAK es JAK3.

En algunas modalidades, se puede usar más de un compuesto de la invención para inhibir la actividad de una cinasa (por ejemplo, JAK2).

En algunas modalidades, se puede usar más de un compuesto de la invención para inhibir más de una cinasa (por ejemplo, JAK2), tal como al menos dos cinasas (por ejemplo, ABL1 y JAK2).

En algunas modalidades, el compuesto se puede usar

en combinación con otro inhibidor de cinasa para inhibir la actividad de una cinasa (por ejemplo, JAK2).

En algunas modalidades, el compuesto se puede usar en combinación con otro inhibidor de cinasa para inhibir las actividades de más de una cinasa (por ejemplo, JAK2), tal como al menos dos cinasas.

Los compuestos de la invención pueden ser selectivos. Por "selectivo" se quiere decir que el compuesto se une a o inhibe una cinasa con mayor afinidad o potencia, respectivamente, en comparación a al menos otra cinasa. En algunas modalidades, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de JAK1 o JAK2 con respecto a JAK3 y/o TYK2. En algunas modalidades, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de JAK2 (por ejemplo, con respecto a JAK1, JAK3 y TYK2). Sin que se desea que se una a una teoría, debido a que los inhibidores de JAK3 pueden conducir a efectos inmunosupresores, un compuesto que es selectivo para JAK2 con respecto a JAK3 y que es útil en el tratamiento de cáncer (tal como mieloma múltiple, a manera de ejemplo) puede ofrecer la ventaja adicional de tener menos efectos secundarios inmunosupresores. La selectividad puede ser al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 50 veces, al menos aproximadamente 100 veces, al menos aproximadamente 200 veces, al menos aproximadamente

500 veces o al menos aproximadamente 1000 veces. La selectividad se puede medir por métodos de rutina en la técnica. En algunas modalidades, se puede probar la selectividad a la concentración de ATP K_m de cada enzima. En algunas modalidades, la selectividad de los compuestos de la invención para JAK2 con respecto a JAK3 se puede determinar a la concentración celular de ATP. En algunas modalidades, la selectividad de los compuestos de la invención se puede determinar por ensayos celulares asociados con actividad de la cinasa JAK particular.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a métodos para tratar una enfermedad o trastorno asociado a cinasas en un individuo (por ejemplo, paciente) al administrar al individuo en necesidad de este tratamiento una dosis o cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo. Una enfermedad asociada cinasas pueden incluir cualquier enfermedad asociada a cinasas puede incluir cualquiera enfermedad, trastorno o condición que esté directa o indirectamente enlazada a la expresión o actividad de la cinasa, incluyendo sobre-expresión y/o niveles anormales de actividad. Los niveles anormales de actividad se pueden determinar al comparar el nivel de actividad en tejido o células normales, saludables con el nivel de actividad en células enfermas. Una enfermedad asociada cinasas también

puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o condición que se pueda prevenir, mejorar, o curar al modular la actividad de las cinasas. En algunas modalidades, la enfermedad se caracteriza por la actividad anormal de JAK, ABL, o ambas. En algunas modalidades, la enfermedad se caracteriza por JAK2 mutante, tal como donde la mutación reside en el dominio de pseudo-cinasa. En algunas modalidades, las cinasas se caracteriza por ABL mutante, tal como donde la mutación reside en el dominio de cinasa.

Los ejemplos de enfermedades asociadas a cinasa incluyen enfermedades que comprenden el sistema inmunitario que incluye, por ejemplo, rechazo de trasplante de órganos (por ejemplo, rechazo de aloinjerto y enfermedad de injerto contra hospedador).

Los ejemplos adicionales de enfermedades asociadas a cinasas incluyen enfermedades inmunitarias tal como trastornos de la piel, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis juvenil, diabetes tipo I, lupus, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, miastenia gravis, nefropatías de inmunoglobulina, trastornos autoinmunitario de tiroides y similares. En algunas modalidades, la enfermedad autoimunitaria es un trastorno autoinmunitario de la piel con ampollas tal como pénfigo vulgar (PV) o pénfigo bulloso (BP).

Los ejemplos adicionales de enfermedades asociadas a cinasas incluyen condiciones alérgicas tal como asma, alergias por alimento, dermatitis y renitis atópica. Los ejemplos adicionales de enfermedades asociadas a cinasas incluyen enfermedades virales tal como Virus de Epstein Barr (EBV), Hepatitis B, Hepatitis C, VIH, HTLV1, Virus de Varicela-Zóster (VZV) y Virus de Papiloma Humano (HPV).

Los ejemplos adicionales de enfermedades o condiciones asociadas a cinasas incluyen trastornos de la piel tal como psoriasis (por ejemplo, psoriasis vulgaris), dermatitis atópica, salpullido de piel, irritación de piel, sensibilización de la piel (por ejemplo, dermatitis por contacto o dermatitis alérgica por contacto). Por ejemplo, ciertas sustancias incluyendo algunos productos farmacéuticos cuando se aplican de manera tópica pueden provocar sensibilización de la piel. En algunas modalidades la co-administración o administración secuencial de al menos un inhibidor de cinasa de la invención junto con el agente que provoca sensibilización indeseada puede ser útil en el tratamiento de esta sensibilización indeseada o dermatitis. En algunas modalidades, el trastorno de la piel se puede tratar por administración tópica de al menos un inhibidor de cinasa de la invención.

En modalidades adicionales, la enfermedad asociada a cinasa es cáncer incluyendo aquellos caracterizados por

tumores sólidos (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cánceres de la cabeza y cuello, cáncer de tiroides, glioblastoma, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman, melanoma etc.), cánceres hematológicos (por ejemplo, linfoma, leucemia tal como leucemia linfoblástica aguda, o mieloma múltiple), y cáncer de la piel tal como linfoma cutáneo de células T (CTCL) y linfoma cutáneo de células B. Los ejemplos de linfomas cutáneos de células T incluyen síndrome de Sezary y micosis fungoides. En modalidades adicionales, la enfermedad asociada a cinasa es cáncer endometrial y cervical.

Las enfermedades asociadas a cinasa pueden incluir además aquellas caracterizadas por la presencia de una mutación (genética o epi-genética) que da por resultado señalización incrementada de las cinasas JAK. Estas incluyen enfermedades con receptores mutados de citocinas y factores de crecimiento (por ejemplo EpoR o MPL mutantes). Adicionalmente, las mutaciones de etapa posterior de las JAK que pueden dar por resultado un incremento neto en la activación de la ruta de JAK (por ejemplo proteínas SOCS o PIAS) también se deben considerar asociadas a cinasas.

Las enfermedades asociadas a cinasas pueden incluir además aquellas caracterizadas por la expresión de una cinasa mutante. Estas incluyen enfermedades caracterizadas por la

expresión de una JAK2 mutante tal como aquellas que tienen al menos una mutación en el dominio de pseudo-cinasa (por ejemplo, JAK2V617F) o cerca del dominio de pseudo-cinasa (exón 12) (NEJM, 356:459-468;2007)) y enfermedades caracterizadas por la expresión de ABL1 mutante (por ejemplo BCR-ABL o ABL1T315I).

Las enfermedades asociadas a cinasas pueden incluir además trastorno mieloproliferativos (MPD) tal como policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (ET), metaplasia mieloide con mielofibrosis (MMM), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), síndrome hipereosinofílico (HES), enfermedad sistémica de células cebadas (SMCD), y similares.

Las enfermedades adicionales asociadas a cinasas incluyen inflamación y enfermedades inflamatorias. Las enfermedades inflamatorias de ejemplo incluyen enfermedades inflamatorias del ojo (por ejemplo, iritis, uveitis, esclerotis, conjuntivitis, o enfermedad relacionada), enfermedades inflamatorias del tracto respiratorio (por ejemplo, el tracto respiratorio superior incluyendo la nariz y senos tal como rinitis o sinusitis o el tracto respiratorio inferior incluyendo bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y similares), miopatía inflamatoria tal como miocarditis, y otras enfermedades inflamatorias.

Los inhibidores de cinasas descritos en la presente

se pueden usar adicionalmente para tratar lesiones por reperfusión isquémica o una enfermedad o condición relacionada a un evento isquémico inflamatorio tal como ataque o paro cardíaco. Los inhibidores de cinasa descritos en la presente se pueden usar adicionalmente para tratar anorexia, caquexia, o fatiga tal como que resulta de o está asociada con cáncer. Los inhibidores de cinasas descritos en la presente se pueden usar adicionalmente para tratar restenosis, esclerodermitis, o fibrosis. Los ejemplos de fibrosis son fibrogénesis renal y fibrosis pulmonar. Los inhibidores de cinasa descritos en la presente se pueden usar adicionalmente para tratar condiciones asociadas con hipoxia o astrogliosis tal como, por ejemplo, retinopatía diabética, cáncer, o neurodegeneración. Ver, por ejemplo, Dudley, A.C. et al. Biochem. J. 2005, 390(Pt 2):427-36 y Sriram, K. et al. J. Biol. Chem. 2004, 279(19): 19936-47. Epub 2004 Mar 2.

Adicionalmente se proporcionan métodos para tratar una enfermedad autoinmunitaria, trastorno de la piel, enfermedad viral, cáncer, o trastorno mieloproliferativo en un paciente al administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención (por ejemplo, más de un compuesto). En algunas modalidades, se puede administrar un compuesto de la invención en combinación con un inhibidor adicional de cinasa.

Se proporcionan además métodos para tratar gota,

síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), y cloque séptico al administrar un compuesto de la invención. La presente invención también proporciona métodos para tratar tamaño incrementado de la próstata debido a, por ejemplo, hipertrofia prostática benigna o hiperplasia prostática benigna al administrar un compuesto de la invención.

Como se usa en la presente, el término "poner en contacto" se refiere a poner conjuntamente las porciones indicadas en un sistema *in vivo* o en un sistema *in vitro*. Por ejemplo, "poner en contacto" una cinasa con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, tal como un humano, que tiene una cinasa, así como por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la cinasa.

Como se usa en la presente, los términos "individuo" o "paciente," usados de manera indistinta, se refieren a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos o primates, y de manera más preferente humanos. Como se usa en la presente, el término "juvenil" se refiere a un paciente humano en el cual el comienzo del estado o trastorno o enfermedad se presenta antes de la edad de 18 años.

Como se usa en la presente, la frase "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que produce la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal, individuo o humano que se está buscando por un investigador, veterinario, doctor médico u otro clínico.

Como se usa en la presente, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a 1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo quien puede estar predispuesto a la enfermedad, condición o trastorno pero que aún no experimenta ni presenta la patología o sintomatología de la enfermedad; 2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo quien está experimentando o presentando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (es decir, detener adicionalmente el desarrollo de la patología y/o sintomatología), o 3) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, condición o trastorno en un individuo quien está experimentando o presentando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (es decir, invertir la patología y/o sintomatología).

Terapias de Combinación

Uno o más agentes farmacéuticos adicionales, tal como por ejemplo, quimioterapéuticos, agentes anti-

inflamatorios, esteroides, inmunosupresores, así como inhibidores de cinasas BCR-ABL1, Flt-3, EGFR, HER2, c-MET, VEGFR, PDGFR, cKit, IGF-IR, RAF y FAK tal como, por ejemplo, aquellos descritos en la WO 2006/056399, u otros agentes se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención para el tratamiento de enfermedades, trastornos o condiciones asociadas a cinasas. El uno o más atentes farmacéuticos adicionales se pueden administrar a un paciente de manera simultánea o secuencialmente. Se pueden usar anticuerpos terapéuticos en combinación con los compuestos de la presente invención para el tratamiento de enfermedades, trastornos o condiciones asociadas a cinasas.

Los anticuerpos de ejemplo para el uso en la terapia de combinación incluyen, pero no se limitan a Trastuzumab (por ejemplo anti-HER2), Ranibizumab (por ejemplo anti-VEGF-A), Bevacizumab (marca comercial Avastin, por ejemplo anti-VEGF, Panitumumab (por ejemplo anti-EGFR), Cetuximab (por ejemplo anti-EGFR), y anticuerpos dirigidos a c-MET.

El quimioterapéutico de ejemplo incluye inhibidores de proteosoma (por ejemplo, bortezomib), talidomida, revlimid, y agentes del daño al ADN tal como melfalano, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, etoposido, carmustina, y similares.

Se puede usar uno o más de los siguientes agentes

en combinación con los compuestos de la presente invención y se representan como una lista no limitante: un agente citostático, cisplatina, doxorubicina, taxotero, taxol, etoposido, irinotecano, camptostar, topotecano, paclitaxel, docetaxel, epotilonas, tamoxifeno, 5-fluorouracilo, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, Iressa, Tarceva, anticuerpos a EGFR, Gleevec^{MR}, intron, ara-C, adriamicina, citoxano, gemcitabina, Mostaza de Uracilo, Clormetina, Ifosfamida, Melfalano, Clorambucilo, Pipobromano, Trietilenmelamina, Trietilentiofosforamina, Busulfan, Carmustina, Lomustina, Estreptozocina, Dacarbazina, Floxuridina, Citarabina, 6-Mercaptopurina, 6-Tioguanina, Fludarabina-fosfato, oxaliplatina, leucovirina, Eloxatin^{MR}, Pentostatina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Bleomicina, Dactinomicina, Daunorubicina, Doxorubicina, Epirubicina, Idarubicina, Mitramicina, Desoxicoformicina, Mitomicina-C, L-Asparaginasa, Teniposido I7-alfa-Etinilestradiol, Dietilestilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoximesterona, Dromostanolona-propionato, Testolactona, Megestrolacetato, Metilprednisolona, Metiltestosterona, Prednisolona, Triamcinolona, Clorotrianiseno, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Estramustina, Medroxiprogesterona-acetato, Leuprolido, Flutamida, Toremifeno, goserelina, Cisplatina, Carboplatina,

Hidroxiurea, Amsacrina, Procarbazina, Mitotano, Mitoxantrona, Levamisol, Navelbeno, Anastrazol, Letrazol, Capecitabina, Reloxafina, Droloxafina, Hexametilmelamina, Avastin, herceptina, Bexxar, Velcade, Zevalin, Trisenox, Xeloda, Vinorelbina, Porfimer, Erbitux, Liposomal, Tiotepa, Altretamina, Melfalano, Trastuzumab, Lerozol, Fulvestrant, Exemestano, Fulvestrant, Ifosfomida, Rituximab, C225, Campath, Clofarabina, cladribina, afidicolon, rituxan, sunitinib, dasatinib, tezacitabina, Sml1, fludarabina, pentostatina, triapina, didox, trimidox, amidox, 3-AP, y MDL-101,731.

El agente quimioterapéutico de ejemplo incluyen inhibidores de proteosoma (por ejemplo, bortezomib), talidomida, revlimid, y agentes dañadores de ADN tal como melfalano, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, etoposido, carmustina, y similares.

Los esteroides de ejemplo incluyen corticosteroides tal como dexametasona o prednisona.

Los inhibidores de Bcr-ABL1 de ejemplo incluyen los compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los géneros y especies descritos en la patente de los Estados Unidos No. 5,521,184, WO 04/005281, EP2005/009967, EP2005/010408, y solicitud de patente de los Estados Unidos No. de serie 60/578,491.

Los inhibidores de Flt-3 adecuados de ejemplo

incluyen compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en WO 03/037347, WO 03/099771, y WO 04/046120.

Los inhibidores de RAF adecuados de ejemplo incluyen compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en WO 00/09495 y WO 05/028444.

Los inhibidores de FAK adecuados de ejemplo incluyen compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describen en WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595, y WO 01/014402.

En algunas modalidades, se pueden usar uno o más inhibidores de cinasas de la invención con combinación con un agente quimioterapéutico en el tratamiento de cáncer y puede mejorar la respuesta al tratamiento en comparación a la respuesta al agente quimioterapéutico solo, sin exacerbación de sus efectos tóxicos. Los ejemplos de agentes farmacéuticos adicionales usados en el tratamiento de cánceres tal como mieloma múltiple, por ejemplo, pueden incluir sin limitación, melfalano, melfalano más prednisona [MP], doxorubicina, dexametasona, y Velcade (bortezomib). Adicionalmente, los agentes adicionales usados en el tratamiento de mieloma múltiples incluyen los inhibidores de cinasas Bcr-ABL1, Flt-3, RAF y FAK. Los efectos aditivos o sinérgicos son resultados deseables de combinar un inhibidor de cinasa de la presente invención con un agente adicional. Adicionalmente,

la resistencia de las células de cáncer (por ejemplo mieloma múltiple, cáncer del pulmón, etc.) a los agentes terapéuticos (por ejemplo dexametasonea melfalano, erlotinib/Tarceva, imatinib, dasatinib, etc.) puede ser reversible en el tratamiento con un inhibidor de cinasa de la presente invención. Los agentes se pueden combinar con los presentes compuestos en una forma de dosis individual o continua, o los agentes se pueden combinar de manera simultánea o secuencialmente como formas separadas de dosis.

En algunas modalidades, un corticosteroide tal como dexametasona se administra a un paciente en combinación con al menso un inhibidor de cinasa donde la dexametasona, u otro producto terapéutico, se administra de manera intermitente como lo opuesto de manera continua.

En algunas modalidades adicionales, las combinaciones de uno o más inhibidores de cinasa de la invención con otros agentes terapéuticos se pueden administrar a un paciente antes de, durante y/o después de un trasplante de médula ósea o trasplante de células madre.

Formulaciones Farmacéuticas y Formas de Dosis.

Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de la invención se pueden administrar en la forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones se pueden preparar de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica, y se pueden administrar por una variedad de

rutas, dependiendo de si se desea el tratamiento local o sistémico y del área que se va a tratar. La administración puede ser tópica (incluyendo membranas transdérmicas y hepidérmicas, oftálmicas y mucosas que incluyen administración intranasal, vagina y rectal), pulmonar, (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo por nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye infusión o inyección intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular, por ejemplo, administración intratecal o intraventricular, la administración parenteral puede estar en la forma de una dosis de bolo individual, o puede ser, por ejemplo, por una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, aspersiones, líquidos y polvos. Los portadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo o aceitosas, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables. También pueden ser útiles condones revestidos, guantes y similares.

Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como el ingrediente activo, uno o más de los compuestos de la invención anterior en combinación con uno o más portadores (excipientes)

farmacéuticamente aceptables. Al elaborar las composiciones de la invención, el ingrediente activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye por un excipiente o se encierra dentro de este portador en la forma de, por ejemplo, una cápsula, sobrecito, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como un diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como un vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. De esta manera, las composiciones pueden estar en la forma de tabletas, píldoras, polvos, pastillas, cápsulas amiláceas, sobrecitos, elíxires, suspensiones, soluciones, jarabes, aerosoles (tal como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles, y polvos embasados, estériles.

Al preparar una formulación, el compuesto activo se puede moler para proporcionar el tamaño apropiado de partícula antes de combinarse con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, se puede moler a un tamaño de partícula de menos de malla 200. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula se puede ajustar por molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, aproximadamente malla 40.

Los compuestos de la invención se pueden moler usando procedimientos conocidos de molienda tal como molienda en húmeda para obtener un tamaño apropiado de partícula para la formulación de la tableta y para otros tipos de formulación. Se pueden preparar preparaciones finamente divididas (nanopartículas) de los compuestos de la invención por procesos conocidos en la técnica, por ejemplo ver publicación de patente Internacional No. WO 2002/000196.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metil-celulosa. Las formulaciones pueden incluir de manera adicional: agentes lubricantes tal como talco, estearato de magnesio, y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservadores tal como metil- y propilhidroxi-benzoatos; agentes edulcorantes; y agentes saborizantes. Las composiciones de la invención se pueden formular para proporcionar liberación rápida, sostenida o retrasada del ingrediente activo después de la administración al paciente al emplear procedimientos conocidos en la técnica.

Las composiciones se pueden formular en una forma de dosis unitaria, cada dosis que contiene desde

aproximadamente 5 a aproximadamente 1000 mg (1 g), de manera más usual de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg, del ingrediente activo. El término "formas de dosis unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitaria para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad que contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada que produce el efecto terapéutico deseada, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

El compuesto activo puede ser benéfico sobre un amplio intervalo de dosis y en general se mantiene en una cantidad farmacéuticamente efectiva. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto realmente administrada usualmente se determinará por un facultativo, de acuerdo a las circunstancias pertinentes, incluyendo la condición que se va a tratar, la ruta elegida de administración, el compuesto real administrado, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la severidad de los síntomas del paciente y similares.

Para preparar composiciones sólidas, tal como tabletas, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de pre-formulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se refiere a estas composiciones de pre-formulación como homogéneas, el ingrediente activo se dispersa típicamente de manera uniforme

a todo lo largo de la composición de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosis unitarias igualmente efectivas tal como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta pre-formulación sólida entonces se subdivide en formas de dosis unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de, por ejemplo, aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo de la presente invención.

Las tabletas o píldoras de la presente invención se pueden revestir o combinar de otro modo para proporcionar una forma de dosis que de la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender una dosis interior y un componente de dosis exterior, este último que está en la forma de una envoltura sobre la anterior. Los dos componentes se pueden separar por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estomago y para permitir que el componente interior pase intacto al duodeno o que se retrase en la liberación. Se puede usar una variedad de materiales para estas capas o revestimientos entéricos, estos materiales que incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tal como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las cuales se pueden incorporar los compuestos y composiciones de la presente invención para administración de manera oral o por inyección

incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente saborizados, suspensiones acuosas o aceitosas, y emulsiones saborizadas con aceites comestibles tal como aceite de semilla de algodón, aceite de ajonjolí, aceite de coco, o aceite de cacahuate, así como elíxires y vehículos farmacéuticos similares.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes orgánicos u acuosos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes adecuados farmacéuticamente aceptables como se describe *supra*. En algunas modalidades, las composiciones se administran por la ruta respiratoria nasal u oral para efecto local o sistémico. Las composiciones se pueden nebulizar por el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas se pueden respirar directamente del dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador se puede unir a las máscaras faciales, o máquina de respiración intermitente de presión positiva. Las composiciones en solución, suspensión o en polvo se pueden administrar de manera oral o nasalmente desde dispositivos que administran la formulación de una manera apropiada.

La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se administra, del propósito de la administración tal como profilaxis o

terapia, del estado del paciente, de la manera de la administración, y similares. En aplicaciones terapéuticas, se pueden administrar composiciones a un paciente que ya padece de una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o detener al menos parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis efectivas dependerán de la condición de la enfermedad que se trate así como del juicio del facultativo que se atiende dependiendo de factores tal como la severidad de la enfermedad, la edad, peso y condición general del paciente y similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en la forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones se pueden esterilizar por técnicas convencionales de esterilización, o pueden filtrarse estériles. Las soluciones acuosas se pueden envasar para el uso como están, o se liofilizan, la preparación liofilizada que se combina con un portador acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuestos estará típicamente entre 3 y 11, más preferentemente de 5 a 9 y más preferentemente de 7 a 8. Se entenderá que el uso de ciertos excipientes, portadores o estabilizadores anteriores dará por resultado la formación de sales farmacéuticas.

La dosis terapéutica de los compuestos de la presente invención puede variar de acuerdo a, por ejemplo, el

uso particular para el cual se haga el tratamiento, la manera de administración del compuesto, la salud y condición del paciente, y el juicio del facultativo que prescribe. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de varios factores que incluyen dosis, características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad), y la ruta de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden proporcionar en una solución amortiguadoras fisiológica acuosa que contiene de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 % p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos típicos de dosis son desee aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas modalidades, el intervalo de dosis es desde aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. La dosis va a depender probablemente de variables tal como el tipo y el grado de progreso de la enfermedad o trastorno, del estado general de salud del paciente particular, de la eficiencia biológica relativa del compuesto seleccionado, de la formulación del excipiente, y de su ruta de administración. Las dosis efectivas se pueden extrapolar de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de prueba *in vitro* o de modelo en animal.

Las composiciones de la invención pueden incluir además uno o más agentes farmacéuticos adicionales tal como

un producto quimioterapéutico, esteroide, compuesto anti-inflamatorio, o inmunosupresor, los ejemplos de los cuales se listan anteriormente en la presente.

La invención se describirá en mayor detalle a manera de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos ofrecen para propósitos ilustrativos, y no se deben considerar que limitan la invención en ninguna manera. Aquellos expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiar o modificar para producir esencialmente los mismos resultados. Se ha encontrado que los compuestos de los ejemplos son inhibidores de JAK de acuerdo al menos un ensayo descrito en la presente.

Ejemplos

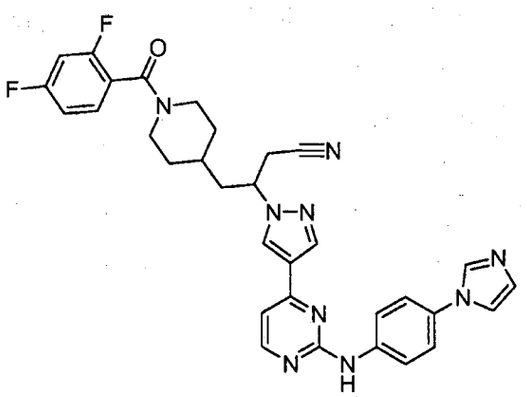
En general, los compuestos ejemplificados se purificaron en columna (C18, 19x100 mm, 5 µM) de HPLC de fase invertida (RP-HPLC) Waters XBridge, con un volumen de inyección de 2 mL y una velocidad de flujo de 30 mL/min, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0.15 % de NH_4OH. En casos donde se especificaron condiciones de HPLC preparativa ácida, los productos se eluyeron con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0.01 % de ácido trifluoroacético (TFA).

Se realizó LCMS analítico en una columna de RP-HPLC Waters SunFire (C18, 2.1x50 mm, 5 µM), con un volumen de

inyección de 2 µL, velocidad de flujo de 3 mL/min, eluyendo con un gradiente de 2 a 80 % de B en 3 minutos (A = agua con 0.025 % de TFA; B = acetonitrilo).

Se prepararon clorhidrato de (3-Endo)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ol y clorhidrato de 2-oxa-6-azatriciclo[3.3.1.13,7]decano de acuerdo a los procedimientos descritos en la WO 2007/089683. Se preparó sal de TFA de 4,4-Dimetil-1-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano de acuerdo a los procedimientos listados en la WO 2005/110992.

Ejemplo 1: 3-(4-(2-(4-(1H-imidazol-1-il)fenilamino) pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(1-(2,4- difluorobenzoil) piperidin-4-il)butanonitrilo



Paso 1: 4-(2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo

Se adicionó sulfóxido de dimetilo (7.43 mL, 0.105 mol) a cloruro de oxalilo (5.53 mL, 0.0654 mol) en cloruro de metileno (244.2 mL) a -78°C. Después de 10 minutos, se

adicionó 4-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (10.0 g, 0.0436 mol) en cloruro de metileno (488.4 mL) y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 30 minutos. Entonces se adicionó trietilamina (30.4 mL, 0.218 mol) y la mezcla se agitó durante 5 horas con la temperatura que permite calentar gradualmente a temperatura ambiente. Después de que se extingue con agua, la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se evaporaron a sequedad y se usaron directamente en el siguiente paso. LCMS (M+Na) 250.0.

Paso 2: 4-(3-cianoprop-2-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo

A una solución de 1.0 M de ter-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (45.8 mL) a 0°C se adicionó gota a gota una solución de cianometilfosfonato de dietilo (7.77 mL, 0.0480 mol) en tetrahidrofurano (58.39 mL). La reacción se calentó a temperatura ambiente y luego se enfrío 0°C nuevamente. A la mezcla de reacción se adicionó una solución de 4-(2-oxoetil)piperidin-1-carboxilatro de ter-butilo (9.91 g, 0.0436 mol) en tetrahidrofurano (11.7 mL). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de que se extingue con agua, la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se

evaporaron a sequedad. La mezcla cruda se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0 a 40 % en hexanos, para dar el producto deseado (8.22 g, 75 % en 2 pasos). LCMS (M+Na) 273.0.

Paso 3: 4-(3-ciano-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo

A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1.28 g, 6.60 mmol) en acetonitrilo (33.0 mL) se adicionó 4-(3-cianoprop-2-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (3.30 g, 13.2 mmol), seguido por 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0.987 mL, 6.60 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la evaporación a sequedad de la mezcla de reacción el residuos se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-50 % en hexanos, para dar el producto deseado (2.35 g, 80 %). LCMS (M+H) 445.2

Paso 4: 4-(2-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-cianopropil)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo

Una mezcla de 2,4-dicloropirimidina (0.26 g, 1.7 mmol), 4-3-ciano-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propilpiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (0.76 g, 1.7 mmol),

tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.1 g, 0.1 mmol), y fosfato de potasio (1.1 g, 5.2 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0.5 mL) se calentó a 100°C durante la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó a sequedad. El residuos se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0 a 100 % en hexanos, para dar el producto deseado (277 mg, 37 %). LCMS (M+Na) 453.0.

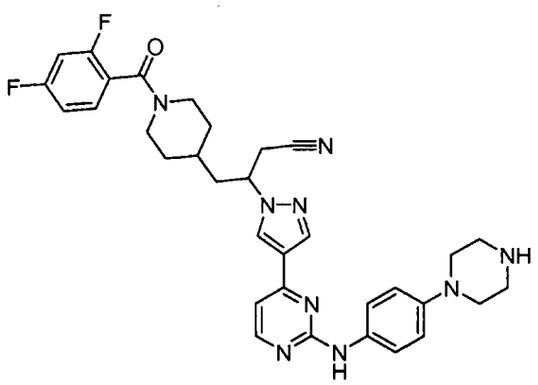
Paso 5: 3-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)butanenitrilo

A una mezcla de 4-2-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-cianopropilpiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (0.277 g, 0.643 mmol) en 2 mL de dioxano se adicionó 4 mL de HCl 4 M en dioxano. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se evaporó a sequedad. A la sal resultante cruda de HCl en cloruro de metileno (5.0 mL) se adicionó trietilamina (0.269 mL, 1.93 mmol) seguido por cloruro de 2,4-difluorobenzoilo (0.0948 mL, 0.771 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó y se evaporó a sequedad. El producto crudo obtenido se usó directamente en el siguiente paso (300 mg, 99 %). LCMS (M+H) 471.0.

Paso 6: 3-(4-(2-(4-(1H-imidazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)butanenitrilo

Una mezcla de 3-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)butanonitrilo (30 mg, 0.06 mmol), 4-(1H-imidazol-1-il)anilina (15.2 mg, 0.0956 mmol), y ácido p-toluenosulfónico (9.3 mg, 0.054 mmol) en 1,4-dioxano seco (0.5 mL) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, se purificó en RP-HPLC para dar el producto deseado como una mezcla racémica (25 mg, 71 %). LCMS (M+H) 594.1.

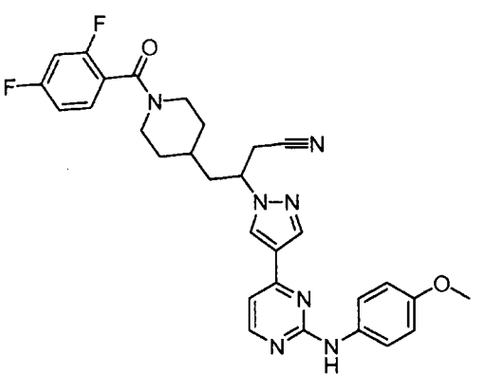
Ejemplo 2: 4-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo



Ese compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, reemplazando 4-(1H-imidazol-1-il)anilina con éster ter-

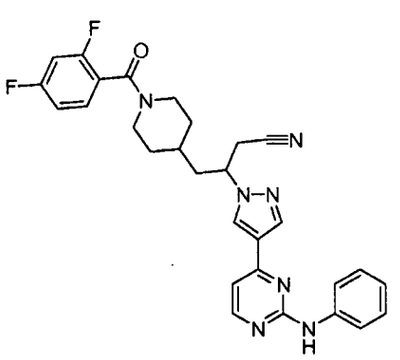
butílico del ácido 1-(4-amino-fenil)-piperazina-4-carboxílico en el paso 6. LCMS (M+H) 611.2

Ejemplo 3: 4-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-metoxifenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando p-metoxianilina en lugar de 4-(1H-imidazol-1-il)anilina en el paso 6. LCMS (M+H) 558.2.

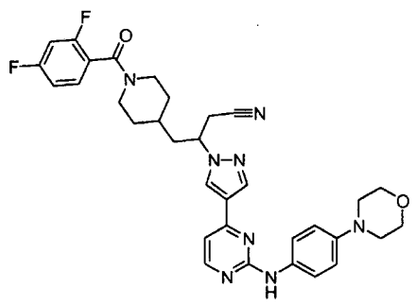
Ejemplo 4: 4-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando

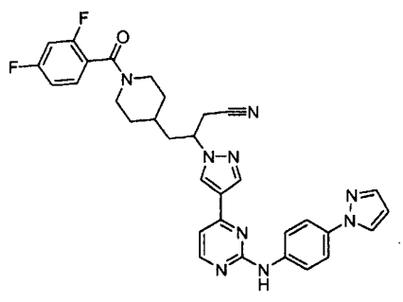
anilina en lugar de 4-(1H-imidazol-1-il)anilina en el paso 6. LCMS (M+H) 528.1.

Ejemplo 5: 4-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando 4-(4-morfolinil)-benzenamina en lugar de 4-(1H-imidazol-1-il)anilina en el paso 6. LCMS (M+H) 613.3.

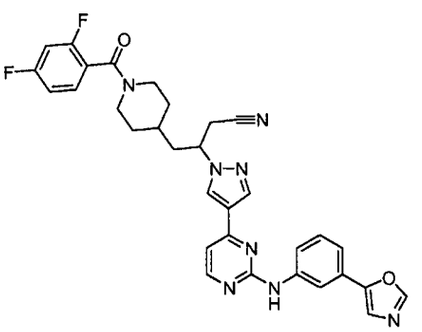
Ejemplo 6: 3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)butanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando

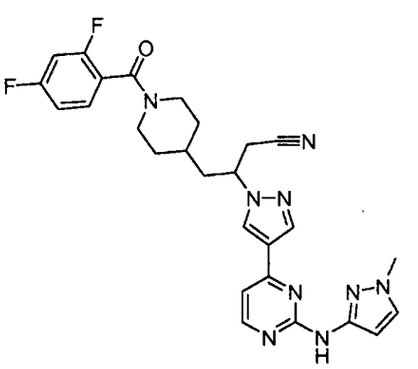
4-(1H-pirazol-1-il)anilina en lugar de 4-(1H-imidazol-1-il)anilina en el paso 6. LCMS (M+H) 594.2.

Ejemplo 7: 4-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(3-(oxazol-5-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando 3-(5-(oxazolil)-benzenamina en lugar de 4-(1H-imidazol-1-il)anilina en el paso 6. LCMS (M+H) 595.2.

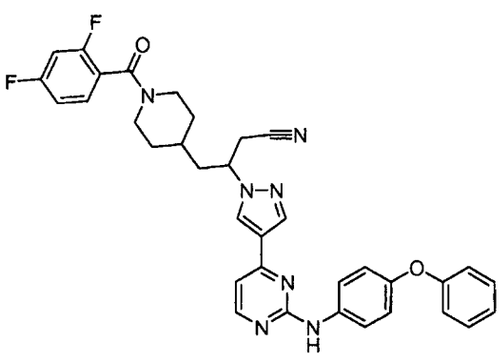
Ejemplo 8: 4-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica

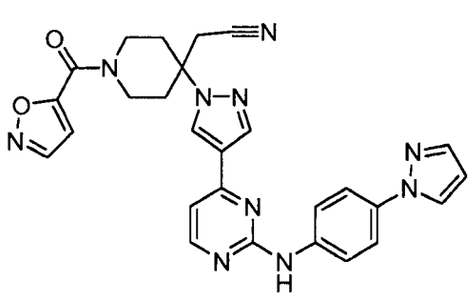
de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando 1-metil-1H-pirazol-3-amina en lugar de 4-(1H-imidazol-1-il)anilina en el paso 6. LCMS (M+H) 532.1.

Ejemplo 11: 4-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-fenoxifenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando p-fenoxianilina en lugar de 4-(1H-imidazol-1-il)anilina en el paso 6. LCMS (M+H) 620.2.

Ejemplo 12: 2-(4-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(isoxazol-5-carbonil)piperidin-4-il)acetonitrilo



Paso 1: 4-(cianometilen)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo

A una solución de 1.0 M de ter-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (26.3 mL) a 0°C se adicionó gota a gota una solución de cianometilfosfonato (4.47 mL, 0.0276 mol) en tetrahidrofurano (33.61 mL). La reacción se calentó a temperatura ambiente y luego se enfrió a 0°C nuevamente. A la mezcla de reacción se adicionó una solución de 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de ter-butilo (5.0 g, 0.025 mol) en tetrahidrofurano (6.72 mL). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de que se extingue con agua, la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y evaporaron a sequedad. La mezcla cruda se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc a 0 al 60% en hexanos, para dar el producto deseado (5.40 g, 97%). LCMS (M+Na) 244.9.

Paso 2: 4-(cianometil)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo

A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (4.3 g, 0.022 mol) en acetonitrilo (50 mL) se adicionó 4-(cianometilen)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (4.9 g, 0.022 mol), seguido por 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (3.3 mL, 0.022 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

Después de que se evapora a sequedad, el residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-100% en hexanos, para dar el producto deseado (5.62 g, 61%). LCMS (M+H) 417.1.

Paso 3: 4-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo

Una mezcla de 2,4-dicloropirimidina (1.00 g, 6.71 mmol), 4-(cianometil)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (2.8 g, 6.7 mol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.5 g, 0.4 mmol), y fosfato de potasio (4.3 g, 20 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua 2 mL) se calentó a 100°C durante la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0 al 100% en hexanos, para dar el producto deseado (2.19 g, 82%). LCMS (M+H) 403.0

Paso 4: (4-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(isoxazol-5-ilcarbonil)piperidin-4-il)acetonitrilo

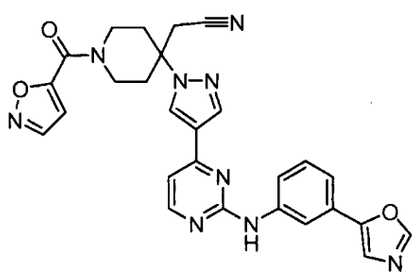
A una mezcla de 4-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (0.259 g, 0.643 mmol) en 2 mL de dioxano se adicionó HCl 4 M en dioxano (4.0 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se evaporó a sequedad. A la sal resultante cruda de HCl en cloruro de metileno (5.0 mL) se adicionó trietilamina (0.269 mL, 1.93 mmol) seguido por cloruro

de isoxazol-5-carbonilo (0.0744 mL, 0.771 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó y se evaporó a sequedad. El residuo se usó directamente en el siguiente paso (233 mg, 91%). LCMS (M+H) 398.0

Paso 5: 1-(isoxazol-5-ilcarbonil)-4-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)aminopirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-4-ilacetonitrilo

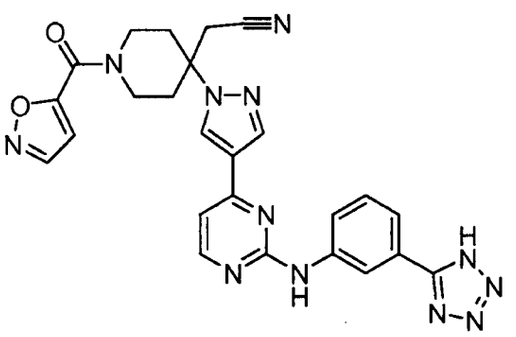
Una mezcla de (4-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(isoxazol-5-ilcarbonil)piperidin-4-il)acetonitrilo (30 mg, 0.08 mmol), 4-(1H-pirazol-1-il)anilina (18.9 mg, 0.119 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (12 mg, 0.067 mmol) en 1,4-dioxano seco (0.6 mL) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, se purificó por RP-HPLC para dar el producto deseado como una mezcla racémica (22 mg, 52%). LCMS (M+H) 521.1.

Ejemplo 13: 2-(1-isoxazol-5-carbonil)-4-(4-(2-(3-(oxazol-5-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-4-il)acetonitrilo



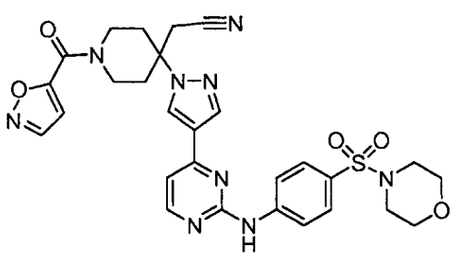
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 12, usando 3-(5-oxazolil)-benzenamina en lugar de 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en el paso 5. LCMS (M+H) 522.1.

Ejemplo 14: 2-(4-(4-(2-(3-(1H-tetrazol-5-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(isoxazol-5-carbonil)piperidin-4-il)acetonitrilo



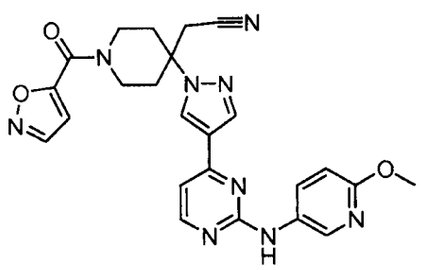
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 12, usando 3-(2H-tetrazol-5-il)-benzenamina en lugar de 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en el paso 5. LCMS (M+H) 523.0.

Ejemplo 15: 2-(1-(isoxazol-5-carbonil)-4-4-(2-(4-(morfolinosulfonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-4-il)acetonitrilo



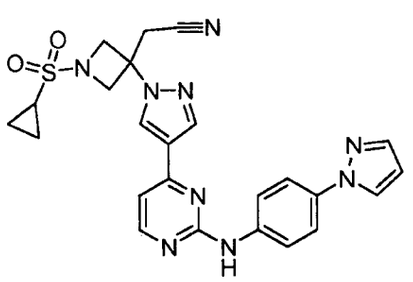
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 12, usando 4-(4-morfolinilsulfonilo)-benzenamina en lugar de 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en el paso 5. LCMS (M+H) 604.2.

Ejemplo 16: 2-(1-(isoxazol-5-carbonil)-4-(4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-4-il)acetonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 12, usando 6-metoxi-3-piridinamina en lugar de 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en el paso 5. LCMS (M+H) 486.1.

Ejemplo 17: 2-(3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(ciclopropilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo



Paso 1: 3-(cianometilen)acetidina-1-carboxilato de ter-butilo

A una solución de 1.0 M de ter-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (30. 7 mL) a 0°C se adicionó gota a gota una solución de cianometilfosfonato de dietilo (5.20 mL, 0.0322 mol) en tetrahidrofurano (39.12 mL). La reacción se calentó a temperatura ambiente y luego se enfrió a 0°C nuevamente. A la mezcla de reacción se adicionó una solución de 3-oxoazetidina-1-carboxilato de ter-butilo (5.0 g, 0.029 mol) en tetrahidrofurano (7.82 mL). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de que se extingue con agua, la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y evaporaron a sequedad. La mezcla cruda se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0 al 70% en hexanos, para dar el producto deseado (5.40 g, 95%). LCMS (M+Na) 217.1.

Paso 2: 3-(cianometil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de ter-butilo

A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (3.06 g, 0.0158 mol) en acetonitrilo (50 mL) se adicionó 3-

(cianometilen)azetidina-1-carboxilato de ter-butilo (3.06 g, 0.0158 mol), seguido por 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (2.36 mL, 0.0158 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la evaporación a sequedad, el residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-100% en hexanos, para dar el producto deseado (5.40 g, 88%). LCMS (M+H) 389.1.

Paso 3: 3-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato de ter-butilo

Una mezcla de 2,4-dicloropirimidina (1.0 g, 6.7 mmol), 3-(cianometil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de ter-butilo (2.6 g, 6.7 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.5 g, 0.4 mmol), y fosfato de potasio (4.3 g, 20 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (2 mL) se calentó a 100°C durante la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. El residuo se purificó el gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0 al 100% en hexanos, para dar el producto deseado (2.10 g, 83%). LCMS (M+H) 375.0.

Paso 4: (3-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(ciclopropilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo

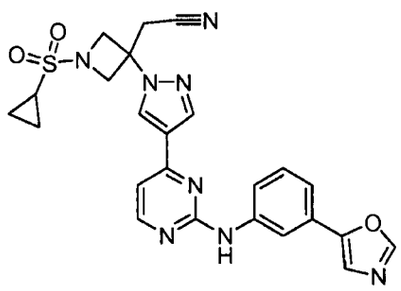
A una mezcla de 3-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato de ter-butilo (0.241 g, 0.643 mmol) en 2 mL de dioxano se adicionó HCl 4 M en dioxano (4.0 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se evaporó a sequedad. A la sal cruda resultante de HCl en cloruro de metileno (5.0 mL) se adicionó trietilamina (0.269 mL, 1.93 mmol) seguido por cloruro de ciclopropanosulfonilo (0.0786 mL, 0.771 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó y se evaporó a sequedad. El residuo se usó directamente en el siguiente paso (229 mg, 94%). LCMS (M+H) 379.0.

Paso 5: 1-(ciclopropilsulfonil)-3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)aminopirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-ilacetonitrilo

Una mezcla de (3-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(ciclopropilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo (30 mg, 0.08 mmol), 4-(1H-pirazol-1-il)anilina (18.9 mg, 0.119 mmol), y ácido p-toluenosulfónico (12 m, 0.067 mmoL9 en 1,4-dioxano seco (0.6 mL) se sometió reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, se purificó en RP-HPLC para dar el producto deseado como una mezcla

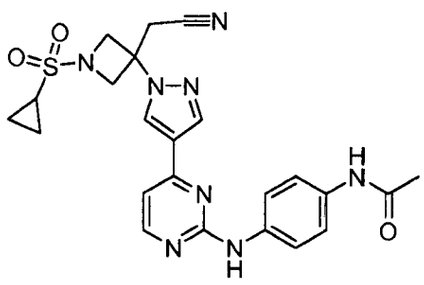
racémica (17.6 mg, 44%). LCMS (M+H) 502.0.

Ejemplo 18: 2-(1-(ciclopropilsulfonil)-3-(4-(2-(3-(oxazol-5-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo



Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 17, usando 3-(5-oxazolil)-benzenamina en lugar de 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en el paso 5. LCMS (M+H) 503.1.

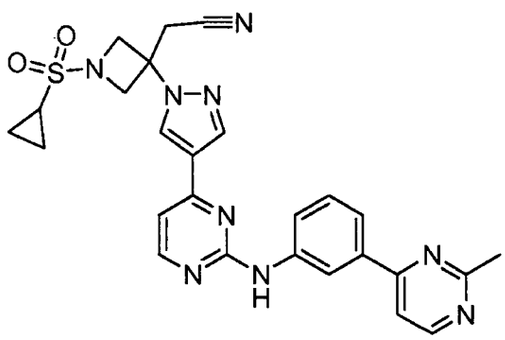
Ejemplo 19: N-(4-(4-(1-(3-(cianometil)-1-(ciclopropilsulfonil)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)acetamida



Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 17, usando N-(4-aminofenil)acetamida en lugar de 4-(1H-pirazol-1-il)anilina

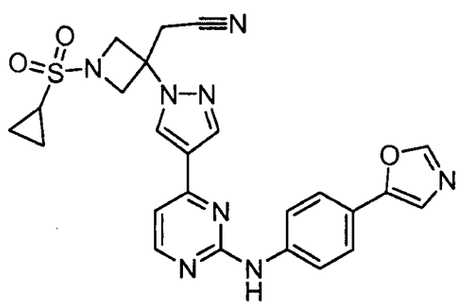
en el paso 5. LCMS (M+H) 493.0.

Ejemplo 20: 2-(1-(ciclopropilsulfonil)-3-(4-(2-(3-(2-metilpirimidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo



Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 17, usando 3-(2-metil-4-pirimidinil)-benzenamina en lugar de 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en el paso 5. LCMS (M+H) 528.2.

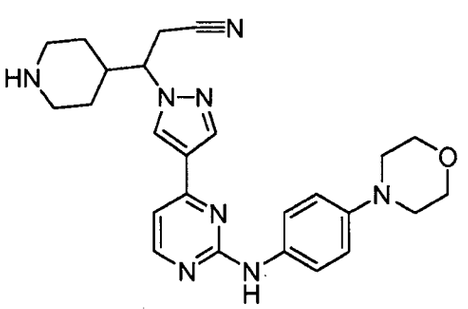
Ejemplo 21: 2-(1-(ciclopropilsulfonil)-3-(4-(2-(4-(oxazol-5-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo



Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 17, usando 4-(5-

oxazolil)-benzenamina en lugar de 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en el paso 5. LCMS (M+H) 503.0.

Ejemplo 22: 3-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(piperidin-4-il)propanonitrilo



Paso 1: 4-(2-cianovinil)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo

A una solución de 1.0 M de ter-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (24.6 mL) a 0°C se adicionó gota a gota una solución de cianometilfosfonato de dietilo (4.18 mL, 0.02586 mol) en tetrahidrofurano (31.40 mL). La reacción se calentó a temperatura ambiente y luego se enfrió a 0°C nuevamente. A la mezcla de reacción se adicionó una solución de 4.formilpiperidina-1-carboxilato de ter-butilo (5.0 g, 0.023 mol) en tetrahidrofurano (6.28 mL). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de que se extingue con agua, la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y evaporaron a sequedad. La mezcla cruda se purificó en gel de sílice,

eluyendo con EtOAc a 0 al 50% en hexanos, para dar el producto deseado (5.10 g, 92%). LCMS (M+Na) 259.0.

Paso 2: 4-2-ciano-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo

A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (4.11 g, 0.0212 mol) en acetonitrilo (70 mL) se adicionó 4-(cianovinil)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (5.00 g, 0.0212 mol), seguido por 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-ene (3.16 mL, 0.0212 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de evaporar a sequedad, el residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-100% en hexanos, para dar el producto deseado (6.11 g, 67%). LCMS (M+H) 431.2.

Paso 3: 4-1-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-cianoetilpiperidina-1-carboxilato de ter-butilo

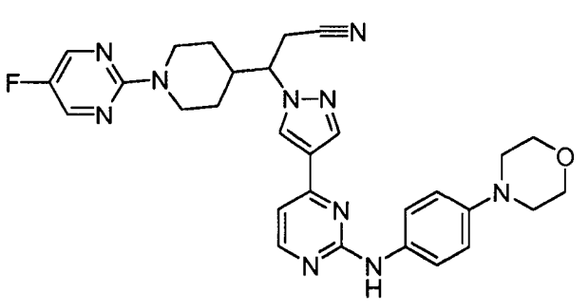
Una mezcla de 2,4-dicloropirimidina (1.04 g, 6.98 mmol), 4-2-ciano-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etilpiperidina-1-carboxilato de ter-butilo (2.98 g, 6.93 mol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.5 g, 0.4 mmol), y fosfato de potasio (4.4 g, 0.021 mol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua 2 mL) se calentó a 100°C durante la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se

secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0 a 100% en hexanos, para dar el producto deseado (2.23 g, 77%). LCMS (M+H) 403.0

Paso 4: 3-(4-2-((morfolin-4-ilfenil)amino)pirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-piperidin-4-ilpropanonitrilo

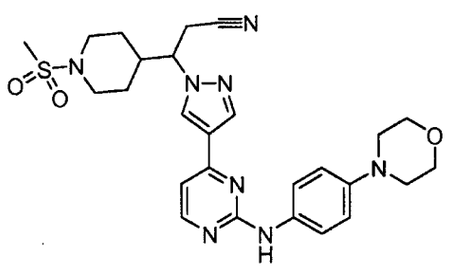
A una mezcla de 4-1-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-cianometilpiperidina-1-carboxilato de ter-butilo (800 mg, 0.002 mol), 4-morfolin-4-ilanilina (500 mg, 0.003 mol), y ácido p-toluenosulfónico (270 mg, 0.0016 mol) en 1,4-dioxano seco (10 mL) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y evaporaron a sequedad. El residuo se purificó el gel de sílice, eluyendo con MeOH al 0 a 20% en diclorometano, para dar el producto deseado como una mezcla racémica (30 mg, 4%). LCMS (M+H) 459.1.

Ejemplo 23: 3-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Una mezcla de 3-(4-(2-((4-morfolin-4-ilfenil)amino)pirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-piperidin-4-ilpropanonitrilo (0.030 g, 0.065 mmol), 2-cloro-5-fluoropirimidina (0.013 g, 0.098 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (0.023 mL, 0.13 mmol) en etanol (0.5 mL) se calentó a 120°C en un tubo sellado durante 2 horas. Después de evaporar a sequedad, el residuo se purificó en RP-HPLC para dar el producto deseado como una mezcla racémica (12 mg, 33%). LCMS (M+H) 555.2.

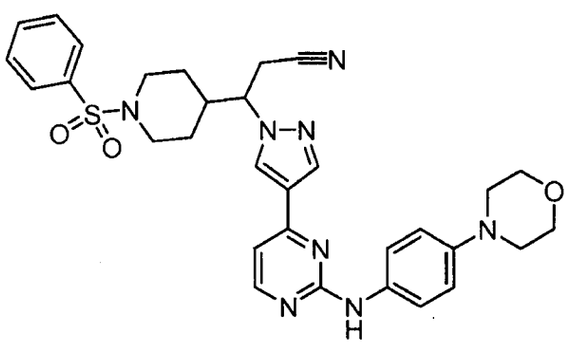
Ejemplo 24: 3-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



A una mezcla de triclorhidrato de 3-(4-(2-((4-morfolin-4-ilfenil)amino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-piperidin-4-ilpropanonitrilo (30 mg, 0.05 mmol) en carbonato de sodio 1.0 M en agua (0.25 mL) y tetrahidrofurano (0.25 mL) se adicionó cloruro de metanosulfonilo (6.1 µL, 0.079 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con agua y acetonitrilo, se purificó en RP-HPLC para dar el producto deseado como una

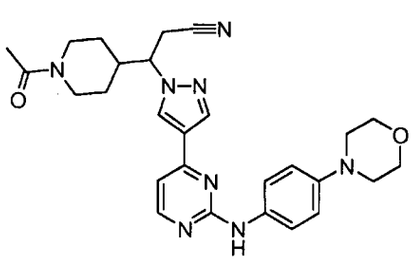
mezcla racémica (sal de TFA). LCMS (M+H) 537.1.

Ejemplo 25: 3-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il)propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 24, usando cloruro de bencenosulfonilo en lugar de cloruro de metanosulfonilo. LCMS (M+H) 599.1.

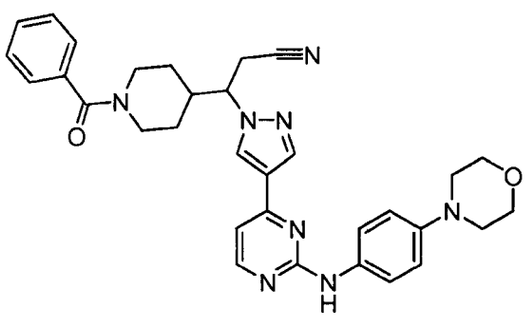
Ejemplo 26: 3-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 24, usando

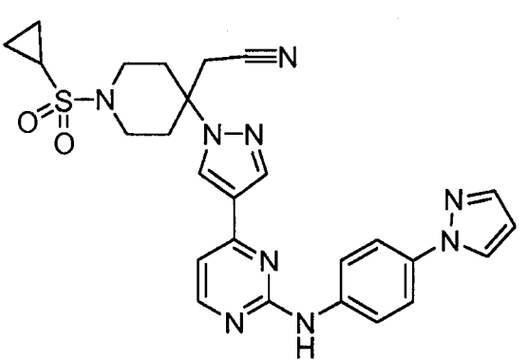
cloruro de acetilo en lugar de cloruro de metanosulfonilo. LCMS (M+H) 501.2.

Ejemplo 27: 3-(1-benzoilpiperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 24, usando cloruro de benzoilo en lugar de cloruro de metanosulfonilo. LCMS (M+H) 563.2.

Ejemplo 28: 2-(4-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)acetonitrilo



Paso 1: (4-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)acetonitrilo

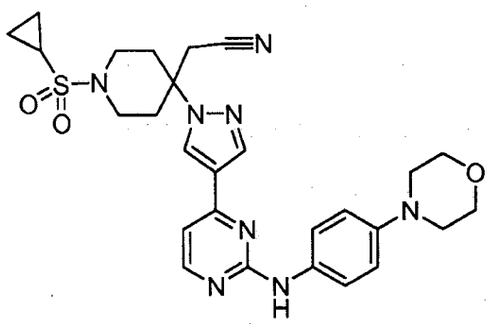
A una mezcla de 4-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (0.487 g, 1.21 mmol) en 2 mL de dioxano se adicionó HCl 4 M en dioxano (4.0 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se evaporó a sequedad. A la sal cruda resultante de HCl en cloruro de metileno (9.4 mL) se adicionó trietilamina (0.505 mL, 3.62 mmol) seguido por cloruro de ciclopropanosulfonilo (0.148 mL, 1.45 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó y evaporó a sequedad. El residuo se usó directamente en el siguiente paso (402 mg, 82%). LCMS (M+H) 407.0.

Paso 2: 1-(ciclopropilsulfonil)-4-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)aminopirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-4-ilacetonitrilo

Una mezcla de (4-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)acetonitrilo (30 mg, 0.08 mmol), 4-(1H-pirazol-1-il)anilina (18.9 mg, 0.119 mol), y ácido p-toluenosulfónico (12 mg, 0.067 mmol) en 1,4-dioxano (0.6 mL) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, se purificó en RP-HPLC a pH 10 para dar

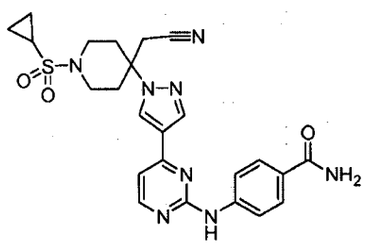
el producto deseado como base libre (30 mg, 72 %). LCMS (M+H) 530.1.

Ejemplo 29: 2-(1-(ciclopropilsulfonil)-4-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il) piperidin-4-il)acetonitrilo



Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 28, usando 4- morfolin-4-ilanilina en lugar de 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en el paso 2. LCMS (M+H) 549.1.

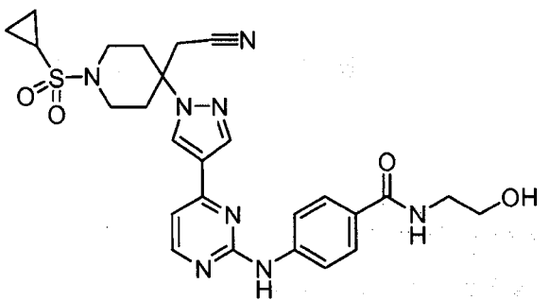
Ejemplo 30: 4-(4-(1-(4-(cianometil)-1-(ciclopropilsulfonil) piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino) benzamida



Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 28, usando 4-amino-

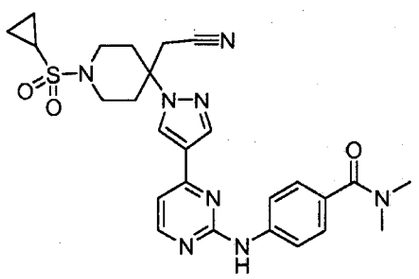
benzamida en lugar de 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en el paso 2. LCMS (M+H) 507.0.

Ejemplo 31: 4-(4-(1-(4-(cianometil)-1-(ciclopropilsulfonil)-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-*N*-(2-hidroxietil)benzamida



Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 28, usando 4-amino-N-(2-hidroxietil)-benzamida en lugar de 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en el paso 2. LCMS (M+H) 551.0.

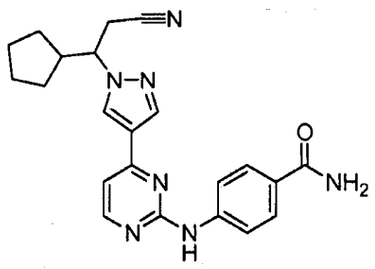
Ejemplo 32: 4-(4-(1-(4-(cianometil)-1-(ciclopropilsulfonil)-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-*N,N*-dimetilbenzamida



Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 28, usando 4-amino-N,N-

dimetil-benzamida en lugar de 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en el paso 2. LCMS (M+H) 535.2.

Ejemplo 33: 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzamida



Paso 1: 3-ciclopentil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2.00 g, 0.0103 mol) en acetonitrilo (30 mL) se adicionó 3-ciclopentilacrilonitrilo (1.25 g, 0.0103 mol), seguido por 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (1.54 mL, 0.0103 mol). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante la noche, luego se evaporó a sequedad. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0 a 50 % en hexanos, para dar el producto deseado (2.36 g, 73 %). LCMS (M+H) 316.1.

Paso 2: 3-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo

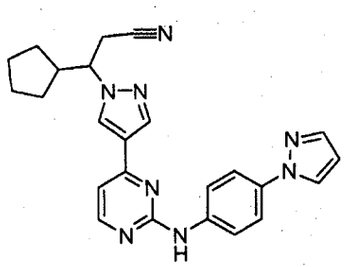
Una mezcla de 2,4-dicloropirimidina (0.28 g, 1.9 mmol), 3-ciclopentil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo (0.500 g,

1.59 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (100 mg, 0.1 mmol), y fosfato de potasio (1.0 g, 4.8 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0.5 mL) se calentó a 100°C durante la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0 a 80 % en hexanos, para dar el producto deseado (323 mg, 67 %). LCMS (M+H) 302.0.

Paso 3: 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzamida

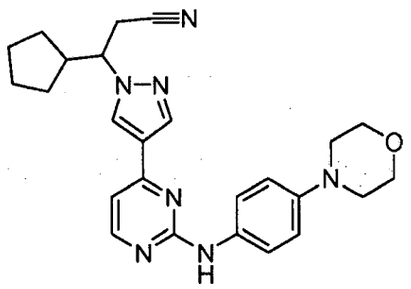
Una mezcla de 3-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo (30 mg, 0.1 mmol), 4-amino-benzamida (20.3 mg, 0.149 mmol), y ácido p-toluenosulfónico (14 mg, 0.084 mmol) en 1,4-dioxano seco (0.8 mL) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, se purificó en RP-HPLC a pH 1 para dar el producto deseado como una mezcla racémica (sal de TFA, 38 mg, 75 %). LCMS (M+H) 402.1.

Ejemplo 34: 3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3- ciclopentilpropanonitrilo



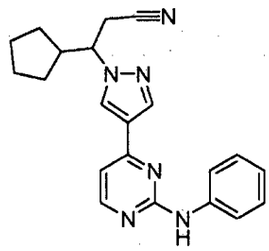
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 33, usando 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en lugar de 4-amino-benzamida en el paso 3. LCMS (M+H) 425.0.

Ejemplo 35: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 33, usando 4-morfolin-4-il-anilina en lugar de 4-amino-benzamida en el paso 3. LCMS (M+H) 444.1.

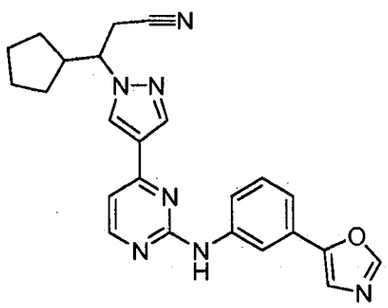
Ejemplo 36: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 33, usando anilina en lugar de 4-amino-benzamida en el paso 3. LCMS

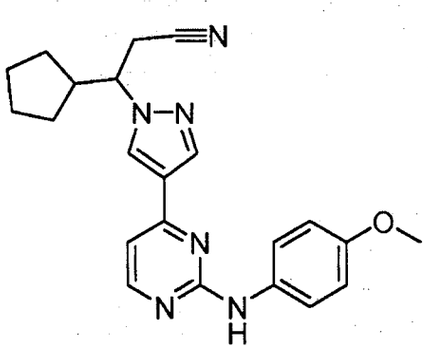
(M+H) 359.0.

Ejemplo 37: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(oxazol-5-il)-fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



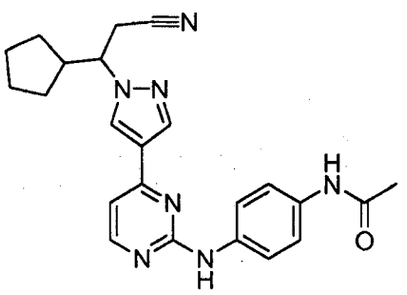
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 33, usando 3-(5-oxazolil)-benzenamina en lugar de 4-amino-benzamida en el paso 3. LCMS (M+H) 426.0.

Ejemplo 38: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-metoxifenilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-i-il)propanonitrilo



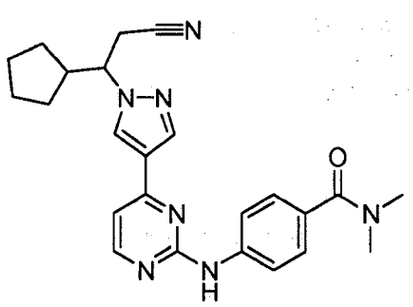
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 33, usando p-metoxianilina en lugar de 4-amino-benzamida en el paso 3. LCMS (M+H) 389.1.

Ejemplo 39: N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)acetamida



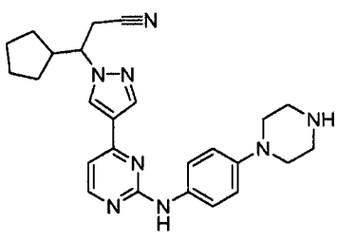
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 33, usando N-(4-aminofenil)-acetamida en lugar de 4-amino-benzamida en el paso 3. LCMS (M+H) 416.0.

Ejemplo 40: 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-*N*,*N*-dimetilbenzamida



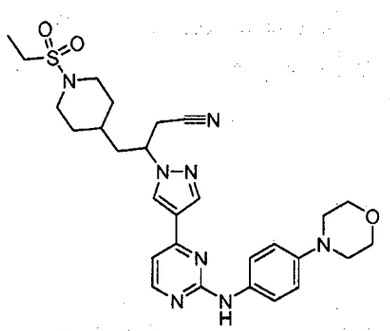
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 33, usando 4-amino-N,N-dimetil-benzamida en lugar de 4-amino-benzamida en el paso 3. LCMS (M+H) 430.1.

Ejemplo 41: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(piperazin-1-il) fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1- il)propanonitrilo



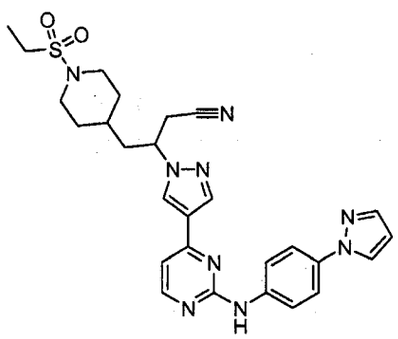
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 33, usando éster ter-butílico del ácido 1-(4-amino-fenil)-piperazin-4-carboxílico en lugar de 4-amino-benzamida en el paso 3. LCMS (M+H) 443.1.

Ejemplo 42: 4-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il) butanonitrilo



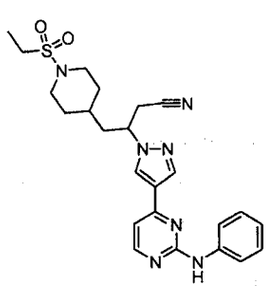
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando cloruro de etanosulfonilo en lugar de cloruro de 2,4-difluorobenzoilo en el paso 5 y 4-morfolin-4-ilanilina en lugar de 4-(1H-imidazoil-1-il)anilina en el paso 6. LCMS (M+H) 565.1.

Ejemplo 43: 3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(1-(etilsulfonil) piperidin-4-il)butanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando cloruro de etanosulfonilo en lugar de cloruro de 2,4-difluorobenzoilo en el paso 5 y 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en lugar de 4-(1H-imidazoil-1-il)anilina en el paso 6. LCMS (M+H) 546.2.

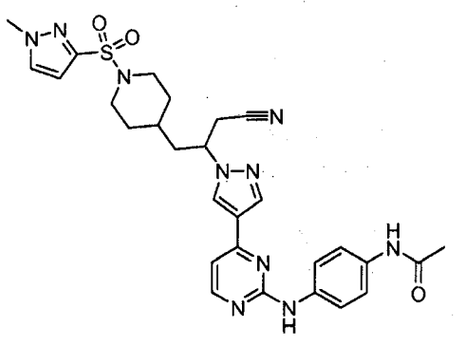
Ejemplo 44: 4-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando cloruro de etanosulfonilo en lugar de cloruro de 2,4-difluorobenzoilo en el paso 5 y anilina en lugar de 4-(1H-

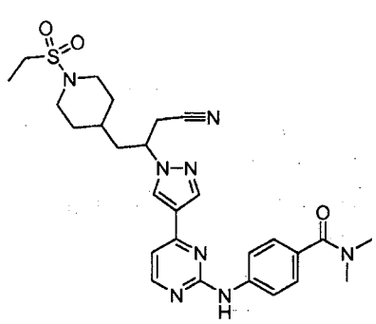
imidazoil-1-il)anilina en el paso 6. LCMS (M+H) 480.1.

Ejemplo 45: N-(4-(4-(1-(1-ciano-3-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il) pirimidin-2-ilamino)fenil)acetamida



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando cloruro de 1-metil-1H-pirazol-3-sulfonilo en lugar de cloruro de 2,4-difluorobenzoilo en el paso 5 y N-(4-aminofenil)-acetamida en lugar de 4-(1H-imidazoil-1-il)anilina en el paso 6. LCMS (M+H) 589.1.

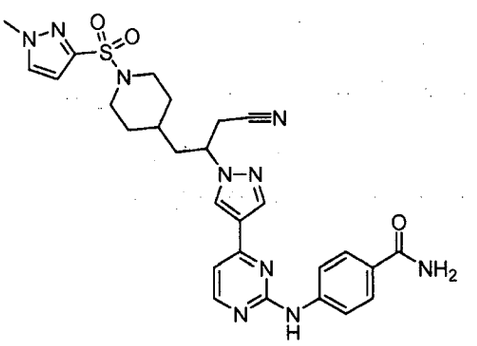
Ejemplo 46: 4-(4-(1-(1-ciano-3-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando cloruro de

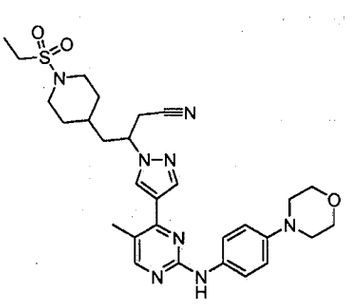
etanosulfonilo en lugar de cloruro de 2,4-difluorobenzoilo en el paso 5 y 4-amino-N,N-dimetil-benzamida en lugar de 4-(1H-imidazoil-1-il)anilina en el paso 6. LCMS (M+H) 551.2.

Ejemplo 47: 4-(4-(1-(1-ciano-3-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzamida



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando cloruro de 1-metil-1H-pirazol-3-sulfonilo en lugar de cloruro de 2,4-difluorobenzoilo en el paso 5 y 4-aminobenzamida en lugar de 4-(1H-imidazoil-1-il)anilina en el paso 6. LCMS (M+H) 575.1.

Ejemplo 48: 4-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo



Paso 1: 4-(2-(4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-cianopropil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo

Una mezcla de 2,4-dicloro-5-metilpirimidina (0.44 g, 2.7 mmol), 4-3-ciano-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propilpiperidina-1-carboxilato de ter-butilo (1.00 g, 2.25 mol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.2 g, 0.1 mmol), y fosfato de potasio (1.4 g, 6.8 mmol) en 1,4-dioxano (7 mL) y agua (0.7 mL) se calentó a 100°C durante la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con 0 a 100 %, para dar el producto deseado (652 mg, 65 %). LCMS (M+Na) 467.0.

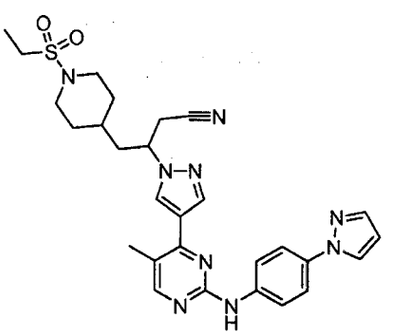
Paso 2: 4-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo

Una mezcla de 4-(2-(4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-cianopropil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (30 mg, 0.07 mmol), 4-morfolin-4-ilanilina (18.0 mg, 0.101 mmol), y ácido p-toluenosulfónico (9.9 mg, 0.057 mmol) en 1,4-dioxano seco (0.5 mL) se sometió a reflujo durante la noche, para dar el producto de aminación con pérdida del producto Boc. LCMS (M+H) 487.2.

A la mezcla de lo anterior se adicionó carbonato de sodio 1.0 M en agua (0.5 mL) seguido por cloruro de

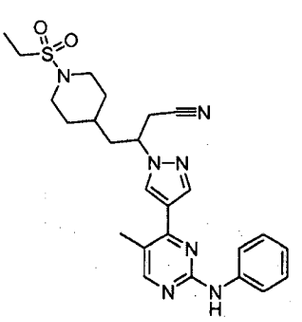
etanosulfonilo (0.013 mL, 0.13 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La fase orgánica se separó y se purificó en RP-HPLC para dar el producto deseado como una mezcla racémica (sal TFA, 30 mg, 62 %). LCMS (M+H) 579.2.

Ejemplo 49: 3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)butanonitrilo



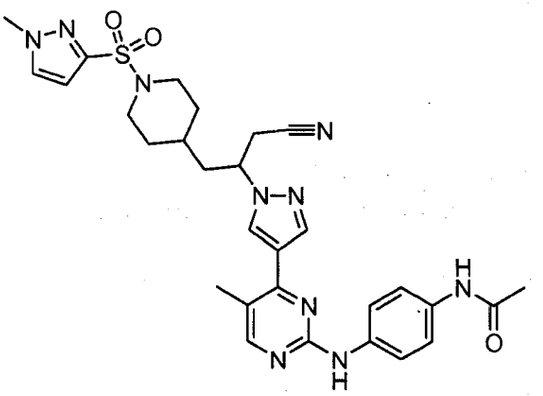
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 48, usando 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en lugar de 4-morfolin-4-ilanilina en el paso 2. LCMS (M+H) 560.1.

Ejemplo 50: 4-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(5-metil-2-(fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo



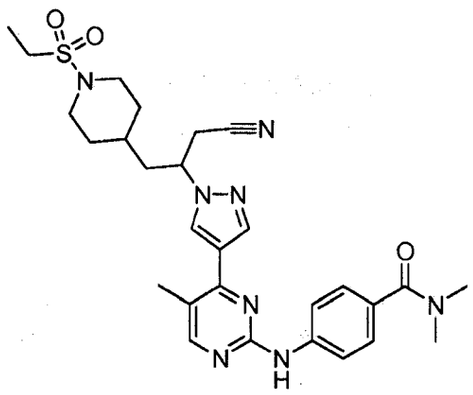
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 48, usando anilina en lugar de 4-morfolin-4-ilanilina en el paso 2. LCMS (M+H) 494.1.

Ejemplo 51: N-(4-(4-(1-(1-ciano-3-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)fenil)acetamida



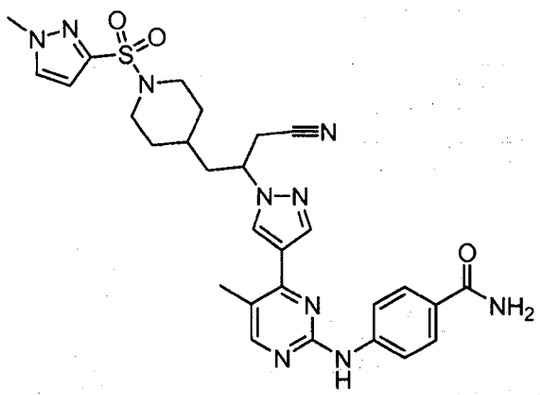
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 48, usando cloruro de 1-metil-1H-pirazol-3-sulfonilo en lugar de cloruro de etanosulfonilo en el paso 1 y N-(4-aminofenil)-acetamida en lugar de 4-morfolin-4-ilanilina en el paso 2. LCMS (M+H) 603.0.

Ejemplo 52: 4-(4-(1-(1-ciano-3-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-*N,N*-dimetilbenzamida



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 48, usando 4-amino-N,N-dimetil-benzamida en lugar de 4-morfolin-4-ilanilina en el paso 2. LCMS (M+H) 565.1.

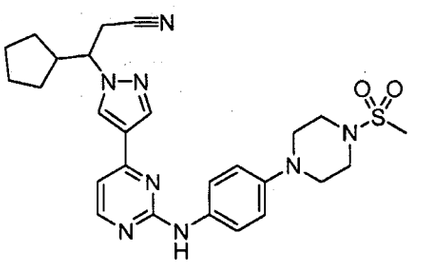
Ejemplo 53: 4-(4-(1-(1-ciano-3-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)benzamida



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica

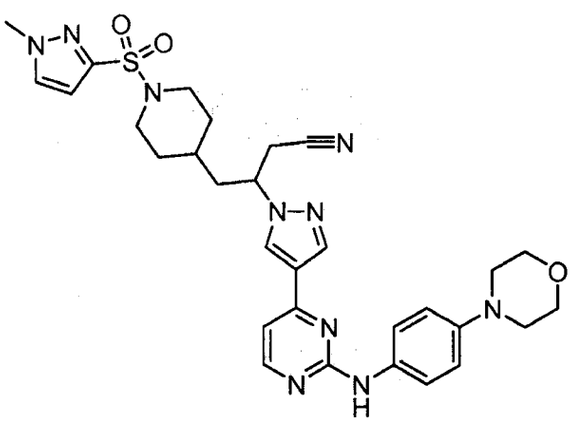
de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 48, usando cloruro de 1-metil-1H-pirazol-3-sulfonilo en lugar de cloruro de etanosulfonilo en el paso 1 y 4-aminobenzamida en lugar de 4-morfolin-4-ilanilina en el paso 2. LCMS (M+H) 589.2.

Ejemplo 54: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(4-(metilsulfonil)-piperazin-i-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



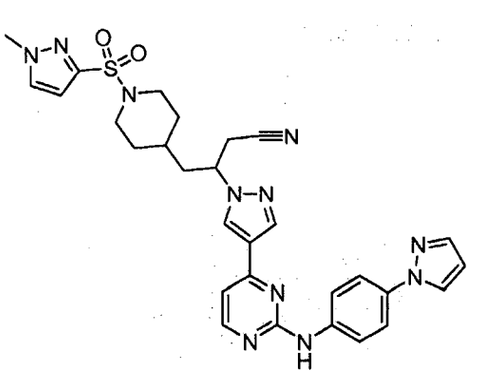
Una mezcla de 3-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo (30 mg, 0.1 mmol), 4-(piperazin-1-il)anilina (28.5 mg, 0.149 mmol), y ácido p-toluenosulfónico (14 mg, 0.084 mmol) en 1,4-dioxano (0.8 mL) se sometió a reflujo durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla resultante se adicionó carbonato de sodio 1.0 M en agua (0.8 mL), seguido por cloruro de metanosulfonilo (0.015 mL, 0.20 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y las fases se separaron. La fase orgánica se purificó en RP-HPLC a pH 10 para dar el producto deseado como una mezcla racémica (33 mg, 63 %). LCMS (M+H) 521.1.

Ejemplo 55: 4-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo



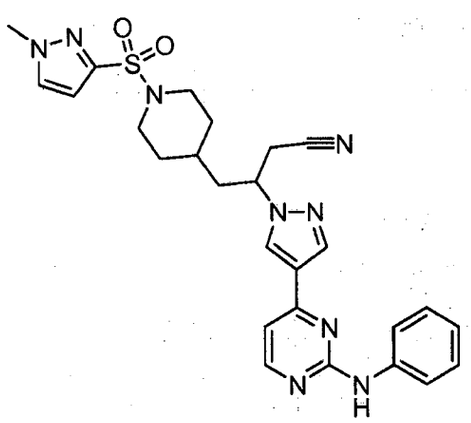
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando cloruro de 1-metil-1H-pirazol-3-sulfonilo en lugar de cloruro de 2,4-difluorobenzoilo en el paso 5 y 4-morfolin-4-ilanilina en lugar de 4-(1H-imidazoil-1-il)anilina en el paso 6. LCMS (M+H) 617.2.

Ejemplo 56: 3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)butanonitrilo



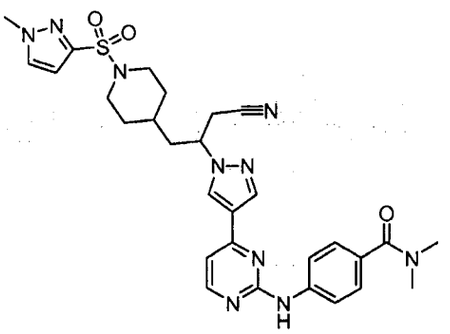
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando cloruro de 1-metil-1H-pirazol-3-sulfonilo en lugar de cloruro de 2,4-difluorobenzoilo en el paso 5 y 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en lugar de 4-(1H-imidazoil-1-il)anilina en el paso 6. LCMS (M+H) 598.1.

Ejemplo 57: 4-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo



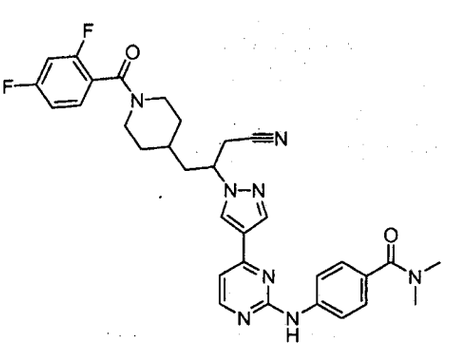
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando cloruro de 1-metil-1H-pirazol-3-sulfonilo en lugar de cloruro de 2,4-difluorobenzoilo en el paso 5 y anilina en lugar de 4-(1H-imidazoil-1-il)anilina en el paso 6. LCMS (M+H) 532.1.

Ejemplo 58: 4-(4-(1-(1-ciano-3-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando cloruro de 1-metil-1H-pirazol-3-sulfonilo en lugar de cloruro de 2,4-difluorobenzoilo en el paso 5 y 4-amino-N,N-dimetil-benzamida en lugar de 4-(1H-imidazoil-1-il)anilina en el paso 6. LCMS (M+H) 603.1.

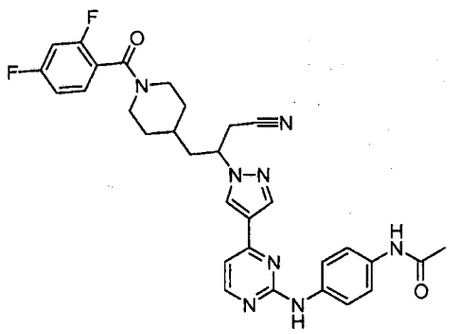
Ejemplo 59: 4-(4-(1-(1-ciano-3-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de

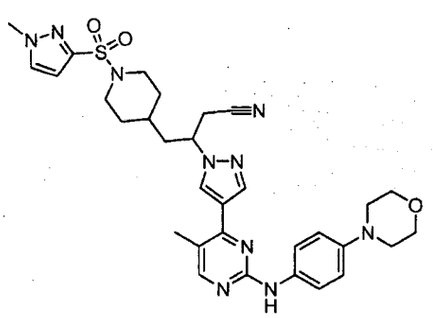
acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando 4-amino-N,N-dimetil-benzamida en lugar de 4-(1H-imidazoil-1-il)anilina en el paso 6. LCMS (M+H) 599.1.

Ejemplo 60: *N*-(4-(4-(1-(1-ciano-3-(1-(2,4-difluorobenzoil)-piperidin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)acetamida



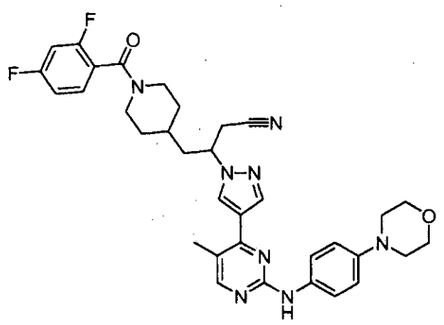
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando N-(4-aminofenil)-acetamida en lugar de 4-(1H-imidazoil-1-il)anilina en el paso 6. LCMS (M+H) 585.1.

Ejemplo 61: 4-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo



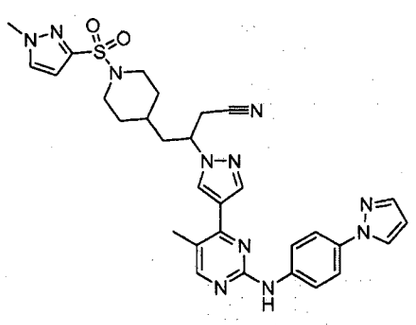
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 48, usando cloruro de 1-metil-1H-pirazol-3-sulfonilo en lugar de cloruro de etanosulfonilo en el paso 1. LCMS (M+H) 631.1.

Ejemplo 62: 4-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)-3-(4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo



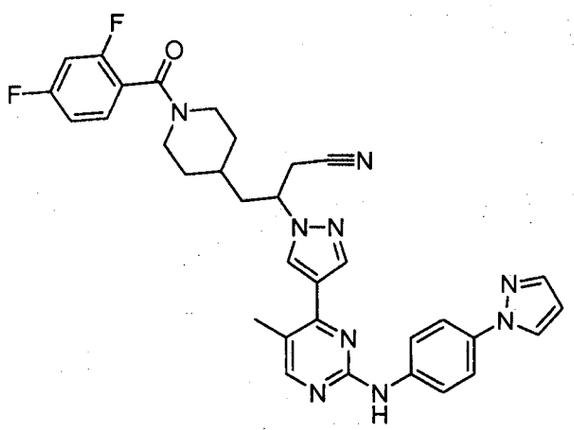
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 48, usando cloruro de 2,4-difluorobenzoilo en lugar de cloruro de etanosulfonilo en el paso 1. LCMS (M+H) 627.1.

Ejemplo 63: 3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)butanonitrilo



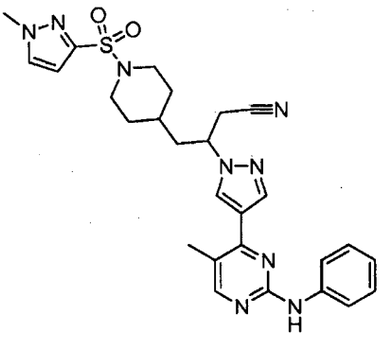
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 48, usando cloruro de 1-metil-1H-pirazol-3-sulfonilo en lugar de cloruro de etanosulfonilo en el paso 1 y 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en lugar de 4-morfolin-4-ilanilina en el paso 2. LCMS (M+H) 612.1.

Ejemplo 64: 3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)butanonitrilo



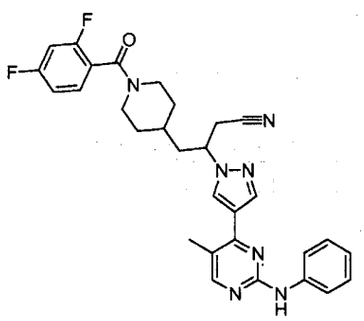
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 48, usando cloruro de 2,4-difluorobenzoilo en lugar de cloruro de etanosulfonilo en el paso 1 y 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en lugar de 4-morfolin-4-ilanilina en el paso 2. LCMS (M+H) 608.1.

Ejemplo 65: 4-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(5-metil-2-(fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 48, usando cloruro de 1-metil-1H-pirazol-3-sulfonilo en lugar de cloruro de etanosulfonilo en el paso 1 y anilina en lugar de 4-morfolin-4-ilanilina en el paso 2. LCMS (M+H) 546.1.

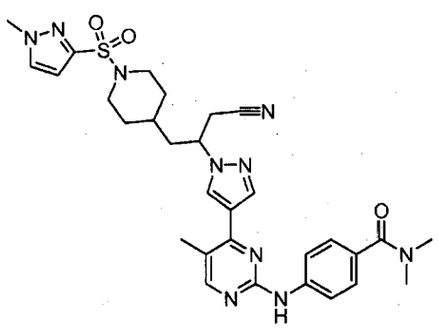
Ejemplo 66: 4-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)-3-(4-(5-metil-2-(fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 48, usando cloruro de 2,4-difluorobenzoilo en lugar de cloruro de

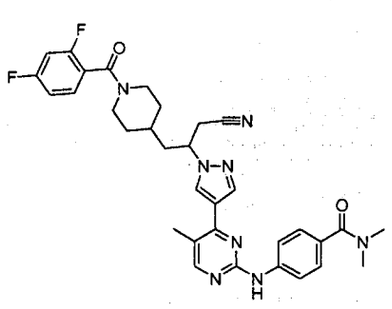
etanosulfonilo en el paso 1 y anilina en lugar de 4-morfolin-4-ilanilina en el paso 2. LCMS (M+H) 542.1.

Ejemplo 67: 4-(4-(1-(1-ciano-3-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-N,*N*-dimetilbenzamida



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 48, usando cloruro de 1-metil-1H-pirazol-3-sulfonilo en lugar de cloruro de etanosulfonilo en el paso 1 y 4-amino-N,N-dimetil-benzamida en lugar de 4-morfolin-4-ilanilina en el paso 2. LCMS (M+H) 617.2.

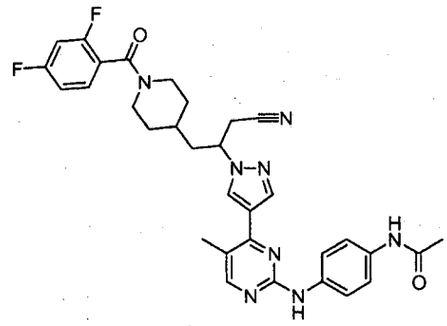
Ejemplo 68: 4-(4-(1-(1-ciano-3-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-*N*,*N*-dimetilbenzamida



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de

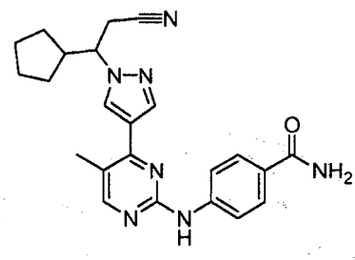
acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 48, usando cloruro de 2,4-difluorobenzoilo en lugar de cloruro de etanosulfonilo en el paso 1 y 4-amino-N,N-dimetil-benzamida en lugar de 4-morfolin-4-ilanilina en el paso 2. LCMS (M+H) 613.1.

Ejemplo 69: *N*-(4-(4-(1-(1-ciano-3-(1-(2,4-difluorobenzoil) piperidin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)fenil)acetamida



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 48, usando cloruro de 2,4-difluorobenzoilo en lugar de cloruro de etanosulfonilo en el paso 1 y N-(4-aminofenil)-acetamida en lugar de 4-morfolin-4-ilanilina en el paso 2. LCMS (M+H) 599.1.

Ejemplo 70: 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)benzamida



Paso 1: 3-(4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo

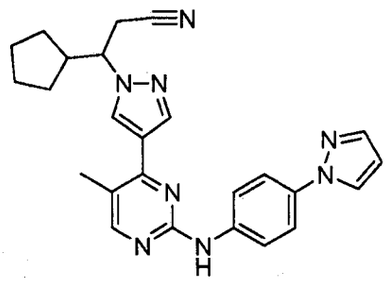
Una mezcla de 2,4-dicloro-5-metilpirimidina (0.62 g, 3.8 mmol), 3-ciclopentil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo (1.0 g, 3.17 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (200 mg, 0.2 mmol), y fosfato de potasio (2.0 g, 9.6 mmol) en 1,4-dioxano (9 mL) y agua (0.9 mL) se calentó a 100°C durante la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0 a 80 %-hexanos, para dar el producto deseado (780 mg, 78 %). LCMS (M+H) 316.0.

Paso 2: 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)benzamida

Una mezcla de 3-(4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo (30 mg, 0.1 mmol), 4-amino-benzamida (20.3 mg, 0.149 mmol), y ácido p- toluenosulfónico (14 mg, 0.084 mmol) en 1,4-dioxano (0.8 mL) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, se purificó en RP-HPLC a pH 1 para dar el producto deseado como una mezcla racémica

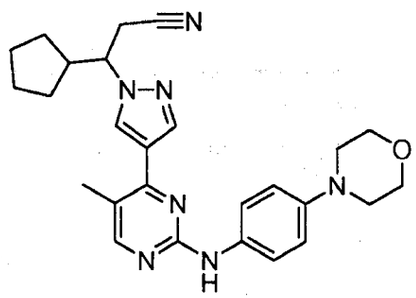
(sal de TFA, 32 mg, 60 %). LCMS (M+H) 416.0.

Ejemplo 71: 3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 70, usando 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en lugar de 4-amino-benzamida en el paso 2. LCMS (M+H) 439.1.

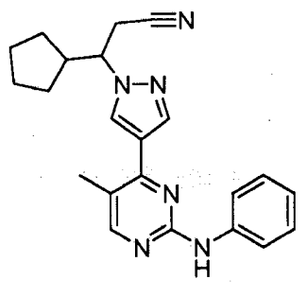
Ejemplo 72: 3-ciclopentil-3-(4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il) propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 70, usando 4-

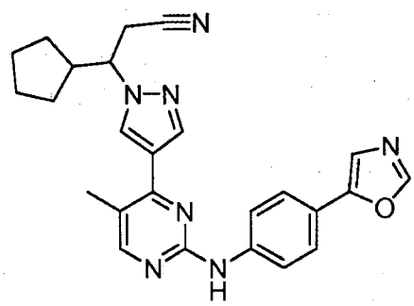
morfolin-4-ilanilina en lugar de 4-amino-benzamida en el paso 2. LCMS (M+H) 458.1.

Ejemplo 73: 3-ciclopentil-3-(4-(5-metil-2-(fenilamino) pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



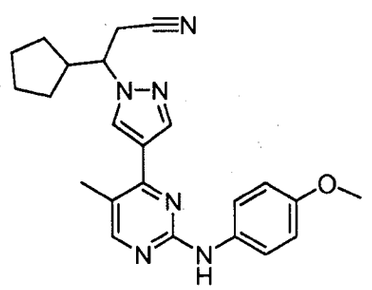
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 70, usando anilina en lugar de 4-amino-benzamida en el paso 2. LCMS (M+H) 373.0.

Ejemplo 74: 3-ciclopentil-3-(4-(5-metil-2-(4-(oxazol-5-il) fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



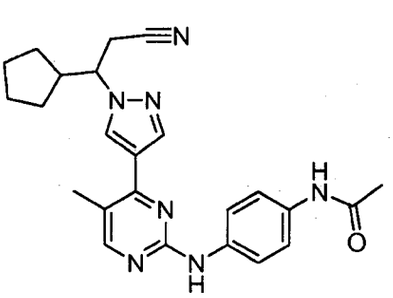
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 70, usando 4-(5-oxazolil)-benzenamina en lugar de 4-amino-benzamida en el paso 2. LCMS (M+H) 440.0.

Ejemplo 75: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-metoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



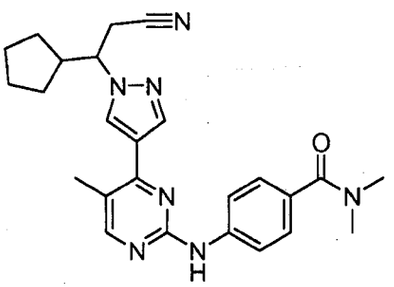
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 70, usando 4-metoxianilina en lugar de 4-amino-benzamida en el paso 2. LCMS (M+H) 403.1.

Ejemplo 76: *N*-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)fenil)acetamida



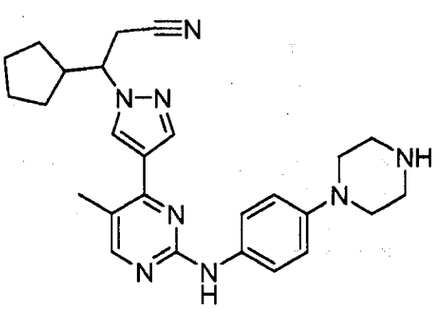
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 70, usando N-(4-aminofenil)-acetamida en lugar de 4-amino-benzamida en el paso 2. LCMS (M+H) 430.1.

Ejemplo 77: 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-*N*,*N*-dimetilbenzamida



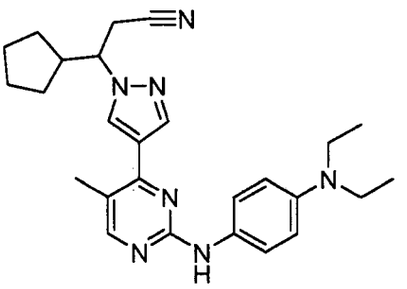
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 70, usando 4-amino-N,N-dimetil-benzamida en lugar de 4-amino-benzamida en el paso 2. LCMS (M+H) 444.1.

Ejemplo 78: 3-ciclopentil-3-(4-(5-metil-2-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



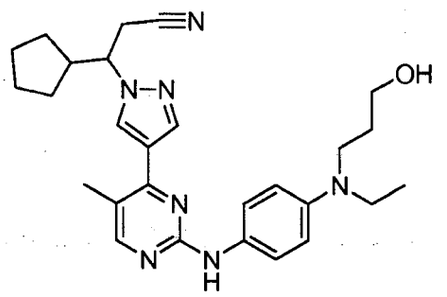
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 70, usando éster ter-butílico del ácido 1-(4-amino-fenil)-piperazin-4-carboxílico en lugar de 4-amino-benzamida en el paso 2. LCMS (M+H) 457.1.

Ejemplo 79: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(dietilamino) fenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il) propanonitrilo



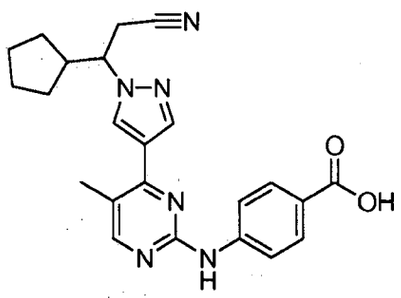
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 70, usando N^1N^1dietil-1,4-benzenodiamina en lugar de 4-amino-benzamida en el paso 2. LCMS (M+H) 444.1.

Ejemplo 80: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(etil(3-hidroxipropil) amino)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il) propanonitrilo



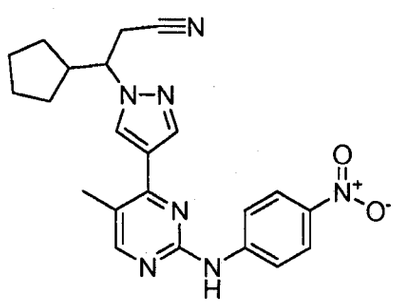
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 70, usando 2-[(4-aminofenil)etilamino]-etanol en lugar de 4-amino-benzamida en el paso 2. LCMS (M+H) 460.1.

Ejemplo 81: ácido 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)benzoico



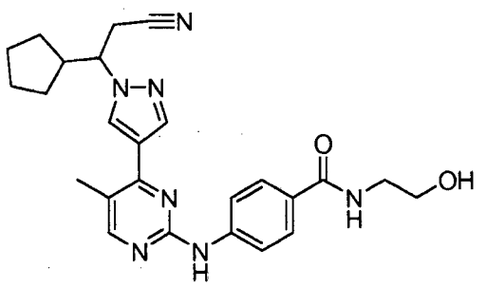
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 70, usando ácido 4-aminobenzoico en lugar de 4-amino-benzamida en el paso 2. LCMS (M+H) 417.2.

Ejemplo 82: 3-ciclopentil-3-(4-(5-metil-2-(4-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il) propanonitrilo



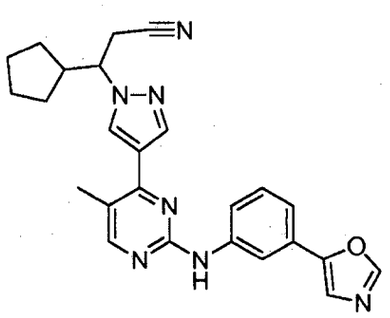
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 70, usando 4-nitrobencenamina en lugar de 4-amino-benzamida en el paso 2. LCMS (M+H) 418.1.

Ejemplo 83: 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-*N*-(2-hidroxietil)benzamida



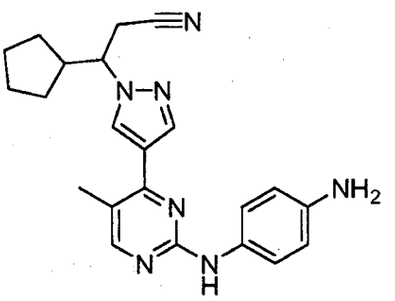
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 70, usando 4-amino-N-(2-hidroxietil)-benzamida en lugar de 4-amino-benzamida en el paso 2. LCMS (M+H) 460.2.

Ejemplo 84: 3-ciclopentil-3-(4-(5-metil-2-(3-(oxazol-5-il) fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



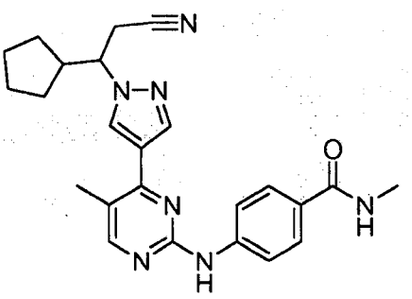
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 70, usando 3-(5-oxazolil)-benzenamina en lugar de 4-amino-benzamida en el paso 2. LCMS (M+H) 440.0.

Ejemplo 85: 3-(4-(2-(4-aminofenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo



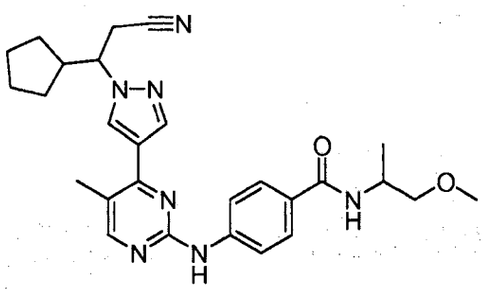
Una mezcla de 3-ciclopentil-3-(4-5-metil-2-((4-nitrofenil)amino)pirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il) propanonitrilo (0.020 g, 0.048 mmol) (base libre) en 10 mL de metanol en la presencia de Pd al 10 %/C, bajo una presión de hidrógeno en globo, durante la noche. Después de que se filtró el catalizador, el filtrado se evaporó a sequedad para dar el producto deseado como una mezcla racémica (18 mg, 97 %). LCMS (M+H) 388.0.

Ejemplo 86: 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-*N*-metilbenzamida



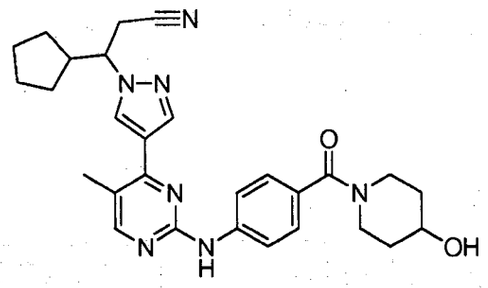
A una mezcla del ácido 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)benzoico (10 mg, 0.02 mmol), cloruro de metilamonio (2.4 mg, 0.036 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (16 mg, 0.036 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0.5 mL) se adicionó *N,N*-diisopropiletilamina (0.019 mL, 0.11 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se extinguió con CHl 1 N, se purificó en RP-HPLC para dar el producto deseado como una mezcla racémica (sal de TFA, 9 mg, 85 %). LCMS (M+H) 430.1.

Ejemplo 87: 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-*N*-(1-metoxipropan-2-il)benzamida



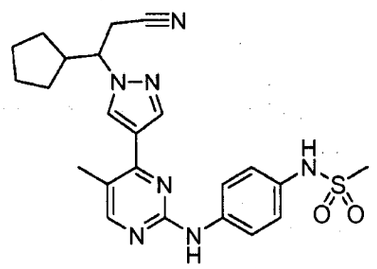
Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 86, usando 1-metoxi-2-propilamina en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 488.1.

Ejemplo 88: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 86, usando 4-hidroxipiperidina en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 500.1.

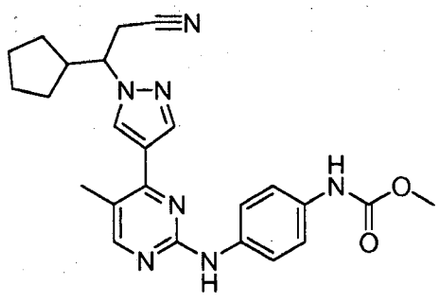
Ejemplo 89: *N*-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)fenil)-metanosulfonamida



A una mezcla de 3-(4-2-((4-aminofenil)amino)-5-metilpirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentil-propanonitrilo (10 mg, 0.02 mmol) en tetrahidrofurano (0.5 mL) se adicionó trietilamina (7.2 µL, 0.052 mmol), seguido por cloruro de metanosulfonilo (3.0 µL, 0.039 mmol). La

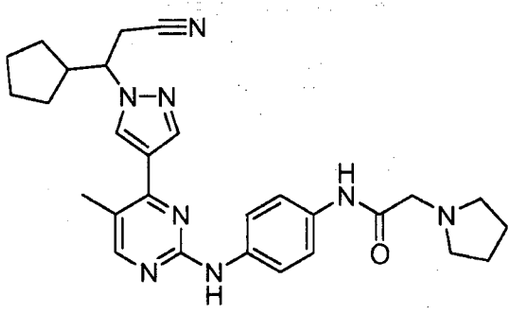
reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se purificó en RP-HPLC para dar el producto deseado como una mezcla racémica (TFA, 9 mg, 80 %). LCMS (M+H) 466.1.

Ejemplo 90: 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)fenilcarbamato de metilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 89, usando cloroformiato de metilo en lugar de cloruro de metanosulfonilo. LCMS (M+H) 446.1.

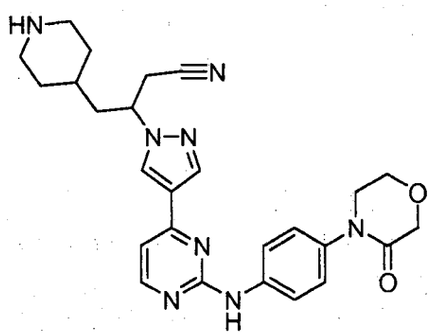
Ejemplo 91: *N*-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida



A una mezcla de 3-(4-2-((4-aminofenil)amino)-5-metilpirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentil-

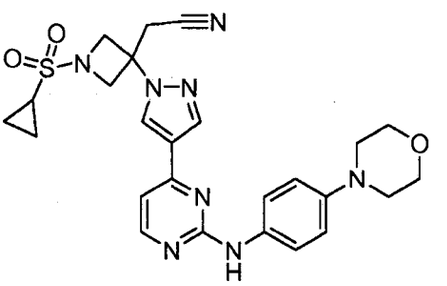
propanonitrilo (10 mg, 0.02 mmol) en tetrahidrofurano (0.5 mL) se adicionó trietilamina (7.2 µL, 0.052 mmol), seguido por cloruro de cloroacetilo (3.1 µL, 0.039 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se trató con pirrolidina (4.3 µL, 0.052 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora adicional. La mezcla resultante se extinguió con HCl 1 N, se purificó en RP-HPLC para dar el producto deseado como una mezcla racémica (sal de TFA, 6 mg, 54 %). LCMS (M+H) 499.1.

Ejemplo 92: 3-(4-(2-(4-(3-oxomorfolino)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(piperidin-4-il)butanonitrilo



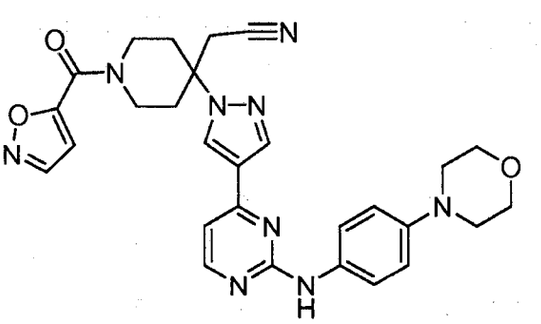
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica, al acoplar 4-(2-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-cianopropilpiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (del ejemplo 1, paso 4) con 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona (de Affinitis Pharma) de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, paso 6. LCMS (M+H) 487.1.

Ejemplo 93: 2-(1-(ciclopropilsulfonil)-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo



Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 17, usando 4- morfolin-4-ilanilina en lugar de 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en el paso 5. LCMS (M+H) 521.0.

Ejemplo 94: 2-(1-(isoxazole-5-carbonil)-4-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il) piperidin-4-il)acetonitrilo



Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 12, usando 4-morfolin-4-ilanilina en lugar de 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en el paso 5. LCMS (M+H) 540.1.

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 10-63312

54. **TÍTULO** _____

_____

_____

_____

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** _____

DOMICILIO _____

74. **APODERADO** _____

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____

(FORMA P-10)

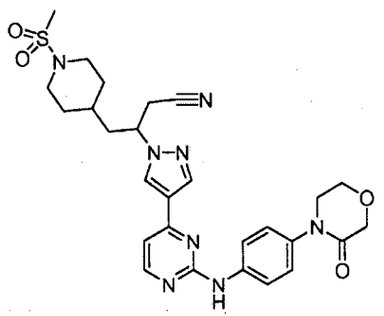
Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

PATENTE DE INVENCIÓN

10-63312

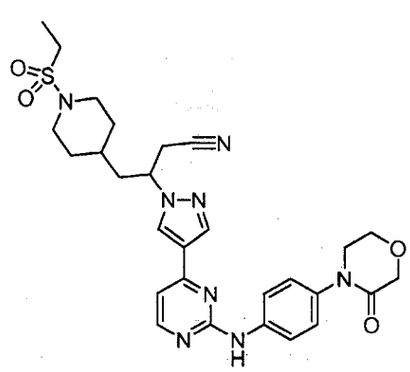
2/3

Ejemplo 95: 4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-(3-oxomorfolino)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando cloruro de metanosulfonilo en lugar de cloruro de 2,4-difluorobenzoilo en el paso 5; y 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona en lugar de 4-(1H-imidazol-1-il)anilina en el paso 6. LCMS (M+H) 565.2.

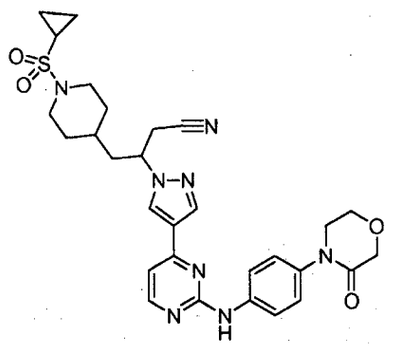
Ejemplo 96: 4-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-(3-oxomorfolino)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando

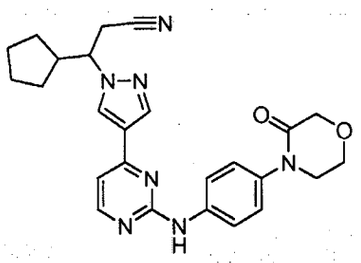
cloruro de etanosulfonilo en lugar de cloruro de 2,4-difluorobenzoilo en el paso 5; y 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona en lugar de 4-(1H-imidazol-1-il)anilina en el paso 6. LCMS (M+H) 579.1.

Ejemplo 97: 4-(1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-(3-oxomorfolino)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo



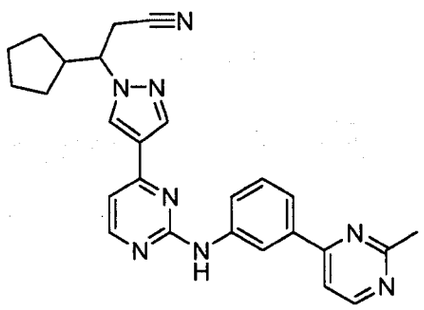
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando ciclopropilsulfonilo en lugar de cloruro de 2,4-difluorobenzoilo en el paso 5; y 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona en lugar de 4-(1H-imidazol-1-il)anilina en el paso 6. LCMS (M+H) 591.1.

Ejemplo 98: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(3-oxomorfolino)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



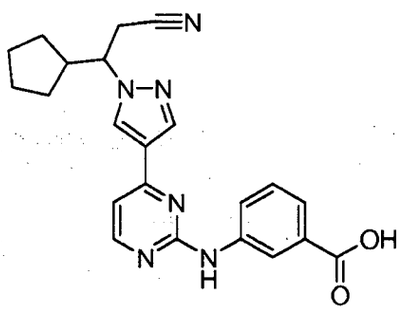
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 33, usando 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona en lugar de 4-aminobenzamida en el paso 3. LCMS (M+H) 458.0.

Ejemplo 99: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(2-metilpirimidin-4-il) fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 33, usando 3-(2-metil-4-pirimidinil)-benzenamina en lugar de 4-aminobenzamida en el paso 3. LCMS (M+H) 454.1.

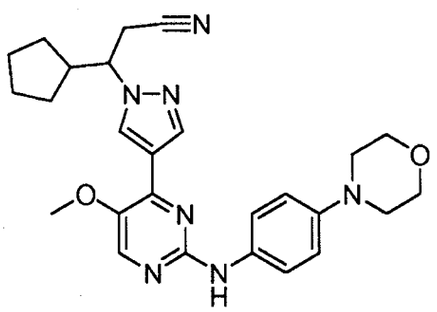
Ejemplo 100: ácido 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoico



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica

de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 33, usando ácido 3-aminobenzoico en lugar de 4-aminobenzamida en el paso 3. LCMS (M+H) 403.1.

Ejemplo 101: 3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il) propanonitrilo



Paso 1: 3-(4-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo

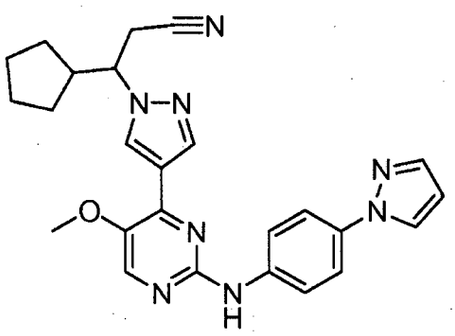
Una mezcla de 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina (0.68 g, 3.8 mmol), 3-ciclopentil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo (1.0 g, 3.17 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (200 mg, 0.2 mmol), y fosfato de potasio (2.0 g, 9.6 mmol) en 1,4-dioxano (9 mL) y agua (0.9 mL) se calentó a 100°C durante la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0 a 60

%-hexanos, para dar el producto deseado (860 mg, 82 %). LCMS (M+H) 331.9.

Paso 2: 3-ciclopentil-3-(4-5-metoxi-2-((4-morfolin-4-ilfenil)amino)pirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

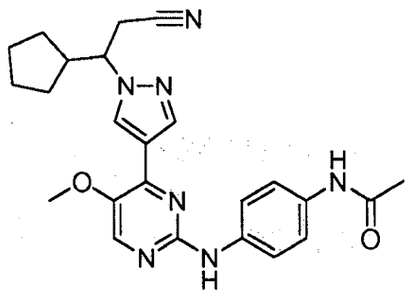
Una mezcla de 3-(4-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo (20 mg, 0.06 mmol), 4-morfolin-4-ilanilina (16.1 mg, 0.0904 mmol), y ácido p-toluenosulfónico (8.8 mg, 0.051 mmol) en 1,4-dioxano (0.5 mL) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, se purificó en RP-HPLC a pH 1 para dar el producto deseado como una mezcla racémica (Sal de TFA, 16 mg, 45 %). LCMS (M+H) 474.2.

Ejemplo 102: 3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)-5-metoxipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo



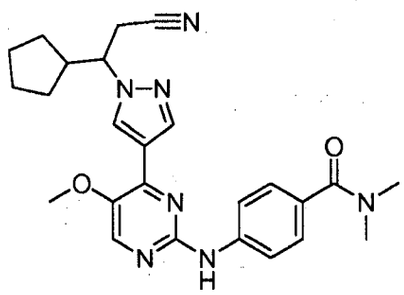
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 101, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en el paso 2. LCMS (M+H) 455.0.

Ejemplo 103: *N*-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metoxipirimidin-2-ilamino)fenil)acetamida



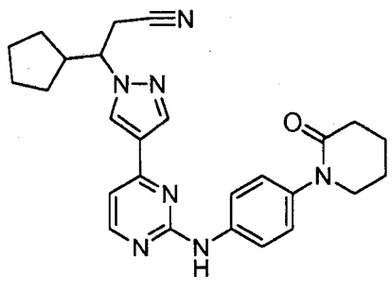
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 101, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con N-(4-aminofenil)-acetamida en el paso 2. LCMS (M+H) 446.0.

Ejemplo 104: 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metoxipirimidin-2-ilamino)-*N,N*-dimetilbenzamida



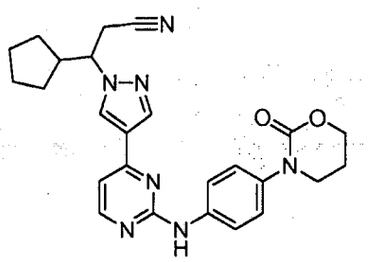
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 101, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 4-amino-N,N-dimetil-benzamida en el paso 2. LCMS (M+H) 460.0.

Ejemplo 105: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 33, reemplazando 4-aminobenzamida con 1-(4-aminofenil)-2-piperidinona (de Aurora Fine Chemicals) en el paso 3. LCMS (M+H) 456.1.

Ejemplo 106: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Paso 1. 3-(4-nitrofenil)-1,3-oxazinan-2-ona

A una mezcla de p-nitroanilina (0.50 g, 0.0036 mol) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 0.531 g, 0.00434 mol) en tetrahidrofurano (10 mL, 0.1 mol) se adicionó cloridocarbonato de 3-cloropropilo (0.480 mL, 0.00398 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se trató con 1.0 M de ter-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (7.96 mL, 0.00796 mol) a temperatura ambiente durante

2 horas, luego se extinguió con cloruro de amonio acuoso, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con MeOH al 0 a 10 % en diclorometano, para proporcionar el producto (260 mg, 32.32 %). LCMS (M+H) 222.9.

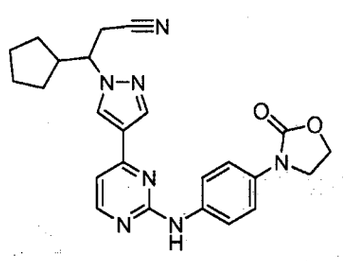
Paso 2. 3-(4-aminofenil)-1,3-oxazinan-2-ona

Una mezcla de 3-(4-nitrofenil)-1,3-oxazinan-2-ona (0.10 g, 0.00045 mol) en 5 mL de metanol se hidrogenó, en la presencia de Pd al 10 %/C, bajo presión de hidrógeno en globo, durante la noche. Después de la filtración el catalizador, el filtrado se evaporó a sequedad y se usó directamente en el siguiente paso. LCMS (M+H) 193.0.

Paso 3. 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-propanonitrilo

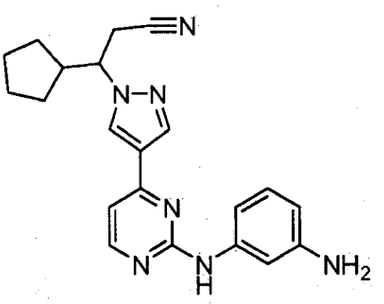
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 33, reemplazando 4-aminobenzamida con 3-(4-aminofenil)-1,3-oxazinan-2-ona en el paso 3. LCMS (M+H) 458.0.

<u>Ejemplo 107: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo</u>



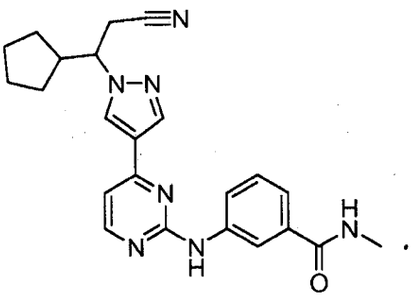
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 33, reemplazando 4-aminobenzamida con 3-(4-aminofenil)-2-oxazolidinona en el paso 3. LCMS (M+H) 444.0.

Ejemplo 108: 3-(4-(2-(3-aminofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo



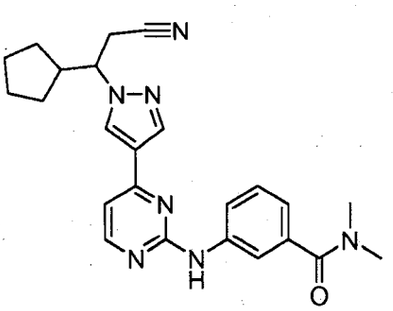
Una mezcla del ácido 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-benzoico (228 mg, 0.566 mmol), y azida difenilfosfónica (0.18 mL, 0.85 mmol), trietilamina (0.16 mL, 1.1 mmol) en 1,4-dioxano (4.2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla resultante se adicionó agua (0.36 mL). La reacción se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla racémica cruda se usó directamente en el siguiente paso. Se obtuvo una muestra analíticamente pura por RP-HPLC (pH 2). LCMS (M+H) 374.1.

Ejemplo 109: 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-*N*-metilbenzamida



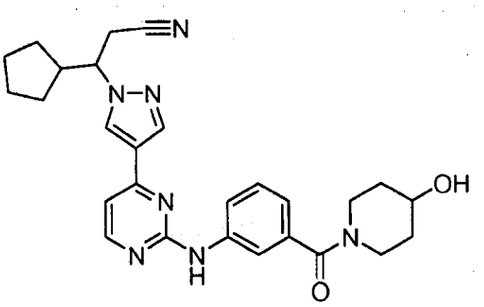
A una mezcla del ácido 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino) benzoico (20 mg, 0.05 mmol) y cloruro de metilamonio (5.0 mg, 0.074 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (33 mg, 0.074 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.5 mL) se adicionó N,N-diisopropiletilamina (0.039 mL, 0.22 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se extinguió con HCl 1 N, se purificó en RP-HPLC para dar el producto deseado como una mezcla racémica (sal de TFA, 22 mg, 82 %). LCMS (M+H) 416.0.

Ejemplo 110: 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-*N*,*N*-dimetilbenzamida



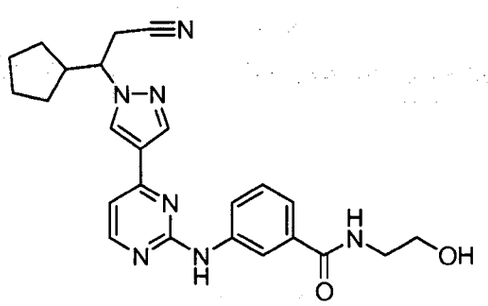
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, reemplazando el cloruro de metilamonio con sal de HCl de dimetilamina. LCMS (M+H) 430.1.

Ejemplo 111: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(4-hidroxipiperidin-1-carbonilo)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il) propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, reemplazando cloruro de metilamonio con 4-hidroxipiperidina. LCMS (M+H) 486.1.

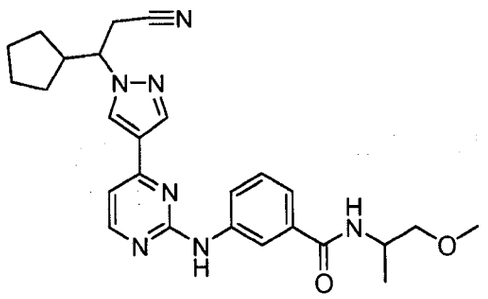
Ejemplo 112: 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-*N*-(2- hidroxietil)benzamida



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica

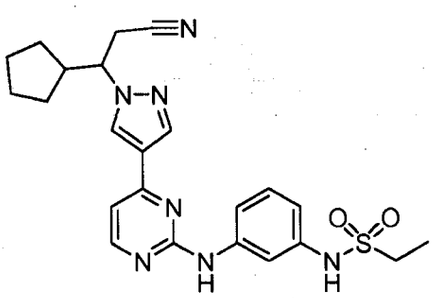
de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, reemplazando cloruro de metilamonio con 2-aminoetanol. LCMS (M+H) 446.1.

Ejemplo 113: 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletilo)-1H-pirazol-4-il)primidin-2-ilamino)-*N*-(1-metoxipropan-2-il) benzamida



Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, reemplazando cloruro de metilamonio con 1-metoxi-2-propilamina. LCMS (M+H) 474.1.

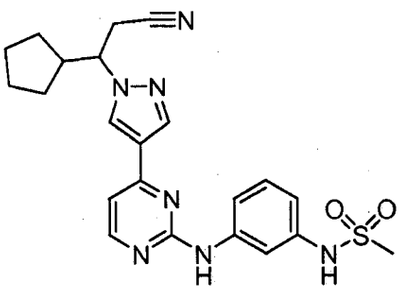
Ejemplo 114: *N*-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)etanosulfonamida



A una mezcla de 3-(4-(2-(3-aminofenil)amino)pirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo (30 mg, 0.08 mmol) en 1,4-dioxano

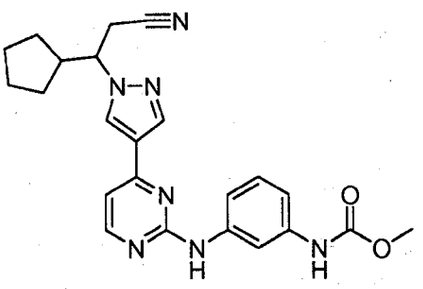
(0.5 mL) se adicionó carbonato de sodio 1.0 M en agua (0.5 mL), seguido por cloruro de etanosulfonilo (20 µL, 0.2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se purificó en RP-HPLC para dar el producto deseado como una mezcla racémica (sal de TFA, 38 mg, 84 %). LCMS (M+H) 466.0.

Ejemplo 115: *N*-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)metanosulfonamida



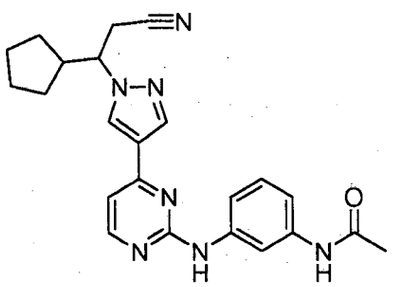
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 114, usando cloruro de metanosulfonilo en lugar de cloruro de etanosulfonilo. LCMS (M+H) 452.1.

Ejemplo 116: 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenilcarbamato de metilo



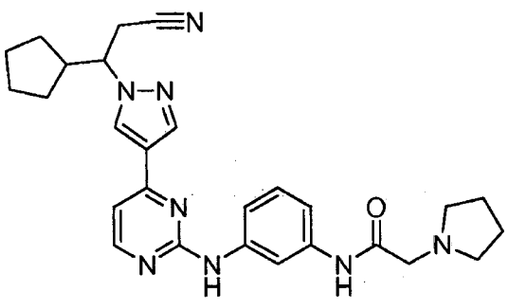
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 114, usando cloroformiato de metilo en lugar de cloruro de etanosulfonilo. LCMS (M+H) 432.1.

Ejemplo 117: *N*-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)acetamida



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 114, usando cloruro de acetilo en lugar de cloruro de etanosulfonilo. LCMS (M+H) 416.1.

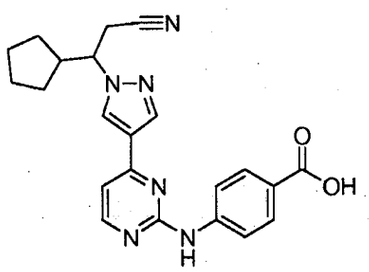
Ejemplo 118: *N*-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida



A una mezcla 3-(4-(2-(3-aminofenil)amino)

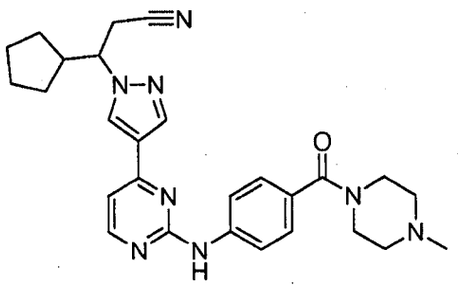
pirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3- ciclopentilpropanonitrilo (30 mg, 0.08 mmol) en 1,4-dioxano (0.5 mL) se adicionó carbonato de sodio 1.0 M en agua (0.5 mL), seguido por cloruro de cloroacetilo (9.6 µL, 0.12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 horas, luego se trató con pirrolidina (0.017 g, 0.24 mmol) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se purificó en RP-HPLC a pH 10 para dar el producto deseado como una mezcla racémica (20 mg, 52 %). LCMS (M+H) 485.2.

Ejemplo 119: ácido 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoico



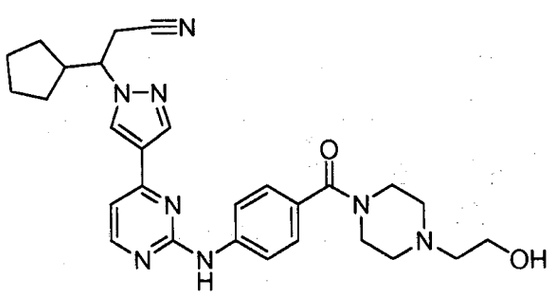
Una mezcla de 3-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo (500.0 mg, 0.001657 mol), ácido p-aminobenzoico (341 mg, 0.00248 mol), y ácido p-toluenosulfónico (240 mg, 0.0014 mol) en 1,4-dioxano (10 mL) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El sólido resultante se filtró, se lavó con dioxano, y se secó con aire para producir el producto deseado como una mezcla racémica (460 mg, 69 %). LCMS (M+H) 403.1.

Ejemplo 120: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il) ropanonitrilo



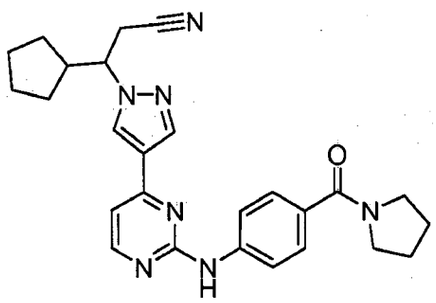
A una mezcla del ácido 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoico (30 mg, 0.07 mmol), 1-metil-piperazina (8.3 µL, 0.074 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (0.4 mg, 0.089 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.5 mL) se adicionó N,N-diisopropiletilamina (31 µL, 0.18 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se extinguió con agua, se purificó en HPLC para dar el producto deseado como una mezcla racémica (28 mg, 82 %). LCMS (M+H) 485.5.

Ejemplo 121: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(4-(2-hidroxietil) piperazin-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



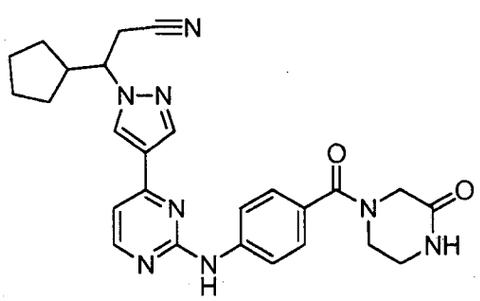
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, reemplazando 1-metil-piperazina con 1-piperazinaetanol. LCMS (M+H) 515.5.

Ejemplo 122: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il) propanonitrilo



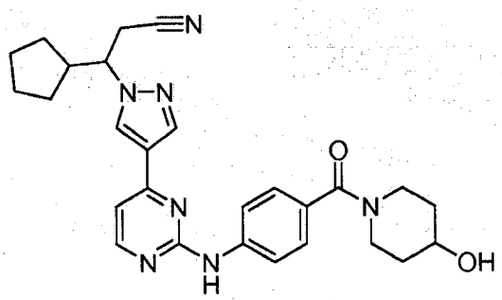
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, reemplazando 1-metil-piperazina con pirrolidina. LCMS (M+H) 456.45

Ejemplo 123: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(3-oxopiperazin-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



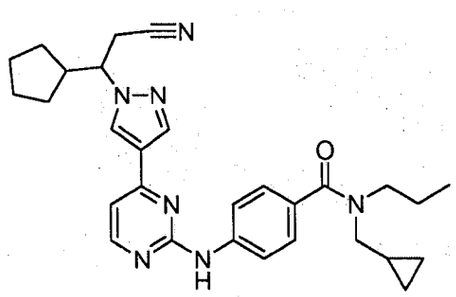
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, reemplazando 1-metil-piperazina con 3-oxopiperazina. LCMS (M+H) 485.4.

Ejemplo 124: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il) propanonitrilo



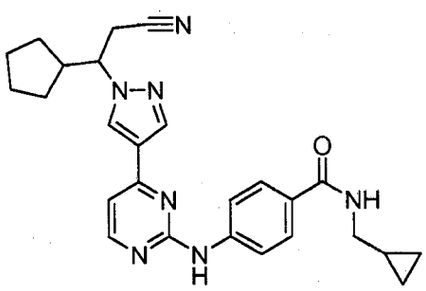
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, reemplazando 1-metil-piperazina con 4-hidroxipiperidina. LCMS (M+H) 486.5.

Ejemplo 125: 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-*N*-(ciclopropilmetil)-*N*-propilbenzamida



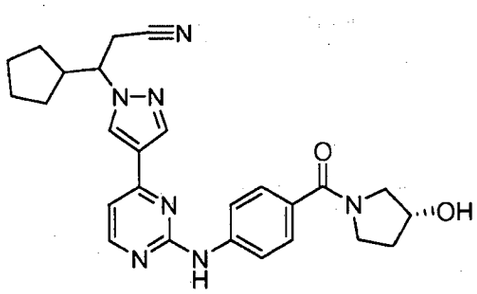
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, reemplazando 1-metil-piperazina con N-propil-ciclopropanometilamina. LCMS (M+H) 498.5.

Ejemplo 126: 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-*N*-(coclopropilmetil)benzamida



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, reemplazando 1-metil-piperazina con ciclopropanometilamina. LCMS (M+H) 456.4.

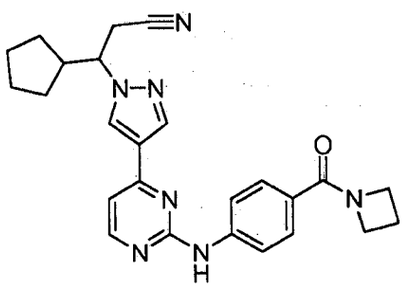
Ejemplo 127: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-((*R*)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla

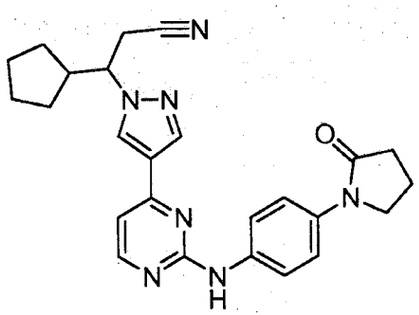
diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, reemplazando 1-metil-piperazina con (*R*)-3-hidroxipirrolidina. LCMS (M+H) 472.45

Ejemplo 128: 3-(4-(2-(4-(azetidina-1-carbonil)fenilamino) pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3- ciclopentilpropanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, reemplazando 1-metil-piperazina con sal de HCl de azetidina. LCMS (M+H) 442.4.

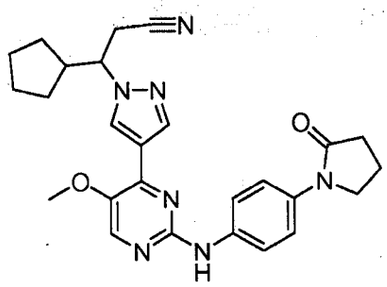
Ejemplo 129: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(2-oxopirrolidin-1-ol) fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 33, reemplazando 4-aminobenzamida con 1-(4-aminofenil)-2-

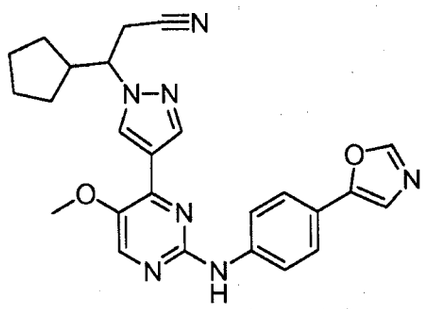
pirrolidinona (de Ryan Scientific) en el paso 3. LCMS (M+H) 442.4.

Ejemplo 130: 3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 101, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 1-(4-aminofenil)-2-pirrolidinona en el paso 2. LCMS (M+H) 472.4.

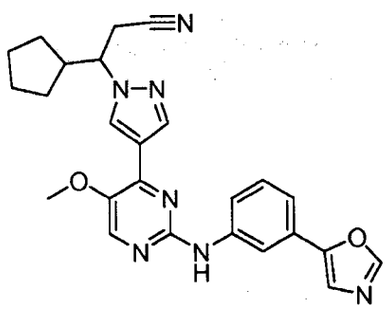
Ejemplo 131: 3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(4-(oxazol-5-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 101, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 4-(5-oxazolil)-

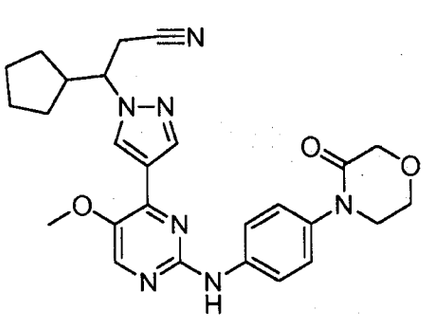
benzenamina en el paso 2. LCMS (M+H) 456.4.

Ejemplo 132: 3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(3-(oxazol-5-il) fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



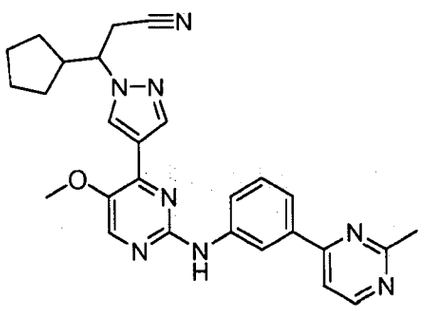
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 101, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 3-(5-oxazolil)-benzenamina en el paso 2. LCMS (M+H) 456.4.

Ejemplo 133: 3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(4-(3-oxomorfolino)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il) propanonitrilo



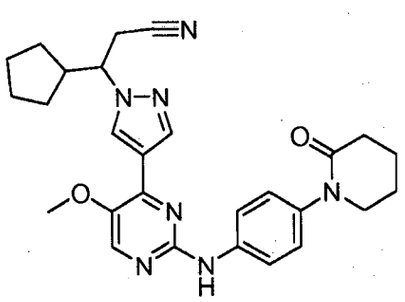
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 101, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona en el paso 2. LCMS (M+H) 488.4.

Ejemplo 134: 3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(3-(2-metilpirimidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



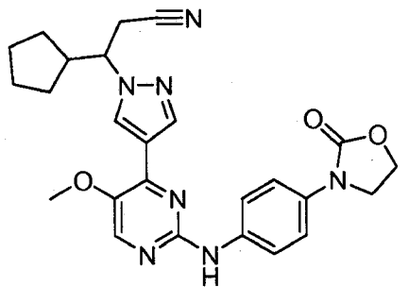
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 101, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 3-(2-metil-4-pirimidinil)-benzenamina en el paso 2. LCMS (M+H) 481.4.

Ejemplo 135: 3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 101, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 1-(4-aminofenil)-2-piperidinona en el paso 2. LCMS (M+H) 486.45

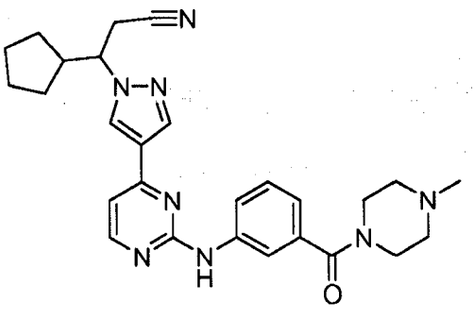
Ejemplo 136: 3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 101, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 3-(4-aminofenil)-2-oxazolidinona en el paso 2.

LCMS (M+H) 474.4.

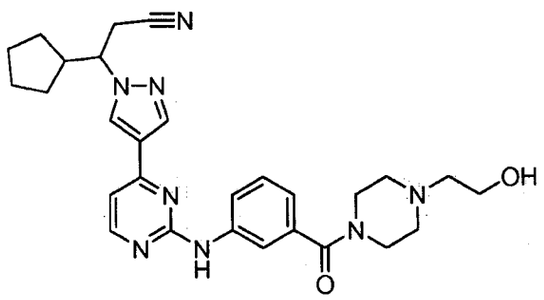
Ejemplo 137: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il) propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, reemplazando cloruro de metilamonio con 1-metilpiperazina.

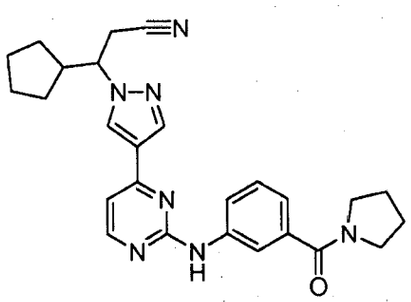
LCMS (M+H) 485.2.

Ejemplo 138: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(4-(2-hidroxietil) piperazin-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, reemplazando cloruro de metilamonio con 1-piperazinaetanol. LCMS (M+H) 515.5.

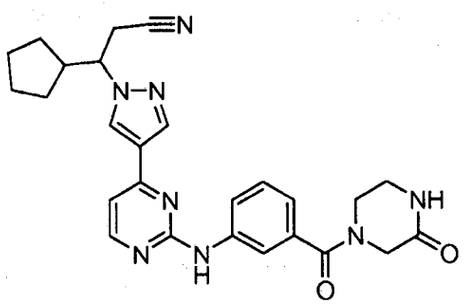
Ejemplo 139: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(pirrolidin-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, reemplazando cloruro de metilamonio con pirrolidina. LCMS

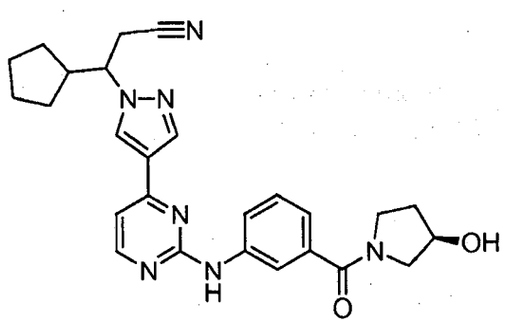
(M+H) 456.2.

Ejemplo 140: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(3-oxopiperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il) propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, reemplazando cloruro de metilamonio con 3-oxopiperazina. LCMS (M+H) 485.4.

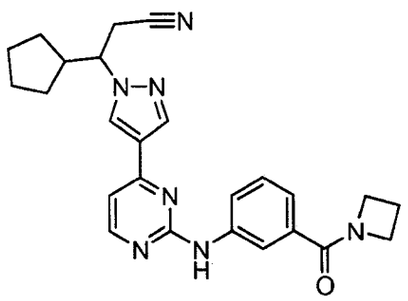
Ejemplo 141: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-((*R*)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, reemplazando cloruro de metilamonio con 3-(R)-

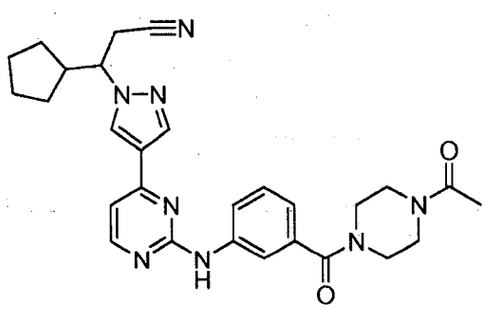
hidroxipirrolidina. LCMS (M+H) 472.2.

Ejemplo 142: 3-(4-(2-(3-(azetidin-1-carbonil)fenilamino) pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3- ciclopentilpropanonitrilo



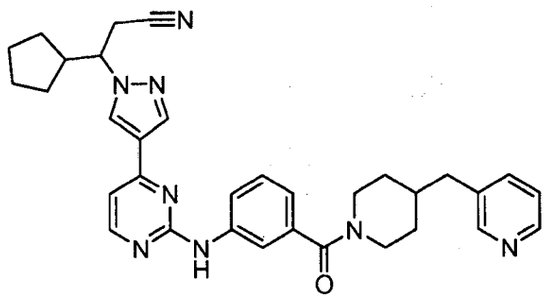
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, reemplazando cloruro de metilamonio con sal de HCl de azetidina. LCMS (M+H) 442.2.

Ejemplo 143: 3-(4-(2-(3-(4-acetilpiperazin-1-carbonil) fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3- ciclopentilpropanonitrilo



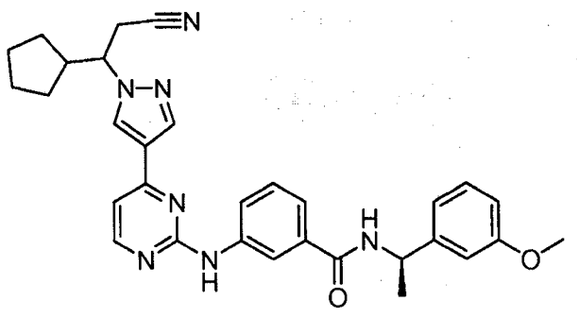
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, reemplazando cloruro de metilamonio con 1-acetilpiperazina. LCMS (M+H) 513.2.

Ejemplo 144: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(4-(piridin-3-ilmetil) piperidin-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, reemplazando cloruro de metilamonio con 3-(4-piperidinilmetil)-piridina. LCMS (M+H) 561.2.

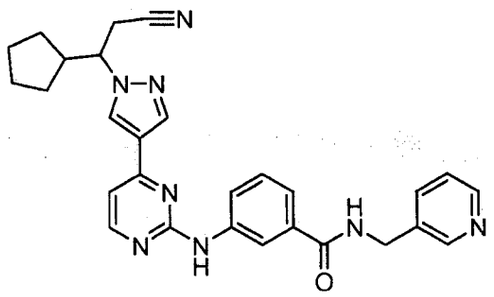
Ejemplo 145: 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-*N*-((*R*)-1-(3-metoxifenil)-etil) benzamida



Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, reemplazando cloruro de metilamonio

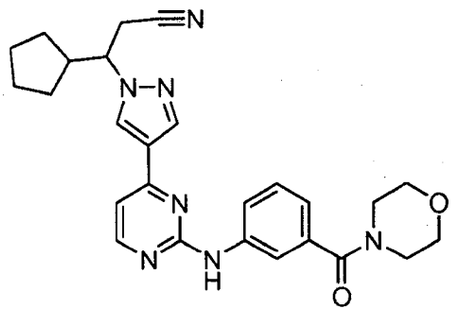
con (αR)-3-metoxi-α-metil-bencenometanamina. LCMS (M+H) 536.2.

Ejemplo 146: 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-*N*-(piridin-3-ilmetil)benzamida



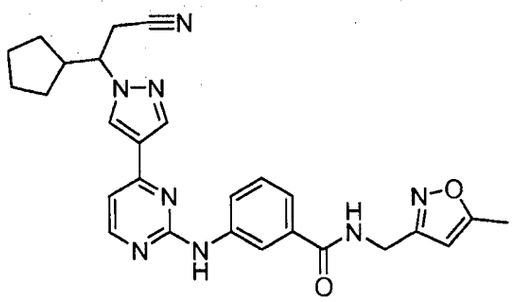
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, reemplazando cloruro de metilamonio con 3-piridinametanamina. LCMS (M+H) 493.2.

Ejemplo 147: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(morfolin-4-carbonil) fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



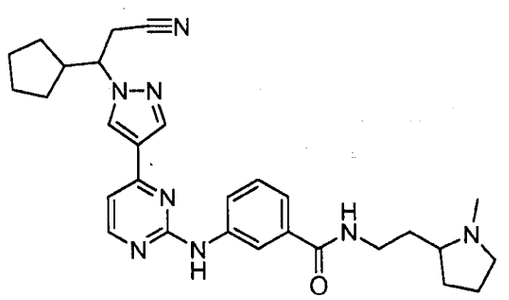
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, reemplazando cloruro de metilamonio con morfolina. LCMS (M+H) 472.5.

Ejemplo 148: 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-*N*-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-benzamida



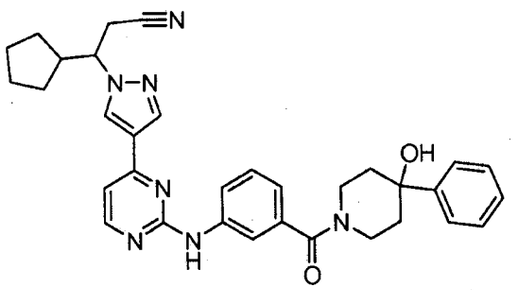
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, reemplazando cloruro de metilamonio con 5-metil-3-isoxazolmetanamina. LCMS (M+H) 497.4.

Ejemplo 149: 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-*N*-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil) benzamida



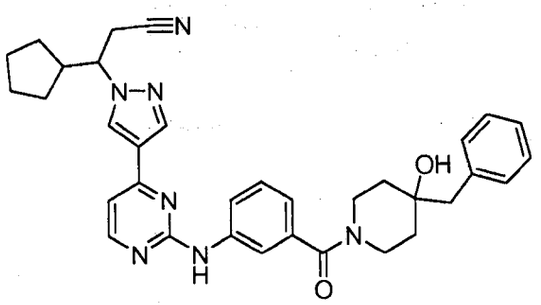
Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, reemplazando cloruro de metilamonio con 1-metil-2-pirrolidinaetanamina. LCMS (M+H) 513.2.

Ejemplo 150: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



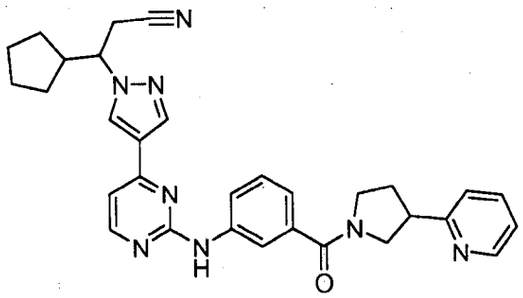
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, usando 4-fenil-4-piperidinol en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 562.2.

Ejemplo 151: 3-(4-(2-(3-(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo



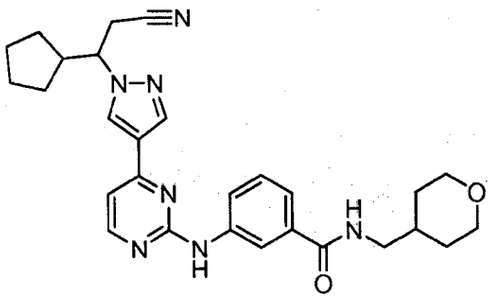
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, usando 4-bencil-4-piperidinol en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 576.2.

Ejemplo 152: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(3-(piridin-2-il) pirrolidin-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



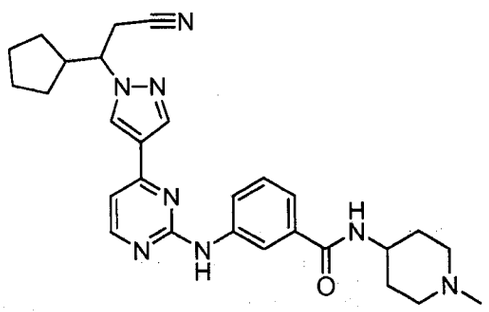
Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, usando 2-(3-pirrolidinil)-piridina en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 533.5.

Ejemplo 153: 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-*N*-((tetrahidro-2H-piran-4-il) metil)benzamida



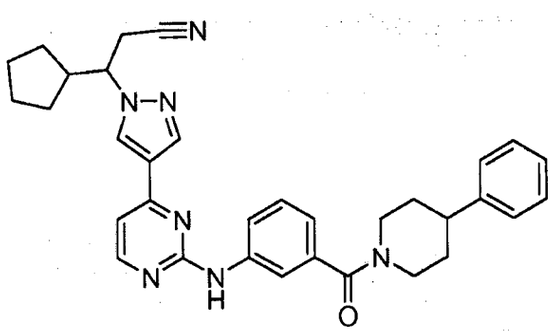
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, usando 4-aminometiltetrahidropirano en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 500.5.

Ejemplo 154: 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida



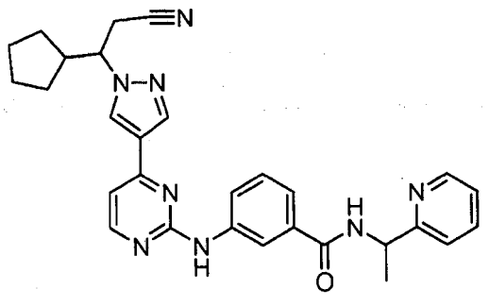
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, usando 1-metil-4-piperidinamina en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 499.5.

Ejemplo 155: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(4-fenilpiperidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il) propanonitrilo



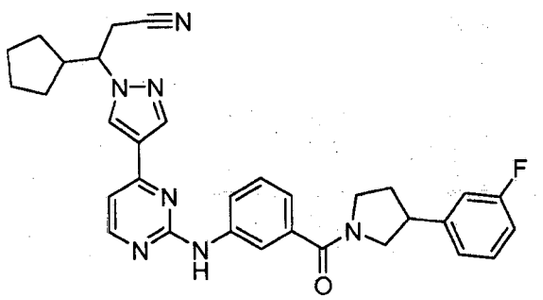
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, usando 4-fenilpiperidina en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 546.5.

Ejemplo 156: 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-*N*-(1-(piridin-2-il)etil)benzamida



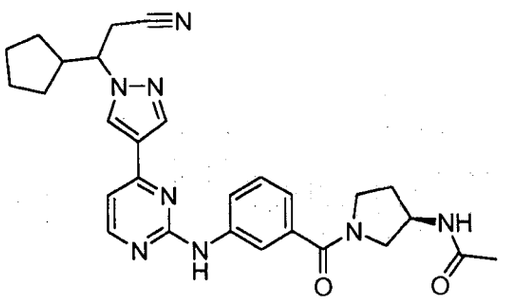
Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, usando α-metil-2-piridinametanamina en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 507.5.

Ejemplo 157: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(3-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



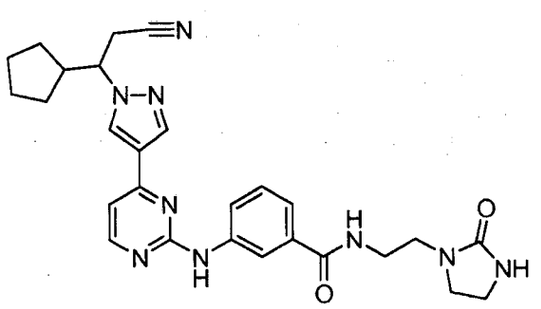
Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, usando 3-(3-fluorofenil)-pirrolidina en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 550.5.

Ejemplo 158: *N*-((3*R*)-1-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoil)pirrolidin-3-il) acetamida



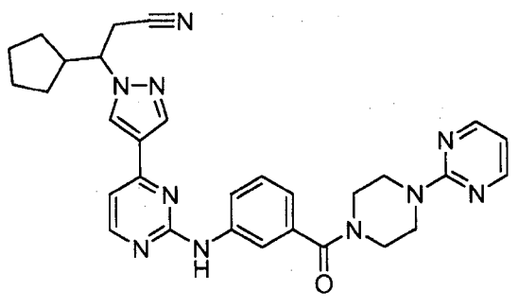
Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, usando N-(3*R*)-3-pirrolidinil-acetamida en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 513.5.

Ejemplo 159: 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-*N*-(2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etil) benzamida



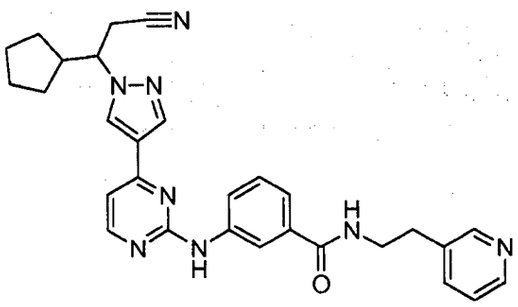
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, usando 1-(2-aminoetil)-2-imidazolidinona en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 514.5.

Ejemplo 160: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(4-(pirimidin-2-il) piperazin-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



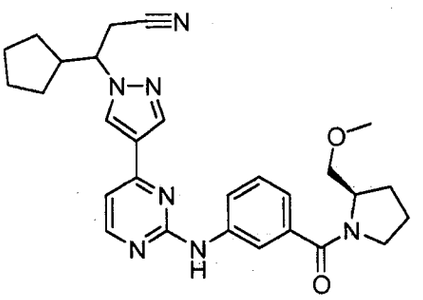
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, usando 2-(1-piperazinil)-pirimidina en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 549.2.

Ejemplo 161: 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-*N*-(2-(piridin-3-il)etil)benzamida



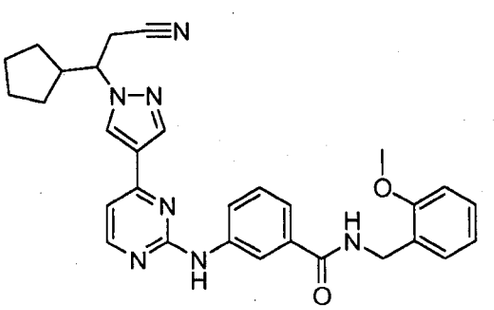
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, usando 3-piridinaetanamina en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 507.2.

Ejemplo 162: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-((*R*)-2-(metoximetil) pirrolidin-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



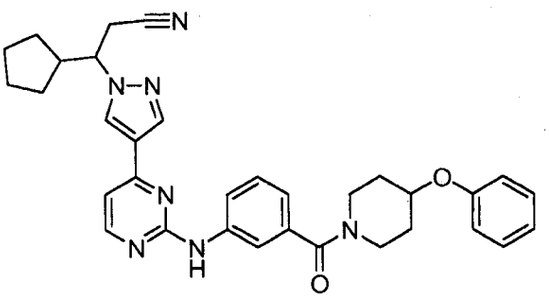
Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, usando (R)-2-metoximetil-pirrolidina en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 500.2.

Ejemplo 163: 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-*N*-(2-metoxibencil)benzamida



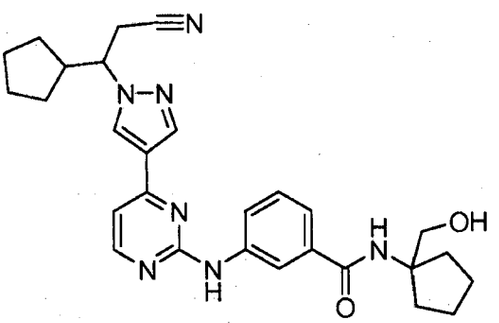
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, usando 2-metoxibenzenometanamina en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 522.4.

Ejemplo 164: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(4-fenoxipiperidin-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il) propanonitrilo



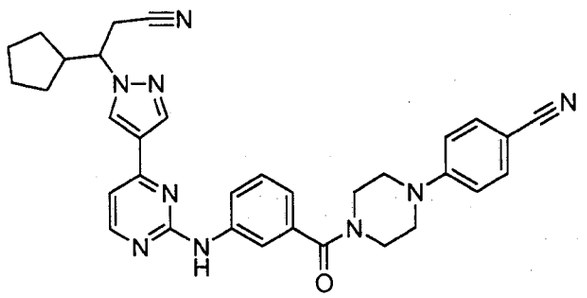
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, usando 4-frenoxipiperidina en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 562.5.

Ejemplo 165: 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-*N*-(1-(hidroximetil)ciclopentil)-benzamida



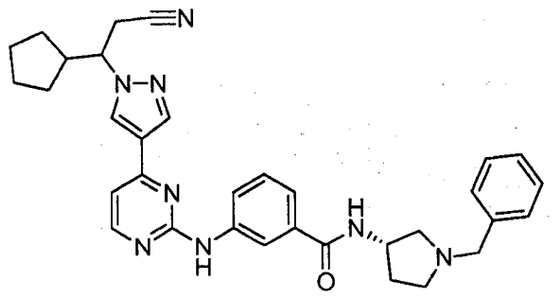
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, usando 1-aminociclopentanometanol en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 500.2.

Ejemplo 166: 4-(4-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoil)piperazin-1-il)benzonitrilo



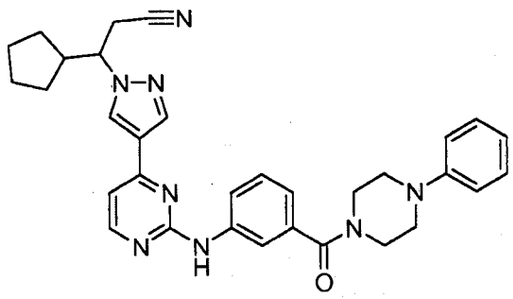
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, usando 4-(1-piperazinil)-benzonitrilo en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 572.2.

Ejemplo 167: *N*-((5)-1-bencilpirrolidin-3-il)-3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzamida



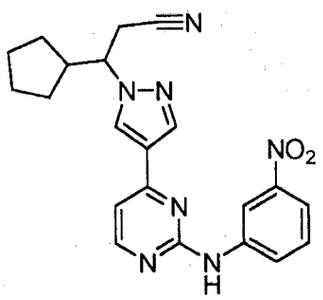
Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, usando (3S)-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinamina en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 561.3.

Ejemplo 168: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(4-fenilpiperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il) propanonitrilo



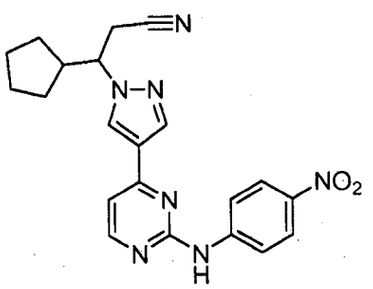
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, usando 1-fenilpiperazina en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 547.2.

Ejemplo 169: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-nitrofenilamino) pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



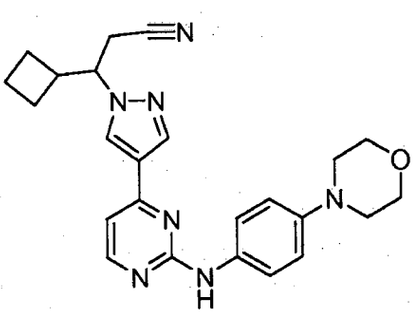
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 33, usando 3-nitroanilina en lugar de 4-aminobenzamida en el paso 3. LCMS (M+H) 404.4.

Ejemplo 170: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-nitrofenilamino) pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 33, usando 4-nitroanilina en lugar de 4-aminobenzamida en el paso 3. LCMS (M+H) 404.4.

Ejemplo 171: 3-ciclobutil-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamino) pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Paso 1: 3-ciclobutil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (9.63 g, 0.0496 mol) en acetonitrilo (124 mL, 2.37 mol) se adicionó (*E*)-3-ciclobutilacrilonitrilo (5.30 g, 0.0495 mol), seguido

por 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (3.70 mL, 0.0248 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se evaporó a sequedad. La mezcla se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0 a 80 % en hexanos, para dar el producto deseado como una mezcla racémica (11.2 g, 75.2 %). LCMS (M+H) 302.4.

Paso 2: 3-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclobutilpropanonitrilo

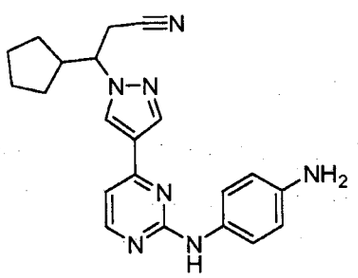
Una mezcla de 2,4-dicloropirimidina (4.8 g, 0.032 mol), 3-ciclobutil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo (8.10 g, 0.0269 mol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (2.0 g, 0.002 mol), y fosfato de potasio (17 g, 0.081 mol) en 1,4-dioxano (80 mL) y agua (8 mL) se calentó a 100°C durante la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con 0 a 80 %, para dar el producto deseado (5.51 g, 71.2 %). LCMS (M+H) 288.3.

Paso 3: 3-ciclobutil-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

Una mezcla de 3-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclobutilpropanonitrilo (30 mg, 0.1

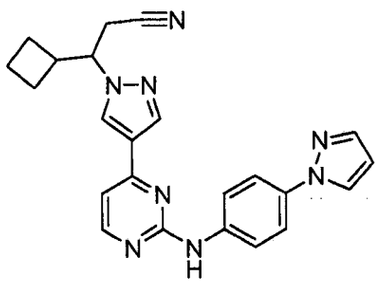
mmol), 4-morfolin-4-ilanilina (26.6 mg, 0.149 mmol), y ácido p-toluenosulfónico (14 mg, 0.084 mmol) en 1,4-dioxano (0.8 mL) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, se purificó en RP-HPLC a pH 1 para dar el producto deseado como una mezcla racémica (sal de TFA) (33 mg, 61 %). LCMS (M+H) 430.4.

Ejemplo 172: 3-(4-(2-(4-aminofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo



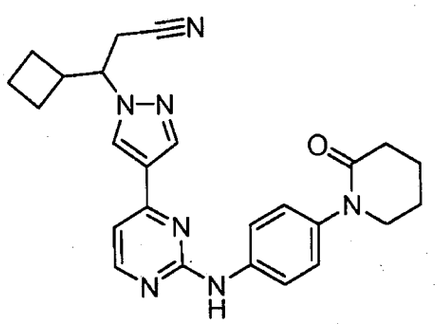
Una mezcla de 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-propanonitrilo (1.00 g, 0.00248 mol) en 20 mL de metanol se hidrogenó en la presencia de una cantidad catalítica de Pd al 10 %/C, bajo presión de globo, durante la noche. El catalizador se filtró completamente y el filtrado se evaporó a sequedad. El producto crudo se usó directamente en el siguiente paso (900 mg, 97.2 %). Se obtuvo una muestra analíticamente pura por RP-HPLC como una mezcla racémica. LCMS (M+H) 374.4.

Ejemplo 173: 3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclobutilpropanonitrilo



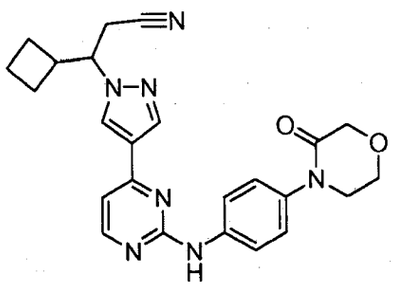
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 171, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en el paso 3. LCMS (M+H) 411.1.

Ejemplo 174: 3-ciclobutil-3-(4-(2-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



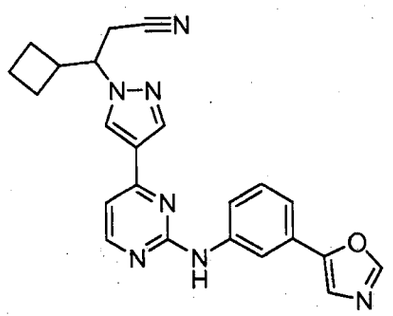
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 171, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 1-(4-aminofenil)-2-piperidinona en el paso 3. LCMS (M+H) 442.4.

Ejemplo 175: 3-ciclobutil-3-(4-(2-(4-(3-oxomorfolino)-fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



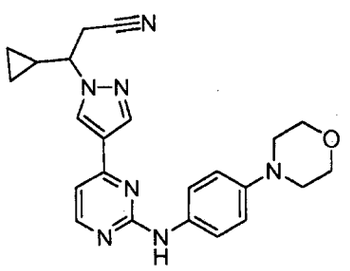
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 171, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona en el paso 3. LCMS (M+H) 444.4.

Ejemplo 176: 3-ciclobutil-3-(4-(2-(3-(oxazol-5-il)-fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 171, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 3-(5-oxazolil)-benzenamina en el paso 3. LCMS (M+H) 412.4.

Ejemplo 177: 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Paso 1: 3-ciclopropil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (10.0 g, 0.0515 mol) en acetonitrilo (129 mL, 2.46 mol) se adicionó (*E*)-3-ciclopropilacrilonitrilo (5.75 g, 0.0617 mol), seguido por 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (3.85 mL, 0.0258 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se evaporó a sequedad. La mezcla se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0 a 80 % en hexanos, para dar el producto deseado como mezcla racémica (10.8 g, 73.0 %). LCMS (M+H) 288.4.

Paso 2. 3-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopropilpropanonitrilo

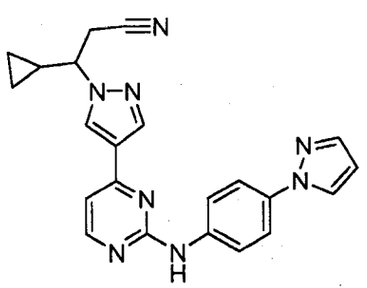
Una mezcla de 2,4-dicloropirimidina (2.8 g, 0.019 mol), 3-ciclopropil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo (4.50 g, 0.0157 mol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1.0 g, 0.9

mmol), y fosfato de potasio (0.1 g, 0.047 mol) en 1,4-dioxano (50 mL) y agua (5 mL) se calentó a 100°C durante la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0 a 100 % en hexanos, para dar el producto deseado como mezcla racémica (3.08 g, 71.81 %). LCMS (M+H) 274.3.

Paso 3. 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

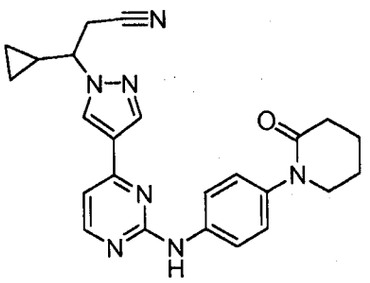
Una mezcla de 3-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopropilpropanonitrilo (30 mg, 0.1 mmol), 4-morfolin-4-ilanilina (26.6 mg, 0.149 mmol), y ácido p-toluenosulfónico (14 mg, 0.084 mmol) en 1,4-dioxano seco (0.8 mL) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, se purificó en RP-HPLC a pH 1.0 para dar el producto deseado como una mezcla racémica (sal de TFA). LCMS (M+H) 416.2.

Ejemplo 178: 3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3- ciclopropilpropanonitrilo



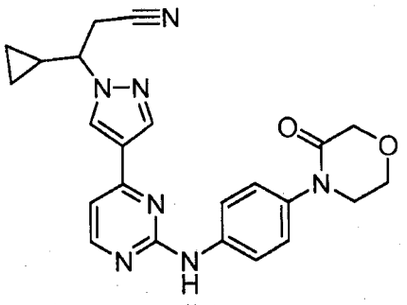
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 177, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en el paso 3. LCMS (M+H) 397.1.

Ejemplo 179: 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-(2-oxopiperidin-1-il) fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 177, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 1-(4-aminofenil)-2-piperidinona en el paso 3. LCMS (M+H) 428.4.

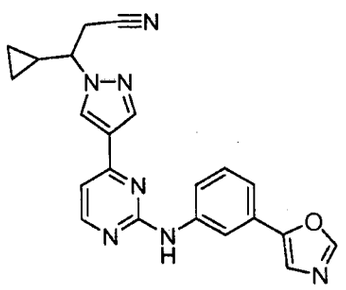
Ejemplo 180: 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-(3-oxomorfolino) fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 177,

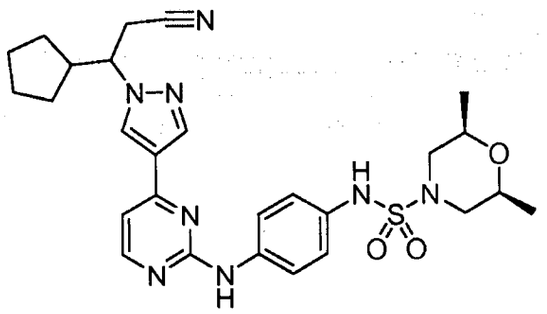
reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona en el paso 3. LCMS (M+H) 430.1.

Ejemplo 181: 3-ciclopropil-3-(4-(2-(3-(oxazol-5-il) fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 177, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 3-(5-oxazolil)-benzenamina en el paso 3. LCMS (M+H) 398.4

Ejemplo 182: *N*-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-(cis)-2,6-dimetilmorfolin-4-sulfonamida



Paso 1. Cloruro de (cis)-2,6-dimetilmorfolina-4-sulfonilo

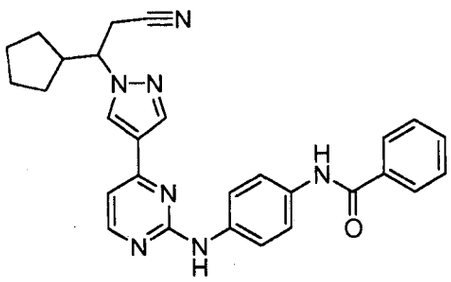
A una solución agitada de cloruro de sulfurilo

(0.773 mL, 0.00955 mol) en cloruro de metileno (2.39 mL, 0.0372 mol) a 0°C se adicionó una mezcla de trietilamina (0.666 mL, 0.00478 mol) y cis-2,6-dimetilmorfolina (0.55 g, 0.0048 mol) a una velocidad tal para mantener la temperatura por abajo de 20°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se vertió en agua con hielo (5 g, 0.3 mol) y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl al 10 %, agua fría, salmuera, se secaron sobre cloruro de calcio, se evaporaron a sequedad. El cloruro de sulfamoilo crudo se usó directamente del siguiente paso.

Paso 2. N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-(cis)-2,6-dimetilmorfolin-4-sulfonamida

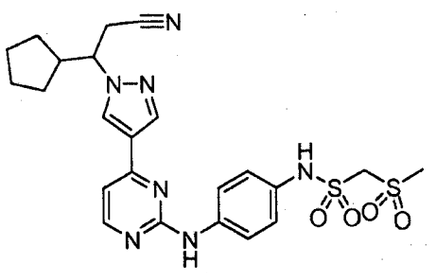
A una mezcla de 3-(4-(2-(4-aminofenilamino) pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo (Ejemplo 172, 30 mg, 0.08 mmol) en 1,4-dioxano (0.5 mL) se adicionó carbonato de sodio 1.0 M en agua (0.5 mL), seguido por cloruro de cis-2,6-dimetilmorfolin-4-sulfonilo (26 mg, 0.12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se vertió en RP-HPLC para dar el producto deseado como una mezcla racémica (sal de TFA, 30 mg, 57 %). LCMS (M+H) 551.2.

Ejemplo 183: *N*-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)benzamida



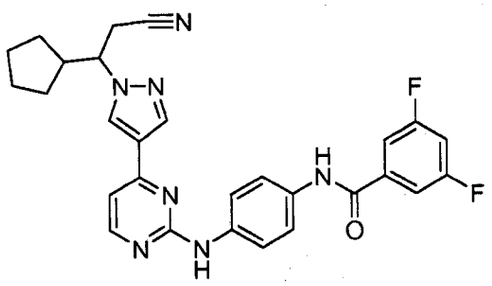
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 182, usando cloruro de benzoilo en lugar de cloruro de *cis*-2,6-dimetilmorfolin-4-sulfonilo en el paso 2. LCMS (M+H) 478.5.

Ejemplo 184: *N*-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-1-(metilsulfonil)-metanosulfonamida



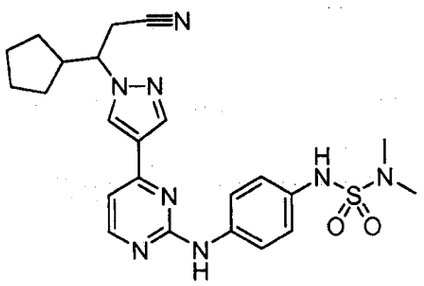
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 182, usando cloruro de 1-(metilsulfonil)-metanosulfonilo en lugar de cloruro de cis-2,6-dimetilmorfolin-4-sulfonilo en el paso 2. LCMS (M+H) 530.1.

Ejemplo 185: *N*-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3,5-difluorobenzamida



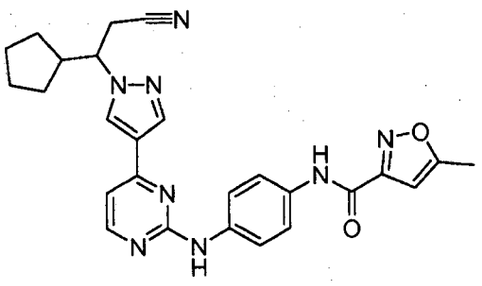
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 182, usando cloruro de 3,5-difluorobenzoilo en lugar de cloruro de *cis*-2,6-dimetilmorfolin-4-sulfonilo en el paso 2. LCMS (M+H) 514.4.

Ejemplo 186: *N'*-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-*N,N*-dimetilsulfamida



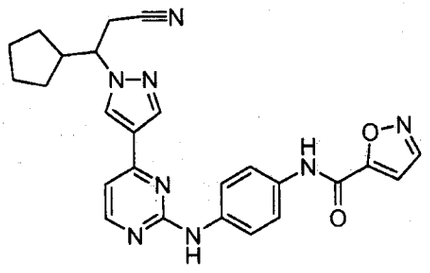
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 182, usando cloruro de N,N-dimetil-sulfamoilo en lugar de cloruro de *cis*-2,6-dimetilmorfolin-4-sulfonilo en el paso 2. LCMS (M+H) 481.2.

Ejemplo 187: *N*-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-5-metilisoxazol-3-carboxamida



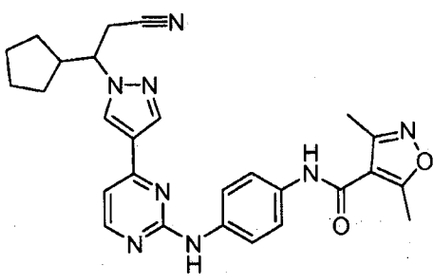
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 182, usando cloruro de 5-metil-3-isoxazolcarbonilo en lugar de cloruro de *cis*-2,6-dimetilmorfolin-4-sulfonilo en el paso 2. LCMS (M+H) 483.2.

Ejemplo 188: *N*-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)isoxazol-5-carboxamida



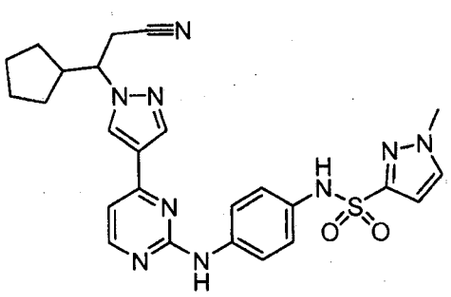
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 182, usando cloruro de 5-isoxazolcarbonilo en lugar de cloruro de *cis*-2,6-dimetilmorfolin-4-sulfonilo en el paso 2. LCMS (M+H) 469.1.

Ejemplo 189: *N*-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 182, usando cloruro de 3,5-dimetil-4-isoxazolcarbonilo en lugar de cloruro de *cis*-2,6-dimetilmorfolin-4-sulfonilo en el paso 2. LCMS (M+H) 497.2.

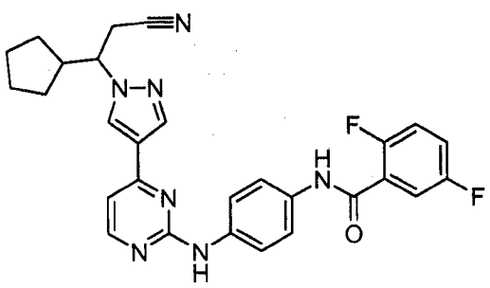
Ejemplo 190: *N*-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 182, usando cloruro de 1-metil-1H-pirazol-3-sulfonilo en lugar de cloruro de *cis*-2,6-dimetilmorfolin-4-sulfonilo en el paso 2.

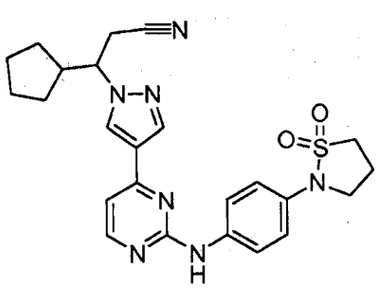
LCMS (M+H) 518.1.

Ejemplo 191: *N*-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2,5-difluorobenzamida



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 182, usando cloruro de 2,4-difluorobenzoilo en lugar de cloruro de *cis*-2,6-dimetilmorfolina-4-sulfonilo en el paso 2. LCMS (M+H) 514.3.

Ejemplo 192: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil)aminopirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

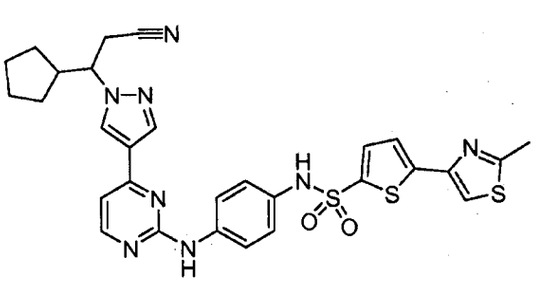


A una mezcla de 3-(4-(2-(4-aminofenilamino) pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3- ciclopentilpropanonitrilo (90.0 mg, 0.241 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se adicionó

trietilamina (0.2 mL, 1 mmol), seguido por cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (0.044 mL, 0.36 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se extendió con HCl 1 N. La mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, y se evaporaron a sequedad para dar el compuesto intermedio sulfonilado. LCMS (M+H) 514.

El compuesto intermedio crudo elaborado anteriormente se disolvió en N,N-dimetilformamida (0.75 mL) y trietilamina (0.3 mL, 0.002 mol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante la noche. Después de que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se evaporó a sequedad. El residuo se purificó en RP-HPLC para dar el producto deseado como una mezcla racémica (sal de TFA, 41 mg, 35.62 %). LCMS (M+H) 478.1.

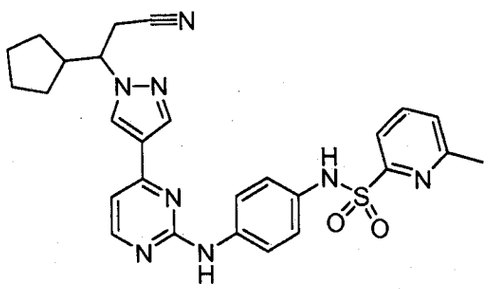
Ejemplo 193: *N*-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-5-(2-metiltiazol-4-il)tiofeno-2-sulfonamida



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 182,

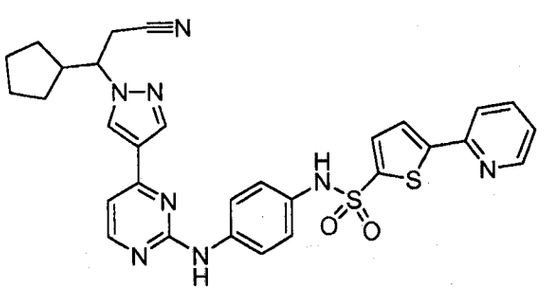
usando cloruro de 5-(2-metil-4-tiazolil)-2-tiofenosulfonilo en lugar de cloruro *cis*-2,6-dimetilmorfolin-4-sulfonilo en el paso 2. LCMS (M+H) 617.1.

Ejemplo 194: *N*-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-6-metilpiridina-2-sulfonamida



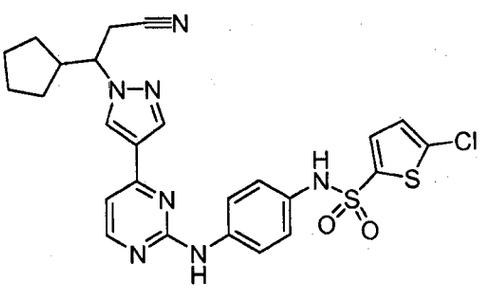
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 182, usando cloruro de 6-metil-2-piridinasulfonilo en lugar de cloruro de *cis*-2,6-dimetilmorfolina-4-sulfonilo en el paso 2. LCMS (M+H) 529.1.

Ejemplo 195: *N*-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-5-(piridin-2-il)tiofen-2-sulfonamida



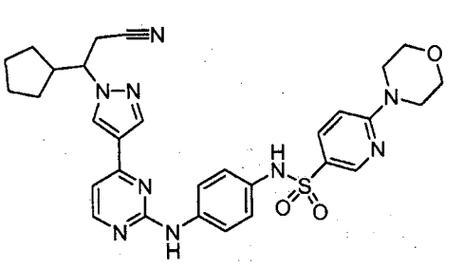
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 182, usando cloruro de 5-(2-piridinil)-2-tiofenosulfonilo en lugar de cloruro de *cis*-2,6-dimetilmorfolin-4-sulfonilo en el paso 2. LCMS (M+H) 597.1.

Ejemplo 196: 5-cloro-*N*-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)tiofeno-2-sulfonamida



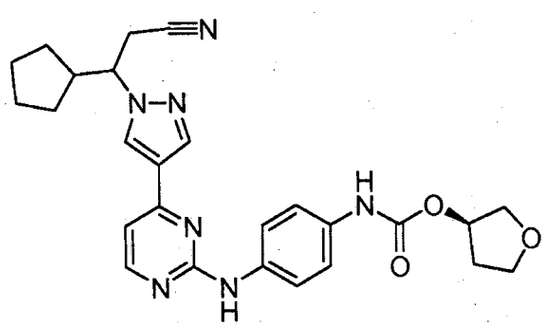
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 182, usando cloruro de 5-cloro-2-tiofenosulfonilo en lugar de cloruro de *cis*-2,6-dimetilmorfolin-4-sulfonilo en el paso 2. LCMS (M+H) 554.1.

Ejemplo 197: *N*-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-6-morfolinopiridin-3-sulfonamida



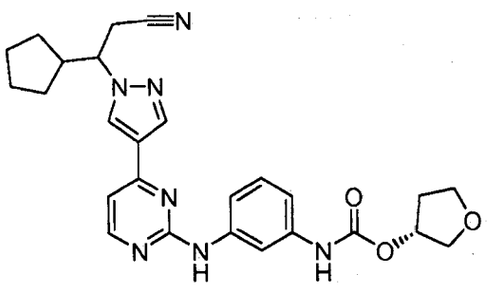
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 182, usando cloruro de 6-(4-morfolinil)-3-piridinasulfonilo en lugar de cloruro de cis-2,6-dimetilmorfolin-4-sulfonilo en el paso 2. LCMS (M+H) 600.2.

Ejemplo 199: (*R*)-tetrahidrofuran-3-il-4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino) fenilcarbamato



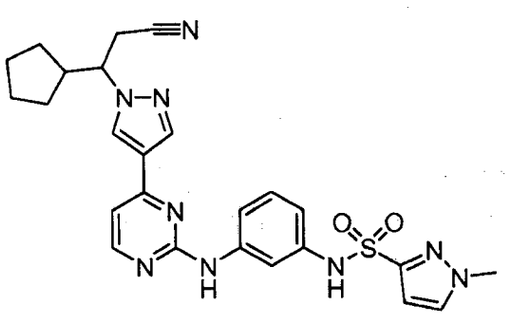
A una mezcla de 3-(4-(2-(4-aminofenilamino) pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo (30 mg, 0.08 mmol) en 1,4-dioxano (0.5 mL) se adicionó trietilamina (0.03 mL, 0.2 mmol), seguido por tetrahidrofuran-3-il-carbonato de (R)-4-nitrofenilo (30 mg, 0.12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se purificó en RP-HPLC para dar el producto deseado como una mezcla diastereoisomérica (sal de TFA, 27 mg, 56 %). LCMS (M+H) 488.2.

Ejemplo 200: (*R*)-tetrahidrofuran-3-il 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino) fenilcarbamato



Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 199, usando 3-(4-(2-(3-aminofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo en lugar de 3-(4-(2-(4-aminofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo. LCMS (M+H) 488.2.

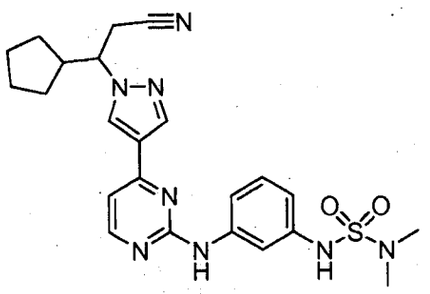
Ejemplo 201: *N*-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 114,

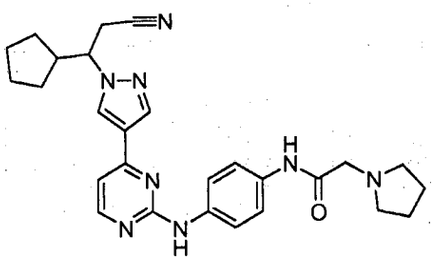
usando cloruro de 1-metil-1H-pirazol-3-sulfonilo en lugar de cloruro de etanosulfonilo. LCMS (M+H) 518.2.

Ejemplo 202: *N'*-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-*N,N*-dimetilsulfamida



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 114, usando cloruro de N,N-dimetil-sulfamoilo en lugar de cloruro de etanosulfonilo. LCMS (M+H) 481.2.

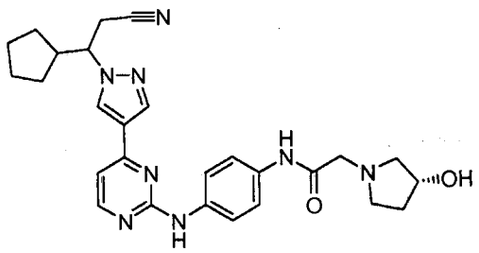
Ejemplo 203: *N*-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 118, usando 3-(4-(2-(4-aminofenil)amino)pirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo en lugar de 3-(4-(2-(3-

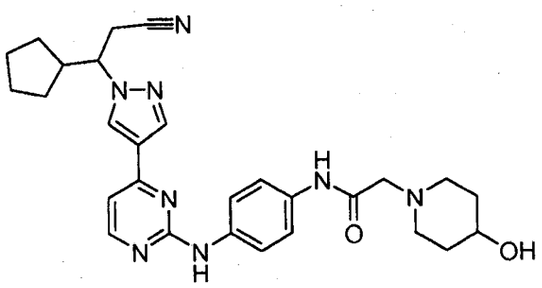
aminofenil)aminopirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo. LCMS (M+H) 485.2.

Ejemplo 204: *N*-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-((*R*)-3-hidroxipirrolidin-1-il)acetamida



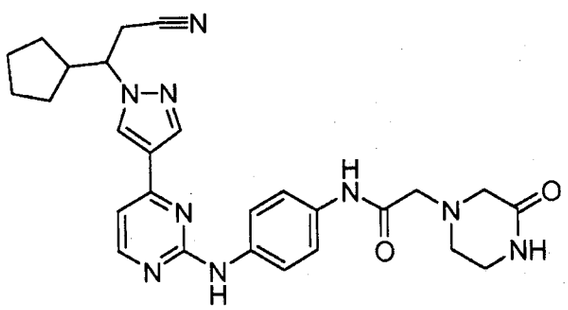
Este compuesto se preparó como una mezcla diasteroisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 118, usando 3-(4-(2-(4-aminofenil)amino)pirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo en lugar de 3-(4-(2-(3-aminofenil)aminopirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo y usando (R)-3-pirrolidinol en lugar de pirrolidina. LCMS (M+H) 501.2.

Ejemplo 205: *N*-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida



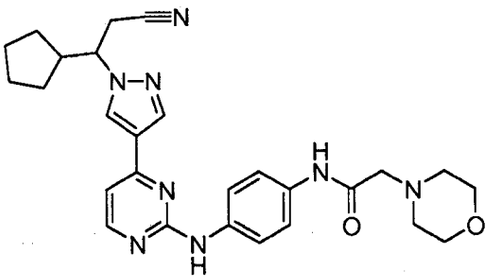
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 118, usando 3-(4-(2-(4-aminofenil)amino)pirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo en lugar de 3-(4-(2-(3-aminofenil)aminopirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo y usando 4-hidroxipiperidina en lugar de pirrolidina. LCMS (M+H) 515.2.

Ejemplo 206: *N'*-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(3-oxopiperazin-1-il)acetamida



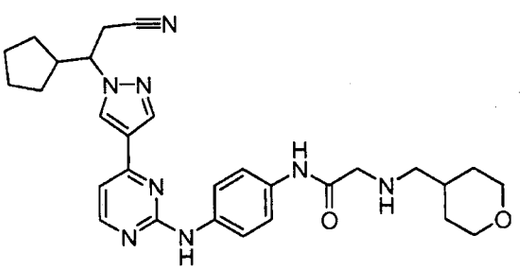
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 118, usando 3-(4-(2-(4-aminofenil)amino)pirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo en lugar de 3-(4-(2-(3-aminofenil)aminopirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo y usando 2-piperazinona en lugar de pirrolidina. LCMS (M+H) 514.2.

Ejemplo 207: *N*-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-morfolinoacetamida



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 118, usando 3-(4-(2-(4-aminofenil)amino)pirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo en lugar de 3-(4-(2-(3-aminofenil)aminopirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo y usando morfolina en lugar de pirrolidina. LCMS (M+H) 501.5

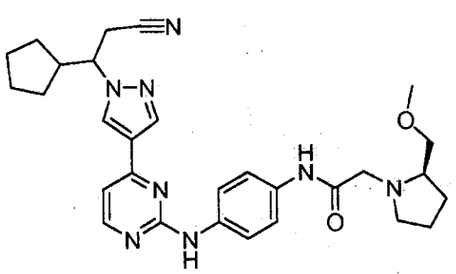
Ejemplo 208: *N*-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)acetamida



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el

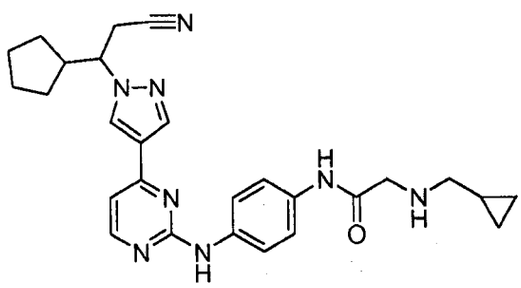
ejemplo 118, usando 3-(4-(2-(4-aminofenil)amino)pirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo en lugar de 3-(4-(2-(3-aminofenil)aminopirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo y usando 4-aminometiltetrahidropirano en lugar de pirrolidina. LCMS (M+H) 529.5.

Ejemplo 209: *N*-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-((*R*)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)acetamida



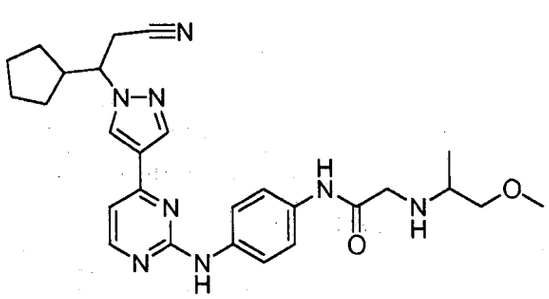
Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 118, usando 3-(4-(2-(4-aminofenil)amino) pirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo en lugar de 3-(4-(2-(3-aminofenil)aminopirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo y usando (R)-2-metoximetil-pirrolidina en lugar de pirrolidina. LCMS (M+H) 529.5.

Ejemplo 210: *N*-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(ciclopropilmetilamino)acetamida



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 118, usando 3-(4-(2-(4-aminofenil)amino)pirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo en lugar de 3-(4-(2-(3-aminofenil)aminopirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo y usando ciclopropanometilamina en lugar de pirrolidina. LCMS (M+H) 485.5.

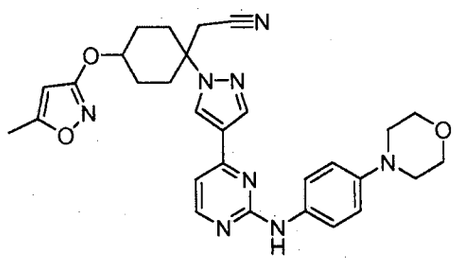
Ejemplo 211: *N*-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(1-metoxipropan-2-ilamino)acetamida



Este compuesto se preparó como una mezcla

diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 118, usando 3-(4-(2-(4-aminofenil)amino)pirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3- ciclopentilpropanonitrilo en lugar de 3-(4-(2-(3-aminofenil) aminopirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3- ciclopentilpropanonitrilo y usando 1-metoxi-2-propilamina en lugar de pirrolidina. LCMS (M+H) 503.2.

Ejemplo 212: 2-(4-(5-metilisoxazol-3-iloxi)-1-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il) ciclohexil)acetonitrilo



Paso 1. (4-(ter-butil(dimetil)silil)oxiciclohexilideno)-acetonitrilo

A una solución de 1.0 M de ter-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (46.0 mL) a 0°C se adicionó gota a gota una solución de cianometilfosfonato de dietilo (7.80 mL, 0.0482 mol) en tetrahidrofurano (80 mL). La reacción se calentó a temperatura ambiente y luego se enfría a 0°C nuevamente. A la mezcla de reacción se adicionó una solución de 4-(ter-butil(dimetil)silil)oxiciclohexanona (10.0 g, 0.04378 mol) en tetrahidrofurano (40 mL). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche.

Después de que se extingue con agua, la mezcla se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron a sequedad. La mezcla cruda se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0 a 20 % en hexanos, para dar el producto deseado (8.54 g, 77.58 %). LCMS (M+H) 252.4.

Paso 2. 4-(ter-butil(dimetil)silil)oxi-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il) ciclohexilacetonitrilo

A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (3.09 g, 0.0159 mol) en acetonitrilo (39.8 mL) se adicionó (4-(ter-butil(dimetil)silil)oxiciclohexilideno)acetonitrilo (4.80 g, 0.0191 mol), seguido por 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (1.19 mL, 0.00797 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se evaporó a sequedad. La mezcla se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0 a 20 % en hexanos, para dar el producto deseado como mezcla cis y trans (2.33 g, 33 %). LCMS (M+H) 446.3.

Paso 3. 2-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-hidroxiciclohexilacetonitrilo

A una mezcla 4-(ter-butil(dimetil)silil)oxi-1-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il) ciclohexilacetonitrilo (1.8 g, 0.0042 mol) en acetonitrilo (69.74 mL) se adicionó ácido fluorosilícico (2.0 M en agua,

4.17 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la evaporación de la mayoría del solvente, la mezcla se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso se extrajo con éter. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentró a sequedad. El residuo (una mezcla 1:3.5 de isómeros cis y trans) se usó directamente en el siguiente paso (1.20 g, 90.6 %). LCMS (M+H) 318.3.

Paso 4. 1-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-((5-metilisoxazol-3-il)oxi)ciclohexilacetonitrilo

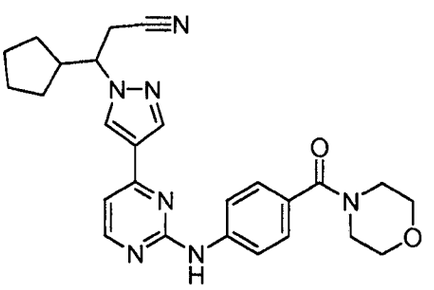
A una solución de 1-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-hidroxiciclohexilacetonitrilo (0.6 g, 0.00189 mol) en tetrahidrofurano (9 mL) se adicionó 5-metilisoxazol-3-ol (0.22 g, 0.0023 mol), trifenilfosfina (0.594 g, 0.00226 mol), seguido por azodicarboxilato de diisopropilo (0.446 mL, 0.00226 mol). La mezcla se calentó a 70°C durante la noche. Después de la evaporación a sequedad, el residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0 a 80 % en hexanos, para dar el producto deseado. LCMS (M+H) 399.1.

Paso 5. (4-((5-metilisoxazol-3-il)oxi)-1-(4-2-((4-morfolin-4-ilfenil)amino)pirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)ciclohexil) acetonitrilo

Una mezcla de 1-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-((5-metilisoxazol-3-il)oxi)-ciclohexilacetonitrilo (30 mg, 0.08 mmol), 4-morfolin-4-

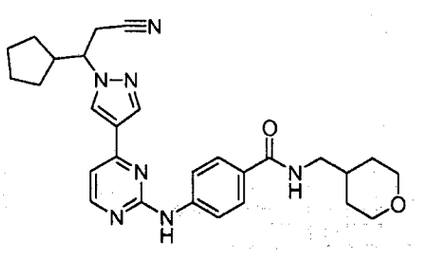
ilanilina (20.1 mg, 0.113 mmol), y ácido p-toluenosulfónico (11 mg, 0.064 mmol) en 1,4-dioxano (0.6 mL) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, se purificó en RP-HPLC a pH 1.0 para dar dos productos deseados como sal de TFA. Tiempo de retención del primer pico 1.618 min, LCMS (M+H) 541.5; tiempo de retención de segundo pico 1.641 min, LCMS (M+H) 541.5.

Ejemplo 213: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



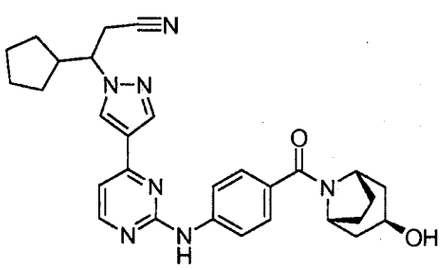
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, usando morfolina en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 472.2.

Ejemplo 214: 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-*N*-((tetrahidro-2H-piran-4-il) metil)



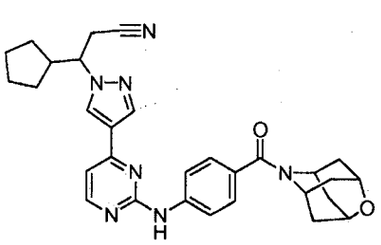
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, usando 4-aminometiltetrahidropirano en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 500.2.

Ejemplo 215: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-((3-endo)-3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, usando clorhidrato de (3-endo)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ol en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 512.2.

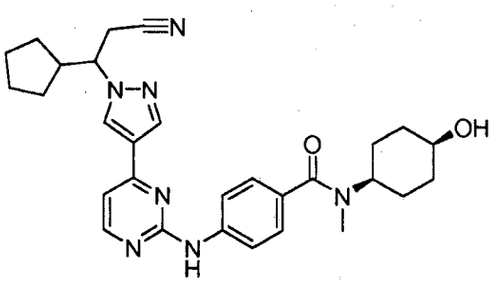
Ejemplo 216: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(2-oxa-6-azatriciclo[3.3.1.1(3,7)]dec-6-ilcarbonil)fenil)-aminopirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120,

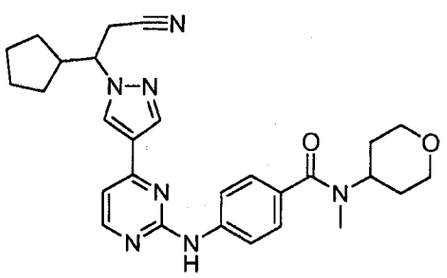
usando clorhidrato de 2-oxa-6-azatriciclo[3.3.1.13,7]decano en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 524.2.

Ejemplo 217: 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-*N*-(cis-4-hidroxiciclohexil)-*N*-metilbenzamida



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, usando clorhidrato de cis-4-(metilamino)-ciclohexanol en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 514.2.

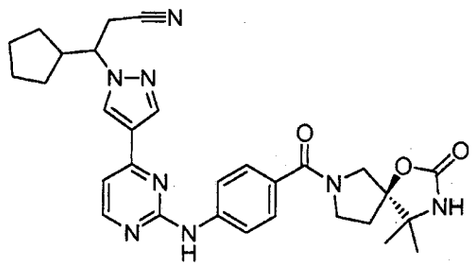
Ejemplo 218: 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-*N*-metil-*N*-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, usando tetrahidro-N-metil-2H-piran-4-amina en lugar de 1-

metilpiperazina. LCMS (M+H) 500.2.

Ejemplo 219: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-((*S**)-4,4-dimetil-2-oxo-1-oxa-3,7-diazaspiro[4.4]nonano-7-carbonil)fenilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Paso 1. 3-(1,1-dimetilprop-2-en-1-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de bencilo

A una suspensión de 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de bencilo (4.50 g, 0.0205 mol), 4-bromo-2-metil-2-buteno (4.75 mL, 0.0412 mol) en 25.0 mL cloruro de amonio saturado y tetrahidrofurano (4.75 mL, 0.0586 mol), a temperatura ambiente, se adicionó zinc (2.70 g, 0.0412 mol). Tan pronto como se inicie la agitación, se emitió gas y calor. Después de 30 a 45 minutos, la mezcla gris claro resultante se filtró a través de celita. El filtrado se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron y evaporaron a sequedad. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0 a 40 % en hexanos, para proporcionar el producto deseado (5.22 g, 87.89 %). LCMS (M+H) 290.2.

Paso 2. 3-(1,1-dimetil-2-oxoetil)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de bencilo

Una solución de 3-(1,1-dimetilprop-2-en-1-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de bencilo (20.00 g, 0.06912 mol) en cloruro de metileno (500.0 mL, 7.8 mol) se trató con ozono a -78°C hasta que la solución se volvió azul. La mezcla se purgó con oxígeno durante 1 minuto, se extinguió con sulfuro de dimetilo (15.2 mL, 0.207 mol) y se dejó calentar a temperatura ambiente gradualmente. La LCMS mostró el compuesto intermedio de peróxido, (M+H) 338.2. A la mezcla se adicionó otros 10 mL de sulfuro de dimetilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de que se evapora a sequedad, el residuo se aplicó directamente en gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0 a 80 % en hexanos) para proporcionar el producto de aldehído (14.1 g, 70.07 %). LCMS (M+H) 292.2.

Paso 3. Ácido 2-{1-[(benciloxi)carbonil]-3-hidroxipirrolidin-3-il)-2-metilpropanoico

Se disolvió 3-(1,1-dimetil-2-oxoetil)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de bencilo (12.70 g, 0.04359 mol) en acetona (179.5 mL, 2.444 mol) y se enfrió a 15°C y 1.0 M de cloruro de hidrógeno en agua (65.39 mL, 0.06539 mol) se adicionó gota a gota. Después de que se terminó la adición del HCl, se adicionó gota a gota una solución de permanganato de potasio (11.0 g, 0.0697 mol) en acetona (493.6 mL, 6.722

mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, se filtró y la torta de filtro se lavó con acetona. El filtrado se evaporó, *in vacuo*, se diluyó con cloruro de metileno, se secó, se filtró y el solvente se evaporó, *in vacuo*, para proporcionar un producto crudo que se usó directamente en el siguiente paso. LCMS (M+H) 308.2.

Paso 4. 4,4-dimetil-2-oxo-1-oxa-3,7-diazaspiro[4.4]nonano-7-carboxilato de bencilo

A una solución agitada del ácido 2-{1-[(benciloxi)carbonil]-3-hidroxipirrolidin-3-il}-2-metilpropanoico (13.40 g, 0.04360 mol) en tetrahidrofurano (170.2 mL, 2.099 mol) se adicionó azida de difenilfosfónica (9.40 mL, 0.0436 mol) y trietilamina (6.08 mL, 0.0436 mol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas bajo nitrógeno. La mezcla de reacción entonces se concentró bajo presión reducida, se diluyó con EtOAc, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron, y se evaporaron a sequedad. La purificación en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0 a 100 % en hexanos, redujo el carbamato cíclico (2.53 g, 19.07 %). LCMS (M+H) 305.2. Los carbamatos racémicos se separaron usando HPLC quiral para proporcionar los dos enantiómeros.

Paso 5. 4,4-dimetil-1-oxa-3,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-ona

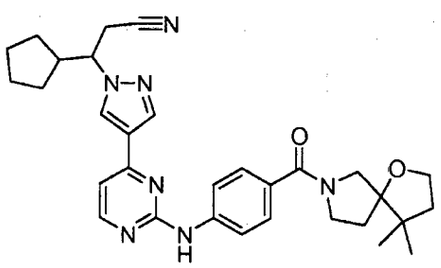
Una mezcla 4,4-dimetil-2-oxo-1-oxa-3,7-

diazaspiro[4.4]nonano-7-carboxilato de bencilo (0.50 g, 0.0016 mol) (2do pico de separación quiral) en 20 mL de MeOH se hidrogenó en la presencia de Pd al 10 %/C, bajo una presión de hidrógeno de globo, durante 2 horas. Después de la filtración el catalizador, el filtrado se concentró a sequedad y el residuo resultante se usó directamente en el siguiente paso. LCMS (M+H) 171.2.

Paso 6. 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-((S*)-4,4-dimetil-2-oxo-1-oxa-3,7-diazaspiro[4.4]nonano-7-carbonil)fenilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, usando 4,4-dimetil-1-oxa-3,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-ona en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 555.2.

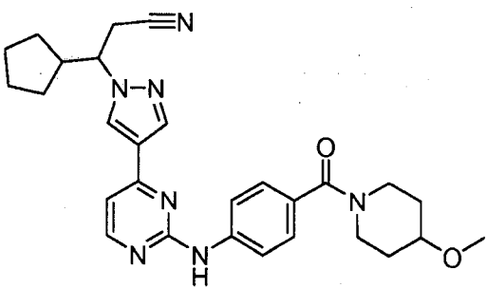
Ejemplo 220: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(4,4-dimetil-1-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano-7-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el

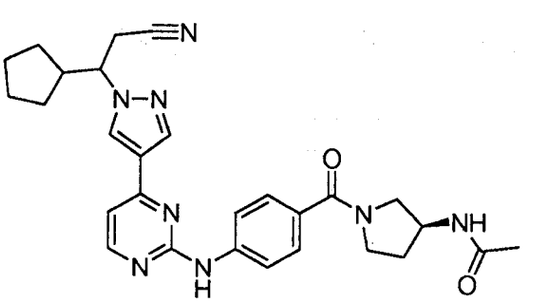
ejemplo 120, usando sal de TFA 4,4-dimetil-1-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 540.5.

Ejemplo 221: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(4-metoxipiperidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il) propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, usando clorhidrato de 4-metoxipiperidina en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 500.2.

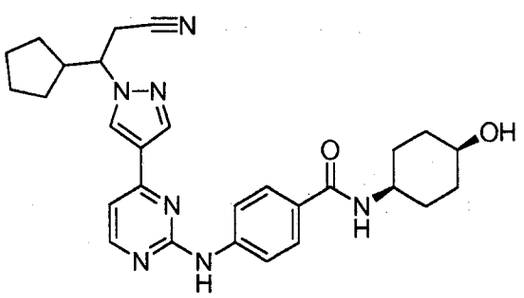
Ejemplo 222: *N*-((3S)-1-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoil)pirrolidin-3-il)acetamida



Este compuesto se preparó como una mezcla

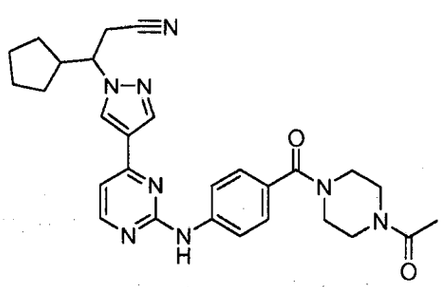
diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, usando N-(3R)-3-pirrolidinil-acetamida en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 513.2.

Ejemplo 223: 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-*N*-(cis-4-hidroxiciclohexil)-benzamida



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, usando clorhidrato de cis-4-amino-ciclohexanol en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 500.2.

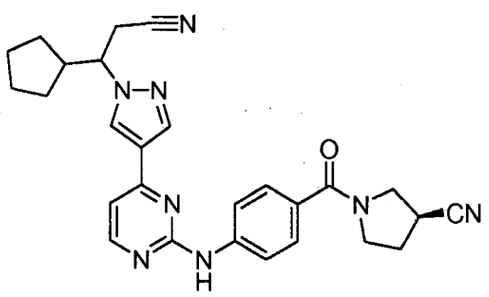
Ejemplo 224: 3-(4-(2-(4-(4-acetilpiperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120,

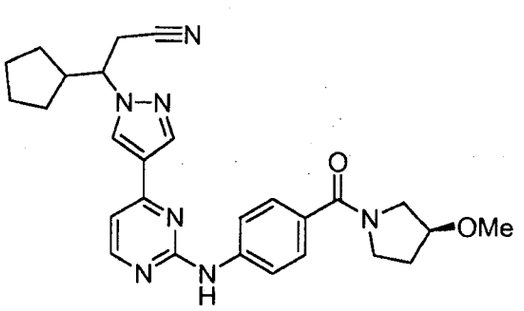
usando 1-acetilpiperazina en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 513.2.

Ejemplo 225: (3S)-1-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoil)pirrolidina-3-carbonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, usando clorhidrato de (S)-3-pirrolidinacarbonitrilo en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 481.4.

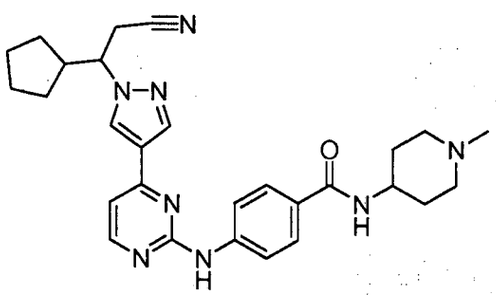
Ejemplo 226: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-((S)-3-metoxipirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla

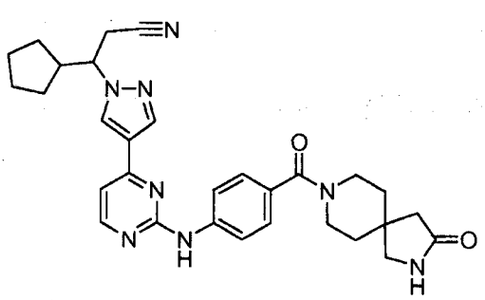
diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, usando clorhidrato de (3S)-3-metoxi-pirrolidina en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 486.2.

Ejemplo 227: 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, usando 1-metil-4-piperidinamina en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 499.3.

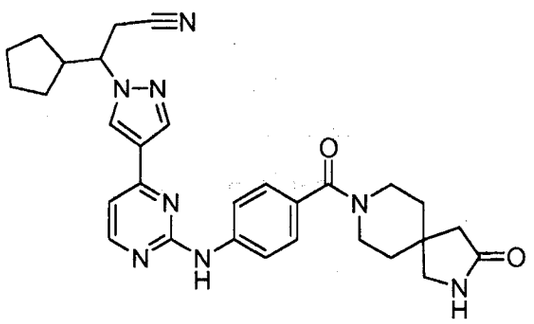
Ejemplo 228: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120,

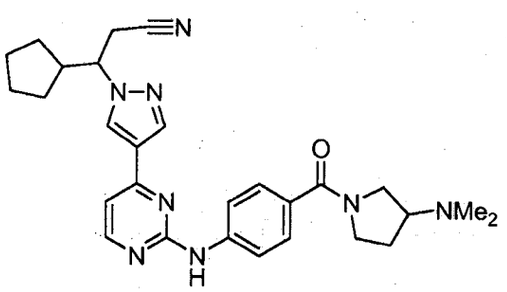
usando 2,8-diazaspiro[4.5]decan-3-ono en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 539.2.

Ejemplo 229: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-((S)-3-fluoropirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, usando clorhidrato de (3S)-3-fluoro-pirrolidina en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 474.4.

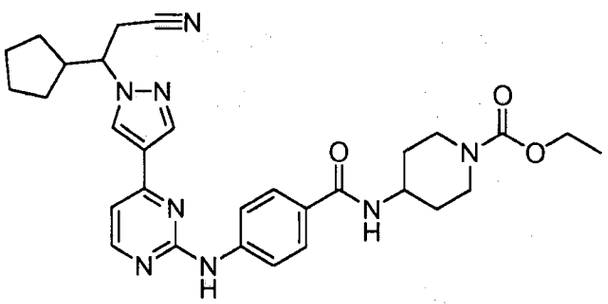
Ejemplo 230: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(3-(dimetilamino)pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el

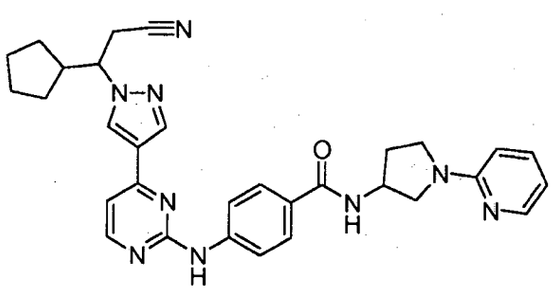
ejemplo 120, usando N,N-dimetil-3-pirrolidinamina en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 499.5.

Ejemplo 231: 4-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzamido)piperidina-1-carboxilato de etilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, usando éster etílico del ácido 4-amino-1-piperidinacarboxílico en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 557.5.

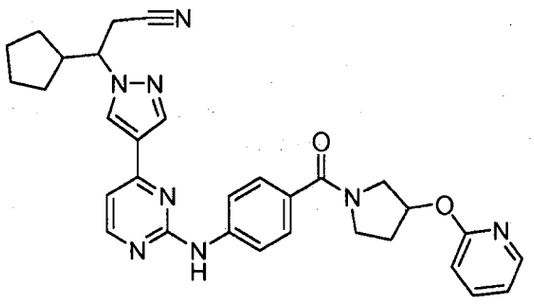
Ejemplo 232: 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-*N*-(1-(piridin-2-il)pirrolidin-3-il)benzamida



Este compuesto se preparó como una mezcla

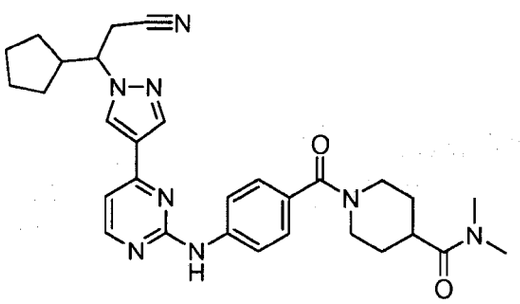
diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, usando 1-(2-piridinil)-3-pirrolidinamina en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 548.4.

Ejemplo 233: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(3-(piridin-2-iloxi) pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, usando 2-(3-pirrolidiniloxi)-piridina en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 549.2.

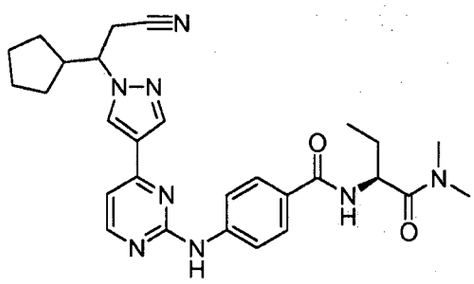
Ejemplo 234: 1-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoil)-*N,N*-dimetilpiperidina-4-carboxamida



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica

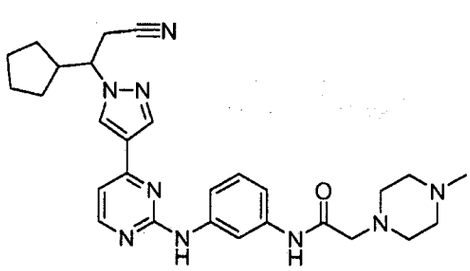
de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, usando N,N-dimetil-4-piperidinacarboxamida en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 541.2.

Ejemplo 235: 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-*N*-((S)-1-(dimetilamino)-1-oxobutan-2-il)benzamida



Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, usando clorhidrato de (2S)-2-amino-N,N-dimetil-butanamida en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 515 .2.

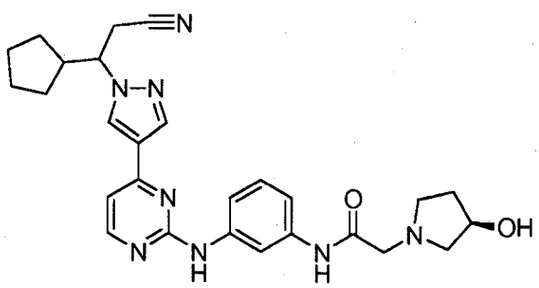
Ejemplo 236: *N*-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 118,

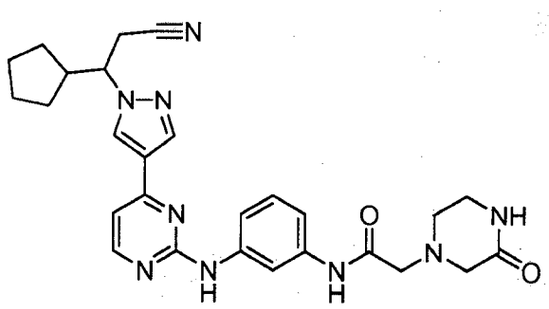
usando 1-metilpiperazina en lugar de pirrolidina. LCMS (M+H) 514.2.

Ejemplo 237: *N*-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-((*R*)-3-hidroxipirrolidin-1-il)acetamida



Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 118, usando (3R)-3-pirrolidinol en lugar de pirrolidina. LCMS (M+H) 501.2.

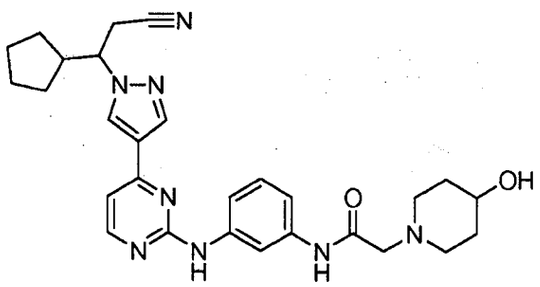
Ejemplo 238: *N*-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(3-oxopiperazin-1-il)acetamida



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 118,

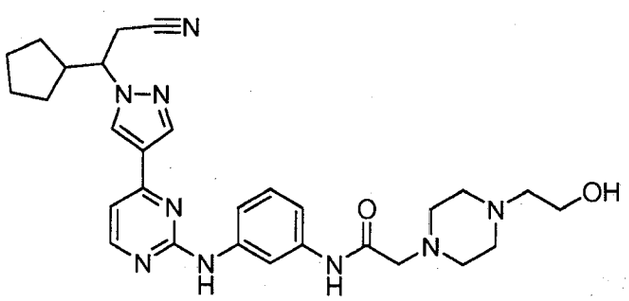
usando 2-piperazinona en lugar de pirrolidina. LCMS (M+H) 514.2.

Ejemplo 239: *N*-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 118, usando 4-hidroxipiperidina en lugar de pirrolidina. LCMS (M+H) 515.5.

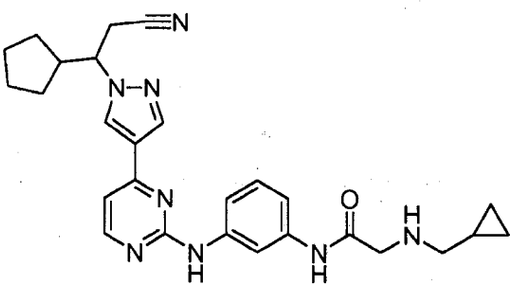
Ejemplo 240: *N*-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)acetamida



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 118,

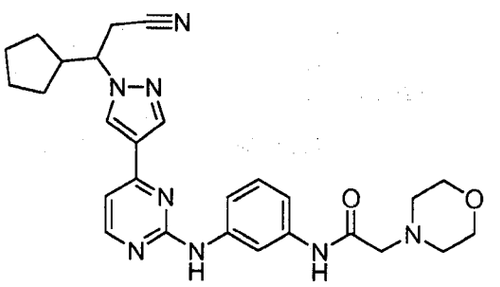
usando 1-piperazinaetanol en lugar de pirrolidina. LCMS (M+H) 544.2.

Ejemplo 241: *N*-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(ciclopropilmetilamino)acetamida



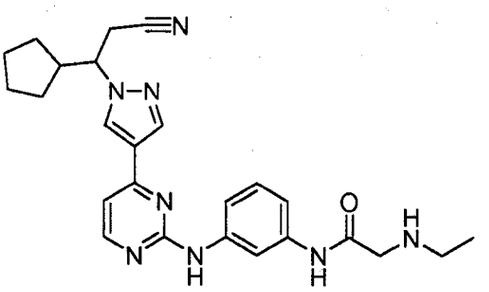
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 118, usando ciclopropanometilamina en lugar de pirrolidina. LCMS (M+H) 485.5.

Ejemplo 242: *N*-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-morfolinoacetamida



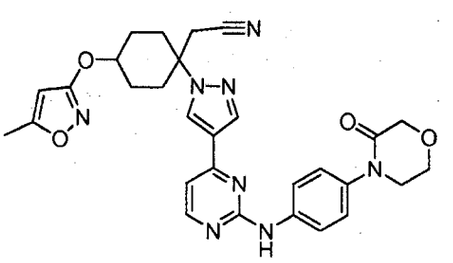
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 118, usando morfolina en lugar de pirrolidina. LCMS (M+H) 501.2.

Ejemplo 243: *N*-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(etilamino)-acetamida



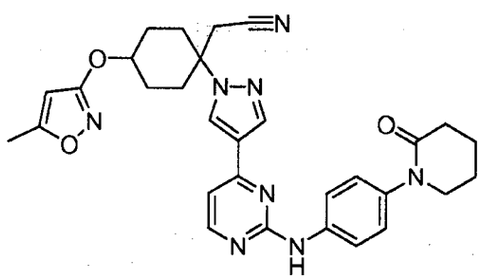
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 118, usando etilamina en lugar de pirrolidina. LCMS (M+H) 459.4.

Ejemplo 244: 2-(4-(5-metilisoxazol-3-iloxi)-1-(4-(2-(4-(3-Oxomorfolino)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-ciclohexil)acetonitrilo



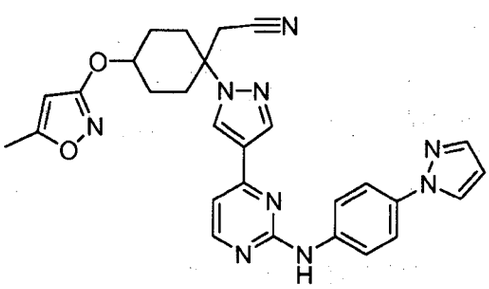
Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 212, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona en el paso 5. Tiempo de retención de primer pico 1.663 min, LCMS (M+H) 555.5; tiempo de retención de 2do pico 1.694 min, LCMS (M+H) 555.5.

Ejemplo 245: 2-(4-(5-metilisoxazol-3-iloxi)-1-(4-(2-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)acetonitrilo



Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 212, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 1-(4-aminofenil)-2-piperidinona en el paso 5. Tiempo de retención de un isómero 1.762 min, LCMS (M+H) 553.5; tiempo de retención de otro isómero 1.737 min, LCMS (M+H) 553.2.

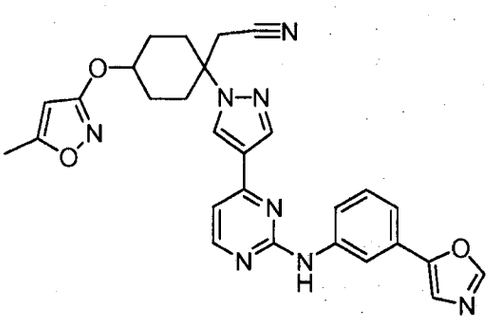
Ejemplo 246: 2-(1-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(5-metilisoxazol-3-iloxi)ciclohexil)acetonitrilo



Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 212, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 4-(1H-

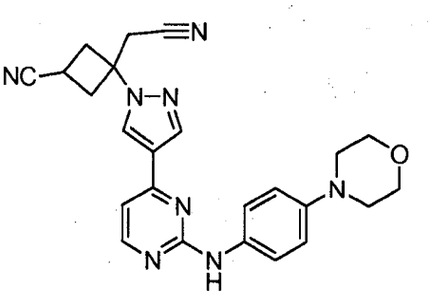
pirazol-1-il)anilina en el paso 5. Tiempo de retención de primer pico 1.954 min, LCMS (M+H) 522.2; Tiempo de retención de segundo pico 1.964 min, LCMS (M+H) 522.2.

Ejemplo 247: 2-(4-(5-metilisoxazol-3-iloxi)-1-(4-(2-(3-(oxazol-5-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il) ciclohexil)acetonitrilo



Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 212, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 3-(5-oxazolil)-benzenamina en el paso 5. Tiempo de retención de primer pico 1.999 min, LCMS (M+H) 523.4; Tiempo de retención de segundo pico 2.022 min, LCMS (M+H) 523.4.

Ejemplo 248: 3-(cianometil)-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamino) pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarbonitrilo



Paso 1. 3-oxociclobutanocarbonitrilo

Una mezcla 3-metilenciclobutanocarbonitrilo (10.0 g, 0.1074 mol), y 0.2 M de tetróxido de osmio en agua (2 mL) en agua (100 mL) y 1,4-dioxano (300 mL), se agitó durante 5 minutos, tiempo durante el cual la mezcla llegó a ser café. En tanto que la temperatura se mantuvo a temperatura ambiente, se adicionó en porciones, periodato de sodio (48.2 g, 0.225 mol) durante un período de 30 minutos. La mezcla se agitó durante 1.5 horas adicionales. La mezcla se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la remoción de los solventes, el producto crudo se usó directamente en el siguiente paso (7.10 g, 69.5 %).

Paso 2. 3-(cianometilen)ciclobutanocarbonitrilo

A una solución de 1.0 M de ter-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (78.4 mL) a 0°C se adicionó gota a gota una solución de cianometilfosfonato de dietilo (13.3 mL, 0.0822 mol) en tetrahidrofurano (100 mL, 2 mol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y luego se enfrió a 0°C nuevamente. A la mezcla de reacción se adicionó una solución de 3-oxociclobutanocarbonitrilo (7.10 g, 0.0746 mol) en tetrahidrofurano (70 mL). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de que se extingue con agua, la mezcla se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se

secaron sobre $MgSO_4$, y se evaporaron a sequedad. La mezcla cruda se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0 a 40 % en hexanos, para dar el producto deseado (2.05 g, 23.2 %).

Paso 3. 3-(cianometil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il(ciclobutanocarbonitrilo

A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1.73 g, 0.00890 mol) en acetonitrilo (22.2 mL) se adicionó 3-(cianometilen)ciclobutanocarbonitrilo (1.05 g, 0.00889 mol), seguido por 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0.666 mL, 0.00445 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se evaporó a sequedad. La mezcla se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0 a 80 % en hexanos, para dar el producto deseado como mezcla racémica (320 mg, 11.5 %). LCMS (M+H) 313.4.

Paso 4. 3-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutanocarbonitrilo

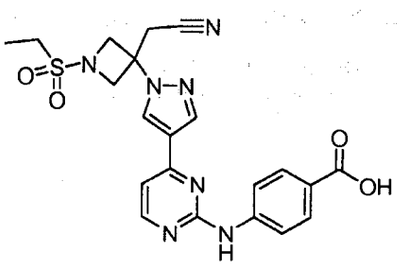
Una mezcla de 2,4-dicloropirimidina (0.916 g, 0.00615 mol), 3-(cianometil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarbonitrilo (1.60 g, 0.00512 mol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (400 mg, 0.3 mmol), y fosfato de potasio (3.3 g, 0.015 mol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (2 mL) se calentó a 100°C durante la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la

mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con 0 a 100 %, para dar el producto deseado (1.15 g, 75.1 %). LCMS (M+H) 299.3.

Paso 5. 3-(cianometil)-3-(4-2-((4-morfolin-4-ilfenil)amino) pirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarbonitrilo

Una mezcla de 3-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutanocarbonitrilo (30 mg, 0.1 mmol), 4-morfolin-4-ilanilina (26.8 mg, 0.151 mmol), y ácido p-toluenosulfónico (15 mg, 0.085 mmol) en 1,4-dioxano seco (0.8 mL) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, se purificó en RP-HPLC a pH 1.0 para dar dos productos cis- y trans- deseados como sales de TFA. Tiempo de retención de primer pico 1.267 min, LCMS (M+H) 441.4; Tiempo de retención de segundo pico 1.296 min, LCMS (M+H) 441.4.

Ejemplo 249: ácido 4-(4-(1-(3-(cianometil)-1-(etilsulfonil) azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoico



Paso 1. (3-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo

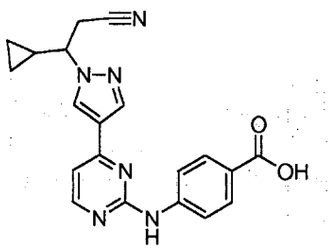
A una mezcla de clorhidrato de 3-(4-(2-

cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-ilacetonitrilo (1.42 g, 0.00456 mol) en diclorometano (30 mL) se adicionó trietilamina (1.59 mL, 0.0114 mol) seguido por cloruro de etanosulfonilo (0.497 mL, 0.00525 mol) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se extinguió con HCl 1N. La capa orgánica se separó, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, se seco sobre sulfato de sodio, y se evaporó a sequedad. El producto crudo se usó directamente en el siguiente paso (1.26 g, 75.3 %). LCMS (M+H) 367.3.

Paso 2. ácido 4-((4-1-(3-(cianometil)-1-(etilsulfonil)-azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-ilpirimidin-2-il)amino)benzoico

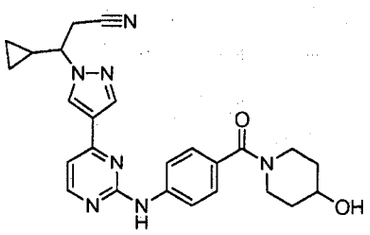
Una mezcla de (3-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo (0.926 g, 0.00252 mol), ácido p-aminobenzoico (0.519 g, 0.00379 mol), y ácido p-toluenosulfónico (0.37 g, 0.0021 mol) en 1,4-dioxano (20 mL) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, el sólido se lavó con dioxano, se secó con aire para proporcionar el producto deseado (812 mg, 68.8 %). LCMS (M+H) 468.4.

Ejemplo 250: ácido 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoico



Una mezcla de 3-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopropilpropanonitrilo (2.74 g, 0.0100 mol), ácido p-aminobenzoico (2.06 g, 0.0150 mol), y ácido p-toluenosulfónico (1.5 g, 0.0085 mol) en 1,4-dioxano (80 mL) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró. El sólido se lavo con dioxano, se secó con aire para producir el producto deseado como una mezcla racémica (3.02 g, 80.58 %). LCMS (M+H) 375.3.

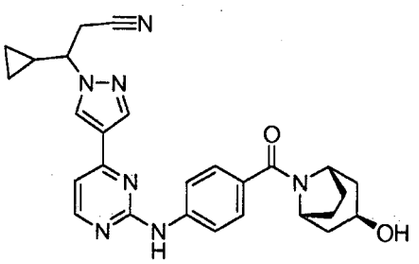
Ejemplo 251: 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



A una mezcla de ácido 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino) benzoico (30 mg, 0.07 mmol), 4-hidroxipiperidina (7.5 mg, 0.074 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-

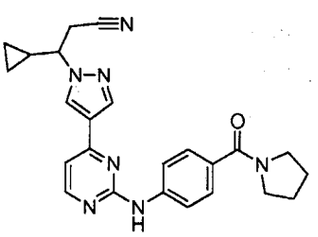
iloxitris(dimetilamino)fosfonio (40 mg, 0.089 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.5 mL) se adicionó N,N-diisopropiletilamina (31 µL, 0.18 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se extinguió con agua, se purificó en HPLC para dar el producto deseado como una mezcla racémica (sal de TFA). LCMS (M+H) 458.2.

Ejemplo 252: 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-((3-endo)-3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



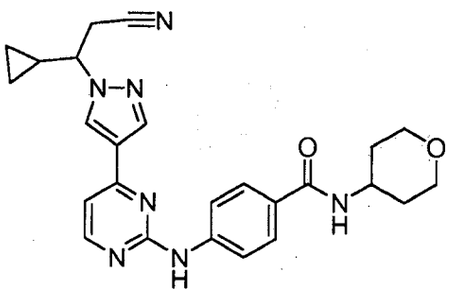
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 251, usando clorhidrato de (3-endo)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ol en lugar de 4-hidroxipiperidina. LCMS (M+H) 484.2.

Ejemplo 253: 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il) propanonitrilo



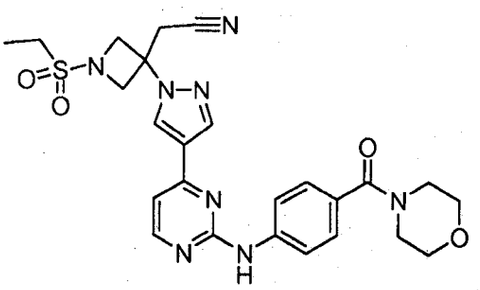
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 251, usando pirrolidina en lugar de 4-hidroxipiperidina. LCMS (M+H) 428.2.

Ejemplo 254: 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-*N*-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida



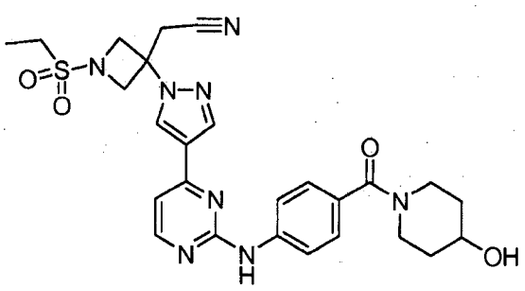
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 251, usando tetrahidro-2H-piran-4-amina en lugar de 4-hidroxipiperidina. LCMS (M+H) 458.4.

Ejemplo 255: 2-(1-(etilsulfonil)-3-(4-(2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo



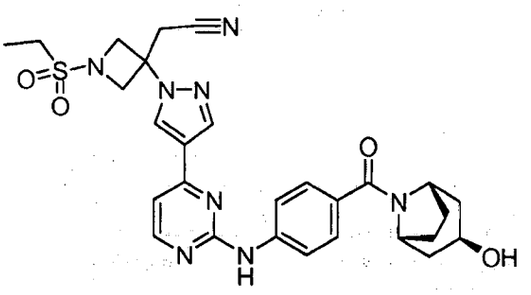
A una mezcla de ácido 4-((4-1-(3-(cianometil)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-ilpirimidin-2-il) amino)benzoico (30 mg, 0.07 mmol), morfolina (0.0065 g, 0.074 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (40 mg, 0.089 mmol) en N,N- dimetilformamida (0.5 mL) se adicionó N,N-diisopropiletilamina (31 µL, 0.18 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se extinguió con agua, se purificó en HPLC para dar el producto deseado como sal de TFA. LCMS (M+H) 537.5.

Ejemplo 256: 2-(1-(etilsulfonil)-3-(4-(2-(4-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo



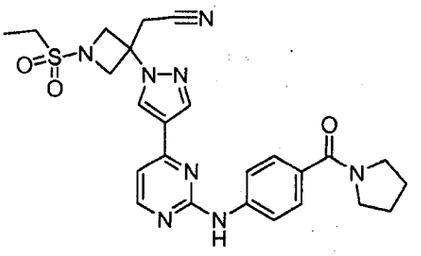
Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 255, usando 4-hidroxipiperidina en lugar de morfolina. LCMS (M+H) 551.2.

Ejemplo 257: 2-(1-(etilsulfonil)-3-(4-(2-(4-((3-endo)-3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)fenilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo



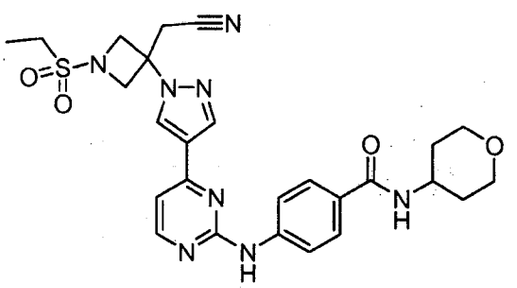
Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 255, usando clorhidrato de (3-endo)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ol en lugar de morfolina. LCMS (M+H) 577.2.

Ejemplo 258: 2-(1-(etilsulfonil)-3-(4-(2-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-azetidin-3-il)acetonitrilo



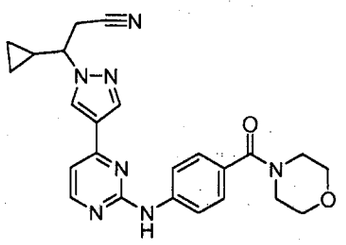
Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 255, usando pirrolidina en lugar de morfolina. LCMS (M+H) 521.1.

Ejemplo 259: 4-(4-(1-(3-(cianometil)-1-(etilsulfonil)-azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-*N*-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida



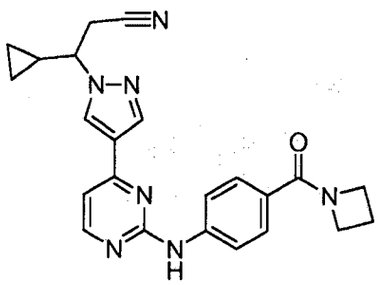
Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 255, usando tetrahidro-2H-piran-4-amina en lugar de morfolina. LCMS (M+H) 551.1.

Ejemplo 260: 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



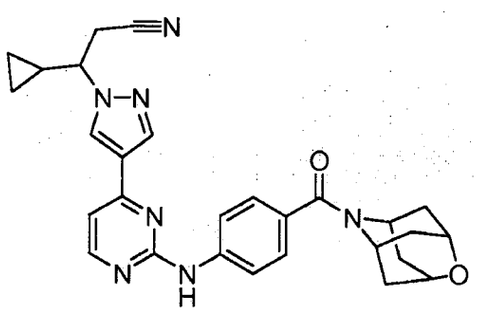
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 251, usando morfolina en lugar de 4-hidroxipiperidina. LCMS (M+H) 444.1

Ejemplo 261: 3-(4-(2-(4-(azetidina-1-carbonil)-fenilamino) pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3- ciclopropilpropanonitrilo



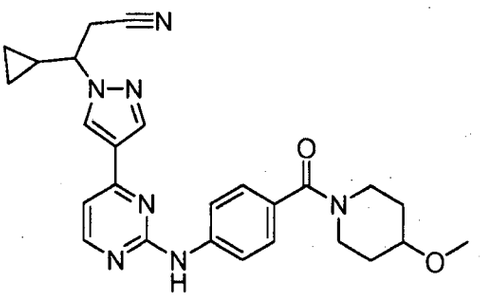
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 251, usando clorhidrato de azetidina en lugar de 4-hidroxipiperidina. LCMS (M+H) 414.2.

Ejemplo 262: 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-(2-oxa-6-azatriciclo [3.3.1.1(3,7)]dec-6-ilcarbonil)fenil)-aminopirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



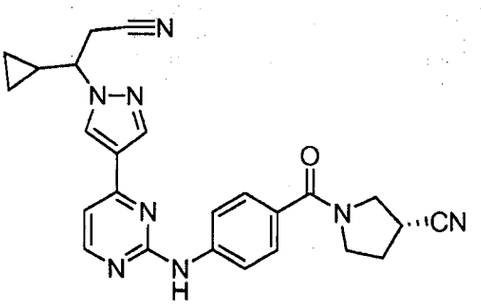
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 251, usando clorhidrato de 2-oxa-6-azatriciclo[3.3.1.13,7]decano en lugar de 4-hidroxipiperidina. LCMS (M+H) 496.2.

Ejemplo 263: 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-(4-metoxipiperidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 251, usando clorhidrato de 4-metoxipiperidina en lugar de 4-hidroxipiperidina. LCMS (M+H) 472.2.

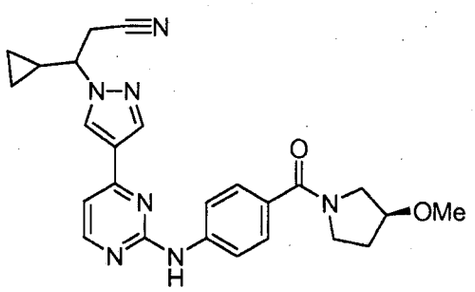
Ejemplo 264: (3*R*)-1-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoil)pirrolidina-3-carbonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 251, usando clorhidrato de (3R)-3-pirrolidincarbonitrilo en lugar de 4-hidroxipiperidina. LCMS

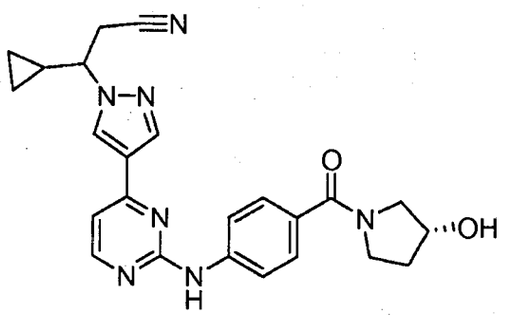
(M+H) 453.2.

Ejemplo 265: 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-((S)-3-metoxipirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 251, usando clorhidrato de (3S)-3-metoxi-pirrolidina en lugar de 4-hidroxipiperidina. LCMS (M+H) 458.1.

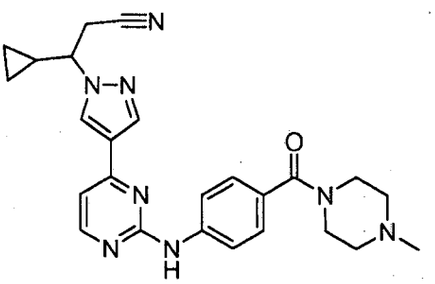
Ejemplo 266: 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-((*R*)-3-hidroxipirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 251, usando (3R)-3-pirrolidinol en lugar de 4-

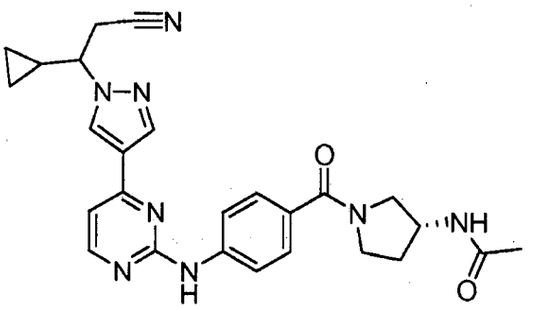
hidroxipiperidina. LCMS (M+H) 444.2.

Ejemplo 267: 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il) propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 251, usando 1-metilpiperazina en lugar de 4-hidroxipiperidina. LCMS (M+H) 457.2.

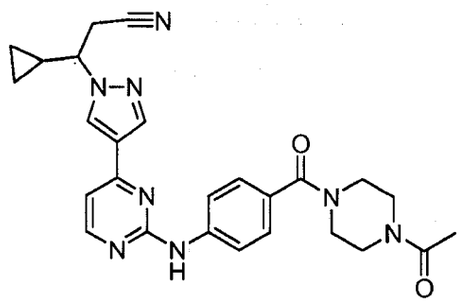
Ejemplo 268: *N*-((3*R*)-1-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoil)pirrolidin-3-il)acetamida



Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 251, usando N-(3R)-3-pirrolidinil-acetamida en lugar

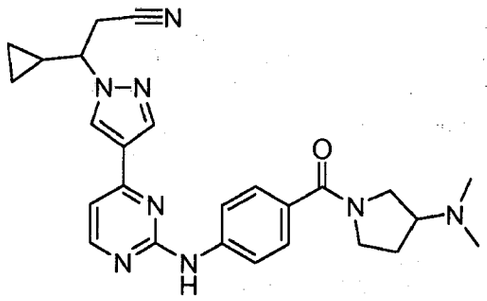
de 4-hidroxipiperidina. LCMS (M+H) 485.2.

Ejemplo 269: 3-(4-(2-(4-(4-acetilpiperazina-1-carbonil)-fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopropilpropanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 251, usando 1-acetilpiperazina en lugar de 4-hidroxipiperidina. LCMS (M+H) 485.4.

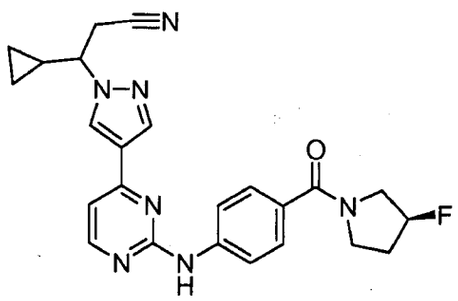
Ejemplo 270: 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-(3-(dimetilamino)-pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 251, usando N,N-dimetil-3-pirrolidinamina en lugar de

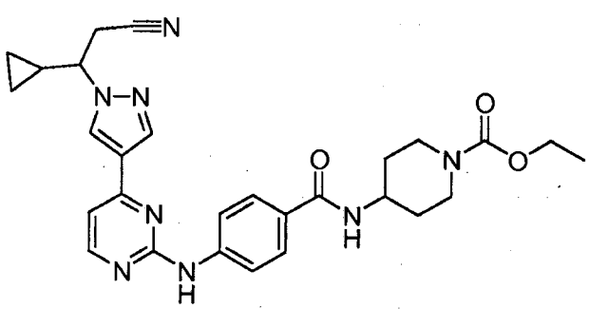
4-hidroxipiperidina. LCMS (M+H) 471.5.

Ejemplo 271: 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-((S)-3-fluoropirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 251, usando clorhidrato de (3S)-3-fluoro-pirrolidina en lugar de 4-hidroxipiperidina. LCMS (M+H) 446.1.

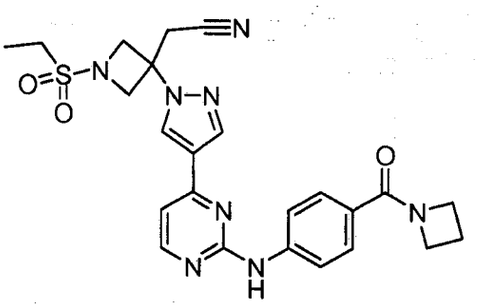
Ejemplo 272: 4-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoil)aminopiperidina-1-carboxilato de etilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 251, usando éster etílico del ácido 4-amino-1-piperidincarboxílico

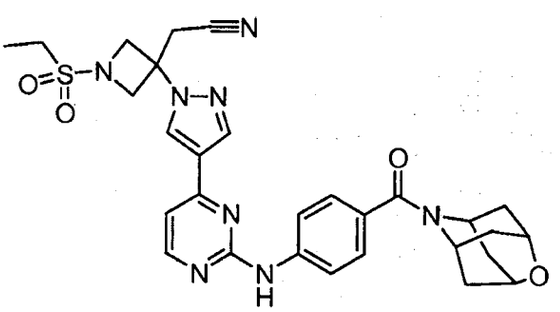
en lugar de 4-hidroxipiperidina. LCMS (M+H) 529.2.

Ejemplo 273: 2-(3-(4-(2-(4-(azetidina-1-carbonil)-fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo



Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 255, usando clorhidrato de azetidina en lugar de morfolina. LCMS (M+H) 507.1.

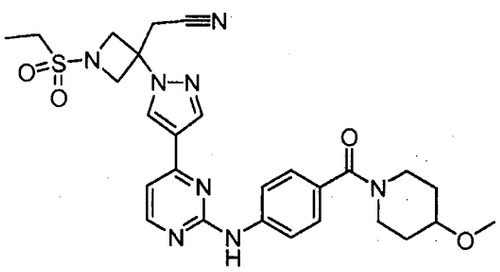
Ejemplo 274: 1-(etilsulfonil)-3-(4-(2-(4-(2-oxa-6-azatriciclo[3.3.1.1(3,7)]dec-6-ilcarbonil)fenil)-aminopirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-ilacetonitrilo



Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 255, usando clorhidrato de 2-oxa-6-azatriciclo[3.3.1.13,7]decano en lugar de

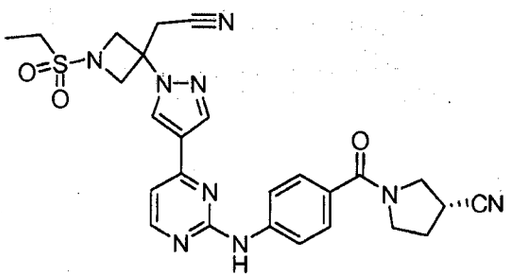
morfolina. LCMS (M+H) 589.4.

Ejemplo 275: (1-(etilsulfonil)-3-4-(2-(4-((4-metoxipiperidin-1-il)carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-ilazetidin-3-il)acetonitrilo



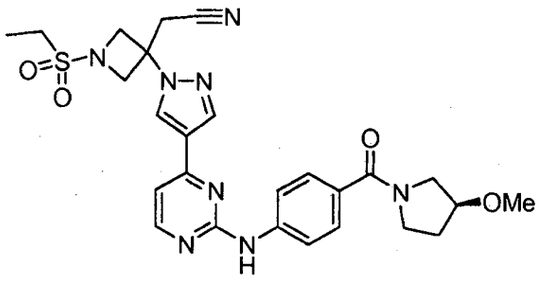
Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 255, usando clorhidrato de 4-metoxipiperidina en lugar de morfolina. LCMS (M+H) 565.4.

Ejemplo 276: (*R*)-1-(4-(4-(1-(3-(cianometil)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoil)pirrolidina-3-carbonitrilo



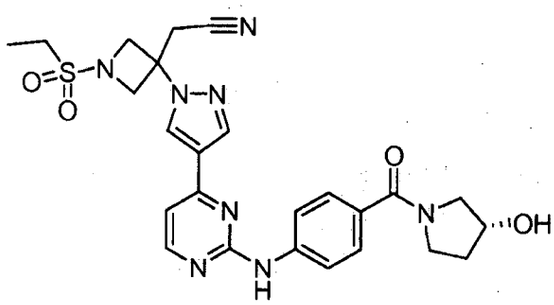
Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 255, usando clorhidrato de (3R)-3-pirrolidinacarbonitrilo en lugar de morfolina. LCMS (M+H) 546.4.

Ejemplo 277: (S)-2-(1-(etilsulfonil)-3-(4-(2-(4-(3-metoxipirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo



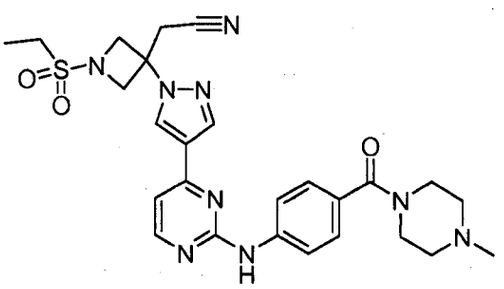
Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 255, usando clorhidrato de (3S)-3-metoxi-pirrolidina en lugar de morfolina. LCMS (M+H) 551.2.

Ejemplo 278: (*R*)-2-(1-(etilsulfonil)-3-(4-(2-(4-(3-hidroxipirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo



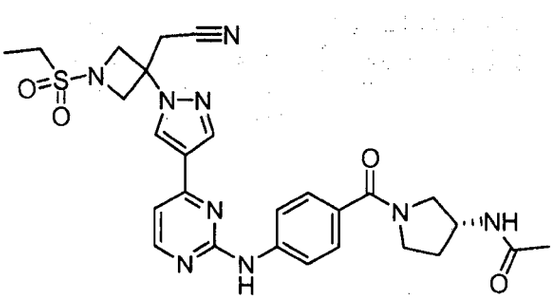
Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 255, usando (3R)-3- pirrolidinol en lugar de morfolina. LCMS (M+H) 537.3.

Ejemplo 279: 2-(1-(etilsulfonil)-3-(4-(2-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo



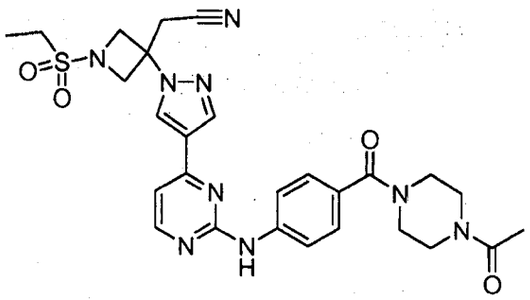
Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 255, usando 1-metilpiperazina en lugar de morfolina. LCMS (M+H) 550.2.

Ejemplo 280: *(R)*-*N*-(1-(4-(4-(1-(3-(cianometil)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoil)pirrolidin-3-il)acetamida



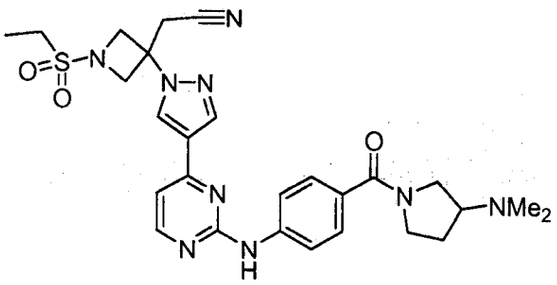
Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 255, usando N-(3R)-3-pirrolidinil-acetamida en lugar de morfolina. LCMS (M+H) 578.2.

Ejemplo 281: 2-(3-(4-(2-(4-(4-acetilpiperazina-1-carbonil)-fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil) azetidin-3-il)acetonitrilo



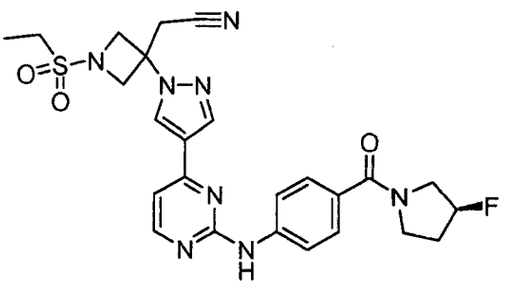
Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 255, usando 1-acetilpiperazina en lugar de morfolina. LCMS (M+H) 578.2.

Ejemplo 282: 2-(3-(4-(2-(4-(3-(dimetilamino)pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo



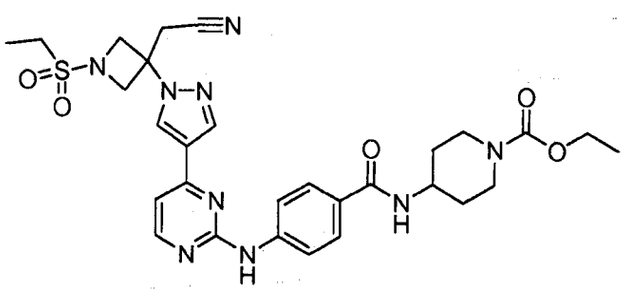
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 255, usando N,N-dimetil-3-pirrolidinamina en lugar de morfolina. LCMS (M+H) 564.4.

Ejemplo 283: (S)-2-(1-(etilsulfonil)-3-(4-(2-(4-(3-fluoropirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo



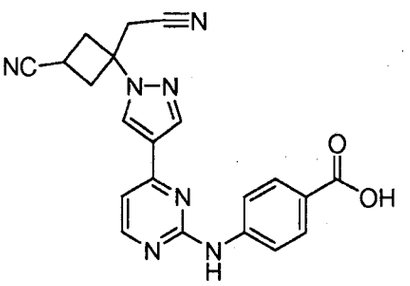
Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 255, usando clorhidrato de (3S)-3-fluoro-pirrolidina en lugar de morfolina. LCMS (M+H) 539.1.

Ejemplo 284: 4-(4-(4-(1-(3-(cianometil)-1-(etilsulfonil)-azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-benzamido)piperidina-1-carboxilato de etilo



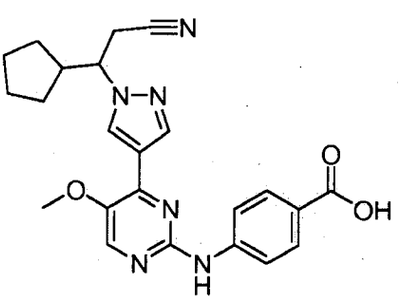
Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 255, usando éster etílico del ácido 4-amino-1-piperidinacarboxílico en lugar de morfolina. LCMS (M+H) 622.2.

Ejemplo 285: ácido 4-(4-(1-(3-ciano-1-(cianometil) ciclobutil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoico



Una mezcla de 3-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)-ciclobutanocarbonitrilo (300 mg, 0.00100 mol), ácido p-aminobenzoico (206 mg, 0.00151 mol), y ácido p-toluenosulfónico (150 mg, 0.00085 mol) en 1,4-dioxano (8 mL) se sometió a reflujo durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente. El sólidos se filtró y se recolectó para dar el compuesto del título como una mezcla de isómeros cis y trans, que se usó directamente en el siguiente paso (310 mg, 77.3 %). LCMS (M+H) 400.4.

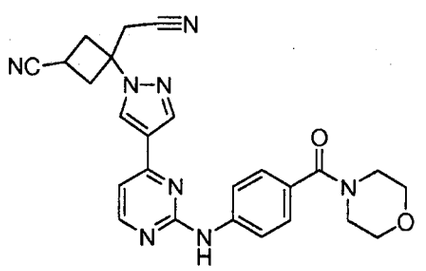
Ejemplo 286: ácido 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metoxipirimidin-2-lamino)benzoico



Una mezcla 3-(4-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)-

1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo (120 mg, 0.36 mmol), ácido p-aminobenzoico (74.4 mg, 0.542 mmol), y ácido p-toluenosulfónico (53 mg, 0. 31 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El sólido resultante se filtró y se lavó con dioxano para dar el producto deseado como una mezcla racémica (120 mg, 76.7 %). LCMS (M+H) 433.3.

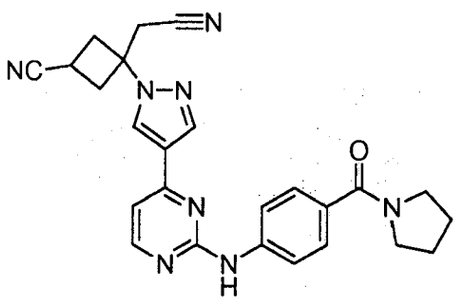
Ejemplo 287: 3-(cianometil)-3-(4-(2-(4-(morfolin-4-carbonil) fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il) ciclobutanocarbonitrilo



A una mezcla del ácido 4-((4-1-(3-ciano-1-(cianometil)ciclobutil)-1H-pirazol-4-ilpirimidin-2-il) amino)benzoico (30 mg, 0.07 mmol), morfolina (6.5 µL, 0. 074 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (40 mg, 0.089 mol) en N,N-dimetilformamida (0.5 mL) se adicionó N,N-diisopropiletilamina (31 µL, 0.18 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se extinguió con agua, se purificó en HPLC para dar el producto cis- y trans- deseado como base libre. Tiempo de retención de primer pico

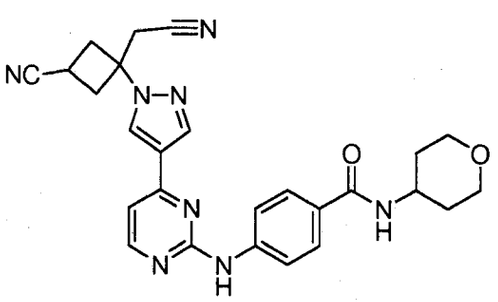
1.421 min, LCMS (M+H) 469.4; Tiempo de retención de segundo pico 1.452 min, LCMS (M+H) 469.4.

Ejemplo 288: 3-(cianometil)-3-(4-(2-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il) ciclobutanocarbonitrilo



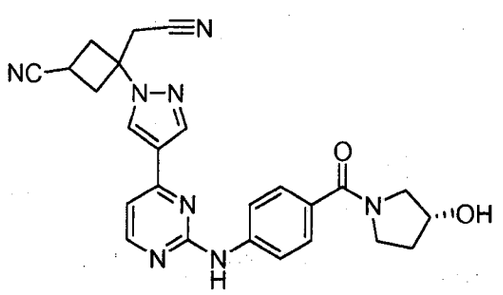
Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 287, usando pirrolidina en lugar de morfolina. Tiempo de retención de primer pico 1.566 min, LCMS (M+H) 453.4; Tiempo de retención de segundo pico 1.599 min, LCMS (M+H) 453.4.

Ejemplo 289: 4-(4-(1-(3-ciano-1-(cianometil)ciclobutil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-*N*-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida



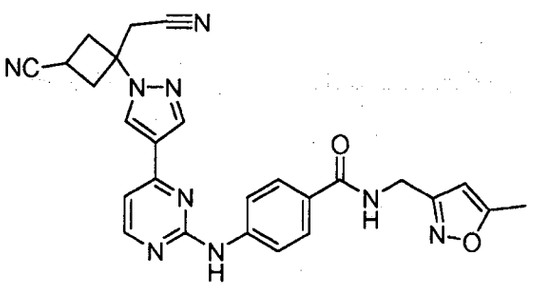
Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 287, usando tetrahidro-2H-piran-4-amina en lugar de morfolina. Tiempo de retención de primer pico 1.468 min, LCMS (M+H) 483.4; Tiempo de retención de segundo pico 1.490 min, LCMS (M+H) 483.4.

Ejemplo 290: (*R*)-3-(cianometil)-3-(4-(2-(4-(3-hidroxipirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarbonitrilo



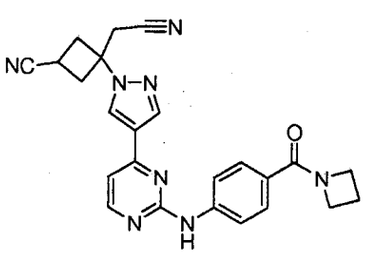
Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 287, usando (3R)-3-pirrolidinol en lugar de morfolina. Tiempo de retención de primer pico 1.205 min, LCMS (M+H) 469.1; Tiempo de retención de segundo pico 1.228 min, LCMS (M+H) 469.1.

Ejemplo 291: 4-(4-(1-(3-ciano-1-(cianometil)ciclobutil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-*N*-((5-metilisoxazol-3-il)metil)benzamida



Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 287, usando 5-metil-3-isoxazolemtanamina en lugar de morfolina. Tiempo de retención de primer pico 494.4; Tiempo de retención de segundo pico 1.637 min, LCMS (M+H) 494.4.

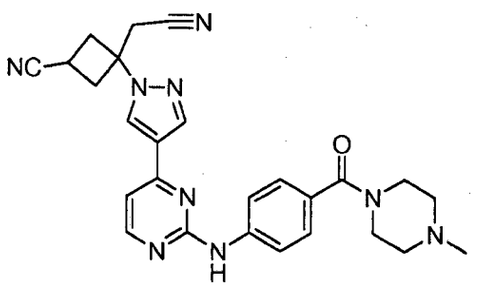
Ejemplo 292: 3-(4-(2-(4-(azetidina-1-carbonil)fenilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)-ciclobutanocarbonitrilo



Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 287, usando clorhidrato de azetidina en lugar de morfolina. Tiempo de retención de primer pico 1.498 min, LCMS

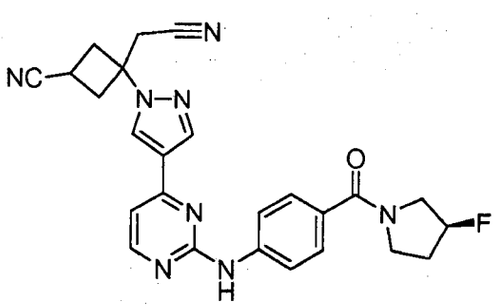
(M+H) 439.4; Tiempo de retención de segundo pico 1.525 min, LCMS (M+H) 439.4.

Ejemplo 293: 3-(cianometil)-3-(4-(2-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il) ciclobutanocarbonitrilo



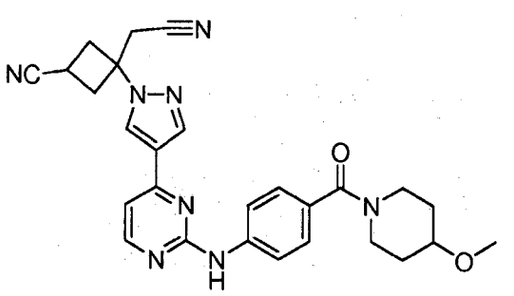
Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 287, usando 1-metilpiperazina en lugar de morfolina. Tiempo de retención de primer pico 1.032 min, LCMS (M+H) 482.4.; Tiempo de retención de segundo pico 1.041 min, LCMS (M+H) 482.4

Ejemplo 294: (S)-3-(cianometil)-3-(4-(2-(4-(3-fluoropirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarbonitrilo



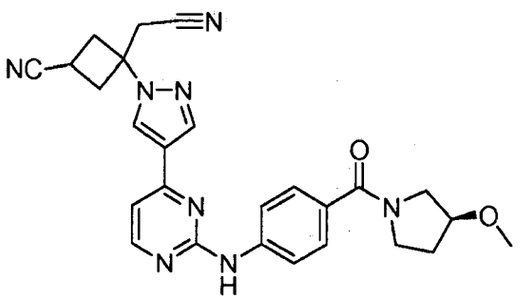
Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 287, usando clorhidrato de (3S)-3-fluoro-pirrolidina en lugar de morfolina. Tiempo de retención de primer pico 1.529 min, LCMS (M+H) 471.4; Tiempo de retención de segundo pico 1.561 min, LCMS (M+H) 471.4.

Ejemplo 295: 3-(cianometil)-3-(4-(2-(4-(4-metoxipiperidin-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il) ciclobutanocarbonitrilo



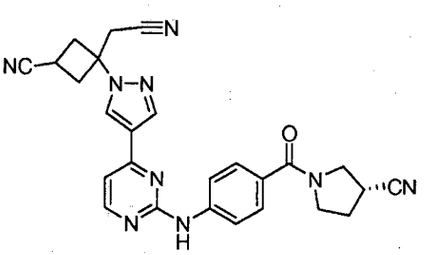
Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 287, usando clorhidrato de 4-metoxipiperidin en lugar de morfolina. Tiempo de retención de primer pico 1.550 min, LCMS (M+H) 497.4; Tiempo de retención de segundo pico 1.583 min, LCMS (M+H) 497.4.

Ejemplo 296: (S)-3-(cianometil)-3-(4-(2-(4-(3-metoxipirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarbonitrilo



Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 287, usando clorhidrato de (3S)-3-metoxi-pirrolidina en lugar de morfolina. Tiempo de retención de primer pico 1.480 min, LCMS (M+H) 483.5; Tiempo de retención de segundo pico 1.511 min, LCMS (M+H) 483.4.

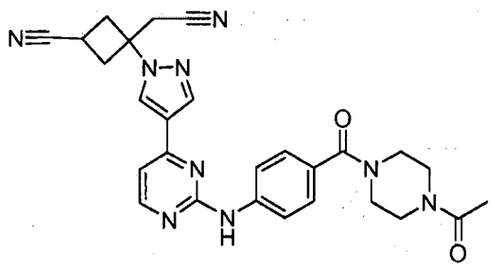
Ejemplo 297: (*R*)-1-(4-(4-(1-(3-ciano-1-(cianometil)-ciclobutil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoil)-pirrolidina-3-carbonitrilo



Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 287, usando clorhidrato de (3R)-3-pirrolidinacarbonitrilo en lugar de morfolina. Tiempo de retención de primer isómero 1.474

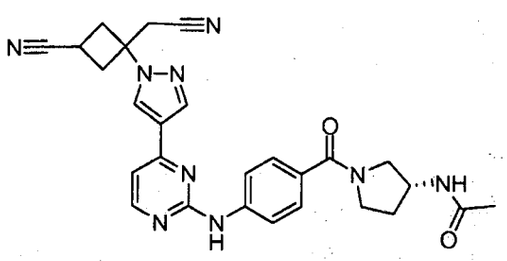
min, LCMS (M+H) 478.4; Tiempo de retención del segundo isómero 1.505 min, LCMS (M+H) 478.4.

Ejemplo 298: 3-(4-(2-(4-(4-acetilpiperazin-1-carbonil)-fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)-ciclobutanocarbonitrilo



Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 287, usando 1-acetilpiperazinaza en lugar de morfolina. El primer isómero tiene tiempo de retención de 1.331 min, LCMS (M+H) 510.4; Tiempo de retención del segundo isómero 1.355 min, LCMS (M+H) 510.4.

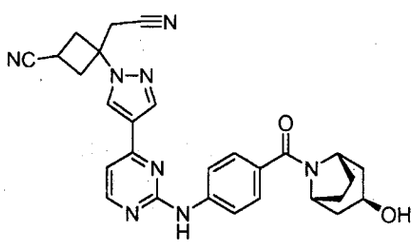
Ejemplo 299: (*R*)-*N*-(1-(4-(4-(1-(3-ciano-1-(cianometil)-ciclobutil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoil)-pirrolidin-3-il)acetamida



Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se

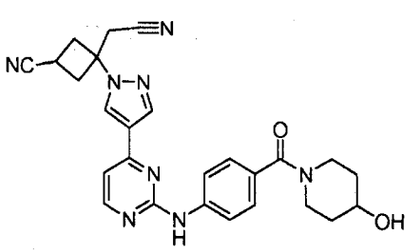
prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 287, usando N-(3R)-3-pirrolidinil-acetamida en lugar de morfolina. Tiempo de retención del primer isómero 1.226 min, LCMS (M+H) 510.1; Tiempo de retención del segundo isómero 1.252 min, LCMS (M+H) 510.1.

Ejemplo 300: 3-(cianometil)-3-(4-(2-(4-((3-endo)-3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarbonitrilo



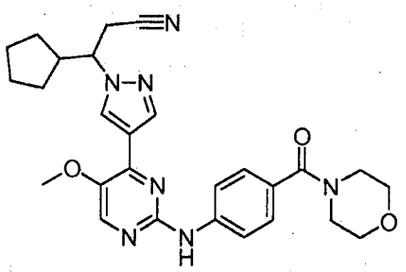
Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 287, usando clorhidrato de (3-endo)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ol en lugar de morfolina. Tiempo de retención del primer isómero 1.411 min, LCMS (M+H) 509.4; Tiempo de retención del segundo isómero 1.440 min, LCMS (M+H) 509.4.

Ejemplo 301: 3-(cianometil)-3-(4-(2-(4-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il) ciclobutanocarbonitrilo



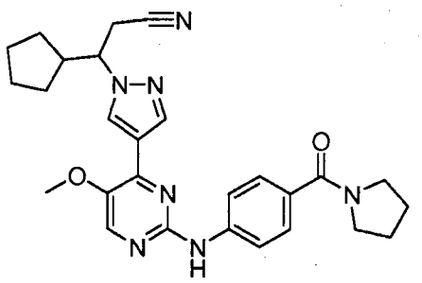
Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 287, usando 4-hidroxipiperidina en lugar de morfolina. Tiempo de retención del primer isómero 1.195 min, LCMS (M+H) 483.1; Tiempo de retención del segundo isómero 1.220 min, LCMS (M+H) 483.1.

Ejemplo 302: 3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il) propanonitrilo



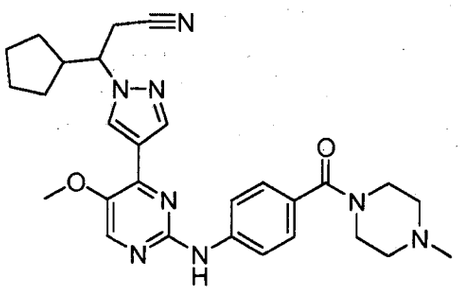
A una mezcla del ácido 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metoxipirimidin-2-ilamino)benzoico (25 mg, 0.058 mmol), morfolina (5.0 µL, 0.058 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (31 mg, 0.069 mmol) en N,N- dimetilformamida (0.4 mL) se adicionó N,N-diisopropiletilamina (24 µL, 0.14 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se extinguió con agua, se purificó en HPLC para dar el producto deseado como una mezcla racémica. LCMS (M+H) 502.5.

Ejemplo 303: 3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il) propanonitrilo



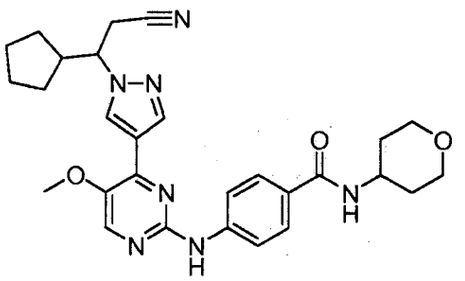
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 302, usando pirrolidina en lugar de morfolina. LCMS (M+H) 486.5.

Ejemplo 304: 3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



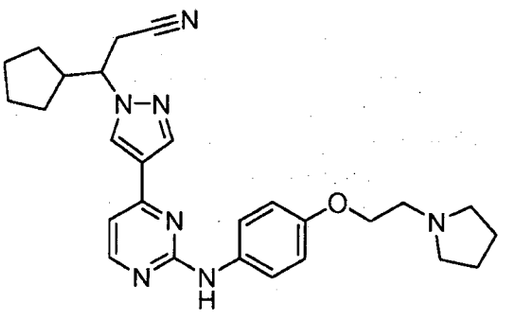
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 302, usando 1-metilpiperazina en lugar de morfolina. LCMS (M+H) 515.5.

Ejemplo 305: 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metoxipirimidin-2-ilamino)-*N*-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 302, usando tetrahidro-2H-piran-4-amina en lugar de morfolina. LCMS (M+H) 516.4.

Ejemplo 306: 3-ciclopentil-3-[4-(2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] propanonitrilo



Paso 1. 4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)anilina

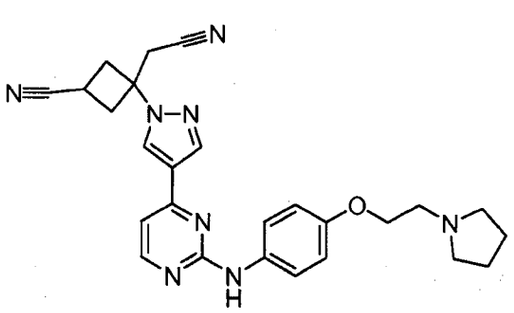
Una mezcla 1-[2-(4-nitrofenoxi)etil]pirrolidina (de Combi-Blocks, LLC, 5.00 g, 0.0212 mol) en 100 mL de MeOH se hidrogenó en la presencia de 0.5 g Pd al 10 %/C, bajo presión

de hidrógeno en globo, durante la noche. Después de la filtración del catalizador, el filtrado se evaporó a sequedad y se usó directamente en el siguiente paso (4.36 g, 99.88 %). LCMS (M+H) 207.4.

Paso 2. 3-ciclopentil-3-[4-(2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi) fenil]amino}pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1- il)propanonitrilo

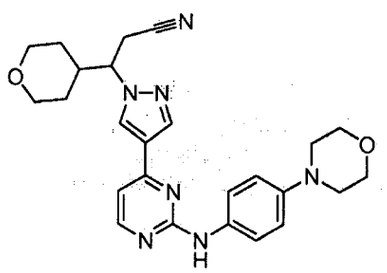
Una mezcla de 3-[4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo (preparado de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Paso 2; 0.030 g, 0.000099 mol) y 4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)anilina (0.0308 g, 0.000149 mol) en ácido acético (0.7 mL, 0.01 mol) se sometió a reflujo durante la noche. Después de que se evapora a sequedad, el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, salmuera, se secó y se concentró. El residuo se aplicó en RP-HPLC para obtener el producto deseado como una mezcla racémica (fase libre). LCMS (M+H) 472.4.

Ejemplo 307: 3-(cianometil)-3-[4-(2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] ciclobutanocarbonitrilo



Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 306, usando 3-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)-ciclobutanocarbonitrilo y 1-[2-(4-nitrofenoxi)etil] pirrolidina como materiales de inicio. Tiempo de retención del primer isómero 1.055 min, LCMS (M+H) 469.4. Tiempo de retención de segundo pico 1.072 min, LCMS (M+H) 469.4.

Ejemplo 308: 3-(4-{2-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]pirimidin-4-il}-1H-pirazol-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-propanonitrilo



Paso 1. (2E)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilonitrilo

A una solución de 1.0 M de ter-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (9.20 mL, 0.00920 mol) a 0°C se adicionó gota a gota una solución de cianometilfosfonato de dietilo (1.56 mL, 0.00965 mol) en tetrahidrofurano (11.73 mL, 0.1447 mol). La reacción se calentó a temperatura ambiente luego se enfrió a 0°C nuevamente. A la mezcla de reacción se adicionó una solución de tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído (1.0 g, 0.0088 mol) en tetrahidrofurano (2.35 mL, 0.0289 mol). La reacción se dejó

calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de que se extingue con agua, la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y evaporaron a sequedad. La mezcla cruda se usó directamente en el siguiente paso. LCMS (M+H) 138.0.

Paso 2. 3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il] propanonitrilo

A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1.25 g, 0.00644 mol) en acetonitrilo (20 mL, 0.4 mol) se adicionó (2E)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilonitrilo (1.00 g, 0.00729 mol), seguido por 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (1.09 mL, 0.00729 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de que se evapora a sequedad, el residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos, para proporcionar el producto deseado (1.30 g, 60.93 %). LCMS (M+H) 332.4.

Paso 3. 3-[4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanonitrilo

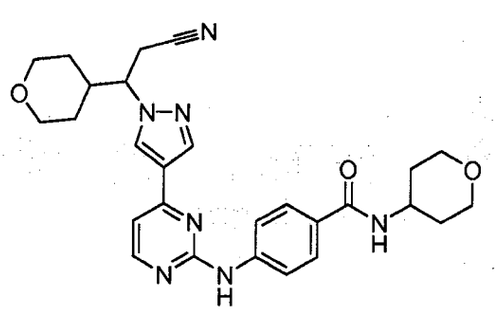
Una mezcla de 2,4-dicloropirimidina (0.589 g, 0.00395 mol), 3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il] propanonitrilo (1.30 g, 0.00392 mol), tetrakis-(trifenilfosfina)paladio(0) (0.3 g, 0.0002 mol), y fosfato de potasio (2.5 g, 0.012 mol) en 1,4-dioxano (10 mL, 0.1 mol) y agua (1 mL, 0.06 mol) se calentó a

100°C durante la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO4, se filtró y concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0 a 100 % en hexanos, para proporcionar el producto deseado (890 mg, 71.36 %). LCMS (M+H) 318.3

Paso 4. 3-(4-{2-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]pirimidin-4-il}-1H-pirazol-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-propanonitrilo

Una mezcla de 3-[4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanonitrilo (20 mg, 0.00008 mol), 4-morfolin-4-ilanilina (20.1 mg, 0.000113 mol), y ácido p-toluenosulfónico (11 mg, 0.000064 mol) en 1,4-dioxano seco (0.5 mL, 0.006 mol) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, se purificó en RP-HPLC a pH 10 para proporcionar el producto deseado como una mezcla racémica (base libre). LCMS (M+H) 460.4.

Ejemplo 309: 4-[(4-{1-[2-ciano-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-1H-pirazol-4-il}pirimidin-2-il)amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida



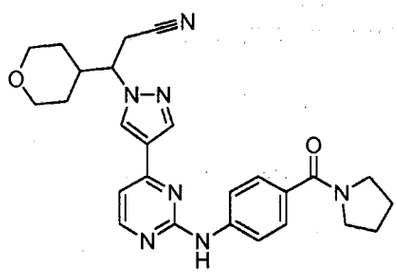
Paso 1. Ácido 4-[(4-{1-[2-ciano-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il) etil]-1H-pirazol-4-il}pirimidin-2-il)amino]benzoico

Una mezcla de 3-[4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanonitrilo (ejemplo 308 paso 3, 140 mg, 0.00044 mol), ácido p-aminobenzoico (90.6 mg, 0.000661 mol), y ácido p-toluenosulfónico (64 mg, 0.00037 mol) en 1,4-dioxano seco (3 mL, 0.04 mol) se sometió a reflujo durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente. El producto deseado se trituró y se recolectó por filtración (180 mg, 97.64 %). LCMS (M+H) 419.3.

Paso 2. 4-[(4-{1-[2-ciano-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-1H-pirazol-4-il}pirimidin-2-il)amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida

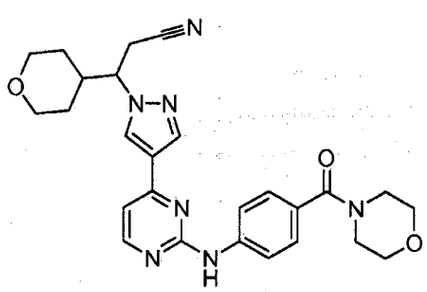
A una mezcla del ácido 4-[(4-{1-[2-ciano-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-1H-pirazol-4-il}pirimidin-2-il)amino]benzoico (20 mg, 0.00005 mol), tetrahidro-2H-piran-4-amina (4.8 mg, 0.000048 mol) hexaflurofosfato de y benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (25 mg, 0.000057 mol) en N,N-dimetilformamida (0.3 mL, 0.004 mol) se adicionó N,N-diisopropiletilamina (20 µL, 0.00011 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se extinguió con agua, se purificó en HPLC para obtener el producto deseado como una mezcla racémica (base libre). LCMS (M+H) 502.4.

Ejemplo 310: 3-[4-(2-{[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]-amino}pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanonitrilo



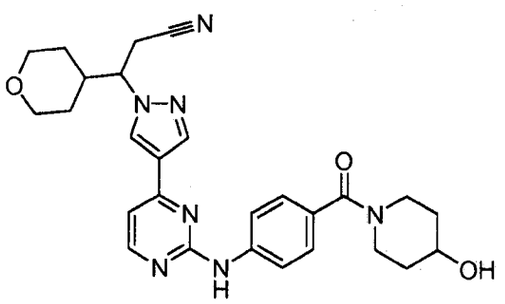
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 309, usando pirrolidina en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-amina en el paso 2. LCMS (M+H) 472.4.

Ejemplo 311: 3-[4-(2-{[4-(morfolin-4-ilcarbonil)-fenil] amino}pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanonitrilo



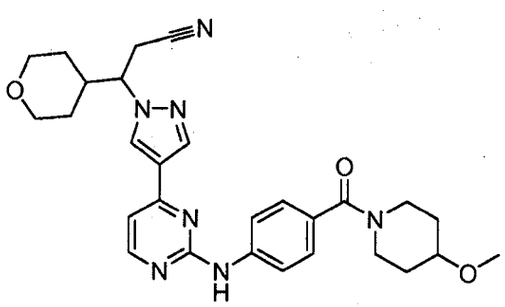
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 309, usando morfolina en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-amina en el paso 2. LCMS (M+H) 488.4.

Ejemplo 312: 3-{4-[2-({4-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]fenil}amino)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il}-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanonitrilo



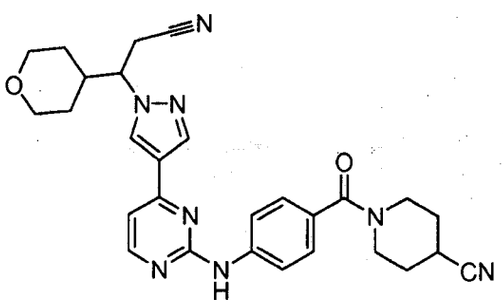
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 309, usando 4-hidroxipiperidina en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-amina en el paso 2. LCMS (M+H) 502.4.

Ejemplo 313: 3-{4-[2-({4-[(4-metoxipiperidin-1-il)carbonil]fenil}amino)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il}-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanonitrilo



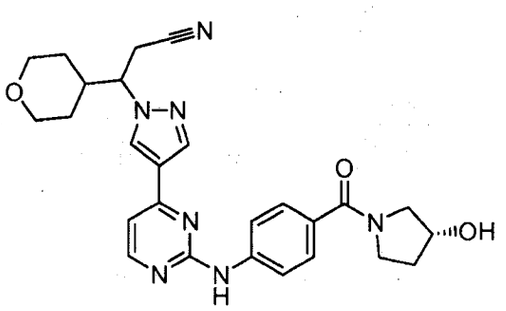
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 309, usando clorhidrato de 4-metoxipiperidina en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-amina en el paso 2. LCMS (M+H) 516.4.

Ejemplo 314: 1-{4-[(4-{1-[2-ciano-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-1H-pirazol-4-il}pirrimidin-2-il)amino]-benzoil} piperidin-4-carbonitrilo



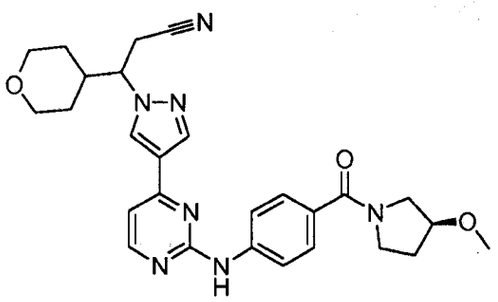
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 309, usando clorhidrato de 4-cianopiperidina en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-amina en el paso 2. LCMS (M+H) 511.4.

Ejemplo 315: 3-(4-{2-[(4-{[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il] carbonil}fenil)amino]pirimidin-4-il}-1H-pirazol-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanonitrilo



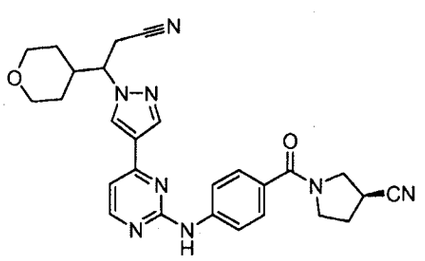
Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 309, usando (3R)-3-pirrolidinol en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-amina en el paso 2. LCMS (M+H) 488.4.

Ejemplo 316: 3-(4-{2-[(4-{[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]carbonil}fenil)amino]pirimidin-4-il}-1H-pirazol-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanonitrilo



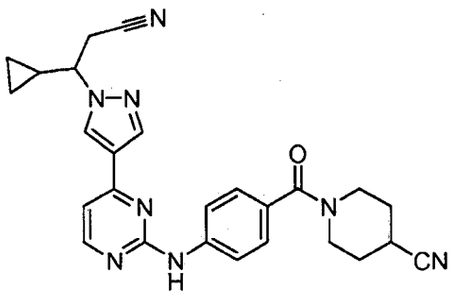
Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 309, usando (3S)-3-metoxipirroldina en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-amina en el paso 2. LCMS (M+H) 502.4.

Ejemplo 317: (3S)-1-{4-[(4-{1-[2-ciano-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-1H-pirazol-4-il}pirimidin-2-il)amino]-benzoil}pirrolidin-3-carbonitrilo



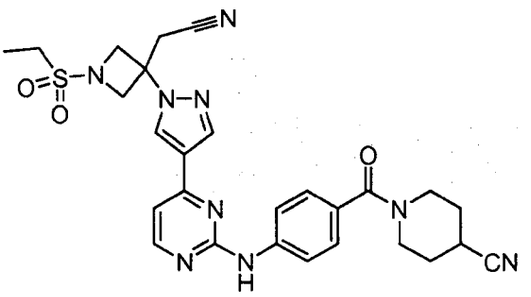
Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 309, usando (3S)-3-cianopirrolidina en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-amina en el paso 2. LCMS (M+H) 497.4.

Ejemplo 318: 1-[4-({4-[1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)benzoil]piperidin-4-carbonitrilo



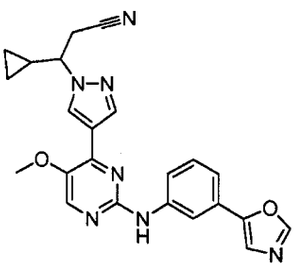
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 251, usando clorhidrato de 4-cianopiperidina en lugar de 4-hidroxipiperidina. LCMS (M+H) 467.4.

Ejemplo 319: 1-{4-[(4-{1-[3-(cianometil)-1-(etilsulfonil) azetidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}pirimidin-2-il)amino]benzoil} piperidina-4-carbonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 255, usando clorhidrato de 4-cianopiperidina en lugar de morfolina. LCMS (M+H) 560.4.

Ejemplo 320: 3-ciclopropil-3-[4-(5-metoxi-2-{[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]amino}pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] propanonitrilo



Paso 1. 3-[4-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopropilpropanonitrilo

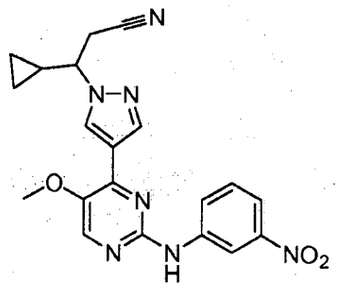
Una mezcla 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina (de Aldrich Chemicals, 1.47 g, 0.00821 mol), 3-ciclopropil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (del ejemplo 177 paso 1, 2.34 g, 0.00815 mol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.6 g, 0.0005 mol), y fosfato de potasio (5.2 g, 0.025 mol) en 1,4-dioxano (20 mL, 0.3 mol) y agua (2 mL, 0.1 mol) se calentó a 100°C durante la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con AcOEt, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con 0 a 60 %, para dar el producto deseado (580 mg, 23.43 %). LCMS (M+H) 304.3

Paso 2. 3-ciclopropil-3-[4-(5-metoxi-2-{[3-(1,3-oxazol-5-il) fenil]amino}pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

Una mezcla de 3-[4-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-

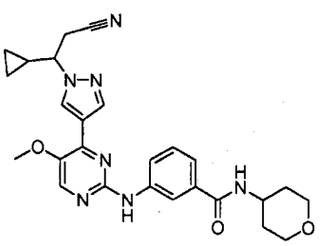
il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopropilpropanonitrilo (20 mg, 0.00008 mol), 3-(1,3-oxazol-5-il)anilina (18.1 mg, 0.000113 mol), y ácido p-toluenosulfónico (11 mg, 0.000064 mol) en 1,4-dioxano (0.5 mL, 0.006 mol) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, se purificó en RP-HPLC a pH 10 para dar el producto deseado como una mezcla racémica (base libre). LCMS (M+H) 428.1.

Ejemplo 321: 3-ciclopropil-3-(4-{5-metoxi-2-[(3-nitrofenil) amino]pirimidin-4-il}-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Una solución de una mezcla de 3-[4-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopropil-propanonitrilo (del ejemplo 320 paso 1, 60 mg, 0.0002 mol), m-nitroanilina (40.9 mg, 0.000296 mol), y ácido p-toluenosulfónico (29 mg, 0.00017 mol) en 1,4-dioxano (1 mL, 0.02 mol) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, se purificó en RP-HPLC at pH 10 para dar el producto deseado como una mezcla racémica (base libre). LCMS (M+H) 406.2.

Ejemplo 323: 3-({4-[1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il]-5-metoxipirimidin-2-il}amino)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida



Paso 1. ácido 3-({4-[1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il]-5-metoxipirimidin-2-il}amino)benzoico

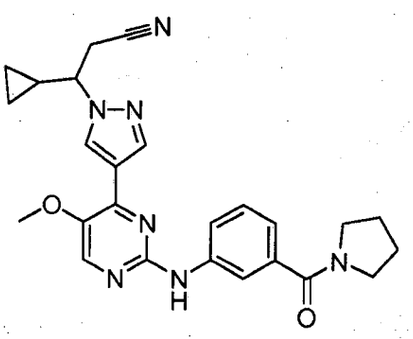
Una mezcla de 3-[4-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopropilpropanonitrilo (del ejemplo 320 paso 1, 250 mg, 0.00082 mol), ácido 3-aminobenzoico (169 mg, 0.00123 mol), y ácido p-toluenosulfónico (120 mg, 0.00070 mol) en 1,4-dioxano (5 mL, 0.07 mol) se sometió a reflujo durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente. El material insoluble se filtró completamente. La filtración se evaporó a sequedad para dar el producto crudo (330 mg, 99.14 %). LCMS (M+H) 405.3.

Paso 2. 3-({4-[1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il]-5-metoxipirimidin-2-il}amino)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida

A una mezcla del ácido 3-({4-[1-(2-ciano-1-

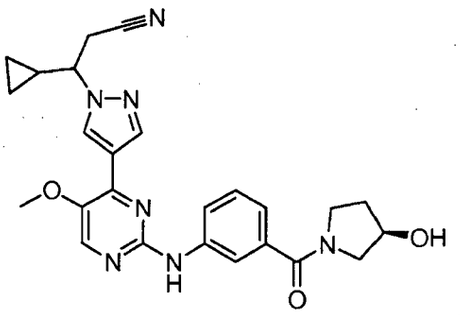
ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il]-5-metoxipirimidin-2- il} amino)benzoico (30 mg, 0.00007 mol), tetrahidro-2H-piran-4-amina (7.5 mg, 0.000074 mol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (39 mg, 0.000089 mol) en N,N-dimetilformamida (0.5 mL, 0.006 mol) se adicionó N,N-diisopropiletilamina (31 µL, 0.00018 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se extinguió con agua, se purificó en HPLC para dar el producto deseado como una mezcla diastereomérica (base libre). LCMS (M+H) 488.2.

Ejemplo 324: 3-ciclopropil-3-[4-(5-metoxi-2-{[3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]amino}pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] propanonitrilo



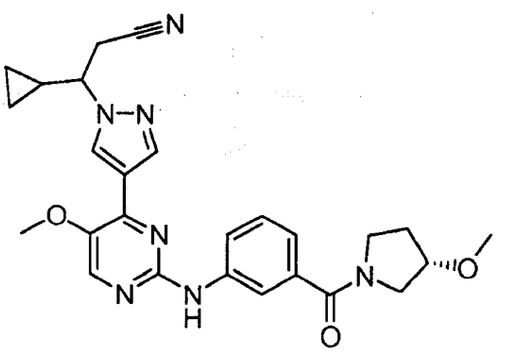
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 323, usando pirrolidina en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-amina. LCMS (M+H) 458.3.

Ejemplo 325: 3-ciclopropil-3-(4-{2-[(3-{[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]carbonil}fenil)amino]-5-metoxipirimidin-4-il}-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 323, usando (3R)-3-pirrolidinol en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-amina. LCMS (M+H) 474.3.

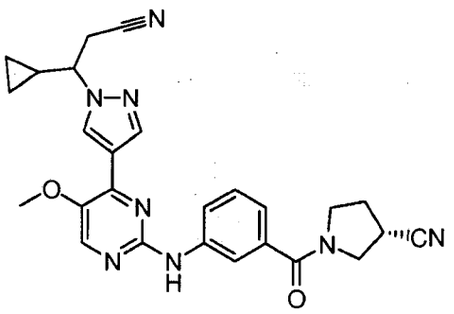
Ejemplo 326: 3-ciclopropil-3-(4-{5-metoxi-2-[(3-{[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]carbonil}fenil)amino]pirimidin-4-il}-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 323, usando clorhidrato de (3S)-3-metoxipirrolidina

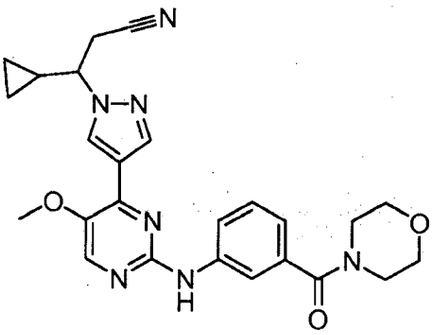
en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-amina. LCMS (M+H) 488.3.

Ejemplo 327: (3S)-1-[3-({4-[1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il]-5-metoxipirimidin-2-il}amino)benzoil] pirrolidina-3-carbonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 323, usando (3S)-3-cianopirrolidina en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-amina. LCMS (M+H) 483.2.

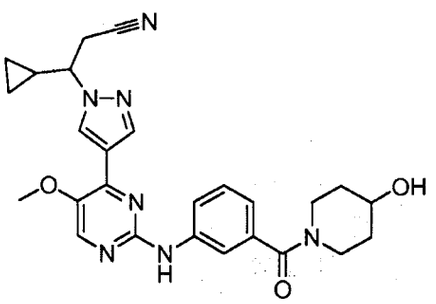
Ejemplo 328: 3-ciclopropil-3-[4-(5-metoxi-2-{[3-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]amino}pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 323,

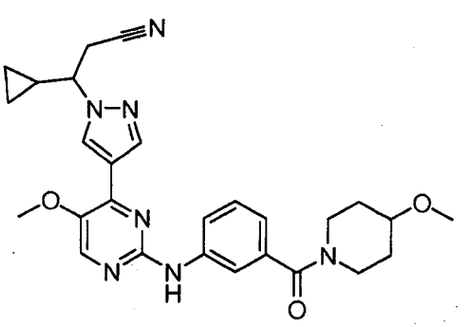
usando morfolina en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-amina. LCMS (M+H) 474.3.

Ejemplo 329: 3-ciclopropil-3-{4-[2-({3-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]fenil}amino)-5-metoxipirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il}propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 323, usando 4-hidroxipiperidina en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-amina. LCMS (M+H) 488.3.

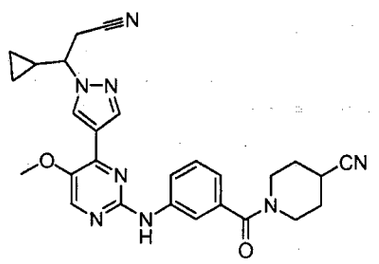
Ejemplo 330: 3-ciclopropil-3-{4-[5-metoxi-2-({3-[(4-metoxipiperidin-1-il)carbonil]fenil}amino)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il}propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 323,

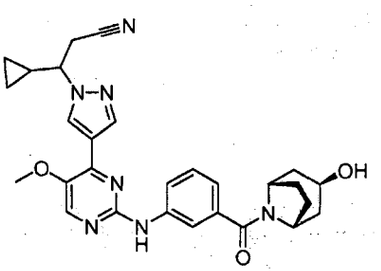
usando clorhidrato de 4-metoxipiperidina en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-amina. LCMS (M+H) 502.3.

Ejemplo 331: 1-[3-({4-[1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il]-5-metoxipirimidin-2-il}amino)benzoil] piperidin-4-carbonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 323, usando clorhidrato de 4-cianopiperidina en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-amina. LCMS (M+H) 497.2.

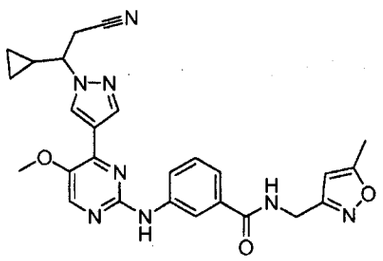
Ejemplo 332: 3-ciclopropil-3-(4-{2-[(3-{[(3-endo)-3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]carbonil}fenil)amino]-5-metoxipirimidin-4-il}-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 323, usando clorhidrato de (3-endo)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ol

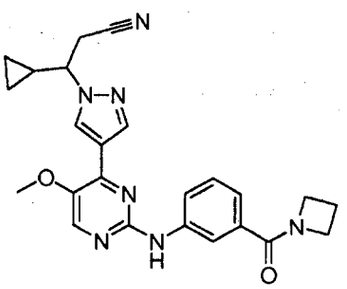
en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-amina. LCMS (M+H) 514.1.

Ejemplo 333: 3-({4-[1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il]-5-metoxipirimidin-2-il}amino)-N-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]benzamida



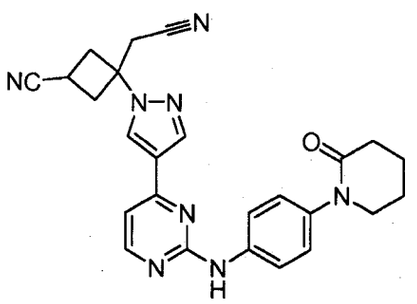
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 323, usando 5-metil-3-isoxazolemetanamina en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-amina. LCMS (M+H) 499.1.

Ejemplo 334: 3-[4-(2-{[3-(azetidin-1-ilcarbonil)fenil]amino}-5-metoxipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopropilpropanonitrilo



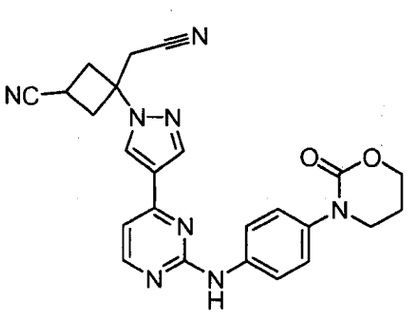
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 323, usando clorhidrato de azetidina en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-amina. LCMS (M+H) 444.1.

Ejemplo 336: 3-(cianometil)-3-[4-(2-{[4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]amino}pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-ciclobutanocarbonitrilo



Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 248, usando 1-(4-aminofenil)-2-piperidinona en lugar de 4-morfolin-4-ilanilina en el paso 5. Tiempo de retención de primer pico 1.315 min, LCMS (M+H) 453.3. Tiempo de retención de segundo pico 1.340, LCMS (M+H) 453.3.

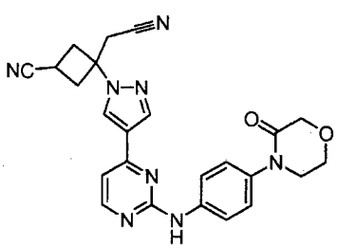
Ejemplo 337: 3-(cianometil)-3-[4-(2-{[4-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)fenil]amino}pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] ciclobutanocarbonitrilo



Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el

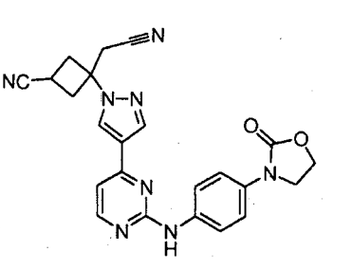
ejemplo 248, usando 3-(4-aminofenil)-1,3-oxazinan-2-ona en lugar de 4-morfolin-4-ilanilina en el paso 5. Tiempo de retención de primer pico 1.196 min, LCMS (M+H) 455.2. Tiempo de retención de segundo pico 1.231, LCMS (M+H) 455.2.

Ejemplo 338: 3-(cianometil)-3-[4-(2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]amino}pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-ciclobutanocarbonitrilo



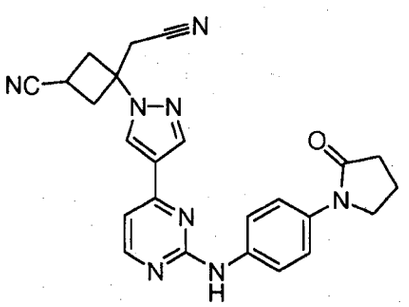
Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 248, usando 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona en lugar de 4-morfolin-4-ilanilina en el paso 5. Tiempo de retención de primer pico 1.205 min, LCMS (M+H) 455.3. Tiempo de retención de segundo pico 1.238, LCMS (M+H) 455.3.

Ejemplo 339: 3-(cianometil)-3-[4-(2-{[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]amino}pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] ciclobutanocarbonitrilo



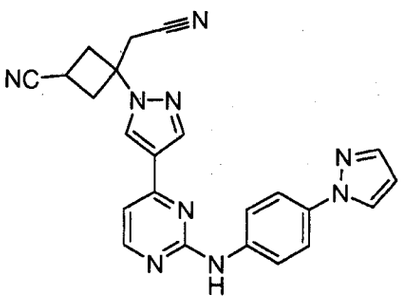
Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 248, usando 3-(4-aminofenil)-2-oxazolidinona en lugar de 4-morfolin-4-ilanilina en el paso 5. Tiempo de retención de primer pico 1.271 min, LCMS (M+H) 441.1. Tiempo de retención de segundo pico 1.294 min, LCMS (M+H) 441.1.

Ejemplo 340: 3-(cianometil)-3-[4-(2-{[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]amino}pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] ciclobutanocarbonitrilo



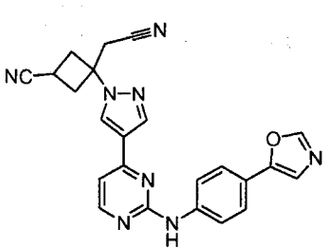
Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 248, usando 1-(4-aminofenil)-2-pirrolidinona en lugar de 4-morfolin-4-ilanilina en el paso 5. Tiempo de retención de primer pico 1.434 min, LCMS (M+H) 439.4. Tiempo de retención de segundo pico 1.467, LCMS (M+H) 439.4.

Ejemplo 341: 3-(cianometil)-3-[4-(2-{[4-(1H-pirazol-1-il) fenil]amino}pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] ciclobutanocarbonitrilo



Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 248, usando 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en lugar de 4-morfolin-4-ilanilina en el paso 5. Tiempo de retención de primer pico 1.683 min, LCMS (M+H) 422.4. Tiempo de retención de segundo pico 1.718 min, LCMS (M+H) 422.4.

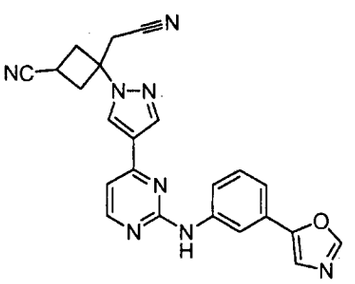
Ejemplo 342: 3-(cianometil)-3-[4-(2-{[4-(1,3-oxazol-5-il) fenil]amino}pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] ciclobutanocarbonitrilo



Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 248, usando 4-(5-oxazolil)-benzenamina en lugar de 4-

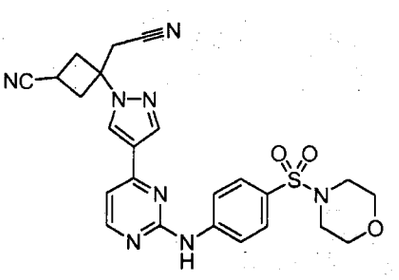
morfolin-4-ilanilina en el paso 5. Tiempo de retención de primer pico 1.592 min, LCMS (M+H) 423.4. Tiempo de retención de segundo pico 1.720 min, LCMS (M+H) 423.3.

Ejemplo 343: 3-(cianometil)-3-[4-(2-{[3-(1,3-oxazol-5-il) fenil]amino}pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] ciclobutanocarbonitrilo



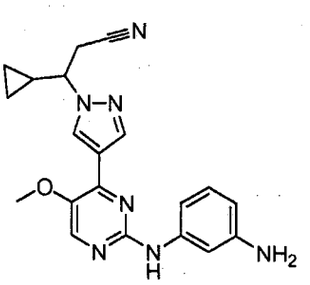
Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 248, usando 3-(5-oxazolil)-benzenamina en lugar de 4-morfolin-4-ilanilina en el paso 5. Tiempo de retención de primer pico 1.670 min, LCMS (M+H) 423.4. Tiempo de retención de segundo pico 1.703 min, LCMS (M+H) 423.3.

Ejemplo 344: 3-(cianometil)-3-[4-(2-{[4-(morfolin-4-ilsulfonilo)fenil]amino}pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] ciclobutanocarbonitrilo



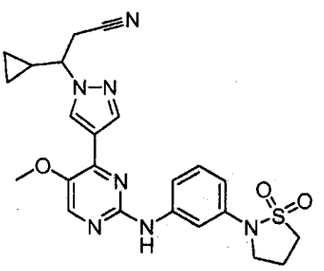
Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 248, usando 4-(4-morfolinilsulfonil)-benzenamina en lugar de 4-morfolin-4-ilanilina en el paso 5. Tiempo de retención de primer pico 1.747 min, LCMS (M+H) 505.3. Tiempo de retención de segundo pico 1.782 min, LCMS (M+H) 505.3.

Ejemplo 345: 3-(4-{2-[(3-aminofenil)amino]-5-metoxipirimidin-4-il}-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopropil-propanonitrilo



Una mezcla de 3-ciclopropil-3-(4-{5-metoxi-2-[(3-nitrofenil)amino]pirimidin-4-il}-1H-pirazol-1-il)-propanonitrilo (del ejemplo 321, 0.010 g, 0.000025 mol) en 2 mL de MeOH se hidrogenó en la presencia de Pd al 10 %/C, bajo presión de hidrógeno en globo, durante 2 horas. Después de la filtración el catalizador, el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar el producto deseado como una mezcla racémica (8 mg, 86.39 %). LCMS (M+H) 376.1.

Ejemplo 346: 3-ciclopropil-3-[4-(2-{[3-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil]amino}-5-metoxipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo



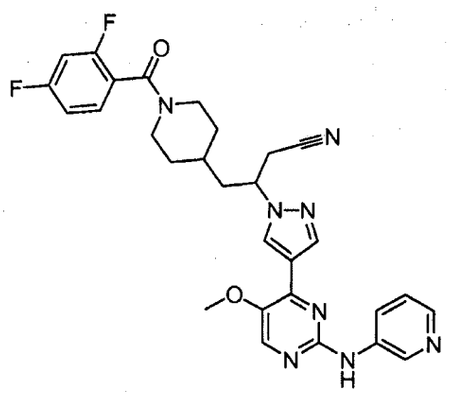
Paso 1. 3-cloro-N-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metoxipirimidin-2-ilamino)fenil)propano-1-sulfonamida

A una mezcla de 3-(4-{2-[(3-aminofenil)amino]-5-metoxipirimidin-4-il}-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopropil-propanonitrilo (preparada de acuerdo al Ejemplo 345, 8.0 mg, 0.000021 mol) en 1,4-dioxano (0.1 mL, 0.002 mol) se adicionó trietilamina (0.02 mL, 0.0001 mol), seguido por cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (0.0039 mL, 0.000032 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se extinguió con 1 N HCl. La mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se separó. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto intermedio sulfonilado, deseado.

Paso 2. 3-ciclopropil-3-[4-(2-{[3-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil]amino}-5-metoxipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

El producto crudo producido anteriormente se disolvió en N,N-dimetilformamida (0.066 mL, 0.00086 mol) y trietilamina (0.03 mL, 0.0002 mol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante la noche. Después de que se enfría a temperatura ambiente, la mezcla se evaporó a sequedad. El residuo se purificó en RP-HPLC a pH 10 para proporcionar el producto deseado como una mezcla racémica (base libre). LCMS (M+H) 480.3.

Ejemplo 347: 4-[1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-{4-[5-metoxi-2-(pridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il}butanonitrilo



Paso 1. 4-{2-[4-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-cianopropil}piperidin-1-carboxilato de ter-butilo

A una mezcla de 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina (0.967 g, 0.00540 mol), y 4-{3-ciano-2-[4-(4,4,5,5-

tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]propil} piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (del ejemplo 1 paso 3, 2.00 g, 0.00450 mol) en 1,4-dioxano (40 mL, 0.5 mol) se adicionó una solución 1 M de carbonato de sodio (0.954 g, 0.00900 mol) en agua (8.99 mL, 0.499 mol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.4 g, 0.0003 mol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0 a 80 % en hexanos, para proporcionar el producto deseado (1.59 g, 76.64 %). LCMS (M+Na) 483.4.

Paso 2. 3-(4-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(piperidin-4-il)butanonitrilo

Una mezcla de 4-{2-[4-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-cianopropil}piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (0.030 g, 0.000065 mol) y 0.5 mL de TFA se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que se evapora a sequedad, el residuo se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 3. 3-(4-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)butanonitrilo

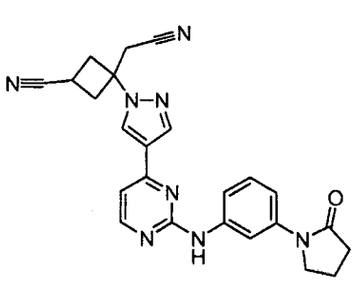
A una mezcla de la sal de TFA producida anteriormente y cloruro de metileno (0.5 mL, 0.008 mol) se

adicionó cloruro de 2,4-difluorobenzoilo (9.99 µL, 0.0000814 mol), seguido por trietilamina (0.027 mL, 0.00020 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se extinguió con bicarbonato de sodio acuoso, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, y se evaporó a sequedad. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (M+H) 501.3.

Paso 4. 4-[1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-{4-[5-metoxi-2-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il}butanonitrilo

La amida cruda (del paso 3), monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0.0105 g, 0.0000553 mol), y 2-piridinamina (0.00919 g, 0.0000976 mol) se disolvieron en 0.5 mL de dioxano y se calentaron a 100°C durante 5 horas. La mezcla reacción se aplicó en RP-HPLC a pH 2 para obtener la mezcla racémica del producto deseado como sal de TFA. LCMS (M+H) 559.4.

Ejemplo 348: 3-(cianometil)-3-[4-(2-{[3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]amino}pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-ciclobutanocarbonitrilo



Organizacion y
Digitalizacion GSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 10-63312

54. **TÍTULO** 3/3

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE**

DOMICILIO

74. **APODERADO**

22. **BOGOTÁ, D.C.,**

(FORMA P-10)

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

PATENTE DE INVENCIÓN

10-63312

3/3

Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 248, usando 1-(3-aminofenil)-2-pirrolidinona (del Matrix Scientific) en lugar de 4-morfolin-4-ilanilina en el paso 5. Tiempo de retención de primer pico 1.526 min, LCMS (M+H) 439.3. Tiempo de retención de segundo pico 1.575 min, LCMS (M+H) 439.3.

Tabla de datos de RMN para ejemplos seleccionados:

Ejemplo	RMN 1H (400 MHz) δ (ppm)
5 (CD_3OD)	8.63 (1H, d, J = 9.6 Hz), 8.28 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.40 (1H, m), 7.23 (3H, m), 7.06 (2H, m), 4.85 (1H, m), 4.58 (1H, m), 3.92 (4H, m), 3.48 (1H, m), 3.45 (4H, m), 3.08 (3H, m), 2.77 (1H, m), 2.17 (1H, m), 1.81 (2H, m), 1.34~1.20 (4H, m).
24 (CD_3OD)	8.58 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.60 (2H, m), 7.25 (3H, m), 4.54 (1H, m), 3.92 (4H, m), 3.79 (1H, m), 3.66 (1H, m), 3.37 (4H, m), 3.22 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.76 (1H, dt, J = 2.4 y 12.0 Hz), 2.63 (1H, dt, J = 2.4 y 12.0 Hz), 2.13 (1H, m), 1.98 (1H, d, J = 12.8), 1.42~1.33 (2H, m), 1.27 (1H, m).

Ejemplo	RMN 1H (400 MHz) δ (ppm)
25 (CD_3OD)	8.54 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.74 (2H, m), 7.65 (1H, m), 7.59 (4H, m), 7.22 (3H, m), 4.48 (1H, m), 3.92 (4H, m), 3.84 (1H, m), 3.73 (1H, m), 3.36 (4H, m), 3.15 (2H, m), 2.29 (1H, m), 2.16 (1H, m), 1.90 (2H, m), 1.35 (2H, m), 1.22 (1H, m).
29 (CD_3OD)	8.61 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.21 (1H, s), 7.57 (2H, m), 7.02 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.98 (2H, m), 3.84 (2H, m), 3.67 (2H, m), 3.31 (2H, s), 3.10 (6H, m), 3.01 (2H, t, J = 11.2 Hz), 2.85 (2H, d, J = 14.8 Hz), 2.39 (1H, m), 2.19 (2H, m), 1.00 (2H, m), 0.93 (2H, m).
35 (CD_3OD)	8.59 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.23 (3H, m), 4.46 (1H, dt, J = 4.0 y 10.0 Hz), 3.91 (4H, m), 3.33 (4H, m), 3.22~3.08 (2H, m), 2.51 (1H, m), 1.94 (1H, m), 1.74~1.53 (4H, m), 1.38 (2H, m), 1.21 (1H, m).

Ejemplo	RMN 1H (400 MHz) δ (ppm)
42 (CD_3OD)	8.63 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.22 (3H, m), 4.84 (1H, m), 3.92 (4H, m), 3.70 (1H, m), 3.64 (1H, m), 3.35 (4H, m), 3.08 (2H, m), 2.95 (2H, q, J = 7.2 Hz), 2.69 (1H, dt, J = 2.4 y 12.0 Hz), 2.16 (1H, m), 1.93 (1H, m), 1.80 (1H, m), 1.58 (1H, m), 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.72~1.17 (4H, m).
55 (CD_3OD)	8.59 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.59 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.83 (1H, m), 3.92 (4H, m), 3.91 (3H, s), 3.73 (1H, m), 3.66 (1H, m), 3.53 (4H, m), 3.06 (2H, m), 2.33 (2H, t, J = 12.4 Hz), 2.11 (1H, m), 1.91 (1H, m), 1.76 (1H, m), 1.55 (1H, m), 1.30 (2H, m), 1.00 (1H, m).
93 (CD_3OD)	8.81 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.60 (2H, d, J = 9.2 Hz), 4.32 (2H, d, J = 9.2 Hz), 3.93 (4H, m), 3.58 (2H, s), 3.38 (4H, m), 2.65 (1H, m), 1.10 (4H, m).

Ejemplo	RMN 1H (400 MHz) δ (ppm)
94 (CD_3OD)	8.85 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.33 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.27 (3H, m), 6.85 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.38 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.00 (1H, d, J = 15.6 Hz), 3.92 (4H, m), 3.41 (1H, m), 3.36 (4H, m), 3.21 (1H, m), 3.16 (2H, s), 2.84 (2H, m), 2.23 (2H, m).
101 (CD_3OD)	8.60 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.06 (1H, s), 7.68 (2H, m), 7.31 (2H, m), 4.47 (1H, dt, J = 3.2 y 9.6 Hz), 4.02 (3H, s), 3.95 (4H, m), 3.41 (4H, m), 3.22~3.07 (2H, m), 2.51 (1H, m), 1.93 (1H, m), 1.73~1.54 (4H, m), 1.39 (2H, m), 1.22 (1H, m).
122 (CD_3OD)	8.46 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.20 (1H, s), 7.87 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.10 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.43 (1H, dt, J = 4.4 y 10.4 Hz), 3.59 (4H, m), 3.14 (2H, m), 2.51 (1H, m), 1.99 (2H, m), 1.92 (2H, m), 1.55 (4H, m), 1.45~1.23 (4H, m).
124 (CD_3OD)	8.45 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.20 (1H, s), 7.87 (2H, dd, J = 2.0 y 7.2 Hz), 7.41 (2H, dd, J = 2.0 y 7.2 Hz), 7.09 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.43 (1H, dt, J = 10.0 y 1.1 Hz), 4.17 (1H, m), 3.89 (1H, m), 3.80 (1H, m), 3.32 (2H, m), 3.13 (2H, m), 2.50 (1H, m), 1.93 (3H, m), 1.74~1.23 (9H, m).

Ejemplo	RMN 1H (400 MHz) δ (ppm)
132 (CD_3OD)	8.58 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.30 (2H, m), 8.21 (1H, s), 7.57 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.42 (1H, m), 7.39 (1H, m), 4.47 (1H, m), 4.03 (3H, s), 3.16 (2H, m), 2.51 (1H, m), 1.92~1.22 (8H, m).
171 (CD_3OD)	8.57 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.17 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.58 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.23 (3H, m), 4.65 (1H, m), 3.92 (4H, m), 3.34 (4H, m), 3.03 (2H, m), 2.97 (1H, m), 2.20 (1H, m), 1.94~1.81 (5H, m).
177 (CD_3OD)	8.63 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.17 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.57 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.24 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.23 (1H, d, J = 6.4 Hz), 3.96 (1H, m), 3.91 (4H, t, J = 5.2 Hz), 3.34 (4H, t, J = 5.2 Hz), 3.27 (2H, m), 1.50 (1H, m), 0.84 (1H, m), 0.66 (1H, m), 0.57 (1H, m), 0.48 (1H, m).
212 1er isómero (CD_3OD)	8.81 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.59 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.29 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.23 (2H, d, J = 9.2 Hz), 5.73 (1H, s), 4.67 (1H, m), 3.91 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.33 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.10 (2H, s), 2.79 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.18~2.06 (4H, m), 1.61 (2H, m).

Ejemplo	RMN 1H (400 MHz) δ (ppm)
212 2do isómero (CD_3OD)	8.77 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 6.2 Hz), 7.57 (2H, m), 7.27 (1H, d, J = 6.2 Hz), 7.21 (2H, m), 5.82 (1H, s), 4.73 (1H, m), 3.90 (4H, br s), 3.21 (4H, br s), 3.09 (2H, s), 2.59 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.08 (4H, m), 1.74 (2H, m).
213 (CD_3OD)	8.56 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.26 (1H, s), 7.81 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.24 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.46 (1H, dt, J = 3.6 y 9.6 Hz), 3.71 (8H, m), 3.22~3.07 (2H, m), 3.51 (1H, m), 1.93 (1H, m), 1.74~1.54 (4H, m), 1.39 (2H, m), 1.23 (1H, m).
221 (CD_3OD)	8.57 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.26 (1H, s), 7.80 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.46 (1H, dt, J = 4.4 y 10.0 Hz), 4.01 (1H, m), 3.61 (1H, m), 3.54 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.22~3.07 (3H, m), 2.51 (1H, m), 1.93 (3H, m), 1.74~1.54 (6H, m), 1.38 (2H, m), 1.23 (1H, m).

Ejemplo	RMN 1H (400 MHz) δ (ppm)
225 (CD_3OD)	8.57 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.27 (1H, s), 7.81 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.26 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.66 (1H, dt, J = 4.0 y 10.0 Hz), 3.91 (1H, m), 3.82 (2H, m), 3.71 (1H, m), 3.22~3.08 (3H, m), 2.51 (1H, m), 2.32 (2H, m), 1.93 (1H, m), 1.73~1.54 (4H, m), 1.39 (2H, m), 1.22 (1H, m).
226 (CD_3OD)	8.56 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.26 (1H, s), 7.81 (2H, dd, J = 1.6 y 8.8 Hz), 7.59 (2H, dd, J = 1.6 y 8.8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 5.6 Hz), 4.46 (1H, dt, J = 4.4 y 10.0 Hz), 3.68 (3H, s), 3.68 (1H, m), 3.57 (1H, m), 3.14 (2H, m), 2.51 (1H, m), 2.12 (2H, m), 1.94 (2H, m), 1.74~1.54 (6H, m), 1.39 (2H, m), 1.23 (1H, m).
227 (CD_3OD)	8.53 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.25 (1H, s), 7.86 (4H, m), 7.23 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.46 (1H, dt, J = 10.0 y 4.0 Hz), 4.15 (1H, m), 3.59 (1H, br d, J = 12.8 Hz), 3.40 (1H, m), 3.14 (4H, m), 2.89 (3H, s), 2.51 (1H, m), 2.25 (2H, br d, J = 12.8 Hz), 1.92 (3H, m), 1.74~1.54 (4H, m), 1.40 (2H, m), 1.23 (1H, m).

Ejemplo	RMN 1H (400 MHz) δ (ppm)
248 1er isómero (CD_3OD)	8.74 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.25 (3H, m), 3.92 (4H, m), 3.40 (2H, s), 3.36 (4H, m), 3.17 (3H, m), 3.00 (2H, m).
248 2do isómero (CD_3OD)	8.77 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.61 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.25 (3H, m), 3.92 (4H, m), 3.47 (1H, m), 3.40 (2H, s), 3.36 (4H, m), 3.18 (2H, m), 2.96 (2H, m).
251 (CD_3OD)	8.48 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.20 (1H, s), 7.87 (2H, m), 7.40 (2H, m), 7.10 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.18 (1H, m), 3.90 (2H, m), 3.80 (1H, m), 3.26 (4H, m), 1.91 (2H, m), 1.51 (3H, m), 0.83 (1H, m), 0.66 (1H, m), 0.57 (1H, m), 0.50 (1H, m).
253 (CD_3OD)	8.60 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.26 (1H, s), 7.78 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.26 (1H, d, J = 6.0 Hz), 3.95 (1H, m), 3.58 (4H, td, J = 6.8 y 18.8 Hz), 3.27 (2H, m), 1.96 (4H, m), 1.50 (1H, m), 0.84 (1H, m), 0.66 (1H, m), 0.58 (1H, m), 0.49 (1H, m).

Ejemplo	RMN 1H (400 MHz) δ (ppm)
254 (CD_3OD)	8.60 (1H, s), 8.34 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.27 (1H, s), 7.99 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.79 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.28 (1H, d, J = 5.6 Hz), 4.85 (1H, m), 4.12 (1H, m), 3.98 (3H, m), 3.53 (2H, m), 3.26 (1H, m), 1.91 (2H, m), 1.69 (2H, m), 1.51 (1H, m), 0.86 (1H, m), 0.66 (1H, m), 0.58 (1H, m), 0.49 (1H, m).
255 (CD_3OD)	8.67 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.27 (1H, s), 7.88 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.13 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.60 (2H, d, J = 9.2 Hz), 4.26 (2H, J = 9.2 Hz), 3.70 (8H, m), 3.57 (2H, s), 3.03 (2H, q, J = 7.2 Hz), 1.36 (3H, t, J = 7.4 Hz).
258 (CD_3OD)	8.67 (1H, s), 8.41 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.27 (1H, s), 7.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.13 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.60 (2H, d, J = 9.6 Hz), 4.26 (2H, d, J = 9.6 Hz), 3.58 (4H, m), 3.57 (2H, s), 3.16 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.98 (2H, m), 1.92 (2H, m), 1.36 (3H, t, J = 7.6 Hz).
259 (CD_3OD)	8.67 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.27 (1H, s), 7.85 (1H, m), 7.15 (1H, d, J = 5.6 Hz), 4.59 (2H, d, J = 9.6 Hz), 4.27 (2H, d, J = 9.6 Hz), 4.00 (1H, m), 3.57 (2H, s), 3.34~3.13 (6H, m), 1.90 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.36 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.29 (2H, m).

Ejemplo	RMN 1H (400 MHz) δ (ppm)
260 (CD_3OD)	8.49 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.20 (1H, s), 7.88 (2H, m), 7.43 (2H, m), 7.10 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.94 (1H, m), 3.70 (8H, m), 3.26 (2H, m), 1.50 (1H, m), 0.84 (1H, m), 0.66 (1H, m), 0.57 (1H, m), 0.49 (1H, m).
263 (CD_3OD)	8.48 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.20 (1H, s), 7.87 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.10 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.0 (1H, br s), 3.94 (1H, m), 3.75 (1H, br s), 3.53 (1H, m), 3.42 (1H, br s), 3.37 (3H, s), 3.26 (2H, m), 1.92 (2H, br s), 1.59 (2H, br s), 1.49 (1H, m), 1.29 (1H, d, J = 6.8 Hz), 0.83 (1H, m), 0.65 (1H, m), 0.56 (1H, m), 0.49 (1H, m).
265 (CD_3OD)	8.63 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.29 (1H, s), 7.60 (2H, m), 7.63 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 6.0 Hz), 3.97 (1H, m), 3.68 (4H, m), 3.55 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.27 (2H, m), 2.18~1.98 (2H, m), 1.50 (1H, m), 0.85 (1H, m), 0.65 (1H, m), 0.58 (1H, m), 0.49 (1H, m).

Ejemplo	RMN 1H (400 MHz) δ (ppm)
266 (DMSO-d_6)	9.80 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.23 (1H, s), 7.88 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.50 (2H, m), 7.16 (2H, d, J = 8.8 Hz), 4.96 (1H, dd, J = 30.4 y 3.2 Hz), 4.26 (1H, br d, J = 30.6 Hz), 4.03 (1H, m), 3.63 (1H, m), 3.55 (1H, m), 3.48 (1H, m), 3.28 (2H, t, J = 8.0 Hz), 1.90 (1H, m), 1.79 (1H, m), 1.39 (1H, m), 0.70 (1H, m), 0.52 (2H, m), 0.43 (1H, m)
276 (CD_3OD)	8.71 (1H, s), 8.40 (2H, d, J = 5.6 Hz), 8.29 (1H, s), 7.87 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.19 (2H, d, J = 4.6 Hz), 4.60 (2H, d, J = 9.2 Hz), 4.26 (2H, d, J = 9.2 Hz), 3.94~3.70 (5H, m), 3.58 (2H, s), 3.16 (2H, q, J = 7.2 Hz), 1.36 (3H, t, J = 7.2 Hz).
277 (CD_3OD)	8.74 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.30 (1H, s), 7.82 (2H, m), 7.58 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 5.6 Hz), 4.59 (2H, d, J = 9.6 Hz), 4.26 (2H, d, J = 9.6 Hz), 3.69 (4H, m), 3.59 (1H, m), 3.58 (3H, s), 3.38 (2H, s), 3.16 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.10 (2H, m), 1.36 (3H, t, J = 7.6 Hz).

Ejemplo	RMN 1H (400 MHz) δ (ppm)
290 1er isómero (CD_3OD)	8.59 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.25 (1H, s), 7.87 (2H, m), 7.55 (2H, m), 7.13 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.78~3.52 (3H, m), 3.48 (2H, m), 3.38 (2H, s), 3.35 (1H, m), 3.18 (2H, m), 2.97 (2H, m), 2.02 (1H, m), 1.30 (1H, m).
290 2do isómero (CD_3OD)	8.63 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.25 (1H, s), 7.86 (2H, m), 7.55 (2H, dd, J = 6.8 y 8.4 Hz), 7.12 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.80~3.43 (6H, m), 3.94 (2H, m), 3.38 (2H, s), 3.34 (1H, m), 2.01 (2H, m), 1.26 (1H, m).
293 1er isómero (CD_3OD)	8.59 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.25 (1H, s), 7.89 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.14 (1H, d, J = 5.6 Hz), 3.77 (4H, m), 3.48 (1H, t, J = 8.8 Hz), 3.39 (2H, s), 3.19 (2H, m), 2.97 (2H, m), 2.83 (4H, m), 2.58 (3H, s).
293 2do isómero (CD_3OD)	8.63 (1H, s), 8.40 (2H, d, J = 5.2 Hz), 8.25 (1H, s), 7.88 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.13 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.73 (4H, m), 3.47 (1H, m), 3.38 (2H, s), 3.34 (2H, m), 2.95 (2H, m), 2.70 (4H, m), 2.49 (3H, s).

Ejemplo	RMN 1H (400 MHz) δ (ppm)
295 1er isómero (CD_3OD)	8.58 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.25 (1H, s), 7.87 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.13 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.54~3.35 (6H, m), 3.38 (3H, s), 3.37 (2H, s), 3.18 (2H, m), 2.97 (2H, m), 1.93 (1H, m), 1.61 (1H, m), 1.25 (2H, m).
295 2do isómero (CD_3OD)	8.63 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.25 (1H, s), 7.87 (2H, m), 7.40 (2H, m), 7.12 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.51 (1H, m), 3.45 (2H, m), 3.40 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.33 (2H, s), 3.32 (2H, m), 3.25 (2H, m), 2.95 (2H, m), 1.92 (1H, m), 1.60 (1H, m), 1.26 (2H, m).
296 1er isómero (CD_3OD)	8.59 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.25 (1H, s), 7.87 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.13 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.75~3.56 (3H, m), 3.47 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.22 (2H, s), 3.18 (2H, m), 2.98 (2H, m), 2.10 (2H, m), 1.22 (2H, m).
296 2do isómero (CD_3OD)	8.63 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.25 (1H, s), 7.87 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.13 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.72~3.45 (6H, m), 3.38 (3H, s), 3.34 (1H, m), 3.27 (2H, s), 2.95 (2H, m), 2.10 (2H, m), 1.25 (1H, m).

Ejemplo	RMN 1H (400 MHz) δ (ppm)
297 1er isómero (CD_3OD)	8.59 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.25 (1H, s), 7.89 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.14 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.93~3.73 (4H, m), 3.50~3.43 (2H, m), 3.38 (2H, s), 3.19 (2H, m), 2.97 (2H, m), 1.25 (2H, m).
297 2do isómero (CD_3OD)	8.63 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.25 (1H, s), 7.88 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.13 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.81 (3H, m), 3.47 (2H, m), 3.38 (2H, s), 3.36 (1H, m), 3.26 (2H, m), 2.95 (2H, m), 1.27 (2H, m).
308 (DMSO-d_6)	9.24 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.14 (1H, s), 7.61 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.96 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.8 Hz), 4.47 (1H, m), 3.81 (1H, dd, J = 11.6 y 3.2 Hz, 3.70 (1H, dd, J = 11.6 y 3.2 Hz), 3.67 (4H, m), 3.28 (1H, m), 3.23~3.06 (4H, m), 2.97 (4H, m); 2.01 (1H, m), 1.62 (1H, m), 1.17 (2H, m), 0.82 (1H, br d, J = 1.24 Hz).

Ejemplo	RMN 1H (400 MHz) δ (ppm)
309 (DMSO-d_6)	9.78 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.41 (2H, d, J = 5.2 Hz), 8.20 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.12 (1H, d, 7.6 Hz), 4.50 (1H, m), 3.93 (1H, m), 3.82 (3H, m), 3.71 (1H, dd, J = 11.6 y 5.8 Hz), 3.31 (2H, m), 3.24~3.07 (5H, m), 2.03 (1H, m), 1.67 (3H, m), 1.51 (2H, qd, J = 13.2 y 4.8 Hz), 1.18 (2H, m), 0.83 (1H, br d, J = 12.4 Hz).
310 (DMSO-d_6)	9.75 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.20 (1H, s), 7.83 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.10 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.49 (1H, m), 3.82 (1H, dd, J = 16.2 y 2.8 Hz), 3.71 (1H, dd, J = 11.6 y 2.8 Hz), 3.40 (4H, m), 3.24~3.07 (4H, m), 2.03 (1H, m), 1.77 (4H, m), 1.63 (1H, br d, J = 12.0 Hz), 1.18 (2H, m), 0.88~0.82 (2H, m).
312 (DMSO-d_6)	9.74 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.20 (1H, s), 7.83 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.10 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.74 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.49 (1H, m), 3.82 (1H, dd, J = 11.2 y 2.4 Hz), 3.71 (1H, dd, J = 11.2 y 2.4 Hz), 3.67 (2H, m), 3.23~3.07 (7H, m), 2.03 (1H, m), 1.64 (3H, m), 1.27 (2H, m), 1.18 (2H, m), 0.83 (1H, br d, J = 12.0 Hz).

Ejemplo	RMN 1H (400 MHz) δ (ppm)
336 1er isómero (DMSO-d_6)	9.62 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.24 (1H, s), 7.79 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.15 (3H, m), 3.55 (3H, m), 3.33 (2H, s), 3.08 (2H, m), 2.82 (2H, m), 2.36 (2H, t, J = 6.8 Hz), 1.82 (4H, m).
336 2do isómero (DMSO-d_6)	9.56 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.20 (1H, s), 7.74 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.10 (3H, m), 3.49 (3H, m), 3.40 (2H, s), 3.10 (2H, m), 2.84 (2H, m), 2.30 (2H, t, J = 6.4 Hz), 1.78 (4H, m).
347 (DMSO-d_6)	9.31 (1H, t, J = 2.0 Hz), 9.24 (1H, dd, J = 6.0 y 1.2 Hz), 8.92 (1H, d, J = 14.4 Hz), 8.81 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.89 (1H, m), 7.82 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.15 (1H, m), 6.88 (1H, br s), 4.92 (1H, m), 4.42 (1H, m), 4.34 (1H, m), 4.18 (3H, s), 3.28 (1H, m), 3.16 (2H, m), 2.89 (1H, m), 2.65 (1H, m), 2.02 (1H, m), 1.92 (1H, m), 1.74 (2H, m), 1.23 (1H, m), 1.06 (2H, m).

Ejemplo	RMN 1H (400 MHz) δ (ppm)
348 1er isómero (DMSO-d_6)	9.61 (1H, s), 8.94 (1H, s), 8.80 (1H, m), 8.44 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.34 (1H, s), 7.24 (2H, m), 7.18 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.2 Hz), 3.85 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.57 (1H, dd, J = 8.8 y 8.8 Hz), 3.33 (2H, s), 3.14 (2H, m), 2.83 (2H, m), 2.54 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.07 (2H, m).
348 2do isómero (DMSO-d_6)	9.56 (1H, s), 8.93 (1H, s), 8.77 (1H, m), 8.38 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.30 (1H, s), 7.19 (2H, m), 7.12 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.95 (1H, d, J = 7.6 Hz), 3.80 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.49 (1H, m), 3.27 (2H, s), 3.16 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.48 (2H, t, J = 7.6 Hz), 202 (2H, m).

Ejemplo A: Ensayo de cinasa JAK *in vitro*

Se probaron los compuestos en la presente para la actividad inhibitoria de dianas de JAK de acuerdo al siguiente ensayo *in vitro* descrito en Park et al., Analytical Biochemistry 1999, 269, 94-104. Los dominios catalíticos de JAK1 (a.a. 837-1142), JAK2 (a.a. 828-1132) y JAK3 (a.a. 781-1124) humanas con una marca His N-terminal se expresaron usando baculovirus en células de insecto y se purificaron. Se valoró la actividad catalítica de JAK1, JAK2 o JAK3 al medir la fosforilación de un péptido biotinilado. El péptido fosforilado se detectó por fluorescencia homogénea resuelta en tiempo (HTRF). Las IC_{50} de los compuestos se midieron para

cada cinasa en las reacciones que contienen la enzima, ATP y péptido 500 nM en amortiguador Tris 50 mM (pH 7.8) con NaCl 100 mM, DTT 5 mM, y 0.1 mg/mL de BSA (0.01 %). La concentración de ATP en las reacciones fue de 90 µM para JAK1, 30 µM para JAK2 y 3 µM para JAK3. Se llevaron a cabo las reacciones a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se detuvieron con 20 µL de EDTA 45 mM, SA-APC 300 nM, Eu-Py20 6 nM en amortiguador de ensayo (Perkin Elmer, Boston, MA). La unión al anticuerpo marcado con Europio tomó lugar durante 40 minutos y se midió la señal de HTRF en un lector de placa Fusion (Perkin Elmer, Boston, MA). Se probaron ciertos compuestos anteriores de acuerdo a este ensayo. Se consideraron activos compuestos que tienen una IC_{50} de 100 µM o menos para cualquiera de las dianas de JAK mencionadas anteriormente.

Tabla de datos de IC_{50} para ensayo de cinasas JAK

Ejem.	JAK-2 IC_{50} (nM)	Ejem.	JAK-2 IC_{50} (nM)	Ejem.	JAK-2 IC_{50} (nM)	Ejem.	JAK-2 IC_{50} (nM)
1	<100	6	<100	13	<100	18	<100
2	<100	7	<100	14	<100	19	<100
3	<100	8	<100	15	<100	20	<100
4	<100	11	<100	16	<100	21	<100
5	<100	12	<100	17	<100	22	<100

Ejem.	JAK-2 IC_{50} (nM)	Ejem.	JAK-2 IC_{50} (nM)	Ejem.	JAK-2 IC_{50} (nM)	Ejem.	JAK-2 IC_{50} (nM)
23	<100	47	<100	71	<100	95	<100
24	<100	48	<100	72	<100	96	<100
25	<100	49	<100	73	<100	97	<100
26	<100	50	<100	74	<100	98	<100
27	<100	51	<100	75	<100	99	<100
28	<100	52	<100	76	<100	100	-
29	<100	53	<100	77	<100	101	<100
30	<100	54	<100	78	<100	102	<100
31	<100	55	<100	79	<100	103	<100
32	<100	56	<100	80	<100	104	<100
33	<100	57	<100	81	<100	105	<100
34	<100	58	<100	82	<100	106	<100
35	<100	59	<100	83	<100	107	<100
36	<100	60	<100	84	<100	108	<100
37	<100	61	<100	85	<100	109	<100
38	<100	62	<100	86	<100	110	<100
39	<100	63	<100	87	<100	111	<100
40	<100	64	<100	88	<100	112	<100
41	<100	65	<100	89	<100	113	<100
42	<100	66	<100	90	<100	114	<100
43	<100	67	<100	91	<100	115	<100
44	<100	68	<100	92	<100	116	<100
45	<100	69	<100	93	<100	117	<100
46	<100	70	<100	94	<100	118	<100

Ejem.	JAK-2 IC_{50} (nM)	Ejem.	JAK-2 IC_{50} (nM)	Ejem.	JAK-2 IC_{50} (nM)	Ejem.	JAK-2 IC_{50} (nM)
119	-	143	<100	167	<100	191	-
120	<100	144	<100	168	<100	192	<100
121	<100	145	<100	169	-	193	<100
122	<100	146	<100	170	-	194	<100
123	<100	147	<100	171		195	<100
124	<100	148	<100	172	<100	196	<100
125	<100	149	<100	173	-	197	<100
126	<100	150	<100	174	<100	199	<100
127	<100	151	<100	175	<100	200	<100
128	<100	152	<100	176	<100	201	<100
129	<100	153	<100	177	<100	202	<100
130	<100	154	<100	178	<100	203	<100
131	<100	155	<100	179	<100	204	<100
132	<100	156	<100	180	<100	205	<100
133	<100	157	<100	181	<100	206	<100
134	<100	158	<100	182	<100	207	<100
135	<100	159	<100	183	<100	208	<100
136	<100	160	<100	184	<100	209	<100
137	<100	161	<100	185	<100	210	<100
138	<100	162	<100	186	<100	211	<100
139	<100	163	<100	187	<100	212	<100
140	<100	164	<100	188	<100	213	<100
141	<100	165	<100	189	<100	214	<100
142	<100	166	<100	190	<100	215	<100

Ejem.	JAK-2 IC_{50} (nM)	Ejem.	JAK-2 IC_{50} (nM)	Ejem.	JAK-2 IC_{50} (nM)	Ejem.	JAK-2 IC_{50} (nM)
216	<100	241	<100	265	<100	289	<100
217	<100	242	<100	266	<100	290	<100
218	<100	243	<100	267	<100	291	<100
219	<100	244	<100	268	<100	292	<100
220	<100	245	<100	269	<100	293	<100
221	<100	246	<100	270	<100	294	<100
222	<100	247	<100	271	<100	295	<100
223	<100	248	<100	272	<100	296	<100
224	<100	249	-	273	<100	297	<100
225	<100	250	-	274	<100	298	<100
226	<100	251	<100	275	<100	299	<100
227	<100	252	<100	276	<100	300	<100
228	<100	253	<100	277	<100	301	<100
229	<100	254	<100	278	<100	302	<100
230	<100	255	<100	279	<100	303	<100
231	<100	256	<100	280	<100	304	<100
232	<100	257	<100	281	<100	305	<100
234	<100	258	<100	282	<100	306	<100
235	<100	259	<100	283	<100	307	<100
236	<100	260	<100	284	<100	308	<100
237	<100	261	<100	285	-	309	<100
238	<100	262	<100	286	-	310	<100
239	<100	263	<100	287	<100	311	<100
240	<100	264	<100	288	<100	312	<100

Ejem.	JAK-2 IC_{50} (nM)
313	<100
314	<100
315	<100
316	<100
317	<100
318	<100
319	<100
320	<100
321	<100
323	<100
324	<100
325	<100
326	<100
327	<100
328	<100
329	<100
330	<100
331	<100
332	<100
333	<100
334	<100
336	<100
337	<100
338	<100

Ejem.	JAK-2 IC_{50} (nM)
339	<100
340	<100
341	<100
342	<100
343	<100
344	<100
345	-
346	<100
347	<100
348	<100

Ejemplo B: Ensayos Celulares

Uno o más compuestos de la presente invención se probaron para la actividad inhibitoria de dianas de JAK de acuerdo a al menos uno de los siguientes ensayos celulares.

Líneas de células de cáncer dependientes de citocinas y por lo tanto de la transducción de señales de JAK/STAT, para crecimiento, se colocaron en placa a 6000 células por concavidad (formato de placa de 96 concavidades) en RPMI 1640, FBS al 10 %, y 1 nG/mL de citocina apropiada. Los compuestos se adicionaron a las células en DMSO/medio (concentración final 0.2 % de DMSO) y se incubó durante 72 horas a 37°C, CO_2 al 5 %. El efecto del compuesto en la viabilidad celular se valoró usando el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo (Promega) seguido por cuantificación TopCount (Perkin Elmer, Boston, MA). Se midieron los efectos potenciales fuera de diana de los compuestos en paralelo usando una línea de células no activada por JAK con la misma lectura de ensayo. Se consideraron activos los compuestos que tienen una IC_{50} de 10 μM o menos con selectividad para proliferación activada por JAK. Todos los experimentos se realizaron en duplicado.

Las líneas celulares anteriores también se usaron para examinar los mismos efectos de los compuestos en la fosforilación de las cinasas JAK o substratos potenciales de etapa posterior tal como proteínas STAT, Akt, Shp2, o Erk. Estos experimentos se pueden realizar siguiendo un ayuno nocturno de citocina, seguido por una breve preincubación con el compuesto (2 horas o menos) y estimulación con citocina durante aproximadamente 1 hora o

menos. las proteínas entonces se extraen de las células y se analizan por técnicas familiares para los expertos incluyendo transferencia Western o los ELISA usando anticuerpos que pueden diferenciar entre proteína fosforilada y total. Estos experimentos pueden utilizar células normales o de cáncer para investigar la actividad de los compuestos en la biología de supervivencia de las células tumorales o en los mediadores de la enfermedad inflamatoria. Por ejemplo, con respecto a esos últimos, se pueden usar las citocinas tal como IL-6, IL-12, IL-23, o IFN para estimular la activación de JAK que da por resultado la fosforilación de proteínas STAT y potencialmente en perfiles transcripcionales (valorados por arreglo o tecnología qPCR) o producción y/o secreción de proteínas, tal como IL-17. La capacidad de los compuestos para inhibir estos efectos mediados por citocina se puede medir usando técnicas comunes para los expertos en la técnica.

Los compuestos en la presente también se pueden probar en modelos celulares diseñados para evaluar su potencia y actividad contra JAK mutantes, por ejemplo, la mutación JAK2V617F encontrada en trastornos proliferativos mieloides. Esos experimentos utilizan frecuentemente células dependientes de citocinas de linaje hematológico (por ejemplo, BaF/3) en los cuales las cinasas JAK mutantes o tipo silvestre se expresan de manera ectópica (James, C., et al., Nature 434:1144-1148; Staerk, J., et al., J. Biol. Chem. 280:41893-41899). Los puntos finales incluyen los efectos de los compuestos en la supervivencia, proliferación celular y proteínas JAK, STAT, Ark o Erk

fosforiladas.

Ciertos compuestos en la presente se han o se pueden evaluar para su capacidad para inhibir la proliferación de células T. Como tal, el ensayo se puede considerar un ensayo de proliferación activada por segunda citocinas (por ejemplo, JAK) y también un ensayo simplista de supresión inmunitaria o inhibición de la activación inmunitaria. Lo siguiente es un breve resumen de cómo se pueden realizar estos experimentos. Se preparan células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de muestras de sangre entera humana usando el método de separación de Ficoll Hypaque y las células T (fracción 2000) se pueden obtener de las PBMC por levigación. Las células T humanas recién aisladas se pueden mantener en medio de cultivo (RPMI 1640 complementado con 10 % de suero bovino fetal, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina) a una densidad de 2 x 10^6 células/ml a 37°C durante hasta 2 días. Para el análisis de proliferación celular estimulada por IL-2, primero se tratan las células T con fitohemaglutinina (PHA) a una concentración final de 10 µg/mL durante 72 horas. Después del lavado una vez con PBS, se siembran 6000 células/concavidad en placas de 96 concavidades y se tratan con los compuestos a diferentes concentraciones en el medio de cultivo en la presencia de 100 U/mL de IL-2 humana (ProSpec-Tany TechnoGene; Rehovot, Israel). Las placas se incuban a 37°C durante 72 horas y el índice de proliferación se valora usando reactivos luminiscentes de CellTiter-Glo siguiendo el protocolo sugerido de fábrica (Promega; Madison, WI).

Ejemplo C: Eficiencia Anti-Tumoral *in vivo*

Los compuestos en la presente se pueden evaluar en modelos de xenoinjerto tumoral humano en ratones inmunocomprometidos. Por ejemplo, se puede usar una variante tumorigénica de la línea de células de plasmacitoma INA-6 para inocular ratones SCID de manera subcutánea (Burger, R., et al. Hematol J. 2:42-53, 2001). Entonces, los animales que tienen el tumor se aleatorizan en grupos de tratamiento con fármaco o con vehículo y se pueden administrar diferentes dosis de los compuestos por cualquiera de las rutas usuales que incluyen, infusión oral, i.p. continua usando bombas implantables. El crecimiento tumoral se sigue con el paso del tiempo usando calibradores. Adicionalmente, se pueden recolectar muestras tumorales en cualquier momento después del inicio del tratamiento para análisis como se describe anteriormente (Ejemplo B) para evaluar los efectos del compuesto en la actividad de JAK y las rutas de señalización de etapa posterior. Además, se puede valorar la selectividad de los compuestos usando modelos tumorales de xenoinjerto que se activan por otras cinasas conocidas (por ejemplo, BCR-ABL1) tal como el modelo de tumor K562.

Ejemplo D: Prueba de Respuesta de Hipersensibilidad Retrasada por Contacto en Piel Murina

También se pueden probar los compuestos de la presente para sus eficiencias (para inhibir dianas de JAK) en el modelo de prueba de hipersensibilidad retrasada, murina, activada por células T. la respuesta de hipersensibilidad tipo retrasada (DTH) por contacto en piel murina se considera que es un modelo válido de dermatitis

clínica por contacto, y otras enfermedades inmunitarias mediadas por linfocitos T de la piel, tal como psoriasis (Immunol Today. 1998 Jan; 19(1):37-44). La DTH murina comparte múltiples características con la psoriasis, incluyendo la infiltración inmunitaria, el incremento acompañante en citocinas inflamatorias, y la hiperproliferación de queratinocitos. Adicionalmente, muchas clases de agentes que son eficaces en tratar psoriasis en la clínica también son inhibidores efectivos de la respuesta de DTH en ratones (Agents Actions, 1993 Jan; 38(1-2):116-21).

En los días 0 y 1, se sensibilizan ratones Balb/c con una aplicación tópica, a su abdomen rasurado con el antígeno 2,4-dinitro-fluorobenceno (DNFB). En el día 5, se miden las orejas para el espesor usando un micrómetro de ingeniero. Esta medición se registra y usa como la línea base. Ambas orejas de los animales entonces se estimulan por una aplicación tópica de DNFB en un total de 20 µL (10 µL en el pabellón interno de la oreja y 10 µL del pabellón externo de la oreja) a una concentración de 0.2 %. Veinticuatro horas a setenta y dos horas después de la estimulación, se miden nuevamente las orejas. El tratamiento de los compuestos de prueba se da a todo lo largo de las fases de sensibilización y estimulación (día -1 a día 7) o antes de y a lo largo de la fase de estimulación (usualmente pasado medio día del día 4 al día 7). El tratamiento de los compuestos de prueba (en diferente concentración) se administra ya sea de manera sistémica o tópica (aplicación tópica del tratamiento a las orejas). Las eficiencias de los compuestos de prueba se

indican por una reducción en la hinchazón de las orejas en comparación a la situación sin el tratamiento. Se consideran eficaces los compuestos que provocan una reducción de 20 % o más. En algunos experimentos, se estimulan los ratones pero no se sensibilizan (control negativo).

El efecto inhibidor (inhibición de la activación de las rutas de JAK-STAT) de los compuestos de prueba se puede confirmar por análisis inmunohistoquímico. La activación de las rutas de JAK-STAT da por resultado la formación y translocación de factores de transcripción funcional. Adicionalmente, el flujo de entrada de células inmunitarias y la proliferación incrementada de queratinocitos también debe proporcionar cambios únicos en el perfil de expresión en la oreja que se pueden investigar y cuantificar. Se someten secciones de la oreja fijadas en formalina e incrustadas en parafina (recolectadas después de la fase de estimulación en el modelo de DTH) análisis inmunohistoquímico usando un anticuerpo que interactúe específicamente con STAT3 fosforilado (clon 58E12, Cell Signaling Technologies). Las orejas de los ratones se tratan con los compuestos de prueba, vehículo, o dexametasona (un tratamiento clínicamente eficaz para psoriasis), o sin ningún tratamiento. En el modelo de DTH para comparaciones. Los compuestos de prueba y la dexametasona pueden producir cambios transcripcionales similares tanto de manera cualitativa como cuantitativa, y tanto los compuestos de prueba como la dexametasona pueden reducir el número de células infiltrantes. Tanto de manera sistémica como la administración tópica de los compuestos

de prueba puede producir efectos inhibidores, es decir, reducción en el número de células infiltrantes y la inhibición de cambios transcripcionales.

Ejemplo E: Actividad Anti-Inflamatoria *in vivo*

Los compuestos de la presente se pueden o se han evaluado en modelos de roedor o no de roedor diseñados para reproducir una respuesta inflamatoria individual o compleja. Por ejemplo, se pueden usar modelos de roedor de artritis para evaluar el potencial terapéutico de los compuestos dosificados de manera preventiva o terapéutica. Estos modelos incluyen, pero no se limitan a artritis inducida por colágeno en ratón o rata, artritis inducida por adyuvante en rata, y artritis inducida por anticuerpo de colágeno. Las enfermedades autoinmunitarias que incluyen, pero no se limitan a, esclerosis múltiple, diabetes mellitus tipo I, uveorretinitis, tiroiditis, miastenia gravis, nefropatías de inmunoglobulina, miocarditis, sensibilización de las vías aéreas (asma), lupus, o colitis también se pueden usar para evaluar el potencial terapéutico de los compuestos de la presente. Estos modelos están bien establecidos en la comunidad de investigación y son familiares para el experto en la técnica (Current Protocols in Immunology, Vol 3., Coligan J.E. et al., Wiley Press.; Methods in Molecular Biology: Vol. 225, Inflammation Protocols, Winyard, P.G. and Willoughby, D.A., Humana Press, 2003).

Ejemplo F: Ensayos Basados en Células ABL1 y T315I

Líneas de células de cáncer dependientes de la actividad de la cinasa ABL1 para la proliferación y/o supervivencia se pueden colocar a 3000 células por

concavidad (formato de placa de 96 concavidades) en RPMI 1640, y 10 % de FBS. Se pueden adicionar los compuestos a las células en DMSO/medio (concentración final 0.2 % de DMSO) y se incuba durante 72 horas a 37°C, 5 % de CO_2. El efecto del compuesto en la viabilidad celular se valoró usando el Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente CellTiter-Glo (Promega) seguido por cuantificación TopCount (Perkin Elmer, Boston, MA). Las líneas de células dependientes de ABL1 pueden incluir aquellas dependientes de manera natural de la actividad de ABL1 o aquellas creadas por ingeniería para ser dependientes de la actividad de ABL1 o aquellas creadas por ingeniería para ser dependientes de la actividad de ABL1 (por ejemplo, células BaF/3). Estas ultimas se pueden generar usando ABL1 tipo silvestre o ABL1 mutantes (tal como T315I ABL1) de modo que se pueda valorar la actividad de los compuestos contra diferentes variantes de la cinasa ABL1. Los efectos potenciales fuera de diana de los compuestos se midieron en paralelo usando una línea de células no activada por ABL1 con la misma lectura de ensayo. Se consideraron activos los compuestos que tienen una IC_{50} de 10 μM o menos con selectividad para proliferación activada por JAK. Todos los experimentos se realizaron en duplicado o mayor.

Las líneas celulares anteriores también se pueden usar para examinar los mismos efectos de los compuestos en la fosforilación ABL1 y/o sustratos de ABL1, tal como proteínas STAT, Akt, Erk o Crk1. Estos experimentos se pueden realizar después de la incubación de las células con los compuestos durante periodos variables de tiempo (usualmente de 10 minutos a 4 horas) dependiendo de varios

factores (por ejemplo, la vida media de las fosforproteínas de interés). Entonces, las proteínas se extraen de las células y se analizan por técnicas familiares para los expertos que incluyen transferencia Western o ELISA usando anticuerpos que pueden diferenciar entre proteína fosforilada y total. Estos experimentos pueden utilizar células normales o de cáncer para investigar la actividad de los compuestos tanto en células cancerosas como normales.

Estas mismas líneas celulares se pueden usar para examinar los efectos para inhibir tanto cinasas ABL como JAK con un único o el mismo compuesto. Por ejemplo, se pueden usar células BaF/3 que expresan BCR-ABL1 (mutante o tipo silvestre) para evaluar el impacto de los compuestos en el crecimiento, supervivencia, y señalización de células activada por la cinasa ABL1. Sin embargo, si estas mismas células se cultivan en la presencia de citocinas específicas (por ejemplo, IL-3) que activan las cinasas JAK, se puede valorar el impacto de los compuestos en células en las cuales tanto las cinasas ABL como JAK contribuyen a la proliferación y viabilidad de células tumorales.

Ejemplo G: Ensayo de HTRF de ABL1 y T315I ABL1

Los compuestos descritos en la presente se pueden probar para la actividad inhibitoria de la cinasa ABL1 (tipo silvestre y mutante T315I) como se describe a continuación. Los dominios catalíticos de las cinasas ABL1 (residuos 27 al C-término) pueden ser marcados por His N-terminal y se expresan por baculovirus en células de insecto y se purifican. Estos se pueden comprar en forma

purificada de Upstate Cell Signaling Solutions. ABL1 y T315I ABL1 catalizan la fosforilación de p28. El p28 fosforilado se puede detectar por Fluorescencia Resuelta en Tiempo Homogénea (HTRF). Las IC_{50} de los compuestos se pueden medir para cada cinasa en las reacciones que contienen: ABL1 o T315I ABL1 1-2 nM, péptido 500 nM, ATP 35 µM para ABL1 y ATP 10 µM para T315I ABL1, 2.0 % de DMSO en amortiguador de ensayo que contiene Tris 50 mM, pH 7.8, NaCl 100 mM, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 5 mM, 0.6 mg/mL de B. Las reacciones usualmente prosiguen a temperatura ambiente durante hora y media y se pueden detener al adicionar 20 µL de NaCl 50 mM adicionales, 0.4 mg/mL de BSA, EDTA 45 mM, SA-APC 200 nM, Eu-Py20 4 nM en amortiguador de ensayo. Las placas se pueden incubar a temperatura ambiente durante 40 minutos y entonces se puede medir HTRF en un lector de placa.

Se pueden correr otros ensayos de cinasa de manera similar usando cinasas y sustratos comercialmente disponibles y/o a través de proveedores de servicio de contrato tal como Invitrogen, Cerep, or Upstate Biosciences.

Ejemplo H: Eficiencia Anti-Tumoral *in vivo*

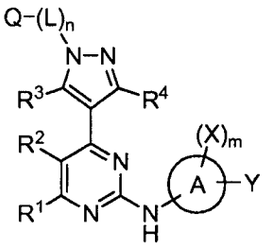
Los compuestos de la presente se pueden evaluar en modelos de xenoinjerto tumoral humano en ratones inmunocompetentes o inmunocomprometidos. Por ejemplo, una variante tumorigénica de la línea célula BaF/3 que se ha transformado con BCR-ABL1 (tipo silvestre o mutante) se puede usar para inocular ratones Balb/c o Balb/c nu/nu de manera subcutánea o intravenosamente. Los animales que tienen las células tumorales entonces se pueden aleatorizar

en grupos de tratamiento con fármaco o con vehículo y se pueden administrar diferentes dosis de los compuestos por cualquiera de varias rutas usuales que incluyen infusión orla, i.p. o continua usando bombas implantables. El crecimiento de las células tumorales se sigue con el paso del tiempo usando calibradores (para inoculaciones subcutáneas) y también se puede seguir la supervivencia de los animales (para inoculaciones intravenosas). Adicionalmente, se pueden recolectar muestras de células tumorales en cualquier momento después del inicio del tratamiento para análisis como se describe anteriormente para evaluar el efecto del compuesto en la actividad de las cinasas (JAK, ABL, u otras) y rutas de señalización de etapa posterior. Además, se puede valorar la selectividad de los compuestos usando modelos de tumor de xenoinjerto que se activan por otras cinasas "fuera de diana".

Varias modificaciones de la invención, además de aquellas descritas en la presente, serán evidentes para aquellos expertos en la técnica a partir de la descripción anterior. También se propone que estas modificaciones caigan dentro del alcance de las reivindicaciones anexas. Cada referencia, incluyendo todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones, citadas en la presente solicitud se incorporan en la presente como referencia en su totalidad.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la Fórmula I:



I

o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque:

el anillo A es arilo o heteroarilo;

L es alquileno C_{1-8}, alquenileno C_{2-8}, alquinileno C_{2-8}, $(CR^5R^6)_p$-(cicloalquileno C_{3-10})-$(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_p$-(arileno)-$(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_p$-(heterocicloalquileno C_{1-10})-$(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_p$-(heteroarileno)-$(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pO(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pS(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)C(O)(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pC(O)NR^c(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pC(O)O(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pOC(O)(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pOC(O)NR^c(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pNR^c(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pNR^cC(O)NR^d(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pS(O)(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pS(O)NR^c(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pS(O)_2(CR^5R^6)_q$, o $(CR^5R^6)_pS(O)_2NR^c(CR^5R^6)_q$, en donde el alquileno C_{1-8}, alquenileno C_{2-8}, alquinileno C_{2-8}, cicloalquileno C_{3-10}, arileno, heterocicloalquileno C_{1-10}, o heteroarileno, está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^g)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$;

Q es H, Cy^1, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{c1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, o $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, o alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

X es H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^g)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, O $S(O)_2NR^cR^d$;

Y es H, Cy^2, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, o $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$,

$C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^{g})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{g})NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y R^6 se seleccionan independientemente a partir de H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, $(CH_2)_mCN$, NO_2, OR^a, $(CH_2)_mOR^a$, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, NR^cR^d, $(CH_2)_mNR^cR^d$, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$;

Cy^1 y Cy^2 se seleccionan independientemente a partir de arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, haloalquilo C_{1-6}, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^{g})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{g})NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, en donde dichos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo que está sustituido en Cy^1 o Cy^2 está además opcionalmente sustituido por 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, haloalquilo C_{1-6}, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^{g})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{g})NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^a, R^b, R^c, y R^d se seleccionan independientemente a partir de H, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6},

arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo, está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, y haloalcoxi C_{1-6}; o

R^c y R^d conjuntamente con el átomo N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros o grupo heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, y haloalcoxi C_{1-6};

R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, y R^{d1} se seleccionan independientemente a partir de H, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_{1-6}, halo, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$,

y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; o

R^{c1} y R^{d1} conjuntamente con el átomo N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros o grupo heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_{1-6}, halo, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $C(=NR^{g})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{g})NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, y R^{d2} se seleccionan independientemente a partir de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, en donde el alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, y haloalcoxi C_{1-6}; o

R^{c2} y R^{d2} conjuntamente con el átomo N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros o grupo heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, y haloalcoxi C_{1-6};

R^{g} es H, CN, o NO_2;

m es 0, 1, 2, ó 3;

n es 0 ó 1;

p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, ó 6; y

q es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque A es arilo.

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque A es fenilo.

4. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque A es heteroarilo.

5. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque A es pirazolilo.

6. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque A es piridilo.

7. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque L es alquileno C_{1-8}, alquenileno C_{2-8}, alquinileno C_{2-8}, $(CR^5R^6)_p$-(cicloalquileno C_{3-10})-$(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_p$-(arileno)-$(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_p$-(heterocicloalquileno C_{1-10})-$(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_p$-(heteroarileno)-$(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pO(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pS(CR^5R^6)_q$, en donde dichos alquileno C_{1-8}, alquenileno C_{2-8}, alquinileno C_{2-8}, cicloalquileno C_{3-10}, arileno, heterocicloalquileno C_{1-10}, o heteroarileno, están opcionalmente sustituidos con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de

halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^g)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$.

8. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque L es alquileno C_{1-8}, alquenileno C_{2-8}, alquinileno C_{2-8}, $(CR^5R^6)_p$-(cicloalquileno C_{3-10})-$(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_p$-(arileno)-$(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_p$-(heterocicloalquileno C_{1-10})-$(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_p$-(heteroarileno)-$(CR^5R^6)_q$, en donde dichos alquileno C_{1-8}, alquenileno C_{2-8}, alquinileno C_{2-8}, cicloalquileno C_{3-10}, arileno, heterocicloalquileno C_{1-10}, o heteroarileno, están opcionalmente sustituidos con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^g)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$.

9. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque L es alquileno C_{1-8}, alquenileno C_{2-8}, alquinileno C_{2-8}, $(CR^5R^6)_p$-(cicloalquileno C_{3-10})-$(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_p$-(heterocicloalquileno C_{1-10})-$(CR^5R^6)_q$, en donde dichos alquileno C_{1-8}, alquenileno C_{2-8}, alquinileno C_{2-8}, cicloalquileno C_{3-10}, o heterocicloalquileno C_{1-10}, están opcionalmente sustituidos con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halo, alquilo

C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^g)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$.

10. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque L es alquileno C_{1-8} o $(CR^5R^6)_p$-(heterocicloalquileno C_{1-10})-$(CR^5R^6)_q$, en donde dichos alquileno C_{1-8} o heterocicloalquileno C_{1-10}, están opcionalmente sustituidos con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^g)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$.

11. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 -6, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque L es alquileno C_{1-8} opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^g)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$.

12. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque L es $(CR^5R^6)_p$-

(heterocicloalquileno C_{1-10})-$(CR^5R^6)_q$ opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^g)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$.

13. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque L es $(CR^5R^6)_pC(O)(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pC(O)NR^c(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pC(O)O(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pOC(O)(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pOC(O)NR^c(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pNR^c(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pNR^cC(O)NR^d(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pS(O)(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pS(O)NR^c(CR^5R^6)_q$, $(CR^5R^6)_pS(O)_2(CR^5R^6)_q$, o $(CR^5R^6)_pS(O)_2NR^c(CR^5R^6)_q$.

14. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque Q es H, Cy^1, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a1}, o SR^{a1}, en donde dichos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, o alquinilo C_{2-6}, están opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

15. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, caracterizado porque Q es $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^{g})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{g})NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, o $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

16. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque Q es Cy^1, $C(O)R^{b1}$, $S(O)_2R^{b1}$, u OR^{a1}.

17. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque Cy^1 es arilo o cicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, haloalquilo C_{1-6}, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^{g})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{g})NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

18. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 16, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque Cy^1 es heteroarilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, haloalquilo C_{1-6}, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$,

$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^{g})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{g})NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

19. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-18, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque R_1 es H.

20. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque R_2 es H.

21. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque R_2 es alquilo C_{1-6}.

22. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque R_2 es metilo.

23. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque R_2 es alcoxi C_{1-6}.

24. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque R_2 es metoxi.

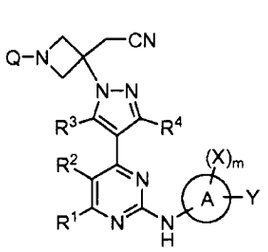
25. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-24, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque R_3 es H.

26. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 -25, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque R_4 es H.

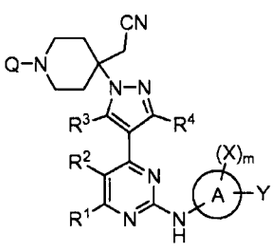
27. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 -26, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque R_5 es H.

28. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 -27, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque R_6 es H.

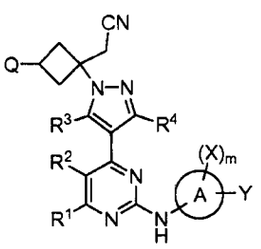
29. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque tiene la Formula IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf, o IIg:



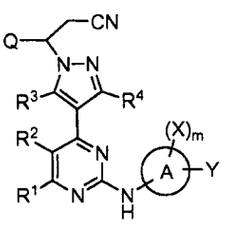
IIa



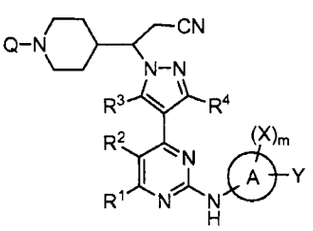
IIb



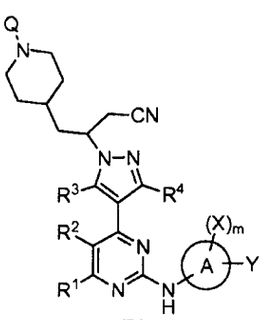
IIc



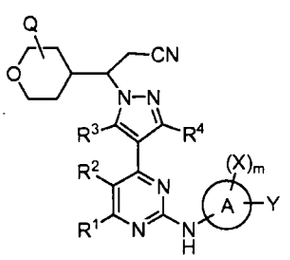
IId



IIe



IIf



IIg

30. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-29, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque X es H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^g)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, o $S(O)_2R^b$.

31. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 -29, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque X es NO_2, OR^a, $C(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cS(O)_2R^b$, o $S(O)_2NR^cR^d$.

32. Un compuesto de conformidad con cualquiera de

las reivindicaciones 1-29, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque X es OCH_3, OC_6H_5, NO_2, NH_2, o $N(CH_2CH_3)_2$.

33. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-29, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque X es H.

34. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las rèivindicaciones 1-33, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque Y es, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, o haloalquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, o alquinilo C_{2-6} está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^{g})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{g})NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

35. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-33, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque Y es H, Cy^2, halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^{g})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{g})NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, o $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

36. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-33, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque Y es H.

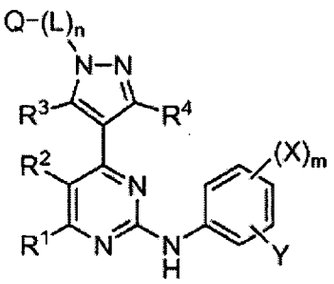
37. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 -36, o sal farmacéuticamente

491

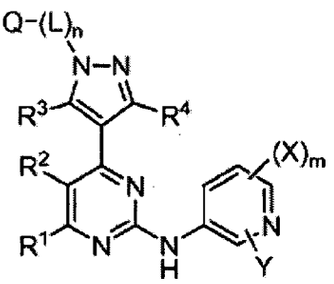
aceptable del mismo, caracterizado porque Cy^2 es arilo o cicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, haloalquilo C_{1-6}, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{C1}S(O)_2R$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

38. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-36, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque Cy^2 es heteroarilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, haloalquilo C_{1-6}, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

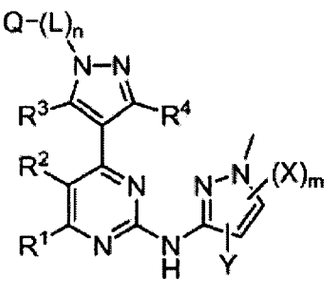
39. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque tiene la Fórmula IIIa, IIIb, o IIIc:



IIIa



IIIb



IIIc

40. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona de:

3-(4-(2-(4-(1H-imidazol-1-il)fenilamina)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)butanonitrilo;

4-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-(piperazin-1-il)fenilamina)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;

4-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-metoxifenilamina)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;

4-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(fenilamina)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;

4-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamina)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;

3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamina)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)butanenitrilo;

4-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(3-(oxazol-5-il)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;

493

4-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamina)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;

4-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-fenoxifenilamina)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;

2-(4-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1 il)fenilamina)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(isoxazol-5-carbonil)piperidin-4-il)acetonitrilo;

2-(1-(isoxazol-5-carbonil)-4-(4-(2-(3-(oxazol-5-il)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-4-il)acetonitrilo;

2-(4-(4-(2-(3-(1H-tetrazol-5-il)fenilamina)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(isoxazol-5-carbonil)piperidin-4-il)acetonitrilo;

2-(1-(isoxazol-5-carbonil)-4-(4-(2-(4-(morfolinosulfonil)fenilamina)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-4-il)acetonitrilo;

2-(1-(isoxazol-5-carbonil)-4-(4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamina)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-4-il)acetonitrilo;

2-(3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1 il)fenilamina)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(ciclopropilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo;

2-(1-(ciclopropilsulfonil)-3-(4-(2-(3-(oxazol-5-il)fenilamina)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo;

N-(4-(4-(1-(3-(cianometil)-1-(ciclopropilsulfonil)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)fenil)acetamida;

494

2-(1-(ciclopropilsulfonil)-3-(4-(2-(3-(2-metilpirimidina-4-il)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo;

2-(1-(ciclopropilsulfonil)-3-(4-(2-(4-(oxazol-5-il)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo;

3-(4-(2-(4-morfolinofenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(piperidin-4-il)propanonitrilo;

3-(1-(5-fluoropirimidina-2-il)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-(4-(2-(4-morfolinofenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il)propanonitrilo;

3-(1-acetilpiperidina-4-il)-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-(1-benzoilpiperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

2-(4-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamina)-pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(ciclopropilsulfonil)-piperidin-4-il)acetonitrilo;

2-(1-(ciclopropilsulfonil)-4-(4-(2-(4-morfolinofenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-4-il)acetonitrilo;

4-(4-(1-(4-(cianometilo)-1-(ciclopropilsulfonil)-

495

piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)benzamida;

4-(4-(1-(4-(cianometilo)-1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)-N-(2-hidroxietil)benzamida;

4-(4-(1-(4-(cianometilo)-1-(ciclopropilsulfonil)-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida;

4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)benzamida;

3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(oxazol-5-il)fenilamina)-pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-metoxifenilamina)-pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)fenil)acetamida;

4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(piperazin-1-il)fenil-amina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

4-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-

morfolinofenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;

3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)butanonitrilo;

4-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;

N-(4-(4-(1-(1-ciano-3-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)fenil)acetamida;

4-(4-(1-(1-ciano-3-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida;

4-(4-(1-(1-ciano-3-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)benzamida;

4-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;

3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamina)-5-metilpirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)butanonitrilo;

4-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(5-metil-2-(fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;

N-(4-(4-(1-(1-ciano-3-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidina-2-ilamino)fenil)acetamida;

4-(4-(1-(1-ciano-3-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidina-2-

497

ilamino)-N,N-dimetilbenzamida;

4-(4-(1-(1-ciano-3-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidina-2-ilamino)benzamida;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

4-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;

3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)butanonitrilo;

4-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;

4-(4-(1-(1-ciano-3-(1-(I-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida;

4-(4-(1-(1-ciano-3-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida;

N-(4-(4-(1-(1-ciano-3-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)fenil)acetamida;

4-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;

4-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)-3-(4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamina)pirimidina-4-il)-1H-

pirazol-1-il)butanonitrilo;

3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamina)-5-metilpirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)butanonitrilo;

3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamina)-5-metilpirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)butanonitrilo;

4-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(5-metil-2-(fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;

4-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)-3-(4-(5-metil-2-(fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;

4-(4-(1-(1-ciano-3-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida;

4-(4-(1-(1-ciano-3-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida;

N-(4-(4-(1-(1-ciano-3-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidina-2-ilamino)fenil)acetamida;

4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidina-2-ilamino)benzamida;

3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamina)-5-metilpirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

999

3-ciclopentil-3-(4-(5-metil-2-(fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(5-metil-2-(4-(oxazol-5-il)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-metoxifenilamina)-5-metilpirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(5-metil-2-(4-(piperazin-1-il)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(dietilamina)fenilamina)-5-metilpirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(etil(3-hidroxipropil)amino)fenilamina)-5-metilpirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

ácido 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidina-2-ilamino)benzoico;

3-ciclopentil-3-(4-(5-metil-2-(4-nitrofenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-N-(2 hidroxietil)benzamida;

3-ciclopentil-3-(4-(5-metil-2-(3-(oxazol-5-il)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-(4-(2-(4-aminofenilamina)-5-metilpirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo;

4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidina-2-ilamino)-N-(1-metoxipropan-2-il)benzamida;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)fenilamina)-5-metilpirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidina-2-ilamino)fenil)metanosulfonamida;

4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidina-2-ilamina)fenilcarbamato de metilo;

N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidina-2-ilamino)fenil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida;

3-(4-(2-(4-(3-oxomorfolino)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(piperidin-4-il)butanonitrilo;

2-(1-(ciclopropilsulfonil)-3-(4-(2-(4-morfolino-fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo;

2-(1-(isoxazol-5-carbonil)-4-(4-(2-(4-morfolinofenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-4-il)acetonitrilo;

4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-(3-oxomorfolino)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;

4-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-(3-oxomorfolino)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;

4-(1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-(3-oxomorfolino)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(3-oxomorfolino)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(2-metilpirimidina-4-il)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

ácido 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)benzoico;

3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(4-morfolinofenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamina)-5-metoxipirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo;

N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metoxipirimidina-2-ilamino)fenil)acetamida;

4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metoxipirimidina-2-ilamina)-N,N-dimetilbenzamida;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-(4-(2-(3-aminofenilamina)pirimidina-4-il)-1H-

pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo;

3-(4-(I-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)-N-(2-hidroxietil)benzamida;

3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)-N-(1-metoxipropan-2-il)benzamida;

N-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)fenil)etanosulfonamida;

N-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)fenil)metanosulfonamida;

3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)fenilcarbamato de metil;

N-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)fenil)acetamida;

N-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)fenil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida;

ácido 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)benzoico;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(4-(2-hidroxietil)-piperazina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-

pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(3-oxopiperazina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)-N-(ciclopropilmetil)-N-propilbenzamida;

4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)-N-(ciclopropilmetil)benzamida;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(3-hidroxipirrolidina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-(4-(2-(4-(azetidina-1-carbonil)fenilamina)-pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentil-propanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(2-oxopirrolidina-1-il)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(4-(oxazol-5-il)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(3-(oxazol-5-il)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(4-(3-oxomorfolino)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(3-(2-metilpirimidina-4-il)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(4-(2-hidroxietil)piperazina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(pirrolidina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(3-oxopiperazina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(3-hidroxipirrolidina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-(4-(2-(3-(azetidina-1-carbonil)fenilamina)-pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo;

3-(4-(2-(3-(4-acetilpiperazina-1-carbonil)-fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(4-(piridin-3-ilmetil)-piperidina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)-N-(1-(3-metoxifenil)etil)benzamida;

3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(morfolina-4-carbonil)-fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)-N-((5-metilisoxazol-3-il)metil)benzamida;

3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)-N-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil)benzamida;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(4-hidroxi-4-fenilpiperidina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-(4-(2-(3-(4-benzil-4-hidroxipiperidina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(3-(piridin-2-il)pirrolidina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-

pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)benzamida;

3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(4-fenilpiperidina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)-N-(1-(piridin-2-il)etil)benzamida;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(3-(3-fluorofenil)-pirrolidina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

N-((3R)-1-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)benzoil)pirrolidin-3-il)acetamida;

3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)-N-(2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etil)benzamida;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(4-(pirimidina-2-il)piperazina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)-N-(2-(piridin-3-il)etil)benzamida;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(2-(metoximetil)-pirrolidina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-

il)pirimidina-2-ilamino)-N-(2-metoxibenzil)benzamida;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(4-fenoxipiperidina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)-N-(1-(hidroximetil)ciclopentil)-benzamida;

4-(4-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)benzoil)piperazin-1-il)benzonitrilo;

N-(I-benzilpirrolidin-3-il)-3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)benzamida;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(4-fenilpiperazina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-nitrofenilamina)-pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-nitrofenilamina)-pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclobutil-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamina)-pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-(4-(2-(4-aminofenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo;

3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclobutilpropanonitrilo;

3-ciclobutil-3-(4-(2-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclobutil-3-(4-(2-(4-(3-oxomorfolina)fenil-amina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclobutil-3-(4-(2-(3-(oxazol-5-il)fenilamina)-pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamina)-pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopropilpropanonitrilo;

3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-(3-oxomorfolina)fenil-amina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopropil-3-(4-(2-(3-(oxazol-5-il)fenilamina)-pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)fenil)-2,6-(cis)-dimetilmorfolina-4-sulfonamida;

N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)fenil)benzamida;

N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)fenil)-1-(metilsulfonil)-metanosulfonamida;

N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)fenil)-3,5-difluorobenzamida;

N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)fenil)-N,N-

dimetilsulfamida;

N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)fenil)-5-metilisoxazol-3-carboxamida;

N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)fenil)isoxazol-5-carboxamida;

N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)fenil)-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida;

N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)fenil)-1-metil-1H-pirazolo-3-sulfonamida;

N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)fenil)-2,5-difluorobenzamida;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil)aminopirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)fenil)-5-(2-metiltiazol-4-il)tiofeno-2-sulfonamida;

N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)fenil)-6-metilpiridina-2-sulfonamida;

N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)fenil)-5-(piridin-2-il)tiofeno-2-sulfonamida;

5-cloro-N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)fenil)tiofeno-2-

sulfonamida;

N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)fenil)-6-morfolinopiridina-3-sulfonamida;

4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)fenilcarbamato de tetrahidrofuran-3-ilo;

3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)fenilcarbamato de tetrahidrofuran-3-ilo;

N-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)fenil)-1-metil-1H-pirazolo-3-sulfonamida;

N-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamina)fenil)-N,N-dimetilsulfamida;

N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)fenil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida;

N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)fenil)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)acetamida;

N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)fenil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida;

N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)fenil)-2-(3-oxopiperazin-1-il)acetamida;

N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)fenil)-2-

morfolinoacetamida;

N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)fenil)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamina)acetamida;

N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)fenil)-2-(2-(metoximetil)-pirrolidin-1-il)acetamida;

N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)fenil)-2-(ciclopropilmetilamina)-acetamida;

N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)fenil)-2-(1-metoxipropan-2-ilamina)acetamida;

2-(4-(5-metilisoxazol-3-iloxi)-1-(4-(2-(4-morfolinofenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)acetonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)benzamida;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-((3-endo)-3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(2-oxa-6-azatriciclo[3.3.1.1(3,7)]dec-6-ilcarbonil)fenil)-aminopirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)-N-(cis-4-hidroxiciclohexil)-N-metilbenzamida;

4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)-N-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(S*)-(4,4-dimetil-2-oxo-1-oxa-3,7-diazaspiro[4.4]nonano-7-carbonil)fenilamina)-pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(4,4-dimetil-1-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano-7-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(4-metoxipiperidina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-IH-pirazol-1-il)propanonitrilo;

N-((3S)-1-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)benzoil)pirrolidin-3-il)acetamida;

4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)-N-(cis-4-hidroxiciclohexil)-benzamida;

3-(4-(2-(4-(4-acetilpiperazina-1-carbonil)-fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo;

(3S)-1-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)benzoil)pirrolidina-3-carbonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(3-metoxipirrolidina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(3-fluoropirrolidina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(3-(dimetilamina)-pirrolidina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

4-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)benzamida)piperidina-1-carboxilato de etilo;

4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)-N-(1-(piridin-2-il)pirrolidin-3-il)benzamida;

3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(3-(piridin-2-iloxi)pirrolidina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

1-(4-(4-(I-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)benzoil)-N,N-dimetilpiperidina-4-carboxamida;

4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)-N-(1-(dimetilamina)-1-oxobutan-2-il)benzamida;

N-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)fenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida;

N-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)fenil)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)acetamida;

N-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)fenil)-2-(3-oxopiperazin-1-il)acetamida;

N-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)fenil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida;

N-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)fenil)-2-(4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-il)acetamida;

N-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)fenil)-2-(ciclopropilmetilamina)acetamida;

N-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)fenil)-2-morfolinoacetamida;

N-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)fenil)-2-(etilamina)acetamida;

2-(4-(5-metilisoxazol-3-iloxi)-1-(4-(2-(4-(3-oxomorfolino)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)acetonitrilo;

2-(4-(5-metilisoxazol-3-iloxi)-1-(4-(2-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)acetonitrilo;

2-(1-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamina)-pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(5-metilisoxazol-3-iloxi)ciclohexil)acetonitrilo;

2-(4-(5-metilisoxazol-3-iloxi)-1-(4-(2-(3-(oxazol-5-il)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)-ciclohexil)acetonitrilo;

3-(cianometilo)-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamina)-pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarbonitrilo;

ácido 4-(4-(1-(3-(cianometilo)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)benzoico;

ácido 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)benzoico;

3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-((3-endo)-3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-(pirrolidina-1-carbonil)-fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida;

2-(1-(etilsulfonil)-3-(4-(2-(4-(morfolino-4-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo;

2-(1-(etilsulfonil)-3-(4-(2-(4-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo;

2-(1-(etilsulfonil)-3-(4-(2-(4-((3-endo)-3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)fenil-amina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo;

2-(1-(etilsulfonil)-3-(4-(2-(4-(pirrolidina-1-

carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo;

4-(4-(1-(3-(cianometilo)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida;

3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-(morfolina-4-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-(4-(2-(4-(azetidina-1-carbonil)fenilamina)-pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopropilpropanonitrilo;

3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-(2-oxa-6-azatriciclo-[3.3.1.1(3,7)]dec-6-ilcarbonil)fenil)aminopirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-(4-metoxipiperidina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

(3R)-1-(4-(4-(I-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)benzoil)pirrolidina-3-carbonitrilo;

3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-(3-metoxipirrolidina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-(3-hidroxipirrolidina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

N-((3R)-1-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-

1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)benzoil)pirrolidin-3-il)acetamida;

3-(4-(2-(4-(4-acetilpiperazina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopropilpropanonitrilo;

3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-(3-(dimetilamina)-pirrolidina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-(3-fluoropirrolidina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

4-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)benzoil)aminopiperidina-1-carboxilato de etilo;

2-(3-(4-(2-(4-(azetidina-1-carbonil)fenilamina)-pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo;

1-(etilsulfonil)-3-(4-(2-(4-(2-oxa-6-azatriciclo-[3.3.1.1(3,7)]dec-6-ilcarbonil)fenil)aminopirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-ilacetonitrilo;

(1-(etilsulfonil)-3-4-(2-(4-((4-metoxipiperidin-1-il)carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-ilazetidin-3-il)acetonitrilo;

1-(4-(4-(I-(3-(cianometilo)-1-(etilsulfonil)-azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)benzoil)pirrolidina-3-carbonitrilo;

2-(1-(etilsulfonil)-3-(4-(2-(4-(3-metoxipirrolidina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo;

2-(1-(etilsulfonil)-3-(4-(2-(4-(3-

hidroxipirrolidina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo;

2-(1-(etilsulfonil)-3-(4-(2-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo;

N-(1-(4-(4-(I-(3-(cianometilo)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)benzoil)pirrolidin-3-il)acetamida;

2-(3-(4-(2-(4-(4-acetilpiperazina-1-carbonil)-fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo;

2-(3-(4-(2-(4-(3-(dimetilamina)pirrolidina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo;

2-(1-(etilsulfonil)-3-(4-(2-(4-(3-fluoropirrolidina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo;

4-(4-(4-(1-(3-(cianometilo)-1-(etilsulfonil)-azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamino)benzamido)piperidine-1-carboxilato de etilo;

ácido 4-(4-(1-(3-ciano-1-(cianometilo)ciclobutil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)benzoico;

ácido 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metoxipirimidina-2-ilamina)benzoico;

3-(cianometilo)-3-(4-(2-(4-(morfolina-4-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarbonitrilo;

3-(cianometilo)-3-(4-(2-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-

il)ciclobutanocarbonitrilo;

4-(4-(1-(3-ciano-1-(cianometilo)ciclobutil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida;

3-(cianometilo)-3-(4-(2-(4-(3-hidroxipirrolidina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-

4-(4-(1-(3-ciano-1-(cianometilo)ciclobutil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)-N-((5-metilisoxazol-3-il)metil)benzamida;

3-(4-(2-(4-(azetidina-1-carbonil)fenilamina)-pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometilo)-ciclobutanocarbonitrilo;

3-(cianometilo)-3-(4-(2-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il) ciclobutanocarbonitrilo;

3-(cianometilo)-3-(4-(2-(4-(3-f1uoropirrolidina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-IH-pirazol-1-il) ciclobutanocarbonitrilo;

3-(cianometilo)-3-(4-(2-(4-(4-metoxipiperidina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il) ciclobutanocarbonitrilo;

3-(cianometilo)-3-(4-(2-(4-(3-metoxipirrolidina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il) ciclobutanocarbonitrilo;

1-(4-(4-(1-(3-ciano-1-(cianometilo)ciclobutil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)benzoil)pirrolidina-3-carbonitrilo;

3-(4-(2-(4-(4-acetilpiperazina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometilo)ciclobutanocarbonitrilo;

510

N-(1-(4-(4-(1-(3-ciano-1-(cianometilo)ciclobutil)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2-ilamina)benzoil)pirrolidin-3-il)acetamida;

3-(cianometilo)-3-(4-(2-(4-((3-endo)-3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il) ciclobutanocarbonitrilo;

3-(cianometilo)-3-(4-(2-(4-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)-ciclobutanocarbonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(4-(morfolina-4-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenilamina)pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metoxipirimidina-2-ilamina)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida;

3-ciclopentil-3-[4-(2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amina}pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;

3-(cianometilo)-3-[4-(2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amina}pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo;

3-(4-{2-[(4-morfolin-4-ilfenil)amina]pirimidina-4-il}-1H-pirazol-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanonitrilo;

4-[(4-{1-[2-ciano-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-1H-pirazol-4-il}pirimidina-2-il)amina]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida;

3-[4-(2-{[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]amina}pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanonitrilo;

3-[4-(2-{[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]amina}-pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanonitrilo;

3-{4-[2-({4-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-fenil}amina)pirimidina-4-il]-1H-pirazol-1-il}-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanonitrilo;

3-{4-[2-({4-[(4-metoxipiperidin-1-il)carbonil]-fenil}amina)pirimidina-4-il]-1H-pirazol-1-il}-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanonitrilo;

1-{4-[(4-{1-[2-ciano-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-1H-pirazol-4-il}pirimidina-2-il)amino]benzoil}-piperidina-4-carbonitrilo;

3-(4-{2-[(4-{[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]carbonil}fenil)amina]pirimidina-4-il}-1H-pirazol-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanonitrilo;

3-(4-{2-[(4-{[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]carbonil}fenil)amina]pirimidina-4-il}-1H-pirazol-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanonitrilo;

(3S)-1-{4-[(4-{1-[2-ciano-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-1H-pirazol-4-il}pirimidina-2-il)amina]benzoil}pirrolidina-3-carbonitrilo;

1-[4-({4-[1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il]pirimidina-2-il}amina)benzoil]piperidina-4-carbonitrilo;

1-{4-[(4-{1-[3-(cianometilo)-1-(etilsulfonil)-azetidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}pirimidina-2-il)amino]benzoil}piperidina-4-carbonitrilo;

3-ciclopropil-3-[4-(5-metoxi-2-{[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]amino}pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;

3-ciclopropil-3-(4-{5-metoxi-2-[(3-nitrofenil)-amino]pirimidina-4-il}-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-({4-[1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il]-5-metoxipirimidina-2-il}amino)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida;

3-ciclopropil-3-[4-(5-metoxi-2-{[3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]amino}pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;

3-ciclopropil-3-(4-{2-[(3-{[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]carbonil}fenil)amino]-5-metoxipirimidina-4-il}-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-ciclopropil-3-(4-{5-metoxi-2-[(3-{[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]carbonil}fenil)amino]pirimidina-4-il}-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

(3S)-1-[3-({4-[1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il]-5-metoxipirimidina-2-il}amino)benzoil]pirrolidina-3-carbonitrilo;

3-ciclopropil-3-[4-(5-metoxi-2-{[3-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]amino}pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;

3-ciclopropil-3-{4-[2-({3-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]fenil}amino)-5-metoxipirimidina-4-il]-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;

3-ciclopropil-3-{4-[5-metoxi-2-({3-[(4-

metoxipiperidin-1-il)carbonil]fenil}amino)pirimidina-4-y1]-1H-pirazol-1-il}propanonitrilo;

1-[3-({4-[1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-y1]-5-metoxipirimidina-2-il}amino)benzoil]piperidina-4-carbonitrilo;

3-ciclopropil-3-(4-{2-[(3-{[(3-endo)-3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]carbonil}fenil)amino]-5-metoxipirimidina-4-il}-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

3-({4-[1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il]-5-metoxipirimidina-2-il}amino)-N-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]benzamida;

3-[4-(2-{[3-(azetidin-1-ilcarbonil)fenil]amino}-5-metoxipirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopropilpropanonitrilo;

3-(cianometilo)-3-[4-(2-{[4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]amino}pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo;

3-(cianometilo)-3-[4-(2-{[4-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)fenil]amino}pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo;

3-(cianometilo)-3-[4-(2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]amino}pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo;

3-(cianometilo)-3-[4-(2-{[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]amino}pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo;

3-(cianometilo)-3-[4-(2-{[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]amino}pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo;

3-(cianometilo)-3-[4-(2-{[4-(1H-pirazol-1-

il)fenil]amino}pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo;

3-(cianometilo)-3-[4-(2-{[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]amino}pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo;

3-(cianometilo)-3-[4-(2-{[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]amino}pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo;

3-(cianometilo)-3-[4-(2-{[4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]amino}pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo;

3-(4-{2-[(3-aminofenil)amino]-5-metoxipirimidina-4-il}-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopropilpropanonitrilo;

3-ciclopropil-3-[4-(2-{[3-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil]amino}-5-metoxipirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;

4-[1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-{4-[5-metoxi-2-(piridin-3-ilamino)pirimidina-4-il]-1H-pirazol-1-il}butanonitrilo; y

3-(cianometilo)-3-[4-(2-{[3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]amino}pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo,

o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

41. Composición caracterizada porque comprende un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable del mismo.

42. Composición de conformidad con la reivindicación 41, caracterizada porque es adecuada para administración tópica.

43. Método para modular las actividades de una o más cinasas, caracterizado porque comprende poner en contacto la cinasa con el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40.

44. Método de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque al menos una cinasa es una Ser/Thr- cinasa.

45. Método de conformidad con la reivindicación 44 caracterizado porque la Ser/Thr-cinasa es una Ser/Thr-cinasa receptora.

46. Método de conformidad con la reivindicación 44 caracterizado porque la Ser/Thr-cinasa es una Ser/Thr-cinasa no receptora.

47. Método de conformidad con la reivindicación 44 caracterizado porque la Ser/Thr-cinasa es TGF-βR, PKA, PKG, PKC, CaM-cinasa, fosforilasa-cinasa, MEKK, ERK, MAPK, Akt, o mTOR.

48. Método de conformidad con la reivindicación 43 caracterizado porque al menos una cinasa es una Tyr-cinasa.

49. Método de conformidad con la reivindicación 48 caracterizado porque la Tyr-cinasa es una Tyr-cinasa receptora.

50. Método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado porque la Tyr-cinasa receptora es EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-IR, IR-R, PDGFaR, PDGFβR, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, o Tie2.

51. Método de conformidad con la reivindicación 48, caracterizado porque la Tyr-cinasa es una Tyr-cinasa no receptora .

52. Método de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado porque la Tyr-cinasa no receptora es Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, o ABL.

53. Método de conformidad con la reivindicación 52, caracterizado porque la Tyr-cinasa no receptora es JAK.

54. Método de conformidad con la reivindicación 53, caracterizado porque la JAK es JAK1 , JAK2, JAK3 o TYK2.

55. Método de conformidad con la reivindicación 53, caracterizado porque la JAK es JAK1 o JAK2.

56. Método de conformidad con la reivindicación 53, caracterizado porque la JAK es JAK2.

57. Método de conformidad con la reivindicación 53, caracterizado porque la JAK es mutante.

58. Método de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado porque la JAK mutante tiene las mutaciones V617F, F537-K539delinsL, H538QK539L, K539L, o N542-E543del en JAK2.

59. Método de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque la modulación es inhibición.

60. Método de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque el compuesto es un inhibidor selectivo de una cinasa con respecto a otra.

61. Método de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque el compuesto es un inhibidor selectivo de JAK2 con respecto a JAK1, JAK3 y TYK2.

62. Método de conformidad con la reivindicación

43, caracterizado porque el compuesto inhibe JAK2.

63. Método de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque se usa más de un compuesto de la Fórmula I para inhibir la actividad de una cinasa.

64. Método de conformidad con la reivindicación 63, caracterizado porque la cinasa es JAK2.

65. Método de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque se usa más de un compuesto de la Fórmula I para inhibir más de una cinasa.

66. Método de conformidad con la reivindicación 65, caracterizado porque al menos una cinasa es JAK2.

67. Método de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque el compuesto se usa en combinación con otro inhibidor de cinasa para inhibir la actividad de una cinasa.

68. Método de conformidad con la reivindicación 67, caracterizado porque la cinasa es JAK2.

69. Método de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque el compuesto se usa en combinación con otro inhibidor de cinasa para inhibir las actividades de más de una cinasa.

70. Método de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado porque al menos una cinasa es JAK2.

71. Método de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado porque al menos dos cinasas son ABL1 y JAK2.

72. Método para tratar una enfermedad en un paciente, en donde la enfermedad se asocia con actividades anormales de una o más cinasas, caracterizado porque comprende administrar al paciente una cantidad

terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40.

73. Método de conformidad con la reivindicación 72, caracterizado porque la enfermedad se caracteriza por actividad anormal de JAK.

74. Método de conformidad con la reivindicación 72, caracterizado porque se administra más de compuesto de la Fórmula I.

75. Método de conformidad con la reivindicación 72, caracterizado porque el compuesto se administra en combinación con otro inhibidor de cinasa.

76. Método de conformidad con la reivindicación 72, caracterizado porque la enfermedad es rechazo de aloinjerto o enfermedad de injerto contra hospedador.

77. Método de conformidad con la reivindicación 72, caracterizado porque la enfermedad es enfermedad autoinmunitaria.

78. Método de conformidad con la reivindicación 77, caracterizado porque la enfermedad autoinmunitaria es trastorno de la piel, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis juvenil, diabetes tipo I, lupus, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, miastenia gravis, nefropatías de inmunoglobulina, miocarditis, o trastorno autoinmunitario de la tiroides.

79. Método de conformidad con la reivindicación 77, caracterizado porque la enfermedad autoinmunitaria es transtorno de piel bullosa.

80. Método de conformidad con la reivindicación 79, caracterizado porque el trastorno de piel bullosa es pénfigo vulgar (PV) o pénfigo bulloso (BP).

81. Método de conformidad con la reivindicación 77, caracterizado porque la enfermedad es transtorno de la piel.

82. Método de conformidad con la reivindicación 81, caracterizado porque el transtorno de la piel es dermatitis atópica, psoriasis, sensibilización de la piel, irritación de la piel, salpullido de la piel, dermatitis por contacto o sensibilización alérgica por contacto.

83. Método de conformidad con la reivindicación 77, caracterizado porque la enfermedad es una enfermedad viral.

84. Método de conformidad con la reivindicación 83, caracterizado porque la enfermedad viral es Virus de Epstein Barr (EBV), Hepatitis B, Hepatitis C, VIH, HTLV1, Virus de Varicela-Zóster (VZV) o Virus de Papiloma Humano (HPV).

85. Método de conformidad con la reivindicación 77, caracterizado porque la enfermedad es cáncer.

86. Método de conformidad con la reivindicación 85, caracterizado porque el cáncer es un tumor sólido.

87. Método de conformidad con la reivindicación 85, caracterizado porque el cáncer es cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de tiroides, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman o cáncer pancreático.

88. Método de conformidad con la reivindicación 85, caracterizado porque el cáncer es cáncer de próstata.

89. Método de conformidad con la reivindicación 85, caracterizado porque el cáncer es hematológico.

90. Método de conformidad con la reivindicación

530

85, caracterizado porque el cáncer es linfoma, leucemia o mieloma múltiple.

91. Método de conformidad con la reivindicación 85, caracterizado porque el cáncer es leucemia linfoblástica agunda (ALL), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), leucemia mielógena crónica (CML), CML atípica o CMML atípica.

92. Método de conformidad con la reivindicación 72, caracterizado porque el paciente es juvenil.

93. Método de conformidad con la reivindicación 85, caracterizado porque el cáncer es un cáncer de piel.

94. Método de conformidad con la reivindicación 93, caracterizado porque el cáncer de piel es linfoma de células T cutáneas o linfoma de células B cutáneas.

95. Método de conformidad con la reivindicación 85, caracterizado porque el cáncer es mieloma múltiple.

96. Método de conformidad con la reivindicación 77, caracterizado porque la enfermedad se caracteriza por una JAK2 mutante.

97. Método de conformidad con la reivindicación 96, caracterizado porque al menos una mutación de la JAK2 reside en el dominio de pseudo-cinasa de JAK2.

98. Método de conformidad con la reivindicación 77, caracterizado porque la enfermedad es un trastorno mieloproliferativo.

99. Método de conformidad con la reivindicación 98, caracterizado porque el trastorno mieloproliferativo (MPD) es policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (ET), metaplasia mieloide con mielofibrosis (MMM), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica

531

(CMML), síndrome hipereosinofílico (HES), mielofibrosis idiopática (IMF), o enfermedad sistémica de células cebadas (SMCD).

100. Método de conformidad con la reivindicación 77, caracterizado porque la enfermedad es una enfermedad inflamatoria.

101. Método de conformidad con la reivindicación 100, caracterizado porque la enfermedad es una enfermedad inflamatoria del ojo.

102. Método de conformidad con la reivindicación 101, caracterizado porque la enfermedad es iritis, uveítis, esclerotis, o conjuntivitis.

103. Método de conformidad con la reivindicación 100, caracterizado porque la enfermedad es una enfermedad inflamatoria del tracto respiratorio.

104. Método de conformidad con la reivindicación 103, caracterizado porque la enfermedad inflamatoria afecta el tracto respiratorio superior.

105. Método de conformidad con la reivindicación 100 caracterizado porque la enfermedad inflamatoria afecta el tracto respiratorio inferior.

106. Método de conformidad con la reivindicación 100, caracterizado la enfermedad inflamatoria es una miopatía inflamatoria.

107. Método de conformidad con la reivindicación 100, caracterizado porque la enfermedad inflamatoria es miocarditis.

108. Método de conformidad con la reivindicación 77, caracterizado porque la enfermedad es reperfusión isqémica o relacionada a evento isquémico.

109. Método de conformidad con la reivindicación 77, caracterizado porque la enfermedad es anorexia o caquexia que resulta de o está asociada con cáncer.

110. Método de conformidad con la reivindicación 77, caracterizado porque la enfermedad es fatiga que resulta de o está asociada con cáncer.

111. Método para tratar enfermedad autoinmunitaria, trastorno de la piel, enfermedad viral, cáncer, o trastorno mieloproliferativo en un paciente, caracterizado porque administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40.

112. Método de conformidad con la reivindicación 111, caracterizado porque se administra más de un compuesto de la Fórmula I

113. Método de conformidad con la reivindicación 111, caracterizado porque el compuesto de la Fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de cinasa adicional.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-063312- -00000-0000

Fecha: 2010-05-26 16:34:39 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 533

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- 1 ☒ Indicación que se solicita una PCT
- 47 ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- 2 ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
ABOGADOS
Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-063312- -00001-0000
Fecha: 2010-06-11 17:08:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 11

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y CO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: PI.-**INCYTE CORPORATION**.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para **"4-PIRAZOLIL-N-ARILPIRIMIDIN-2-AMINAS Y 4-PIRAZOLIL-N-HETEROARILPIRIMIDIN-2-AMINAS COMO INHIBIDORES DE CINASAS JANUS"**.-Clase **C07D 401/14**.-Expediente número **10-063.312**.-

1. Me refiero a mi Solicitud de Patente de Invención de 26 de Mayo de 2010.

2. Atentamente me permito presentar a ese Despacho el documento que acredita el traspaso, que los autores de la patente de la referencia hacen a favor de mi representado, de los derechos sobre la misma, debidamente apostillado, junto con la Traducción Oficial número 2010-06-02-271, legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 016133 de 4 de Junio de 2010.

3. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,

ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

53

TRADUCCION OFICIAL No. 2010-06-02-271

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

El Estado de Maryland

Oficina del Secretario de Estado

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Robert P. Duckworth
3. actuando como Secretario del Tribunal del Circuito para el Condado de Anne Arundel
4. lleva el sello/estampilla del Tribunal del Circuito para el Condado de Anne Arundel

Certificado

5. en Anápolis, Maryland
6. el día 11 de mayo de 2010
7. por El Secretario de Estado de Maryland
8. Sello
   Sello de la Oficina del Secretario de Estado de Maryland
10. Firma: (ilegible)
    Secretario de Estado

No. 258379

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

90589

Estado de Maryland, Condado de Anne Arundel, Sct.

Yo, Robert P. Duckworth, Secretario del Tribunal del Circuito para el Condado de Anne Arundel, Maryland, un tribunal de registro, por el presente certifico que Ahmad Miski era un Notario Público debidamente/nombrado y calificado comenzando el día 5 de mayo de 2005.

Sello

En testimonio de lo cual, he colocado mi firma y el sello del tribunal este día 11 de mayo de 2010.
(firma: ilegible)
Robert P. Duckworth, Secretario
Tribunal del Circuito para el Condado de Anne Arundel, Maryland

A Todos Aquellos A Quienes los Presentes Llegaren
Con base en información disponible
Legalización de los EU
Autentica que la firma del notario
Cheryl A. Forrest
es fiel y correcta
Deborah Campbell
(firma: ilegible)
Signatario Autorizado

En este día 11 de mayo de 2010, yo, H. Ahmad Miski, Notario Público, Condado de Anne Arundel, Estado de Maryland, por el presente certifico bajo el Juramento de mi Oficina y Sello que la firma de Deborah Campbell es fiel y correcta.

(firma: ilegible)
Mi Comisión expira el 28 de mayo de 2013

Estados Unidos de América }
Commonwealth de Massachussets } ss.
Condado de Suffolk }

El suscrito Notario Público por el presente certifica que el Traspaso de Patente adjunto a Incyte Corporation es una copia fiel del original.

[Sello Notarial]

(firma: ilegible)
Cheryl A. Forrest, Notario Público
Mi Comisión Expira: 11-11-2016

Sello Notarial.

Cheryl A. Forrest
Notario Público
Commonwealth de Massachusetts
Mi Comisión Expira el 11 de noviembre de 2016

Traspaso de la invención llamada "4-PIRAZOLIL-N-ARILPIRIMIDIN-2-AMINAS Y 4-PIRAZOLIL-N-HETEROARILPIRAMIDIN-2-AMINAS COMO INHIBIDORES DE CINASAS JANUS", documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial, documento escrito en inglés y en español.

Barbara A. Temple
Notario Público
Condado de New Castle, Delaware
Mi Comisión Expira el 16 de marzo de 20148

Sello Notarial
(firma: ilegible)
5 / 7 / 10

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 2 de junio de 2010, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

The State of Maryland

Office of the Secretary of State

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
   This public document
2. has been signed by **Robert P. Duckworth**
3. acting in the capacity of **Clerk of the Circuit Court for Anne Arundel County**
4. bears the seal/stamp of the **Circuit Court for Anne Arundel County**

Certified

5. at Annapolis, Maryland
6. the **11th day of May, 2010**
7. by The Secretary of State of Maryland
8. Seal



9. Signature

Secretary of State

No. 258379

90589

State of Maryland, Anne Arundel County, Sct.

I, ROBERT P. DUCKWORTH, Clerk of the Circuit Court for Anne Arundel County, Maryland, a court of record, do hereby certify that **Ahmad Miski** was a commissioned/appointed and qualified Notary Public commencing on the 5th day of May, 2009.

In Testimony Whereof, I have hereunto set my hand and affixed the seal of the court this 11th day of May, 2010.



Robert P Duckworth

Robert P. Duckworth, Clerk
Circuit Court for Anne Arundel County, Maryland

To All To Whom These Presents Shall Come

Based upon available information

US Legalization

Authenticates that the signature of the notary

Cheryl A. Forrest

is true and correct

Deborah Campbell

Deborah Campbell

Authoorized Signature

On this day of May 11th, 2010, I, Ahmad Miski, Notary Public, Anne Arundel County, State of Maryland, do hereby certify under the Oath of my Office and Seal that the signature of Deborah Campbell is true and correct.

My commission expires on May 28th, 2013

United States of America
Commonwealth of Massachusetts } ss.
County of Suffolk

The undersigned Notary Public hereby certifies that the attached Patent Assignment to **Incyte Corporation** is a true copy of the original.

[Notary Seal]

Cheryl A. Forrest, Notary Public
My Commission Expires: 11-11-2016

CHERYL A. FORREST
NOTARY PUBLIC
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires Nov. 11, 2016

ASSIGNMENT

The undersign,

James D. Rodgers

domiciled in

United States

hereby state under oath to be sole and true inventor of

4-PYRAZOL-N-ARYLPYRAMIDIN-2-AMINES AND 4-PYRAZOL-N-HETEROARYLPYRAMIDIN-2-AMINES AS JANUS KINASE INHIBITORS

State, as well that assign, without reservations or limitation, in favor of

INCYTE CORPORATION

a corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware,

domiciled at

Experimental Station-Building 336
Route 141 & Henry Clay Road
Wilmington, DE 19880

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

James D. Rodgers

TRASPASO

Los abajo firmados

James D. Rodgers

domiciliados en

Estados Unidos

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de

4-PIRAZOLIL-N-ARILPIRIMIDIN-2-AMINAS Y 4-PIRAZOLIL-N-HETEROARILPIRIMIDIN-2-AMINAS COMO INHIBIDORES DE CINASAS JANUS

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de

INCYTE CORPORATION

una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware,

domiciliada en

Experimental Station-Building 336
Route 141 & Henry Clay Road
Wilmington, DE 19880

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia

ASSIGNMENT

The undersign,

Wenging Yao

domiciled in

United States

hereby state under oath to be sole and true inventor of

4-PYRAZOL-N-ARYLPYRAMIDIN-2-AMINES AND 4-PYRAZOL-N-HETEROARYLPYRAMIDIN-2-AMINES AS JANUS KINASE INHIBITORS

State, as well that assign, without reservations or limitation, in favor of

INCYTE CORPORATION

a corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware, domiciled at

Experimental Station-Building 336
Route 141 & Henry Clay Road
Wilmington, DE 19880

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

TRASPASO

Los abajo firmados

Wenging Yao

domiciliados en

Estados Unidos

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de

4-PIRAZOLIL-N-ARILPIRIMIDIN-2-AMINAS Y 4-PIRAZOLIL-N-HETEROARILPIRIMIDIN-2-AMINAS COMO INHIBIDORES DE CINASAS JANUS

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de

INCYTE CORPORATION

una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, domiciliada en

Experimental Station-Building 336
Route 141 & Henry Clay Road
Wilmington, DE 19880

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia

ASSIGNMENT

The undersign,

Yun-Long Li

domiciled in

United States

hereby state under oath to be sole and true inventor of

4-PYRAZOL-N-ARYLPYRAMIDIN-2-AMINES AND 4-PYRAZOL-N-HETEROARYLPYRAMIDIN-2-AMINES AS JANUS KINASE INHIBITORS

State, as well that assign, without reservations or limitation, in favor of

INCYTE CORPORATION

a corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware,

domiciled at

Experimental Station-Building 336
Route 141 & Henry Clay Road
Wilmington, DE 19880

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

TRASPASO

Los abajo firmados

Yun-Long Li

domiciliados en

Estados Unidos

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de

4-PIRAZOLIL-N-ARILPIRIMIDIN-2-AMINAS Y 4-PIRAZOLIL-N-HETEROARILPIRIMIDIN-2-AMINAS COMO INHIBIDORES DE CINASAS JANUS

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de

INCYTE CORPORATION

una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware,

domiciliada en

Experimental Station-Building 336
Route 141 & Henry Clay Road
Wilmington, DE 19880

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 7th day of May ~~200~~ 2010
personally appeared before me,

a Notary Public,

to me known and known to me to be the person described in and who executed the foregoing document, and duly acknowledged to me that executed the same for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public

Barbara A. Temple
Notary Public
New Castle County, Delaware
My Commission Expires:
March 16, 2014

Barbara A. Temple
5/7/10

CERTIFICADO NOTARIAL

A los 7 días del mes de Mayo de ~~200~~ 2010,
compareció personalmente ante mí,

Notario Público,

a quien doy fé de conocer y me consta que la persona descrita y firmante del documento que precede, declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público

JHb

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
INCYTE CORPORATION

REFERENCIA	Radicación No.	10 063312
	Solicitud internacional	PCT/US2008/083319
	Fecha inicio fase nacional	16/06/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	№ 08940

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del titulo primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 16 JUL. 2010.
adpa11