

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



PCT
S.P

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

11-56711
SOLICITUD



PATENTE DE INVENCION

ENTRADA FASE NACIONAL

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-056711-00000-0000

Fecha: 2011-05-09 17:08:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 247

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO COMPUESTOS DE PIRAZOLOPIRIMIDINA INHIBIDORES DE JAK Y MÉTODOS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE GENENTECH, INC.

DOMICILIO SOUTH SAN FRANCISCO, CA, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. BOGOTÁ, D.C. _____



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-056711- -00000-0000

Fecha: 2011-05-09 17:08:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tia 11 PATENTLIYI Ave. 378 FASE NACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 247FORMULARIO 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

Nombre: GENENTECH, INC.

Dirección: 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080,
Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América.

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Dirección: Calle 70 A #4-41, Bogotá, Colombia.

Teléfono: 744-2200

Fax: 742-2200

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número 80.410.337 TP 57492

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial,
sírvase indicar el número de radicación (del poder). _____

4

INVENTOR (ES)
(72)Nombre: BLANEY, Jeffrey; GIBBONS, Paul A.; HANAN, Emily; LYSSIKATOS, Joseph P.;
MAGNUSON, Steven R.; PASTOR, Richard; RAWSON, Thomas E.; ZHOU, Aihe; ZHU, Bing-Yan.Dirección: c/o Genentech, Inc., 1 DNA Way, MS49, South San Francisco, California 94080, Estados
Unidos de América; c/o Genentech, Inc., 1 DNA Way, MS49, South San Francisco, California 94080,
Estados Unidos de América; c/o Genentech, Inc., 1 DNA Way, MS49, South San Francisco, California
94080, Estados Unidos de América; 42 Alta Avenue, Piedmont, California 94611, Estados Unidos de
América; 3288 S. Bridgepoint Lane, Dublin, California 94568, Estados Unidos de América; 243 Waller
Street, San Francisco, California 94102, Estados Unidos de América; 140 Hamilton Avenue, Mountain
View, California 94043, Estados Unidos de América; 1361 Stephen Way, San Jose, California 95129,
Estados Unidos de América; 135 Lois Lane, Palo Alto California 94303, Estados Unidos de América;
respectivamente.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América, respectivamente.

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/063014

Fecha 02.11.2009

Publicación Internacional No. WO/2010/051549 A1

Fecha 06.05.2010

6 Título (54): COMPUESTOS DE PIRAZOLOPIRIMIDINA INHIBIDORES DE JAK Y MÉTODOS

7 Clasificación Internacional (51):

8 Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒NO ☐

US

31.10.2008

61/110,497

9 Comprobante de pago No. 11-28680; 11-7507

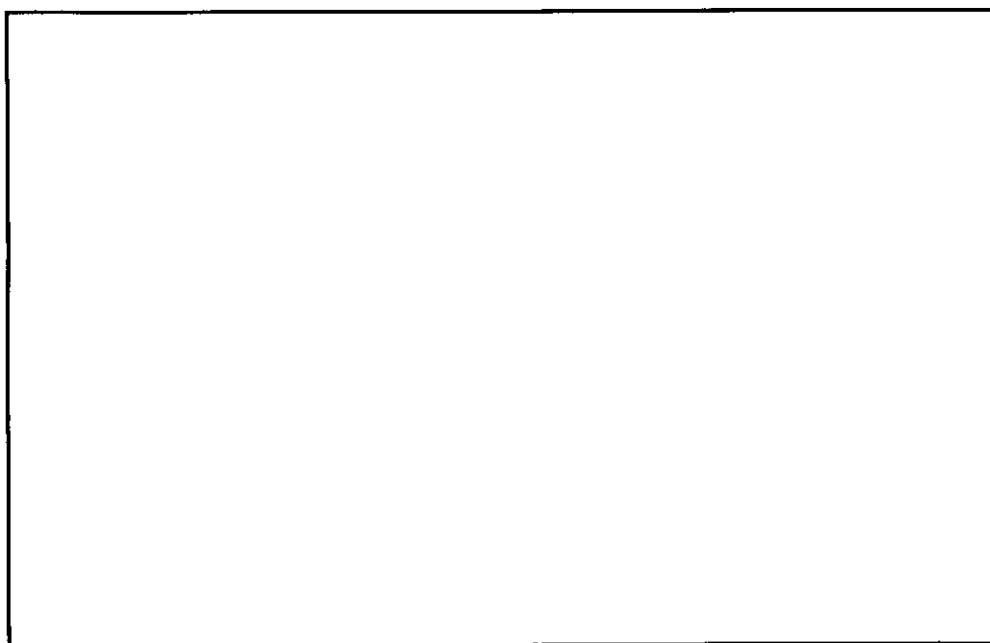
Fecha 05-05-2011

10

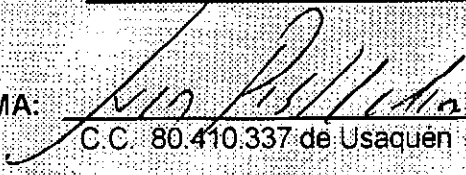
ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$ 571.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de la persona jurídica peticionaria, en cuanto no esté inscrita en alguna Cámara de Comercio Colombiana.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia autenticada.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Fotocopia autenticada.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al español (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción de examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ 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.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ 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, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional bajo el Art. 19.
- ☒ Otros: - Comprobante(s) de pago de la tasa por concepto de reivindicaciones adicionales \$ 135.000 (5*\$27.000).

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTOFIRMA: C.C. 80.410.337 de Usaquén TP. 57492 del C.S.J.

116579 3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0028680

Bogotá D.C., Marzo 30 de 2011 - 06:48:11

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391765916	29/03/2011	18.326.400.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-056711-00000-0000

Fecha: 2011-05-09 17:08:32
Tra. 11 PATENTE IYII
Act 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NULVASCH
Eve. 378 FASE NACIONAL I
Folios: 247

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 30 de 2011 - 06:48:15

116579 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 007507

Bogotá D.C., Enero 27 de 2011 - 08:21:51

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411745924	26/01/2011	51.520.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	135.000.00	135.000.00
				\$135.000.00

SON: **CIENTO TREINTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-056711- -00000-0000

Fecha: 2011-05-09 17:08:32 Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Tra. 11 PATENTE IYII Eje: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 247

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910185 Call Center: (571) 6513240

Enero 27 de 2011 - 08:22:26

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2009/063014

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

WALSH, Christopher J.
Genentech, Inc.
1 DNA Way, MS-49
South San Francisco, California 94080
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 30 July 2010 (30.07.2010)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference P4284R1WO	
International application No. PCT/US2009/063014	International filing date (day/month/year) 02 November 2009 (02.11.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address ZHOU, Aihe 1361 Stephen Way San Jose, California 94129 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☒ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address ZHOU, Aihe 1361 Stephen Way San Jose, California 95129 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
☐ other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Taylor Sean e-mail pt02.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 02
Facsimile No. +41 22 338 89 65	

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)
(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau
(43) International Publication Date
6 May 2010 (06.05.2010)
(10) International Publication Number
WO 2010/051549 A1



- (51) International Patent Classification:
A01N 43/90 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2009/063014
- (22) International Filing Date:
2 November 2009 (02.11.2009)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/110,497 31 October 2008 (31.10.2008) US
- (71) Applicant (for all designated States except US):
GENENTECH, INC. [US/US]; 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): BLANEY, Jeffrey [US/US]; c/o Genentech, Inc., 1 DNA Way, MS49, South San Francisco, California 94080 (US). GIBBONS, Paul A. [US/US]; c/o Genentech, Inc., 1 DNA Way, MS49, South San Francisco, California 94080 (US). HANAN, Emily [US/US]; c/o Genentech, Inc., 1 DNA Way, MS49, South San Francisco, California 94080 (US). LYSSIKATOS, Joseph P. [US/US]; 42 Alta Avenue, Piedmont, California 94611 (US). MAGNUSON, Steven R. [CA/US]; 3288 S. Bridgepoint Lane, Dublin, Califor-

nia 94568 (US). PASTOR, Richard [US/US]; 243 Waller Street, San Francisco, California 94102 (US). RAWSON, Thomas E. [US/US]; 140 Hamilton Avenue, Mountain View, California 94043 (US). ZHOU, Alhe [US/US]; 1361 Stephen Way, San Jose, California 94129 (US). ZHU, Bing-Yan [US/US]; 135 Lois Lane, Palo Alto, California 94303 (US).

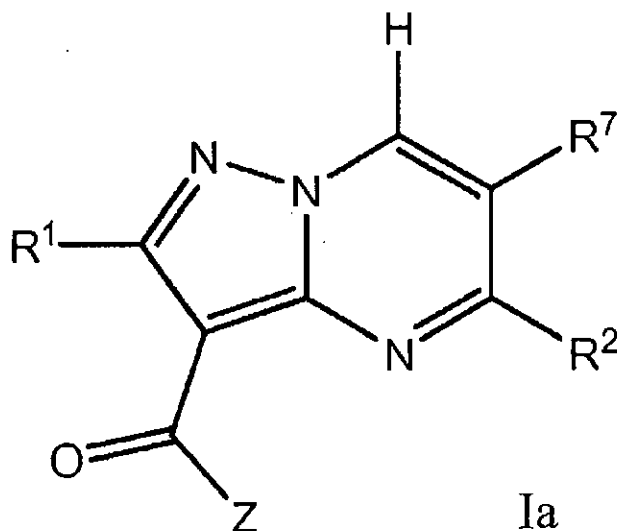
(74) Agents: WALSH, Christopher J. et al.; Genentech, Inc., 1 DNA Way, MS-49, South San Francisco, California 94080 (US).

(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, CL, 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, PE, 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,

[Continued on next page]

(54) Title: PYRAZOLOPYRIMIDINE JAK INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS



(57) Abstract: The invention provides JAK kinase inhibitors of Formula Ia, enantiomers, diastereomers or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R1, R2, R7 and Z are defined herein, a pharmaceutical composition that includes a compound of Formula Ia and a pharmaceutically acceptable carrier, adjuvant or vehicle, and methods of treating or lessening the severity of a disease or condition responsive to the inhibition of a JAK kinase activity in a patient. Ia

WO 2010/051549 A1

ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, **Published:**
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, — *with international search report (Art. 21(3))*
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
06 de mayo de 2010 (06.05.2010)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2010/051549 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes:
A01N 43/90 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
- (21) No. Solicitud Internacional:
PCT/US2009/063014
- (22) Fecha de Presentación Internacional:
02 de noviembre de 2009 (02.11.2009)
- (25) Idioma de Presentación: Inglés
- (26) Idioma de Publicación: Inglés
- (30) Datos relativos a la Prioridad:
61/110,497 31 de octubre de 2008 (31.10.2008) US
- (71) Solicitante (para todos los países destinatarios con excepción de US): GENENTECH, INC. [US/US]; 1 DNA Way South San Francisco, California 94080 (US).
- (72) Inventores, e
- (75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente):
BLANEY, Jeffrey [US/US]; c/o Genentech, Inc., 1 DNA Way, MS49, South San Francisco, California 94080 (US). GIBBONS, Paul A. [US/US]; c/o Genentech, Inc., 1 DNA Way, MS49, South San Francisco, California 94080 (US). HANAN, Emily [US/US]; c/o Genentech, Inc., 1 DNA Way, MS49, South San Francisco, California 94080 (US). LYSSIKATOS, Joseph P. [US/US]; 42 Alta Avenue, Piedmont, California 94611 (US). MAGNUSON, Steven R. [CA/US]; 3288 s. Bridgepoint Lane, Dublin, California 94568 (US).

PASTOR, Richard [US/US] 243 Waller Street, San Francisco, California 94102 (US). RAWSON, Thomas E. [US/US]; 140 Hamilton Avenue, Mountain View, California 94043 (US). ZHOU, Aihe [US/US]; 1361 Stephen Way, San Jose, California 95129 (US). ZHU, Bing-Yan [US/US]; 135 Lois Lane, Palo Alto California 94303 (US).

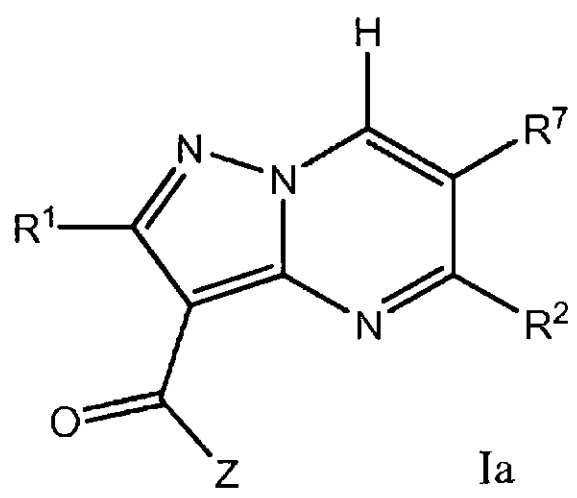
(74) Agente: WALSH, Christopher J. et al.; Genentech, Inc., 1 DNA Way, MS-49, South San Francisco, California 94080 (US).

(81) Países designados (a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible):
AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, PE, 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) Países designados (a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible):
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE,

[Continúa en la siguiente página]

(54) Título: COMPUESTOS DE PIRAZOLOPIRIMIDINA INHIBIDORES DE JAK Y MÉTODOS



(57) Extracto: La invención proporciona inhibidores de JAK quinasa de Fórmula Ia, enantiómeros, diastereómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R¹, R², R⁷ y Z se definen aquí, una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula Ia y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, y métodos para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad o condición que responde a la inhibición de la actividad de una JAK quinasa en un paciente.

WO 2010/051549 A1

SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

— *con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))*

COMPUESTOS DE PIRAZOLOPIRIMIDINA INHIBIDORES DE JAK Y MÉTODOS

CAMPO DE LA INVENCION

Compuestos de pirazolopirimidina, inhibidores de JAK quinasas, y también composiciones que contienen estos compuestos y métodos de uso incluyendo, pero no limitados a, diagnóstico o tratamiento *in vitro*, *in situ* e *in vivo* de células de mamíferos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las rutas de las citoquinas median una amplia gama de funciones biológicas, incluyendo muchos aspectos de inflamación e inmunidad. Las quinasas Janus (JAK), incluyendo JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2, son proteína quinasas citoplasmáticas que se asocian con receptores de citoquinas de tipo I y tipo II y regulan la transducción de señales de citoquinas. El acoplamiento de citoquinas con receptores cognados gatilla la activación de JAKs asociadas con receptores, y esto lleva a la fosforilación de tirosina mediada por JAK de las proteínas transductora de señales y activadora de la transcripción (STAT), y finalmente a la activación transcripcional de conjuntos de genes específicos (Schindler *et al.*, 2007, *J Biol. Chem.* 282: 20059-63). JAK1, JAK2 y TYK2 exhiben amplios patrones de expresión génica, en tanto que la expresión de JAK3 se limita a los leucocitos. Los receptores de citoquinas son típicamente funcionales como heterodímeros, y como resultado, más de un tipo de JAK quinasa se asocia habitualmente con los complejos citoquina receptor. Las JAKs específicas asociadas con diferentes complejos citoquina receptor han sido determinadas en muchos casos mediante estudios genéticos, y corroboradas por otras evidencias experimentales.

JAK1 fue identificada inicialmente en un sondeo para nuevas quinasas (Wilks A.F., 1989, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 86: 1603-1607). Estudios genéticos y bioquímicos han demostrado que JAK1 se asocia funcional y físicamente con los complejos citoquina receptor de interferón de tipo I (por ejemplo, IFNalfa), interferón de tipo II (por ejemplo, IFNgamma), IL-2 e IL-6 (Kisseleva *et al.*, 2002, *Gene* 285: 1-24; Levy *et al.*, 2005, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 3: 651-662; O'Shea *et al.*, 2002, *Cell*, 109 (suppl.): S121-S131). Los ratones con el gen de JAK1 inactivado ("JAK1 knockout") mueren perinatalmente debido a defectos en la señalización del receptor de LIF (Kisseleva *et al.*, 2002, *Gene* 285: 1-24; O'Shea *et al.*, 2002, *Cell*, 109 (suppl.): S121-S131). La caracterización de tejidos derivados de ratones con el gen de JAK1 inactivado demostró roles críticos para esta quinasa en las rutas de IFN, IL-10, IL-2/IL-4 e IL-6. Un anticuerpo

monoclonal humanizado direccionado a la ruta de IL-6 (Tocilizumab) fue aprobado recientemente por la Comisión europea para el tratamiento de la artritis reumatoide moderada a severa (Scheinecker *et al.*, 2009, *Nat. Rev. Drug Discov.* 8: 273-274).

Los trastornos mieloproliferativos (TMP) se originan en células troncales hematopoyéticas y se manifiestan principalmente en recuentos elevados de células mayormente normales del linaje mieloide. Puede hacerse una distinción primaria entre cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y cromosoma Filadelfia negativo (Ph-). TMP Ph+ da como resultado leucemia mielógena crónica y es causado por una proteína de fusión bcr-abl que provoca la proliferación de células hematopoyéticas. TMP Ph- puede ser subclasificado adicionalmente en tres trastornos distintos por variedades relacionales, a saber policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis idiopática (MFI). Dameshek, W., *Blood* 6(4): 372-375 (1951). Los pacientes con PV sufren de altos recuentos de glóbulos rojos sanguíneos, en tanto que los pacientes con TE tienen altos niveles de plaquetas circulantes. Si se dejan sin tratar, ambas enfermedades pueden resultar en eventos trombóticos que amenazan la vida. Los pacientes con MFI sufren de fibrosis de la médula ósea con el desplazamiento subsiguiente de la hematopoyesis al bazo y el hígado. Esto conduce principalmente a esplenomegalia, que va seguida de anemia en etapas posteriores de la enfermedad a medida que la hematopoyesis se vuelve improductiva. Estos pacientes tienen mal pronóstico, a pesar de que bajo ciertas condiciones pueden ser curados por medio de un trasplante alogénico de médula ósea. No existe cura conocida para las enfermedades TMP Ph-.

Una mutación activadora en la tirosina quinasa JAK2 está asociada con PV, TE, MFI y otras enfermedades. Virtualmente todos los pacientes con PV y alrededor del 50% de los pacientes con TE y MFI albergan esta mutación. Morgan, K.J. y Gilliland, D.G., *Ann. Rev. Med.* 59: 213-222 (2008). La mutación es un cambio de valina a fenilalanina en la posición 617 en la proteína JAK2 humana madura (V617F). Mutaciones adicionales en JAK2, que comúnmente se encuentran en el exón 12 y se denominan mutaciones del exón 12, también tienen un efecto activador y pueden llevar a TMP. Más aún, una mutación T875N fue asociada con leucemia megacarioblástica. Finalmente, proteínas de fusión de JAK2 han sido identificadas en leucemias agudas.

La mutación V617F funciona activando JAK2, lo que conduce a TMP. En su forma no mutada, JAK2 está enlazada a receptores de citoquinas (o sea EPO-R, TPO-R y otros) y sólo se activa si el receptor mismo es activado por estimulación con el ligando de citoquina cognado. Luego, la hematopoyesis como

un todo es regulada a través de la disponibilidad de ligandos. Por ejemplo, la citoquina eritropoyetina (EPO) estimula las células progenitoras hematopoyéticas para dar origen a glóbulos rojos. Por lo tanto, una mutación que desacopla la activación de JAK2 de EPO, lleva a niveles elevados de glóbulos rojos. Por analogía, la trombopoyetina (TPO) regula el crecimiento de las plaquetas uniéndose al TPO-R, que a su vez también señala a través de JAK2. Así, niveles elevados de plaquetas también pueden resultar de una activación aberrante de JAK2.

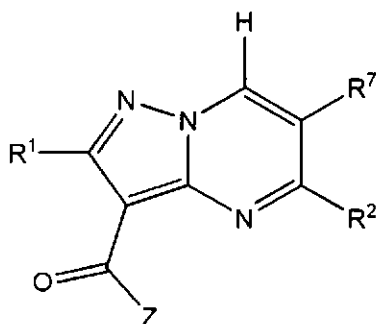
Se necesitan compuestos que inhiban a JAK2, que serían beneficiosos para pacientes con trastornos mieloproliferativos causados por JAK2 y también otras enfermedades que responden a la inhibición de JAK2. Estas enfermedades incluyen enfermedades en las cuales JAK2 es activada por mutación o amplificación, al igual que enfermedades en las cuales la activación de JAK2 es una parte de la cascada oncogénica. Numerosas líneas celulares tumorales y muestras de tumores tienen altos niveles de fosfo-STAT3, que es un gen blanco de JAK2.

JAK3 se asocia exclusivamente con la cadena receptora de citoquina común gamma, que está presente en los complejos citoquina receptor de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. JAK3 es crítica para el desarrollo y proliferación de las células linfoides, y las mutaciones en JAK3 dan como resultado inmunodeficiencia combinada severa (IDCS) (O'Shea *et al.*, 2002, *Cell*, 109 (suppl.): S121-S131). En base a su rol regulador de los linfocitos, JAK3 y las rutas mediadas por JAK3 han sido el blanco para indicaciones inmunosupresoras (por ejemplo, rechazo al trasplante y artritis reumatoide) (Baslund *et al.*, 2005, *Arthritis & Rheumatism* 52: 2686-2692; Changelian *et al.*, 2003, *Science* 302: 875-878).

TYK2 se asocia con los complejos citoquina receptor de interferón de tipo I (por ejemplo, IFNalfa), IL-6, IL-10, IL-12 e IL-23 (Kisseleva *et al.*, 2002, *Gene* 285: 1-24; Watford, W.T. & O'Shea, J.J., 2006, *Immunity* 25: 695-697). En concordancia con esto, las células primarias derivadas de un ser humano deficiente en TYK2, son defectuosas en la señalización de interferón de tipo I, IL-6, IL-10, IL-12 e IL-23. Un anticuerpo monoclonal totalmente humano direccionado a la subunidad p40 compartida de las citoquinas IL-12 e IL-23 (Ustekinumab) fue aprobado recientemente por la Comisión europea para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a severa (Krueger *et al.*, 2007, *N. Engl. J. Med.* 356: 580-92; Reich *et al.*, 2009, *Nat. Rev. Drug Discov.* 8: 355-356). Además, un anticuerpo direccionado a las rutas de IL-12 e IL-23 fue sometido a ensayos clínicos para tratar la enfermedad de Crohn (Mannon *et al.*, 2004, *N. Engl. J. Med.* 351: 2069-79).

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

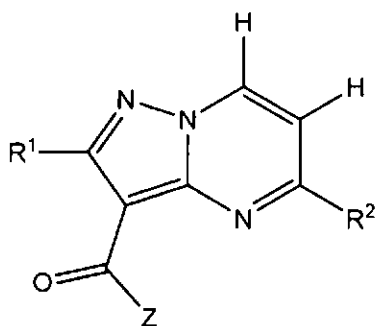
Una modalidad incluye un compuesto de Fórmula Ia:



Ia

enantiómeros, diastereómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, donde R¹, R², R⁷ y Z se definen aquí.

Una modalidad incluye un compuesto de Fórmula I:



I

enantiómeros, diastereómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, donde R¹, R² y Z se definen aquí.

Otra modalidad incluye una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula Ia y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otra modalidad incluye una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula I y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otra modalidad incluye un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad o condición que responde a la inhibición de la actividad de una JAK quinasa en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula Ia.

Otra modalidad incluye un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad o condición que responde a la inhibición de la actividad de

JAK2 quinasa en un paciente. El método incluye administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I.

Otra modalidad incluye un kit para tratar una enfermedad o trastorno que responde a la inhibición de una JAK quinasa. El kit incluye una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I e instrucciones para su uso. En otra modalidad, el kit incluye una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula Ia e instrucciones para su uso.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Se hará referencia ahora en detalle a ciertas modalidades, ejemplos de las cuales se ilustran en las estructuras y fórmulas que se acompañan. A pesar de que la invención será descrita en conjunto con las modalidades enumeradas, se pretende que la invención cubra todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que puedan estar incluidas dentro del alcance de la presente invención definida por las reivindicaciones. Un experto en el arte reconocerá métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos aquí, que podrían usarse para la práctica de la presente invención.

El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente saturado de cadena lineal o ramificada, donde el radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos aquí. En un ejemplo, el radical alquilo tiene de uno a dieciocho átomos de carbono (C₁-C₁₈). En otros ejemplos, el radical alquilo es C₀-C₆, C₀-C₅, C₀-C₃, C₁-C₁₂, C₁-C₁₀, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄ ó C₁-C₃. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH₂CH₂CH₃), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)CH₃), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo

($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-heptilo y 1-octilo.

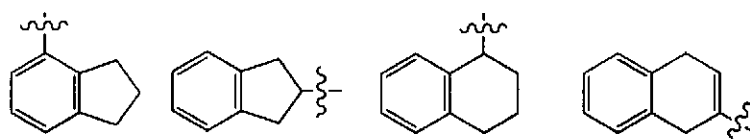
El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada con al menos un sitio de insaturación, o sea un doble enlace carbono-carbono, donde el radical alquenilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos aquí, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones "E" y "Z". En un ejemplo, el radical alquenilo tiene de dos a dieciocho átomos de carbono ($\text{C}_2\text{-C}_{18}$). En otros ejemplos, el radical alquenilo es $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, $\text{C}_2\text{-C}_8$, $\text{C}_2\text{-C}_6$ ó $\text{C}_2\text{-C}_3$. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, etenilo o vinilo ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), prop-1-enilo ($-\text{CH}=\text{CHCH}_3$), prop-2-enilo ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 2-metilprop-1-enilo, but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, buta-1,3-dienilo, 2-metilbuta-1,3-dieno, hex-1-enilo, hex-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo y hexa-1,3-dienilo.

El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado con al menos un sitio de insaturación, o sea un triple enlace carbono-carbono, donde el radical alquinilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos aquí. En un ejemplo, el radical alquinilo tiene de dos a dieciocho átomos de carbono ($\text{C}_2\text{-C}_{18}$). En otros ejemplos, el radical alquinilo es $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, $\text{C}_2\text{-C}_8$, $\text{C}_2\text{-C}_6$ ó $\text{C}_2\text{-C}_3$. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, etinilo ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), prop-1-inilo ($-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$), prop-2-inilo (propargilo, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), but-1-inilo, but-2-inilo y but-3-inilo.

"Cicloalquilo" se refiere a un grupo de anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado no aromático, donde el grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos aquí. En un ejemplo, el grupo cicloalquilo tiene 3 a 12 átomos de carbono ($\text{C}_3\text{-C}_{12}$). En otros ejemplos, el cicloalquilo es $\text{C}_3\text{-C}_8$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ ó $\text{C}_5\text{-C}_{10}$. En otros ejemplos, el grupo cicloalquilo, como un monociclo, es $\text{C}_3\text{-C}_8$, $\text{C}_3\text{-C}_6$ ó $\text{C}_5\text{-C}_6$. En otro ejemplo, el grupo cicloalquilo, como un biciclo, es $\text{C}_7\text{-C}_{12}$. En otro ejemplo, el grupo cicloalquilo, como un sistema espiro, es $\text{C}_5\text{-C}_{12}$. Ejemplos de cicloalquilo monocíclico incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclounonilo, ciclodecilo, cicloundecilo y ciclododecilo. Ejemplos de arreglos de cicloalquilos bicíclicos que tienen 7 a 12 átomos del anillo incluyen, pero no están limitados a, sistemas de anillos [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] ó [6,6]. Ejemplos de cicloalquilos bicíclicos con puente incluyen, pero no están limitados a, biciclo[2.2.1]heptano,

biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. Ejemplos de espiro cicloalquilos incluyen espiro[2.2]pentano, espiro[2.3]hexano, espiro[2.4]heptano, espiro[2.5]octano y espiro[4.5]decano.

"Ariilo se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático cíclico opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos aquí. En un ejemplo, el grupo ariilo tiene 6-20 átomos de carbono (C_6 - C_{20}). En otro ejemplo, el grupo ariilo es C_6 - C_{10} . En otro ejemplo, el grupo ariilo es C_6 - C_9 . En otro ejemplo, el grupo ariilo es un grupo ariilo C_6 . Ariilo incluye grupos bicíclicos que comprenden un anillo aromático con un anillo no aromático o parcialmente saturado fusionado. Los grupos ariilo bicíclicos pueden estar unidos a través del anillo aromático, no aromático o parcialmente saturado, como se indica por ejemplo a continuación:



Los ejemplos de grupos ariilo incluyen, pero no están limitados a, fenilo, naftalenilo, antracenilo, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftalenilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. En un ejemplo, ariilo incluye fenilo.

"Halógeno" se refiere a F, Cl, Br o I.

"Heterociclilo" se refiere a un grupo cíclico saturado, parcialmente insaturado (o sea, que tiene uno o más dobles y/o triples enlaces dentro del anillo) o aromático, donde al menos un átomo del anillo es un heteroátomo independientemente seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre, y los átomos del anillo restantes son carbono. El grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se describen más adelante. En una modalidad, heterociclilo incluye monociclos o biciclos que tienen 1 a 9 átomos de carbono del anillo (C_1 - C_9) y los átomos del anillo restantes son heteroátomos seleccionados entre N, O, S y P. En otros ejemplos, heterociclilo incluye monociclos o biciclos que tienen C_1 - C_5 , C_3 - C_5 , C_3 - C_9 ó C_4 - C_5 , y los átomos del anillo restantes son heteroátomos seleccionados entre N, O, S y P. En otra modalidad, heterociclilo incluye anillos monocíclicos de 3, 4, 5, 6 y 7 miembros que contienen uno o más heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, y los átomos del anillo restantes son carbono. En otra modalidad, heterociclilo incluye anillos monocíclicos de 5, 6 y 7 miembros que contienen uno o más heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O, S y P. Ejemplos de sistemas bicíclicos incluyen, pero no están limitados a, sistemas [3,5], [4,5], [5,5], [3,6], [4,6], [5,6] ó [6,6]. En otra modalidad, heterociclilo incluye sistemas de

anillos con puente que tienen arreglos [2.2.1], [2.2.2], [3.2.2] y [4.1.0], y tienen 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S y P. En otra modalidad, heterociclilo incluye grupos espiro que tienen 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S y P. El grupo heterociclilo puede ser un grupo unido a carbono o un grupo unido a heteroátomo. "Heterociclilo" incluye un grupo heterociclilo fusionado a un cicloalquilo. "Heterociclilo" también incluye un grupo heterociclilo fusionado a un grupo arilo o heteroarilo. Ejemplos adicionales de grupos heterociclilo incluyen 2,3-dihidrobenzofuranilo, octahidrobenzofuranilo, 1,3-dihidroisobenzofurano, cromanilo, isocromanilo, tiocromanilo, isotiocromanilo, 2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno, 2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno 1,1-dióxido, 1,3-dihidrobenzo[c]tiofeno, 1,3-dihidrobenzo[c]tiofeno 2,2-dióxido, isoindolinilo, indolinilo y 2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina.

Grupos heterociclilo de ejemplo incluyen, pero no están limitados a, oxiranilo, aziridinilo, tiiranilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, 1,2-ditietanilo, 1,3-ditietanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, dihidrotienilo, dihidropiranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotienilo 1,1-dióxido, tetrahidrotienilo 1-óxido, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, ditianilo, ditiolanilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo y azabicyclo[2.2.2]hexanilo. Ejemplos de un grupo heterociclilo donde un átomo del anillo está sustituido con oxo (=O) son pirimidinonilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterociclilo de la presente están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos aquí. Los heterociclos están descritos en Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), particularmente Capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 hasta el presente), en particular, Volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y *J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82: 5566.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical carbocíclico aromático donde al menos un átomo del anillo es un heteroátomo independientemente seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y los átomos del anillo restantes son carbono. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes descritos aquí. En un ejemplo, el grupo heteroarilo contiene 1 a 9 átomos de carbono del anillo (C₁-C₉). En otros ejemplos, el grupo heteroarilo es C₁-C₅, C₃-C₅ o C₄-C₅. En una modalidad, los grupos heteroarilo de

ejemplo incluyen anillos monocíclicos aromáticos de 5, 6 y 7 miembros que contienen uno o más heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En otra modalidad, los grupos heteroarilo de ejemplo incluyen sistemas de anillos fusionados de hasta 9 átomos de carbono, donde al menos un anillo aromático contiene uno o más heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. "Heteroarilo" incluye grupos heteroarilo fusionados con un grupo arilo, cicloalquilo u otro heterociclilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no están limitados a, piridinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo.

En determinadas modalidades, el grupo heterociclilo o heteroarilo está unido a C. A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclilos unidos a carbono incluyen arreglos de enlace en la posición 2, 3, 4, 5 ó 6 de una piridina, posición 3, 4, 5 ó 6 de una piridazina, posición 2, 4, 5 ó 6 de una pirimidina, posición 2, 3, 5 ó 6 de una pirazina, posición 2, 3, 4 ó 5 de un furano, tetrahydrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, posición 2, 4 ó 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, posición 3, 4 ó 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol, posición 2 ó 3 de una aziridina, posición 2, 3 ó 4 de una azetidina, posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina o posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina. (2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo).

En determinadas modalidades, el grupo heterociclilo o heteroarilo está unido a N. A modo de ejemplo y no de limitación, el grupo heterociclilo o heteroarilo unido a nitrógeno incluye arreglos de enlace en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina o 1H-indazol, posición 2 de un isoindol o isoindolina, posición 4 de una morfolina, y posición 9 de un carbazol o β -carbolina.

• Los términos "tratar" o "tratamiento" incluyen tanto tratamiento terapéutico como medidas profilácticas o preventivas, donde el objetivo es prevenir o lentificar (disminuir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado, tal como el desarrollo o el esparcimiento del cáncer. Para los propósitos de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no están limitados a, alivio de los síntomas, disminución del grado de la enfermedad, estado

de enfermedad estabilizado (o sea, que no está empeorando), retardo o lentificación del avance de la enfermedad, mejoría o alivio del estado de enfermedad, y remisión (ya sea parcial o total), ya sean detectables o indetectables. "Tratamiento" también puede significar prolongación de la supervivencia, en comparación con la supervivencia esperada si no se está recibiendo tratamiento. Quienes necesitan tratamiento incluyen aquéllos que ya tienen la condición o trastorno y también aquéllos propensos a tener la condición o trastorno (por ejemplo, mediante una mutación genética), o aquéllos en los cuales la condición o trastorno debe ser prevenida.

La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, condición o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, condición o trastorno particular, o (iii) previene o retarda la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, condición o trastorno particular descrito aquí. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para disminuir o aliviar los síntomas de un trastorno que responde a la modulación de JAK2 quinasa. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede disminuir el número de células cancerosas; disminuir el tamaño del tumor; inhibir (o sea, lentificar en alguna medida y de preferencia detener) la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; inhibir (o sea, lentificar en alguna medida y de preferencia detener) la metástasis del tumor; inhibir en alguna medida el crecimiento del tumor; y/o aliviar en alguna medida uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En la medida que el fármaco pueda prevenir el crecimiento y/o matar las células cancerosas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para la terapia del cáncer, la eficacia puede medirse, por ejemplo, evaluando el tiempo para la progresión de la enfermedad (TTP) y/o determinando la velocidad de respuesta (RR). En una modalidad, la cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para disminuir o aliviar los síntomas de un trastorno que responde a la modulación de JAK1, TYK2 o JAK3 quinasa. En el caso de los trastornos inmunológicos, la cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para disminuir o aliviar un trastorno alérgico, los síntomas de una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, o los síntomas de una reacción inflamatoria aguda (por ejemplo asma). En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad de una entidad química descrita aquí suficiente para disminuir significativamente la actividad o el número de las células B.

El término "inhibición" indica una disminución significativa en la actividad basal de referencia de un proceso o actividad biológica. "Inhibición de la

actividad de una JAK quinasa" se refiere a una disminución de la actividad de una JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2 quinasa como respuesta a la presencia de al menos una entidad química descrita aquí, con respecto a la actividad de la JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2 quinasa en ausencia de la al menos una entidad química. Inhibición de la actividad de JAK quinasa también se refiere a la inhibición observable de la actividad de JAK quinasa en un ensayo bioquímico para actividad de JAK quinasa, tal como los ensayos descritos aquí.

El término "biodisponibilidad" se refiere a la disponibilidad sistémica (o sea niveles sanguíneos/plasmáticos) de una cantidad dada de fármaco administrada a un paciente. Biodisponibilidad es un término absoluto que indica la medición tanto del tiempo (velocidad) como la cantidad total (magnitud) del fármaco que llega a la circulación general desde una forma de dosificación administrada.

Los términos "cáncer" y "canceroso" se refieren a o describen la condición fisiológica en los mamíferos que se caracteriza típicamente por crecimiento celular no regulado. Un "tumor" comprende una o más células cancerosas. Los ejemplos de cáncer incluyen, pero no están limitados a, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia o malignidades linfoides. Ejemplos más particulares de estos cánceres incluyen cáncer de células escamosas (por ejemplo, cáncer de células escamosas epiteliales), cáncer de pulmón incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas ("NSCLC", su sigla en inglés), adenocarcinoma del pulmón y carcinoma escamoso del pulmón, cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago incluyendo cáncer gastrointestinal, cáncer pancreático, glioblastoma, cáncer cervical, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma endometrial o uterino, carcinoma de la glándula salival, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer vulvar, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma del pene, y también cáncer de cabeza y cuello.

Un "agente quimioterapéutico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen erlotinib (TARCEVA®, Genentech, Inc./OSI Pharm.), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech, Inc.), bevacizumab (AVASTIN®, Genentech, Inc.), rituximab (RITUXAN®, Genentech, Inc./Biogen Idec, Inc.), bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), Sutent (SU11248, Pfizer), letrozol (FEMARA®, Novartis), mesilato de imatinib (GLEEVEC®,

Novartis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), oxaliplatino (Eloxatin®, Sanofi), 5-FU (5-fluorouracilo), leucovorin, rapamicina (Sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), lapatinib (GSK572016, Glaxo Smith Kline), Ionafernib (SCH 66336), sorafenib (BAY43-9006, Bayer Labs) y gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclofosfamida CYTOXAN®; alquil sulfonatos tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas tales como benzodopa, carbocuna, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilmelaminas incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilolmelamina; acetogeninas (especialmente bulatacina y bulatacinona); una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecán); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos, KW-2189 y CBI-TMI); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongistatina; mostazas nitrogenadas tales como clorambucil, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, óxido de mecloretamina clorhidrato, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos, tales como los antibióticos de enediina (por ejemplo, calicheamicina, especialmente calicheamicina gamma 1I y calicheamicina omega 1I (Angew. Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33: 183-186); dinemicina, incluyendo dinemicina A; bisfosfonatos, tal como clodronato; una esperamicina; y también cromóforo de neocarzinostatina y cromóforos de antibióticos de enediina de cromoproteínas relacionados), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMICINA® (doxorubicina), morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y deoxidoxorrubicina, epirubicina, esorrubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas tal como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina,

dideoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioanol, mepitioanol, testolactona; compuestos antiadrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reabastecedor de ácido fólico tal como ácido frolinico; aceglatona; glicósido aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucil; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfornitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglucid; nitrato de galio; hidroxiiurea; lentinano; lonidamina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo de polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-triclortrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinosida ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, por ejemplo TAXOL® (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE®, formulaciones de nanopartículas de la albúmina modificada por ingeniería genética de paclitaxel (libre de cremofor) (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois) y TAXOTERE® (doxetaxel; Rhône-Poulenc Rorer, Antony, Francia); clorambucil; GEMZAR® (gemcitabina); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etoposida (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; NAVELBINE® (vinorelbina); novantrona; teniposida; edatrexato; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tal como ácido retinoico; capecitabina; y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

También están incluidos en la definición de "agente quimioterapéutico": (i) agentes antihormonales que actúan regulando o inhibiendo la acción de las hormonas sobre los tumores, tales como antiestrógenos y moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs, su sigla en inglés), incluyendo por ejemplo tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX®; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de aromatasa que inhiben la enzima aromatasa, que regula la producción de estrógenos en las glándulas adrenales, por ejemplo 4(5)-imidazoles,

aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestano, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis) y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolide y goserelina; y también troxacitabina (un análogo citosina de nucleósido de 1,3-dioxolano); (iv) inhibidores de proteína quinasas; (v) inhibidores de lípido quinasas; (vi) oligonucleótidos antisentido, particularmente aquéllos que inhiben la expresión de genes en rutas de señalización implicadas en la proliferación celular aberrante, por ejemplo PKC-alfa, Raf y H-Ras; (vii) ribozimas tales como inhibidores de VEGF (por ejemplo, ANGIOZYME®); (viii) vacunas tales como vacunas para terapia génica, por ejemplo ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® y VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; un inhibidor de topoisomerasa 1 tal como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes antiangiogénicos; y (x) sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

Agentes quimioterapéuticos adicionales incluyen los anticuerpos terapéuticos tales como alemtuzumab (Campath), cetuximab (ERBITUX®, Imclone), panitumumab (VECTIBIX®, Amgen), pertuzumab (OMNITARG®, 2C4, Genentech), tositumomab (Bexxar, Corixa), y el conjugado de anticuerpo fármaco, gemtuzumab ozogamicina (MYLOTARG®, Wyeth). Anticuerpos monoclonales humanizados adicionales con potencial terapéutico como agentes en combinación con los compuestos de la invención incluyen: apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bivatuzumab mertansina, cantuzumab mertansina, cedelizumab, certolizumab pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, gemtuzumab ozogamicina, inotuzumab ozogamicina, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pectusituzumab, pectuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resivizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, siplizumab, sontuzumab, tacatuzumab tetraxetano, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, tucotuzumab celmoleuquina, tucusituzumab, umavizumab, urtoxazumab, ustekinumab, visilizumab y el anti-interleuquina-12 (ABT-874/J695, Wyeth Research and Abbott Laboratories) que es un anticuerpo IgG₁ λ de longitud completa, de secuencia exclusivamente humana recombinante, genéticamente modificado para reconocer la proteína interleuquina-12 p40.

El término "profármaco", como se usa en esta solicitud, se refiere a una forma precursora o derivada de una sustancia farmacéuticamente activa que es menos eficaz para el paciente o citotóxica para las células tumorales en comparación con el fármaco original, y es capaz de ser activada enzimática o hidrolíticamente o convertida en la forma original más activa. Véase por ejemplo, Wilman, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy" Biochemical Society Transactions, 14, pp. 375-382, 615th Meeting Belfast (1986) y Stella *et al.*, "Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery," Directed Drug Delivery, Borchardt *et al.*, (ed.), pp. 247-267, Humana Press (1985). Los profármacos de esta invención incluyen, pero no están limitados a, profármacos que contienen fosfato, profármacos que contienen tiofosfato, profármacos que contienen sulfato, profármacos que contienen péptidos, profármacos modificados por D-amino ácidos, profármacos glicosilados, profármacos que contienen β -lactama, profármacos que contienen fenoxiacetamida opcionalmente sustituida o profármacos que contienen fenilacetamida opcionalmente sustituida, 5-fluorocitosina y otros profármacos de 5-fluorouridina, que pueden ser convertidos en el fármaco libre citotóxico más activo. Los ejemplos de fármacos citotóxicos que pueden ser derivatizados a una forma de profármaco para el uso en esta invención incluyen, pero no están limitados a, los agentes quimioterapéuticos descritos más arriba.

"Liposoma" se refiere a una vesícula compuesta de uno o más lípidos, fosfolípidos y/o tensoactivos, que es útil para la administración de un fármaco (tal como un compuesto de la presente invención y, opcionalmente, un agente quimioterapéutico) a un mamífero. Los componentes del liposoma pueden estar en una formación en bicapas, similar al ordenamiento de los lípidos de las membranas biológicas.

El término "inserto del envase" se usa para referirse a instrucciones habitualmente incluidas en envases comerciales de productos terapéuticos, que contienen información acerca de las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias referentes al uso de estos productos terapéuticos.

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no ser superponibles con su pareja de imagen especular, en tanto que el término "aquiral" se refiere a moléculas que pueden superponerse sobre su pareja de imagen especular.

El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica pero difieren con respecto al ordenamiento de los átomos o grupos en el espacio.

"Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares una de la otra. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse por procedimientos analíticos de alta resolución, tales como electroforesis y cromatografía.

"Enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles uno del otro.

Las definiciones y convenciones estereoquímicas usadas aquí siguen en general a S. P. Parker, Ed., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; y Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, o sea tienen la capacidad de hacer rotar el plano de la luz polarizada en el plano. Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, o R y S, se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos d y l ó (+) y (-) se emplean para designar el signo de la rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, donde (-) ó l significa que el compuesto es levorrotatorio. Un compuesto con el prefijo (+) ó d es dextrorrotatorio. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto que son imágenes especulares uno del otro. Un estereoisómero específico también puede denominarse enantiómero, y una mezcla de estos isómeros frecuentemente se denomina mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, que puede producirse cuando no ha habido estereoselección o estereospecificidad en un proceso o reacción química. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovista de actividad óptica.

La frase "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa aquí, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la presente invención. Los ejemplos de sales incluyen, pero no están limitados a, las sales sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato y pamoato (o sea, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Una sal farmacéuticamente aceptable puede involucrar la inclusión de otra molécula tal

como un ion acetato, un ion succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier especie orgánica o inorgánica que estabiliza la carga en el compuesto original. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en que múltiples átomos cargados son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. Así, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de solvente con un compuesto de la presente invención. Los ejemplos de solventes que forman solvatos incluyen, pero no están limitados a, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula de solvente es agua.

El término "grupo protector " o "Pg" se refiere a un sustituyente que comúnmente se emplea para bloquear o proteger una funcionalidad particular mientras se hacen reaccionar otros grupos funcionales del compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino en el compuesto. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, ftalimido, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxycarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoxycarbonilo (Fmoc). De manera similar, un "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Los grupos protectores de hidroxilo adecuados incluyen acetilo, trialkilsililo, dialkylfenilsililo, benzoílo, bencilo, benciloximetilo, metilo, metoximetilo, triarilmetilo y tetrahidropiranilo. Un "grupo protector de carboxi" se refiere a un sustituyente del grupo carboxi que bloquea o protege la funcionalidad carboxi. Los grupos protectores de carboxi comunes incluyen $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(p-toluenosulfonil)etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenil-fosfino)etilo, nitroetilo y similares. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene and P. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third Ed., John Wiley & Sons, New York, 1999; y P. Kocienski, "Protecting Groups", Third Ed., Verlag, 2003.

El término "paciente" incluye pacientes humanos y pacientes animales. El término "animal" incluye animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos y caballos), animales fuente de alimentos, animales de zoológico, animales marinos, aves y otras especies animales similares.

La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente con los otros

ingredientes que constituyen una formulación, y/o el mamífero que está siendo tratado con la misma.

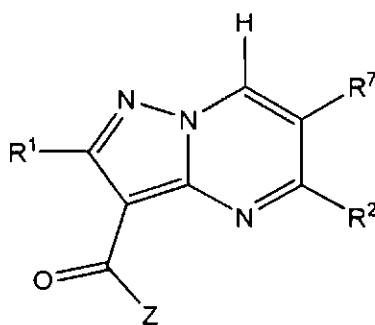
Los términos "compuesto(s) de esta invención" y "compuesto(s) de la presente invención", a menos que se indique otra cosa, incluyen compuestos de Fórmula I y Ia, y estereoisómeros, tautómeros, solvatos, metabolitos, sales (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables), polimorfos y profármacos de los mismos. A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas aquí también están destinadas a incluir compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos de las Fórmulas I y Ia, y las Fórmulas 1a-1l, donde uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por deuterio o tritio, o uno o más átomos de carbono están reemplazados por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C , están dentro del alcance de esta invención.

COMPUESTOS DE PIRAZOLOPIRIMIDINA INHIBIDORES DE JAK

En una modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula Ia y formulaciones farmacéuticas del mismo que son útiles en el tratamiento de enfermedades, condiciones y/o trastornos que responden a la inhibición de JAK quinasas.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula I y formulaciones farmacéuticas del mismo que son útiles en el tratamiento de enfermedades, condiciones y/o trastornos que responden a la inhibición de JAK quinasas.

Otra modalidad incluye compuestos de Fórmula Ia:



Ia

enantiómeros, diastereómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

R^1 es H;

R^2 es $-\text{OR}^4$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{NR}^{12}\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{S}(\text{O})\text{R}^4$ ó $-\text{NR}^3\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$;

R^3 es H o C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, donde dichos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos por oxo, F, OR^a ó NR^aR^b ;

R^4 es H, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})(C_1-C_9 \text{ heterociclilo})$, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})(C_3-C_6 \text{ cicloalquilo})$, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})(C_1-C_9 \text{ heteroarilo})$, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})(C_6-C_{10} \text{ arilo})$, donde dichos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos por R^8 , y dichos arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos por R^9 ; o.

R^3 y R^4 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar un C_1-C_9 heterociclilo opcionalmente sustituido por R^{13} ;

Z es $-OR^6$ ó $-NR^5R^6$;

R^5 es H o C_1-C_3 alquilo;

R^6 es H, C_1-C_{10} alquilo, C_2-C_{10} alquenilo, C_2-C_{10} alquinilo, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})(C_1-C_9 \text{ heterociclilo})$, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})(C_3-C_8 \text{ cicloalquilo})$, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})(C_1-C_9 \text{ heteroarilo})$, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})(C_6-C_9 \text{ arilo})$, donde dichos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos por R^{10} , y dichos arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos por R^{11} ;

R^7 es H, halógeno, C_1-C_3 alquilo, C_2-C_3 alquenilo, C_2-C_3 alquinilo u $-O(C_1-C_3 \text{ alquilo})$;

R^8 es independientemente oxo, F, OR^a ó NR^aR^b ;

R^9 es independientemente oxo, $-CN$, $-CF_3$, halógeno, $-C(O)C_1-C_6$ alquilo, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})NR^aR^b$, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})OR^a$, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})SR^a$, $-O[C(R^a)_2]_{1-3}O-$, C_1-C_3 alquilo opcionalmente sustituido por oxo o F, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})C_1-C_9$ heterociclilo opcionalmente sustituido por halógeno, oxo, C_1-C_3 alquilo o $C(O)C_1-C_3$ alquilo, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})C_6$ arilo opcionalmente sustituido por halógeno o C_1-C_3 alquilo $-O(C_1-C_3 \text{ alquilo})$, o $-(C_0-C_5 \text{ alquil})C_1-C_9$ heteroarilo opcionalmente sustituido por halógeno o C_1-C_3 alquilo;

R^{10} es independientemente oxo, F, OR^a ó NR^aR^b ;

R^{11} es independientemente oxo, $-CN$, $-CF_3$, halógeno, $-O[C(R^a)_2]_{1-3}O-$, $-C(O)C_1-C_6$ alquilo, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})NR^aR^b$, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})OR^a$, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido por oxo o F, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})C_1-C_9$ heterociclilo opcionalmente sustituido por halógeno, oxo, C_1-C_3 alquilo o $C(O)C_1-C_3$ alquilo, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})C_1-C_9$ heteroarilo opcionalmente sustituido por halógeno o C_1-C_3 alquilo, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})$ fenilo opcionalmente sustituido por C_1-C_3 alquilo, $-CF_3$, halógeno, $-CN$, $-OR^a$ ó $-NR^aR^b$, o $-(C_0-C_5 \text{ alquil})C_3-C_6$ cicloalquilo opcionalmente sustituido por oxo, $-NR^cR^d$, C_1-C_3 alquilo o F;

R^{12} es H o C_1-C_3 alquilo;

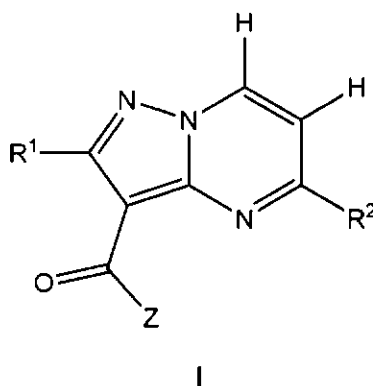
R^{13} es oxo, halógeno, C_1 - C_3 alquilo, $-C(O)C_1$ - C_6 alquilo, $-C(O)OR^a$, C_6 arilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_5 heteroarilo o C_4 - C_5 heterociclilo; donde dichos arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos por C_1 - C_4 alquilo, $-(C_0$ - C_3 alquil) OR^c , oxo, halógeno o NR^cR^d ;

R^a y R^b son independientemente H, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, C_1 - C_6 alquilo, C_6 arilo, C_3 - C_6 cicloalquilo o C_4 - C_5 heterociclilo; donde dichos alquilo, arilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos por C_1 - C_4 alquilo, $-(C_0$ - C_3 alquil) OR^c , oxo, halógeno, NR^cR^d o C_4 - C_5 heterociclilo; o

R^a y R^b , junto con el átomo al cual están unidos, forman un C_1 - C_5 heterociclilo opcionalmente sustituido por oxo, F, C_1 - C_3 alquilo, $-C(O)C_1$ - C_6 alquilo o $-C(O)OR^a$; y

R^c y R^d son independientemente H, C_1 - C_3 alquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo o fenilo, donde dichos alquilo, cicloalquilo y fenilo están opcionalmente sustituidos por halógeno, CH_3 OH, NH_2 , $C(O)O(C_1$ - C_6 alquilo) o $C(O)NH(C_1$ - C_6 alquilo).

Otra modalidad incluye compuestos de Fórmula I:



enantiómeros, diastereómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

R^1 es H;

R^2 es $-OR^4$ ó $-NR^3R^4$;

R^3 es H o C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_2 - C_6 alquinilo, donde dichos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos por oxo, F, OR^a ó NR^aR^b ;

R^4 es H, C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_2 - C_6 alquinilo, $-(C_0$ - C_5 alquil)(C_1 - C_9 heterociclilo), $-(C_0$ - C_5 alquil)(C_3 - C_6 cicloalquilo), $-(C_0$ - C_5 alquil)(C_1 - C_9 heteroarilo), $-(C_0$ - C_5 alquil)(C_6 - C_9 arilo), donde dichos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos por oxo, F, OR^a ó NR^aR^b , y dichos arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos por

oxo, $-CN$, $-CF_3$, halógeno, $-C(O)C_1$ - C_6 alquilo, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-(C_0$ - C_5 alquil) NR^aR^b , $-(C_0$ - C_5 alquil) OR^a , $-O[C(R^a)_2]_{1-3}O-$,

C₁-C₃ alquilo opcionalmente sustituido por oxo o F,
 -(C₀-C₅ alquil)C₁-C₉ heterociclilo opcionalmente sustituido por
 halógeno, oxo, C₁-C₃ alquilo o C(O)C₁-C₃ alquilo, o
 -(C₀-C₅ alquil)C₁-C₉ heteroarilo opcionalmente sustituido por
 halógeno o C₁-C₃ alquilo;

R³ y R⁴ se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para
 formar un C₁-C₅ heterociclilo opcionalmente sustituido por oxo, F, C₁-C₃ alquilo,
 -C(O)C₁-C₆ alquilo o -C(O)OR^a;

Z es -OR⁶ ó -NR⁵R⁶;

R⁵ es H o C₁-C₃ alquilo;

R⁶ es H, C₁-C₁₀ alquilo, C₂-C₁₀ alquenilo, C₂-C₁₀ alquinilo, -(C₀-C₅
 alquil)(C₁-C₉ heterociclilo), -(C₀-C₅ alquil)(C₃-C₈ cicloalquilo), -(C₀-C₅ alquil)(C₁-C₉
 heteroarilo), -(C₀-C₅ alquil)(C₆-C₉ arilo), donde dichos alquilo, alquenilo y alquinilo
 están opcionalmente sustituidos por oxo, F, OR^a ó NR^aR^b, y dichos arilo,
 cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos por

oxo, -CN, -CF₃, halógeno, -O[C(R^a)₂]₁₋₃O-, -C(O)C₁-C₆
 alquilo, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -(C₀-C₅ alquil)NR^aR^b, -(C₀-C₅ alquil)OR^a,

C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por oxo o F,
 -(C₀-C₅ alquil)C₁-C₉ heterociclilo opcionalmente sustituido por
 halógeno, oxo, C₁-C₃ alquilo o C(O)C₁-C₃ alquilo,
 -(C₀-C₅ alquil)C₁-C₉ heteroarilo opcionalmente sustituido por
 halógeno o C₁-C₃ alquilo,

-(C₀-C₅ alquil)fenilo opcionalmente sustituido por C₁-C₃
 alquilo, -CF₃, halógeno, -CN, -OR^a ó -NR^aR^b, o

-(C₀-C₅ alquil)C₃-C₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido por
 oxo, -NR^cR^d, C₁-C₃ alquilo o F;

R^a y R^b son independientemente H, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, C₁-C₆
 alquilo, C₆ arilo, C₃-C₆ cicloalquilo o C₄-C₅ heterociclilo; donde dichos alquilo, arilo
 y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos por C₁-C₄ alquilo, (C₀-C₃ alquil)OR^c,
 oxo, halógeno, NR^cR^d o C₄-C₅ heterociclilo; o

R^a y R^b, junto con el átomo al cual están unidos, forman un C₁-C₅
 heterociclilo opcionalmente sustituido por oxo, F, C₁-C₃ alquilo, -C(O)C₁-C₆ alquilo
 ó -C(O)OR^a; y

R^c y R^d son independientemente H, C_1 - C_3 alquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo o fenilo, donde dichos alquilo, cicloalquilo y fenilo están opcionalmente sustituidos por halógeno, CH_3 OH ó NH_2 , $C(O)O(C_1$ - C_6 alquilo) o $C(O)NH(C_1$ - C_6 alquilo).

En una modalidad, R^2 es $-NR^3R^4$, $-NR^3NR^{12}R^4$, $-NR^3S(O)R^4$ ó $-NR^3S(O)_2R^4$. En otra modalidad, R^2 es $-NR^3R^4$, $-NR^3NR^{12}R^4$ ó $-NR^3S(O)_2R^4$. En otra modalidad, R^2 es $-NR^3S(O)_2R^4$. En otra modalidad, R^2 es $-NR^3NR^{12}R^4$. En una modalidad, R^2 es $-NR^3R^4$. En una modalidad, R^2 es $-NHR^4$.

En una modalidad de la Fórmula I, R^2 es $-NR^3R^4$.

En una modalidad de la Fórmula I, R^2 es $-NHR^4$.

En una modalidad de la Fórmula I, R^2 es $-OR^4$.

En una modalidad de la Fórmula I, R^2 es $-NR^3R^4$, y R^3 es H o C_1 - C_4 alquilo opcionalmente sustituido por OH.

En una modalidad de la Fórmula I, R^4 es H o C_1 - C_4 alquilo opcionalmente sustituido por OH.

En una modalidad de la Fórmula I, R^4 es H, metilo, etilo, i-propilo o $-CH_2CH_2OH$.

En una modalidad de la Fórmula I, R^2 es $-NR^3R^4$, y R^3 y R^4 son H.

En una modalidad de la Fórmula I, R^4 es C_1 - C_6 alquilo, $-(C_0$ - C_3 alquil)fenilo, $(C_0$ - C_3 alquil)(C_3 - C_5 heterociclilo), $-(C_0$ - C_3 alquil)(C_6 - C_7 cicloalquilo), $-(C_0$ - C_3 alquil)(C_3 - C_5 heteroarilo), donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido por oxo, F, OR^a ó NR^aR^b , y dichos fenilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos por

C_1 - C_3 alquilo opcionalmente sustituido por F,

$-O[C(R^a)_2]_{1-3}O-$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, halógeno, $-C(O)C_1$ - C_6 alquilo, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-(C_0$ - C_5 alquil) NR^aR^b , $-(C_0$ - C_5 alquil) OR^a ,

$-(C_0$ - C_3 alquil) C_3 - C_5 heterociclilo opcionalmente sustituido por halógeno, oxo, C_1 - C_3 alquilo o $C(O)C_1$ - C_6 alquilo, o

$-(C_0$ - C_3 alquil) C_3 - C_5 heteroarilo opcionalmente sustituido por halógeno o C_1 - C_3 alquilo.

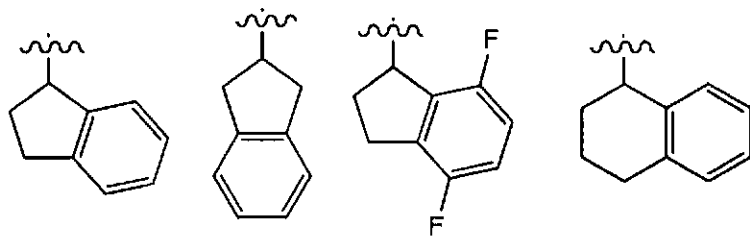
En una modalidad, R^4 es C_1 - C_6 alquilo, $-(C_0$ - C_5 alquil)(C_1 - C_9 heterociclilo), $-(C_0$ - C_5 alquil)(C_3 - C_6 cicloalquilo), $-(C_0$ - C_5 alquil)(C_1 - C_9 heteroarilo), $-(C_0$ - C_5 alquil)(C_6 - C_{10} arilo), donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido por R^8 , y dichos arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos por R^9 .

En otra modalidad, R^3 y R^4 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar un C_1 - C_5 heterociclilo opcionalmente sustituido por R^{13} .

En una modalidad de la Fórmula I, R^3 y R^4 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar un C_4 - C_5 heterociclilo opcionalmente sustituido por oxo, F, C_1 - C_3 alquilo, $-C(O)C_1$ - C_6 alquilo o $-C(O)OR^a$.

En una modalidad de la Fórmula I, R^4 es fenilo, $-(CH_2)$ fenilo, $-(CH_2CH_2)$ fenilo, $-CH(CH_3)$ fenilo, $-C(CH_3)_2$ fenilo, $-(C_0$ - C_3 alquil) C_4 - C_5 heterociclilo o $-(C_0$ - C_3 alquil) C_3 - C_5 heteroarilo, donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre metilo, etilo, i-propilo, F, Cl, $-OCH_2O-$, $-OCH_2CH_2O-$, $-OCH_2CH_2CH_2O-$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NMe_2$, $-OCH_2(C_4$ - C_5 heterociclilo), $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$ y $-OCHF_2$, dicho heterociclilo es seleccionado entre tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo y piperidinilo, dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido por halógeno, metilo o $C(O)O$ (t-butilo), dicho heteroarilo es seleccionado entre pirazolilo, imidazolilo, furanilo y tienilo, y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido por halógeno o metilo.

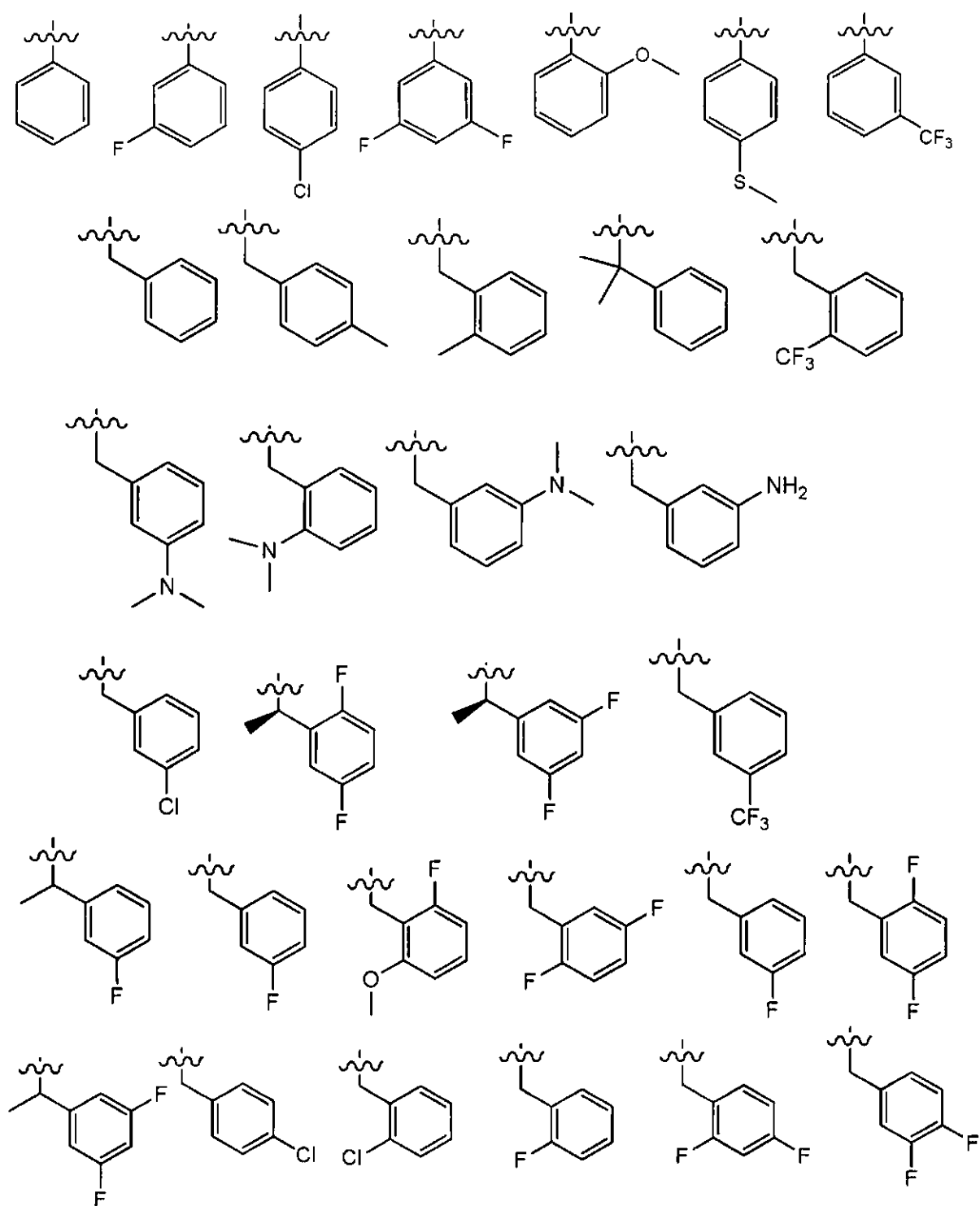
En una modalidad, R^4 es $-(C_0$ - C_5 alquil)(C_6 - C_{10} arilo) opcionalmente sustituido por R^9 . En un ejemplo, R^4 es $-(C_0$ - C_5 alquil)(C_6 - C_{10} arilo) opcionalmente sustituido por (C_1 - C_3 alquilo) o halógeno, y dicho arilo es fenilo, naftalenilo, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftalenilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. En otro ejemplo, R^4 es seleccionado entre:

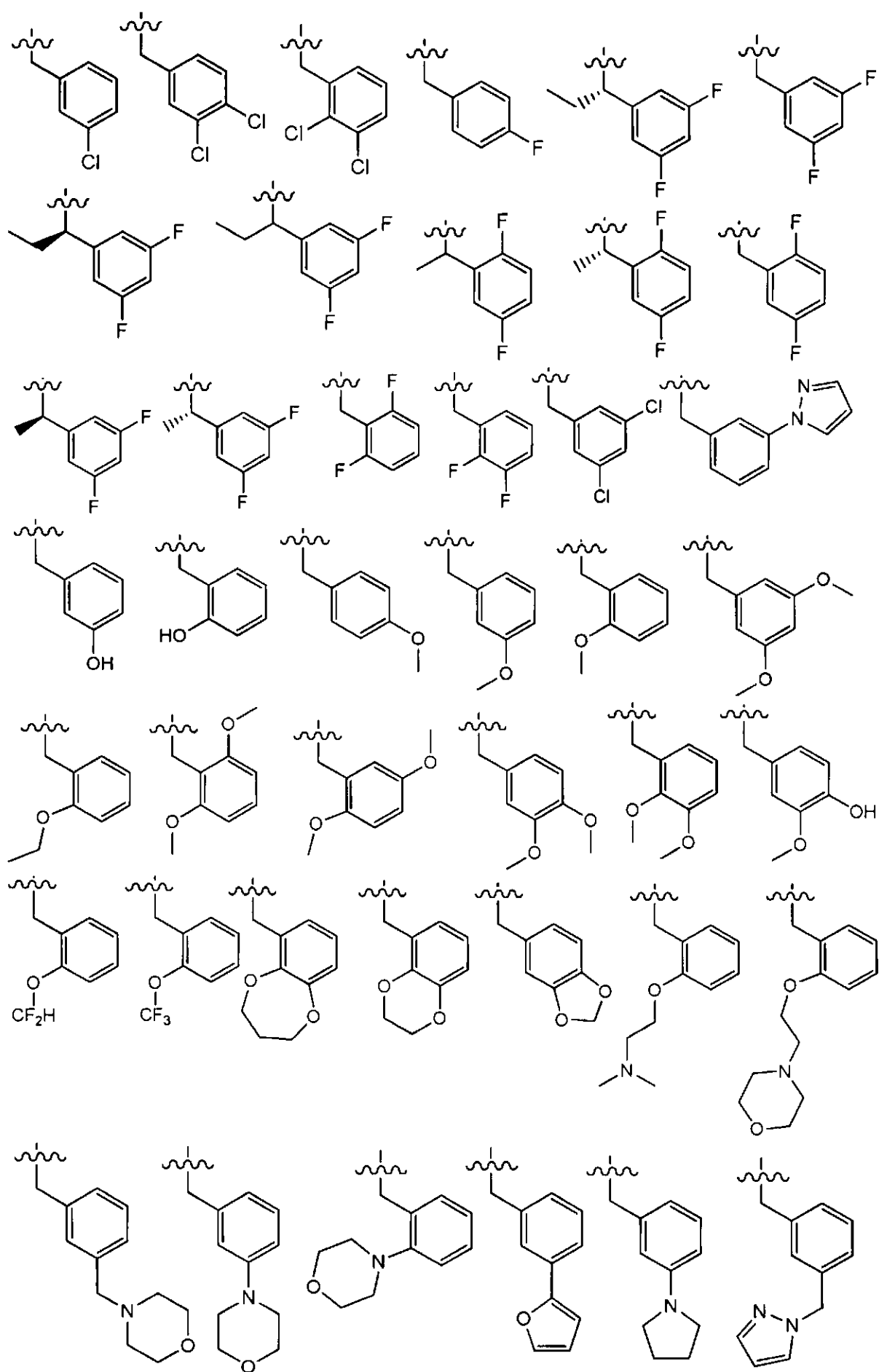


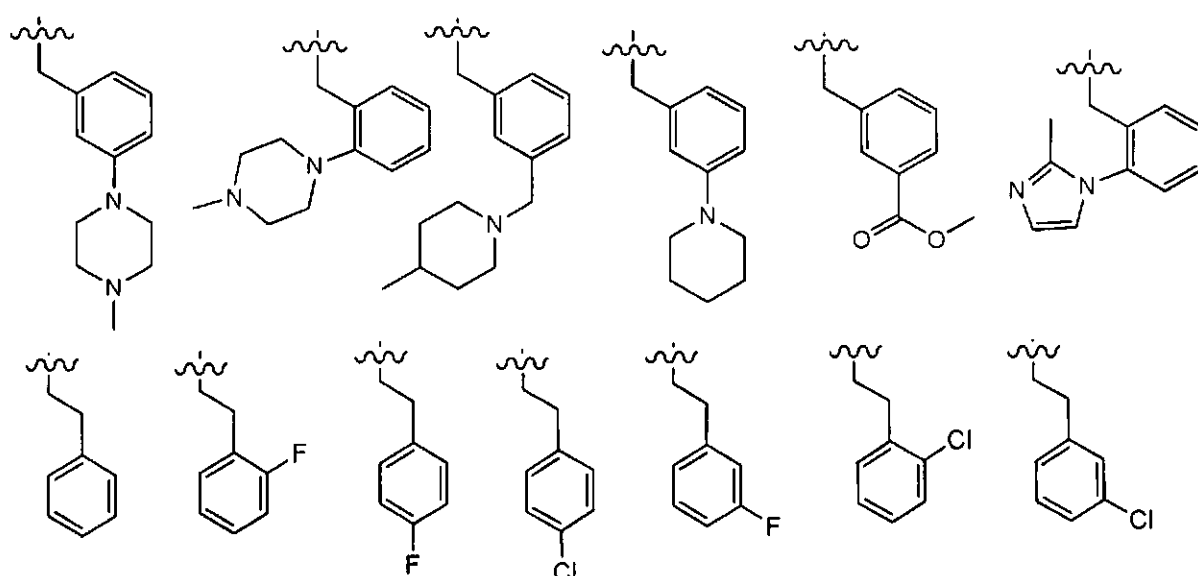
donde las líneas onduladas representan el punto de unión de R^4 en el compuesto de la invención.

En una modalidad, R^4 es fenilo, $-(CH_2)$ fenilo, $-(CH_2CH_2)$ fenilo, $-CH(CH_3)$ fenilo, $-CH(CH_2CH_3)$ fenilo, $-(R)$ - $CH(CH_3)$ fenilo, $-(S)$ - $CH(CH_3)$ fenilo, $-(R)$ - $CH(CH_2CH_3)$ fenilo, $-(S)$ - $CH(CH_2CH_3)$ fenilo o $-C(CH_3)_2$ fenilo, donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido por R^9 . En un ejemplo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 R^9 , donde R^9 es independientemente seleccionado entre metilo, etilo, i-propilo, ciclopropilo, F, Cl, $-OCH_2O-$, $-OCH_2CH_2O-$, $-OCH_2CH_2CH_2O-$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NMe_2$, $-O(CH_2)_1$ -

$3(C_4-C_5$ heterociclilo), C_3-C_5 heteroarilo, $-(CH_2)_{0-3}C_3-C_5$ heterociclilo opcionalmente sustituido por C_1-C_3 alquilo o halógeno, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-SH$, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$ y $C(O)O(C_1-C_3$ alquilo). En otro ejemplo, R^4 es seleccionado entre:

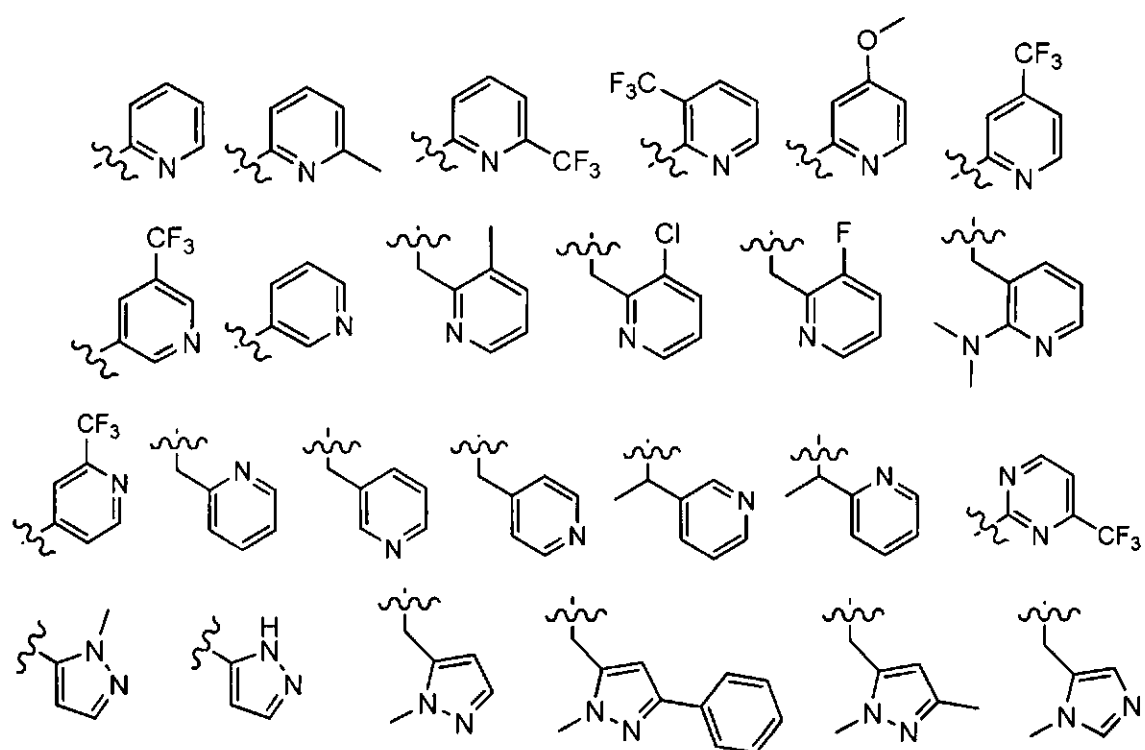


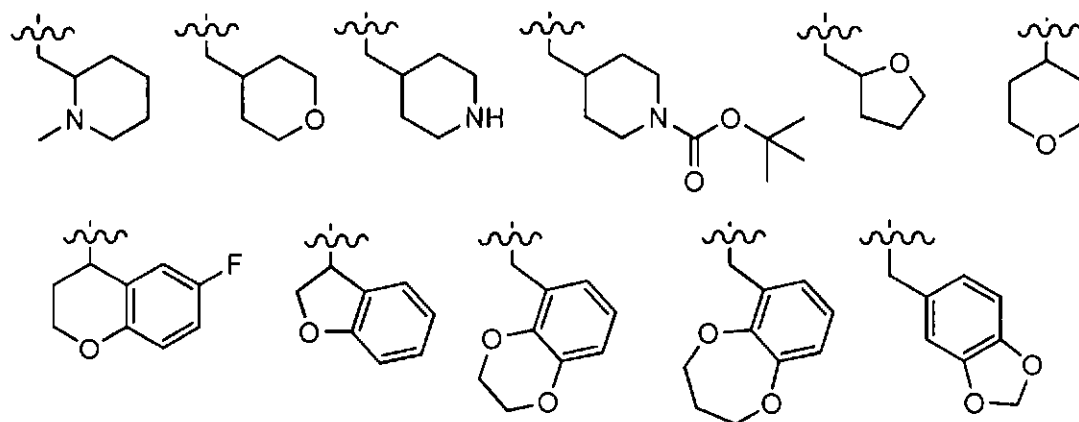




donde las líneas onduladas representan el punto de unión de R^4 .

En otra modalidad, R^4 es $-(C_0-C_5 \text{ alquil})(C_1-C_9 \text{ heterociclilo})$ o $-(C_0-C_5 \text{ alquil})-(C_1-C_9 \text{ heteroarilo})$, donde dichos heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos por R^9 . En un ejemplo, R^4 es piridinilo, $-(CH_2)$ piridinilo, $-(CH_2CH_2)$ piridinilo, $-CH(CH_3)$ piridinilo, pirimidinilo, $-(CH_2)$ pirimidinilo, imidazolilo, $-(CH_2)$ imidazolilo, pirazolilo, $-(CH_2)$ pirazolilo, tetrahidropiranilo, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido por R^9 . En un ejemplo, R^9 es metilo, etilo, i-propilo, F, Cl, $-NH_2$, $-NMe_2$, $-OCH_3$, $-OH$, $-OCH_2CH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $C(O)O(t\text{-butilo})$ o fenilo. En otro ejemplo, R^4 es seleccionado entre:





donde las líneas onduladas representan el punto de unión de R^4 .

En una modalidad de la Fórmula I, R^4 es C_4 - C_5 heterociclilo o $-(CH_2)C_4$ - C_5 heterociclilo, donde dicho heterociclilo es tetrahidropirranilo, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo o morfolinilo opcionalmente sustituido por metilo o $C(O)O(t\text{-butilo})$.

En una modalidad de la Fórmula I, R^3 y R^4 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar un pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo o morfolinilo opcionalmente sustituido por metilo.

En una modalidad, R^3 y R^4 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar azetidínilo opcionalmente sustituido por R^{13} . En otra modalidad, R^3 y R^4 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar azetidínilo opcionalmente sustituido por fenilo.

En una modalidad de la Fórmula I, R^4 es piridinilo o $-(CH_2)$ piridinilo, donde dicho piridinilo está opcionalmente sustituido por metilo, F o Cl.

En una modalidad, R^4 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, $-(CH_2)$ ciclopropilo, $-(CH_2)$ ciclobutilo, $-(CH_2)$ ciclopentilo, $-(CH_2)$ ciclohexilo, $-(CH_2)$ cicloheptilo, indanilo o tetrahidronaftalenilo y dicho R^4 está independientemente sustituido opcionalmente por R^9 . En un ejemplo, R^9 es F, oxo, metilo o CH_2NH_2 .

En una modalidad de la Fórmula I, R^4 es ciclohexilo, cicloheptilo, $-(CH_2)$ ciclohexilo o $-(CH_2)$ cicloheptilo y dichos ciclohexilo y cicloheptilo están independientemente sustituidos opcionalmente por oxo, metilo o CH_2NH_2 .

En una modalidad, Z es $-NR^5R^6$. En una modalidad, Z es $-NR^5R^6$, y R^5 es H. En una modalidad, Z es $-NR^5R^6$, R^5 es H y R^6 es H.

En una modalidad de la Fórmula I, Z es $-NR^5R^6$.

En una modalidad de la Fórmula I, Z es $-OR^6$.

En una modalidad de la Fórmula I, Z es $-NR^5R^6$, y R^5 es H.

En una modalidad, R^6 es C_1 - C_{10} alquilo, $-(C_0$ - C_5 alquil)(C_1 - C_9 heterociclilo), $-(C_0$ - C_5 alquil)(C_3 - C_8 cicloalquilo), $-(C_0$ - C_5 alquil)(C_1 - C_9

heteroarilo), $-(C_0-C_5 \text{ alquil})(C_6-C_9 \text{ arilo})$, donde alquilo está opcionalmente sustituido por R^{10} , y donde arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos por R^{11} .

En una modalidad de la Fórmula I, R^6 es C_1-C_8 alquilo, $-(C_0-C_3 \text{ alquil})(C_3-C_5 \text{ heterociclilo})$, $-(C_0-C_3 \text{ alquil})(C_3-C_8 \text{ cicloalquilo})$, $-(C_0-C_3 \text{ alquil})(C_3-C_5 \text{ heteroarilo})$ o $-(C_0-C_1 \text{ alquil})(\text{fenilo})$, donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido por oxo, F, OR^a ó NR^aR^b , y dichos fenilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos por

oxo, $-CN$, $-CF_3$, halógeno, $-C(O)C_1-C_6 \text{ alquilo}$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})NR^aR^b$, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})OR^a$,

C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido por oxo o F,

$-(C_0-C_2 \text{ alquil})C_3-C_5 \text{ heterociclilo}$ opcionalmente sustituido por halógeno, oxo, C_1-C_3 alquilo o $C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo}$,

$-(C_0-C_2 \text{ alquil})C_3-C_5 \text{ heteroarilo}$ opcionalmente sustituido por halógeno o C_1-C_3 alquilo,

$-(C_0-C_2 \text{ alquil})\text{fenilo}$ opcionalmente sustituido por C_1-C_3 alquilo, $-CF_3$, halógeno, $-CN$, $-OR^a$ ó $-NR^aR^b$, o

$-(C_0-C_2 \text{ alquil})C_6-C_8 \text{ cicloalquilo}$ opcionalmente sustituido por oxo, $-NR^cR^d$, C_1-C_3 alquilo o F.

En una modalidad, R^6 es C_1-C_8 alquilo opcionalmente sustituido por R^{10} . En una modalidad, R^6 es metilo, etilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, 3,3-dimetilbut-1-ilo, pent-3-ilo, octilo, $-C(CH_2)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$ ó $-CH_2CH_2OCH_3$.

En una modalidad de la Fórmula I, R^6 es C_1-C_8 alquilo opcionalmente sustituido por oxo, F, OR^a ó NR^aR^b .

En una modalidad de la Fórmula I, R^6 es metilo, etilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, 3,3-dimetilbut-1-ilo, pent-3-ilo, octilo, $-C(CH_2)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$ ó $-CH_2CH_2OCH_3$.

En una modalidad, R^6 es C_3-C_5 heterociclilo o $-(CH_2)C_3-C_5$ heterociclilo opcionalmente sustituido por R^{11} . En otra modalidad, R^6 es C_3-C_5 heterociclilo o $-(CH_2)C_3-C_5$ heterociclilo opcionalmente sustituido por R^{11} , donde dicho heterociclilo es tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, y donde dicho R^{11} es independientemente oxo, $-CN$, $-CF_3$, halógeno, $-C(O)C_1-C_6 \text{ alquilo}$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})NR^aR^b$, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})OR^a$, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido por oxo o F, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})C_1-C_9 \text{ heterociclilo}$ opcionalmente sustituido por halógeno, oxo, C_1-C_3 alquilo o

C(O)C₁-C₃ alquilo, -(C₀-C₅ alquil)C₁-C₉ heteroarilo opcionalmente sustituido por halógeno o C₁-C₃ alquilo, -(C₀-C₅ alquil)fenilo opcionalmente sustituido por C₁-C₃ alquilo, -CF₃, halógeno, -CN, -OR^a ó -NR^aR^b, o -(C₀-C₅ alquil)C₃-C₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido por oxo, -NR^cR^d, C₁-C₃ alquilo o F. En un ejemplo, R⁶ es C₃-C₅ heteroarilo opcionalmente sustituido por 1-4 R¹¹. En otro ejemplo, R⁶ es C₃-C₅ heteroarilo, donde dicho heteroarilo está sustituido con fenilo opcionalmente sustituido por C₁-C₃ alquilo, -CF₃, halógeno, -CN, -OR^a ó -NR^aR^b, y donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido adicionalmente por 1-2 R¹¹ independientemente seleccionados entre halógeno, -CF₃ o C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por oxo o F.

En una modalidad de Fórmula I, R⁶ es C₃-C₅ heterociclilo o -(CH₂)C₃-C₅ heterociclilo, donde dicho heterociclilo es tetrahydrofurano, piperazino, piperidino o morfolino opcionalmente sustituido por metilo, etilo o C(O)O-t-butilo.

En una modalidad de la Fórmula I, R⁶ es -(C₀-C₂ alquil)C₃-C₈ cicloalquilo, donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido por C₁-C₆ alquilo, C(O)OCH₃, C(O)OH, OH, CN, C(O)ciclohexilo, C(O)(C₄-C₅ heterociclilo) o -CH₂ciclohexilo opcionalmente sustituido por NH₂, y donde dicho heterociclilo es seleccionado entre piperazino, piperidino o morfolino, y dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido por metilo o CH₂NH₂.

En una modalidad, R⁶ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, -(CH₂)ciclohexilo, -(CH₂CH₂)ciclohexilo, -(CH₂)cicloheptilo, biciclo[2.2.1]heptilo o -(CH₂)biciclo[2.2.1]heptilo, y donde R⁶ está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre oxo, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C(O)OCH₃, C(O)OH, OH, CN, C(O)ciclohexilo, C(O)(C₄-C₅ heterociclilo) y -CH₂ciclohexilo opcionalmente sustituido por NH₂, y donde dicho heterociclilo es seleccionado entre piperazino, piperidino o morfolino, y dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido por metilo o CH₂NH₂.

En una modalidad de la Fórmula I, R⁶ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, -(CH₂)ciclohexilo, -(CH₂CH₂)ciclohexilo, -(CH₂)cicloheptilo, biciclo[2.2.1]heptilo o -(CH₂)biciclo[2.2.1]heptilo, y donde R⁶ está opcionalmente sustituido por 1 a 3 C₁-C₆ alquilo, C(O)OCH₃, C(O)OH, OH, CN, C(O)ciclohexilo, C(O)(C₄-C₅ heterociclilo) o -CH₂ciclohexilo opcionalmente sustituido por NH₂, y donde dicho heterociclilo es seleccionado entre piperazino, piperidino o morfolino, y dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido por metilo o CH₂NH₂.

En una modalidad, R^6 es C_3-C_5 heteroarilo o $-(CH_2)C_3-C_5$ heteroarilo, y donde R^6 está opcionalmente sustituido por R^{11} .

En una modalidad de la Fórmula I, R^6 es C_3-C_5 heteroarilo o $-(CH_2)C_3-C_5$ heteroarilo, y donde R^6 está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre oxo, $-CN$, $-CF_3$, halógeno, $-C(O)C_1-C_6$ alquilo, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})NR^aR^b$, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})OR^a$,

C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido por oxo o F,

$-(C_0-C_2 \text{ alquil})C_4-C_5$ heterociclilo opcionalmente sustituido por halógeno, oxo, C_1-C_3 alquilo o $C(O)C_1-C_3$ alquilo,

$-(C_0-C_2 \text{ alquil})C_3-C_5$ heteroarilo opcionalmente sustituido por halógeno o C_1-C_3 alquilo,

$-(C_0-C_2 \text{ alquil})$ fenilo opcionalmente sustituido por C_1-C_3 alquilo, $-CF_3$, halógeno, $-CN$, $-OR^a$ ó $-NR^aR^b$, y

$-(C_0-C_2 \text{ alquil})C_6-C_7$ cicloalquilo opcionalmente sustituido por oxo, C_1-C_3 alquilo o F.

En una modalidad, R^6 es isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo o piridinilo, y donde R^6 está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre $-CF_3$, halógeno, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido por oxo o F, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})OR^a$, fenilo opcionalmente sustituido por metilo, etilo, isopropilo, $-CF_3$, $-CN$, OR^a , Cl, F, Br o I, y piridinilo opcionalmente sustituido por metilo, etilo, isopropilo, $-CF_3$, $-CN$, OR^a , Cl, F, Br o I.

En una modalidad de la Fórmula I, R^6 es pirazolilo o piridinilo, y donde R^6 está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido por oxo o F, halógeno y fenilo, y donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido por metilo, etilo, isopropilo, $-CF_3$, $-CN$, OR^a , Cl o F.

En una modalidad de la Fórmula I, R^6 es fenilo o $-CH_2$ fenilo, y donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido por F, Cl, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-Ofenilo$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, ciclohexilo, metilo, etilo o i-propilo.

En una modalidad, R^7 es halógeno. En una modalidad, R^7 es Cl. En una modalidad, R^7 es H.

En una modalidad, R^8 es independientemente oxo, halógeno, OR^a ó NR^aR^b . En una modalidad, R^8 es independientemente halógeno. En una modalidad, R^8 es F.

En una modalidad, R^9 es independientemente $-\text{CF}_3$, halógeno, $-(\text{C}_0\text{-C}_5 \text{ alquil})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{C}_0\text{-C}_5 \text{ alquil})\text{OR}^a$, $-(\text{C}_0\text{-C}_5 \text{ alquil})\text{SR}^a$, $-\text{O}[\text{C}(\text{R}^a)_2]_{1-3}\text{O}-$, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo opcionalmente sustituido por oxo o F, $-(\text{C}_0\text{-C}_5 \text{ alquil})(\text{C}_3\text{-C}_6 \text{ cicloalquilo})$ opcionalmente sustituido por oxo o F, $-(\text{C}_0\text{-C}_5 \text{ alquil})\text{C}_1\text{-C}_9$ heterociclilo opcionalmente sustituido por halógeno, oxo, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo o $\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo, $-(\text{C}_0\text{-C}_5 \text{ alquil})\text{C}_6$ arilo opcionalmente sustituido por halógeno o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alquilo})$, o $-(\text{C}_0\text{-C}_5 \text{ alquil})\text{C}_1\text{-C}_9$ heteroarilo opcionalmente sustituido por halógeno o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo. En una modalidad, R^9 es independientemente Cl, F, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{O}-$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}_2$, morfolinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, $-\text{OCH}_2(\text{pirazolilo})$, N-metilpiperidinilo u $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{morfolinilo})$.

En una modalidad, R^{10} es independientemente oxo, halógeno, OR^a ó NR^aR^b . En una modalidad, R^{10} es independientemente halógeno. En una modalidad, R^{10} es F.

En una modalidad, R^{11} es independientemente oxo, $-\text{CF}_3$, halógeno, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{C}_0\text{-C}_5 \text{ alquil})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{C}_0\text{-C}_5 \text{ alquil})\text{OR}^a$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo opcionalmente sustituido por oxo o F, $-(\text{C}_0\text{-C}_5 \text{ alquil})\text{C}_1\text{-C}_9$ heterociclilo opcionalmente sustituido por halógeno, oxo, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo o $\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo, $-(\text{C}_0\text{-C}_5 \text{ alquil})\text{C}_1\text{-C}_9$ heteroarilo opcionalmente sustituido por halógeno o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo, $-(\text{C}_0\text{-C}_5 \text{ alquil})\text{fenilo}$ opcionalmente sustituido por $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquenilo, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquinilo, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^a$ ó $-\text{NR}^a\text{R}^b$, o $-(\text{C}_0\text{-C}_5 \text{ alquil})\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquilo opcionalmente sustituido por oxo, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo o F. En una modalidad, R^{11} es independientemente Cl, F, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, 2-metil-5-clorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,5-dimetilfenilo, gem-difluoro, gem-dimetilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, 3,5-dimetilfenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-cloro-5-metilfenilo, 2-metilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-cianofenilo, 2-yodofenilo, 2-bromofenilo, fenilo, piridilo, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2(4\text{-aminociclohex-1-ilo})$, 2-cloro-6-yodofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,6-dimetilfenilo, 2,6-dibromofenilo, 2-cloro-6-metilfenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2-bromo-6-fluorofenilo, 2-bromo-6-metilfenilo, 2-fluoro-6-metilfenilo, 2-cloro-6-trifluorometilfenilo, 2-tiometilfenilo, 2-etilfenilo, 2-etinil-6-metilfenilo, 2-etinil-6-fluorofenilo, 2-cloro-5-cianofenilo, 2-metoxifenilo, 2-ciclopropilfenilo, 2-metoxi-6-metilfenilo, 2-etinilfenilo, 2-cloro-4-cianofenilo, 2-isopropilfenilo o 2-trifluorometoxifenilo.

En una modalidad de la Fórmula I, R^6 es:

–(C₀–C₁ alquil)(C₆–C₈ cicloalquilo) opcionalmente sustituido por oxo, –CN, –CF₃, halógeno, –C(O)C₁–C₆ alquilo, –C(O)OR^a, –C(O)NR^aR^b, –(C₀–C₅ alquil)NR^aR^b, –(C₀–C₅ alquil)OR^a o C₁–C₆ alquilo opcionalmente sustituido por oxo o F,

–(C₀–C₂ alquil)C₄–C₅ heterociclilo opcionalmente sustituido por halógeno, oxo, C₁–C₃ alquilo o C(O)C₁–C₃ alquilo,

–(C₀–C₂ alquil)C₃–C₅ heteroarilo opcionalmente sustituido por halógeno, C₁–C₃ alquilo o fenilo, donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido por C₁–C₃ alquilo, –CF₃, halógeno, –CN, –OR^a ó –NR^aR^b,

–(C₀–C₂ alquil)fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, –CN, –OR^a ó –NR^aR^b, o

–(C₀–C₂ alquil)C₆–C₇ cicloalquilo opcionalmente sustituido por oxo, C₁–C₃ alquilo o F; y

R⁴ es H o –(C₀–C₃ alquil)fenilo, donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido por:

C₁–C₃ alquilo opcionalmente sustituido por F,

–OCH₂O–, –OCH₂CH₂O–, –OCH₂CH₂CH₂O–, –CF₃, –OCF₃, –OCHF₂, halógeno, –C(O)C₁–C₆ alquilo, –C(O)OR^a, –C(O)NR^aR^b, –(C₀–C₅ alquil)NR^aR^b, –(C₀–C₅ alquil)OR^a,

–(C₀–C₃ alquil)C₄–C₄ heterociclilo opcionalmente sustituido por halógeno, oxo, C₁–C₃ alquilo o C(O)C₁–C₃ alquilo, o

–(C₀–C₃ alquil)C₃–C₅ heteroarilo opcionalmente sustituido por halógeno o C₁–C₃ alquilo.

En otra modalidad, R⁶ es ciclohexilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre metilo, etilo, pentilo, C(O)OCH₃, C(O)OH, OH, CN, C(O)ciclohexilo y C(O)(C₄–C₅ heterociclilo), donde dicho heterociclilo es piperazinilo, piperidinilo o morfolinilo, opcionalmente sustituido por metilo, CH₂NH₂, o CH₂ciclohexilo opcionalmente sustituido por NH₂; y R⁴ es –(CH₂)fenilo, donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre metilo, F, Cl, –OCH₂O–, –OCH₂CH₂O–, –OCH₂CH₂CH₂O–, –OCH₂CH₂NMe₂, –OCH₂(C₄–C₅ heterociclilo), –OH, –CF₃, –OCF₃, –OCH₃, –OCH₂CH₃, –OCHF₂, –(C₀–C₁ alquil)C₄–C₅ heterociclilo, donde dicho heterociclilo es seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo o piperidinilo y está opcionalmente sustituido por metilo, y –(C₀–C₁ alquil)C₄–C₅ heteroarilo, donde dicho heteroarilo es seleccionado entre

pirazolilo, imidazolilo, furanilo y tienilo y está opcionalmente sustituido por metilo. En un ejemplo de esta modalidad, R^2 es $-NR^3R^4$, y R^1 y R^3 son H.

En una modalidad de la Fórmula I, R^6 es $-(C_0-C_1 \text{ alquilo})(C_6-C_7 \text{ cicloalquilo})$, donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido por oxo, $-CN$, $-CF_3$, halógeno, $-C(O)-C_1-C_6 \text{ alquilo}$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-(C_0-C_5 \text{ alquilo})NR^aR^b$, $-(C_0-C_5 \text{ alquilo})OR^a$,

$C_1-C_6 \text{ alquilo}$ opcionalmente sustituido por oxo o F,

$-(C_0-C_2 \text{ alquilo})C_4-C_5 \text{ heterociclilo}$ opcionalmente sustituido por halógeno, oxo, $C_1-C_3 \text{ alquilo}$ o $C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo}$,

$-(C_0-C_2 \text{ alquilo})C_3-C_5 \text{ heteroarilo}$ opcionalmente sustituido por halógeno o $C_1-C_3 \text{ alquilo}$,

$-(C_0-C_2 \text{ alquilo})\text{fenilo}$ opcionalmente sustituido por halógeno, $-CN$, $-OR^a$ ó $-NR^aR^b$, o

$-(C_0-C_2 \text{ alquilo})C_6-C_7 \text{ cicloalquilo}$ opcionalmente sustituido por oxo, $C_1-C_3 \text{ alquilo}$ o F; y

R^4 es $-(C_0-C_2 \text{ alquilo})\text{piridinilo}$, donde dicho piridinilo está opcionalmente sustituido por $-OCH_2O-$, $-OCH_2CH_2O-$, $-OCH_2CH_2CH_2O-$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, halógeno, $-C(O)C_1-C_6 \text{ alquilo}$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-(C_0-C_5 \text{ alquilo})NR^aR^b$, $-(C_0-C_5 \text{ alquilo})OR^a$,

$C_1-C_3 \text{ alquilo}$ opcionalmente sustituido por F,

$-(C_0-C_3 \text{ alquilo})C_4-C_4 \text{ heterociclilo}$ opcionalmente sustituido por halógeno, oxo, $C_1-C_3 \text{ alquilo}$ o $C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo}$, o

$-(C_0-C_3 \text{ alquilo})C_3-C_5 \text{ heteroarilo}$ opcionalmente sustituido por halógeno o $C_1-C_3 \text{ alquilo}$.

En una modalidad de la Fórmula I, R^6 es ciclohexilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre metilo, etilo, pentilo, $C(O)OCH_3$, $C(O)OH$, OH , CN , $C(O)\text{ciclohexilo}$, $C(O)(C_4-C_5 \text{ heterociclilo})$, donde dicho heterociclilo es piperazinilo, piperidinilo o morfolinilo opcionalmente sustituido por metilo, CH_2NH_2 , o $CH_2\text{ciclohexilo}$ opcionalmente sustituido por NH_2 ; y R^4 es piridinilo o $-(CH_2)\text{piridinilo}$, donde dicho piridinilo está opcionalmente sustituido por metilo, F o Cl. En otro ejemplo de esta modalidad, R^2 es $-NR^3R^4$, y R^1 y R^3 son H.

En una modalidad, R^6 es $C_1-C_4 \text{ alquilo}$ opcionalmente sustituido por R^{10} , $C_3-C_5 \text{ heterociclilo}$, $C_3-C_5 \text{ heteroarilo}$ o $C_3-C_7 \text{ cicloalquilo}$, donde dichos heterociclilo, heteroarilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos por R^{11} ; y R^4 es H, $-(C_0-C_5 \text{ alquilo})(C_1-C_9 \text{ heterociclilo})$, $-(C_0-C_5 \text{ alquilo})(C_3-C_6 \text{ cicloalquilo})$, $-(C_0-C_5 \text{ alquilo})(C_1-C_9 \text{ heteroarilo})$, $-(C_0-C_5 \text{ alquilo})(C_6-C_{10} \text{ arilo})$, donde dicho alquilo

está opcionalmente sustituido por R^8 , y dichos arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos por R^9 .

En una modalidad de la Fórmula I, R^1 es H; R^2 es $-NR^3R^4$; R^3 es H; y R^6 es C_3-C_5 heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre oxo, $-CF_3$, halógeno, $-C(O)C_1-C_6$ alquilo,

C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido por oxo o F,

$-(C_0-C_2 \text{ alquil})C_4-C_5$ heterociclilo opcionalmente sustituido por halógeno, oxo, C_1-C_3 alquilo o $C(O)C_1-C_3$ alquilo,

$-(C_0-C_2 \text{ alquil})C_3-C_5$ heteroarilo opcionalmente sustituido por halógeno o C_1-C_3 alquilo,

$-(C_0-C_2 \text{ alquil})$ fenilo opcionalmente sustituido por C_1-C_3 alquilo, $-CF_3$, halógeno, $-CN$, $-OR^a$ ó $-NR^aR^b$, y

$-(C_0-C_2 \text{ alquil})C_6-C_7$ cicloalquilo opcionalmente sustituido por oxo, C_1-C_3 alquilo o F. Y en un ejemplo de esta modalidad, R^4 es H.

En una modalidad de la Fórmula I, cuando R^4 es $-(C_0-C_5 \text{ alquil})(C_1-C_5 \text{ heterociclilo})$, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})(C_3-C_6 \text{ cicloalquilo})$, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})(C_1-C_9 \text{ heteroarilo})$, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})(C_6-C_9 \text{ arilo})$, entonces arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados entre oxo, C_1-C_3 alquilo opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados entre oxo y F, $-CN$, $-CF_3$, halógeno, $-C(O)C_1-C_6$ alquilo, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})NR^aR^b$, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})OR^a$, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})C_1-C_9$ heterociclilo opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, oxo, C_1-C_3 alquilo y $C(O)C_1-C_3$ alquilo, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})C_1-C_9$ heteroarilo opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno y C_1-C_3 alquilo, $-OCH_2O-$, $-OCH_2CH_2O-$, $-OCH_2CH_2CH_2O-$ y $-OCH_2(C_4-C_5 \text{ heterociclilo})$. Cuando R^4 es alquilo, alquenilo o alquinilo, entonces alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados entre oxo, F, OR^a y NR^aR^b .

En una modalidad de la Fórmula I, cuando R^3 y R^4 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar un C_1-C_5 heterociclilo, entonces el heterociclilo está opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados entre oxo, F, C_1-C_3 alquilo, $-C(O)C_1-C_6$ alquilo y $-C(O)OR^a$.

En una modalidad de la Fórmula I, cuando R^6 es C_6 arilo, C_3-C_8 cicloalquilo, C_3-C_5 heteroarilo y C_3-C_5 heterociclilo, entonces arilo, cicloalquilo,

heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados entre oxo, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados entre oxo y F, -CN, -CF₃, halógeno, -OCH₂O-, -OCH₂CH₂O-, -OCH₂CH₂CH₂O-, -C(O)C₁-C₆ alquilo, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -(C₀-C₅ alquil)NR^aR^b, -(C₀-C₅ alquil)OR^a, -(C₀-C₅ alquil)C₁-C₉ heterociclilo opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, oxo, C₁-C₃ alquilo y C(O)C₁-C₃ alquilo, -(C₀-C₅ alquil)C₁-C₉ heteroarilo opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno y C₁-C₃ alquilo, -(C₀-C₅ alquil)fenilo opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, -CN, -CF₃, -OR^a y -NR^aR^b, y -(C₀-C₅ alquil)C₃-C₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados entre oxo, C₁-C₃ alquilo y F. Cuando R^b es alquilo, alquenilo o alquinilo, entonces alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados entre oxo, F, OR^a y NR^aR^b.

En una modalidad de la Fórmula I, cuando R^a y R^b son C₁-C₆ alquilo, C₆ arilo, C₃-C₆ cicloalquilo o C₄-C₅ heterociclilo, entonces alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados entre C₁-C₄ alquilo, (C₀-C₃ alquil)OR^c, oxo, halógeno, NR^cR^d y C₄-C₅ heterociclilo. Cuando R^a y R^b junto con el átomo al cual están unidos forman un C₁-C₅ heterociclilo, entonces el heterociclilo está opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados entre oxo, F, C₁-C₃ alquilo, -C(O)C₁-C₆ alquilo y -C(O)OR^a.

En una modalidad de la Fórmula I, cuando R^c y R^d son C₁-C₃ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo o fenilo, entonces alquilo, cicloalquilo y fenilo están opcionalmente sustituidos por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, CH₃ OH, NH₂, C(O)O(C₁-C₆ alquilo) y C(O)NH(C₁-C₆ alquilo).

En una modalidad, R^a y R^b son independientemente H, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, C₁-C₆ alquilo, fenilo, C₃-C₆ cicloalquilo o C₄-C₅ heterociclilo; donde dichos alquilo, arilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos por C₁-C₄ alquilo, -(C₀-C₃ alquil)OR^c, oxo, halógeno, NR^cR^d o C₄-C₅ heterociclilo. En una modalidad, R^a y R^b, junto con el átomo al cual están unidos, forman un C₁-C₅ heterociclilo opcionalmente sustituido por oxo, F, C₁-C₃ alquilo, -C(O)C₁-C₆ alquilo o -C(O)OR^a. En una modalidad, R^a y R^b son independientemente H o C₁-C₃ alquilo.

En una modalidad, R^c y R^d son independientemente H, C_1 - C_3 alquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo o fenilo, donde dichos alquilo, cicloalquilo y fenilo están opcionalmente sustituidos por halógeno, CH_3 OH, NH_2 , $C(O)O(C_1-C_6 \text{ alquilo})$ o $C(O)NH(C_1-C_6 \text{ alquilo})$. En una modalidad, R^c y R^d son independientemente H o C_1 - C_3 alquilo.

En una modalidad, R^7 es H; R^2 es $-NR^3S(O)_2R^4$; R^3 es H; y R^4 es fenilo opcionalmente sustituido por 1-3 R^9 . En una modalidad, R^2 es $-NR^3S(O)_2R^4$; R^3 es H; R^4 es fenilo opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados entre C_1 - C_3 alquilo, $-CF_3$ y halógeno; Z es $-NR^5R^6$; R^5 es H; y R^6 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, y donde R^6 está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre oxo, halógeno y C_1 - C_6 alquilo.

En una modalidad, R^7 es H; R^2 es $-NR^3R^4$; R^3 es H; R^5 es H; R^6 es pirazolilo opcionalmente sustituido por metilo y sustituido por fenilo, donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido por uno o dos metilo, halógeno, metoxi, ciano, trifluorometilo, hidroxilo o trifluorometoxi.

En una modalidad, un compuesto de Fórmula I es al menos 10 veces o más selectivo para inhibir la actividad de JAK2 quinasa que para inhibir la actividad de cada una de JAK1, JAK3 y Tyk-2.

En una modalidad, un compuesto de la presente invención es alrededor de 5 veces o más selectivo para inhibir la actividad de JAK3 quinasa que para inhibir la actividad de JAK2 quinasa. En otra modalidad, un compuesto de la presente invención es alrededor de 10 veces o más selectivo para inhibir la actividad de JAK3 quinasa que para inhibir la actividad de JAK2 quinasa.

Los compuestos de la presente invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y por lo tanto existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la presente invención, incluyendo pero no limitadas a, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros y también mezclas de los mismos tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y de posición. Por ejemplo, si un compuesto de la presente invención incluye un doble enlace o un anillo fusionado, ambas formas cis y trans, y también mezclas, están comprendidas dentro del alcance de la invención. Tanto los isómeros de posición individuales como la mezcla de isómeros de posición, por ejemplo resultante de la N-oxidación de los anillos piridinilo y pirazolilo, o las formas E y Z de los compuestos de la presente invención (por ejemplo, especies oxima), también están dentro del alcance de la presente invención.

En las estructuras mostradas aquí, cuando la estereoquímica de algún átomo quiral particular no se especifica, entonces todos los estereoisómeros están contemplados e incluidos como los compuestos de la invención. Cuando la estereoquímica se especifica mediante una cuña sólida o línea de trazos representando una configuración particular, entonces ese estereoisómero está especificado y definido así.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas y también en formas solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención, definida por las reivindicaciones, abarque tanto las formas solvatadas como las no solvatadas.

En una modalidad, los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas, y todas estas formas están comprendidas dentro del alcance de la invención, definido por las reivindicaciones. El término "tautómero" o "formas tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones por migración de un protón, tales como isomerizaciones de ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de enlace.

La presente invención también incluye compuestos de la presente invención marcados isotópicamente, que son idénticos a los citados aquí excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular especificado están contemplados dentro del alcance de la invención. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I , respectivamente. Ciertos compuestos de la presente invención marcados isotópicamente (por ejemplo, aquéllos marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución de compuestos y/o sustratos en los tejidos. Los isótopos tritio (o sea, ^3H) y carbono-14 (o sea, ^{14}C) son útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tal como el deuterio (o sea, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, vida media *in vivo* aumentada o

requerimientos de dosificación reducidos) y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los isótopos que emiten positrones, tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F , son útiles para estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de los receptores del sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención generalmente pueden prepararse siguiendo procedimientos análogos a los divulgados en los Esquemas y/o en los Ejemplos que se muestran a continuación, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente en lugar de un reactivo no marcado isotópicamente.

SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE PIRAZOLOPIRIMIDINA INHIBIDORES DE JAK

Los compuestos de la presente invención pueden ser sintetizados por las rutas sintéticas descritas aquí. En determinadas modalidades, procesos bien conocidos en las artes químicas pueden ser usados además de, o a la luz de, la descripción contenida aquí. Los materiales de partida están disponibles generalmente de fuentes comerciales tal como Aldrich Chemicals (Milwaukee, Wis.), o se preparan fácilmente usando métodos bien conocidos para los expertos en el arte (por ejemplo, se preparan por métodos descritos generalmente en Louis F. Fieser and Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.), *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo suplementos (también disponible a través de la base de datos en línea de Beilstein) o *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Editors Katrizky y Rees, Pergamon Press, 1984).

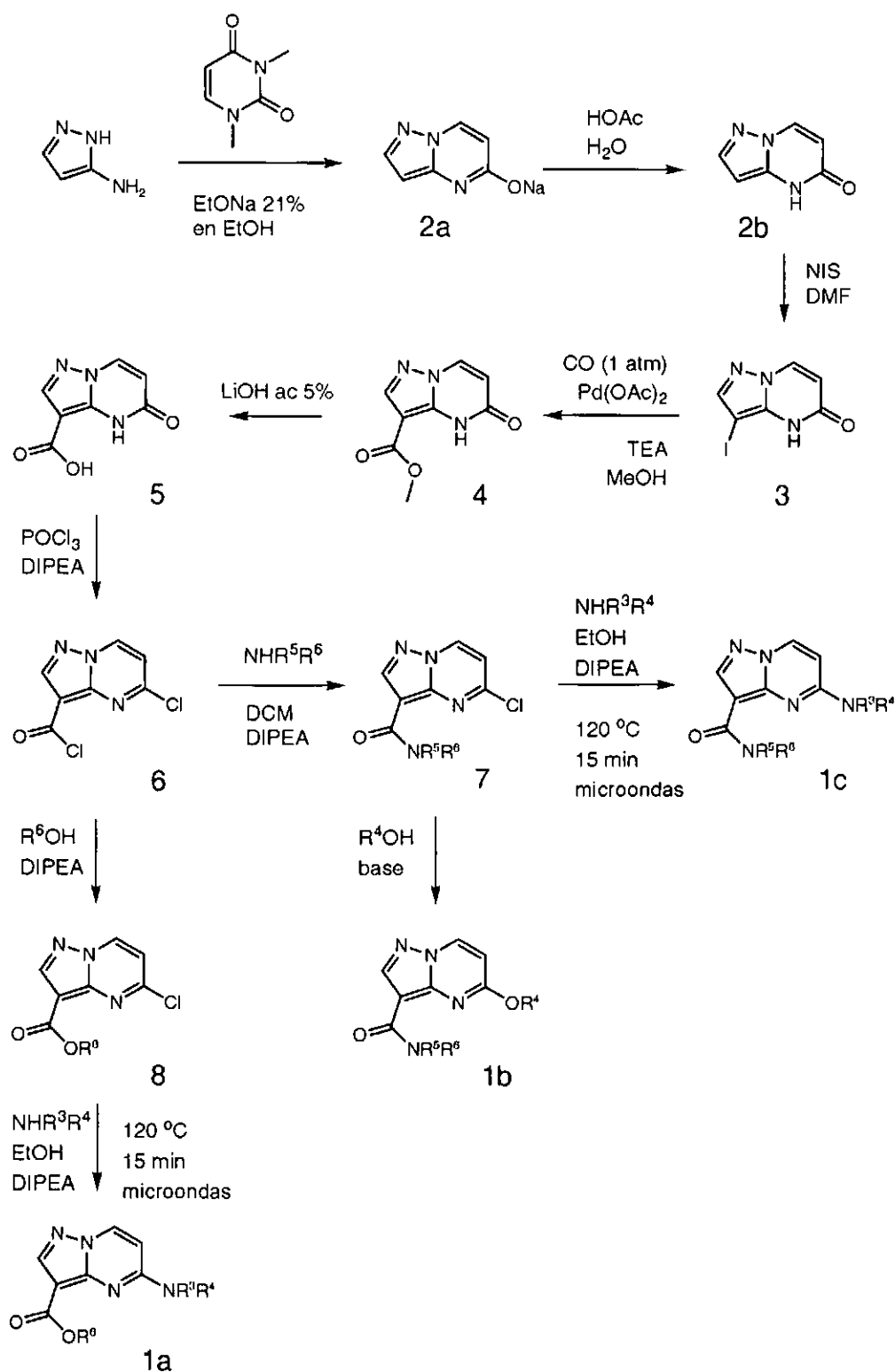
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse individualmente o como bibliotecas de compuestos que comprenden al menos 2, por ejemplo 5 a 1.000 compuestos, o 10 a 100 compuestos de la presente invención. Las bibliotecas de compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante una propuesta combinatoria por separación y mezcla ("split and mix") o por múltiples síntesis paralelas usando química ya sea en fase de solución o en fase sólida, por procedimientos conocidos para los expertos en el arte. Así, de acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una biblioteca de compuestos que comprende al menos 2 compuestos de la presente invención, enantiómeros, diastereómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Para propósitos ilustrativos, el Esquema de reacción 1 ilustrado más abajo proporciona rutas para sintetizar los compuestos de la presente invención, al igual que intermediarios claves. Para una descripción más detallada de los pasos

de las reacciones individuales, véase la sección de Ejemplos más adelante. Los expertos en el arte podrán apreciar que pueden usarse otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos inventivos. A pesar de que materiales de partida y reactivos específicos se ilustran en los Esquemas y se discuten más adelante, éstos pueden ser sustituidos fácilmente por otros materiales de partida y reactivos para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los métodos que se describen a continuación pueden ser modificados adicionalmente a la luz de esta descripción, usando química convencional bien conocida para los expertos en el arte.

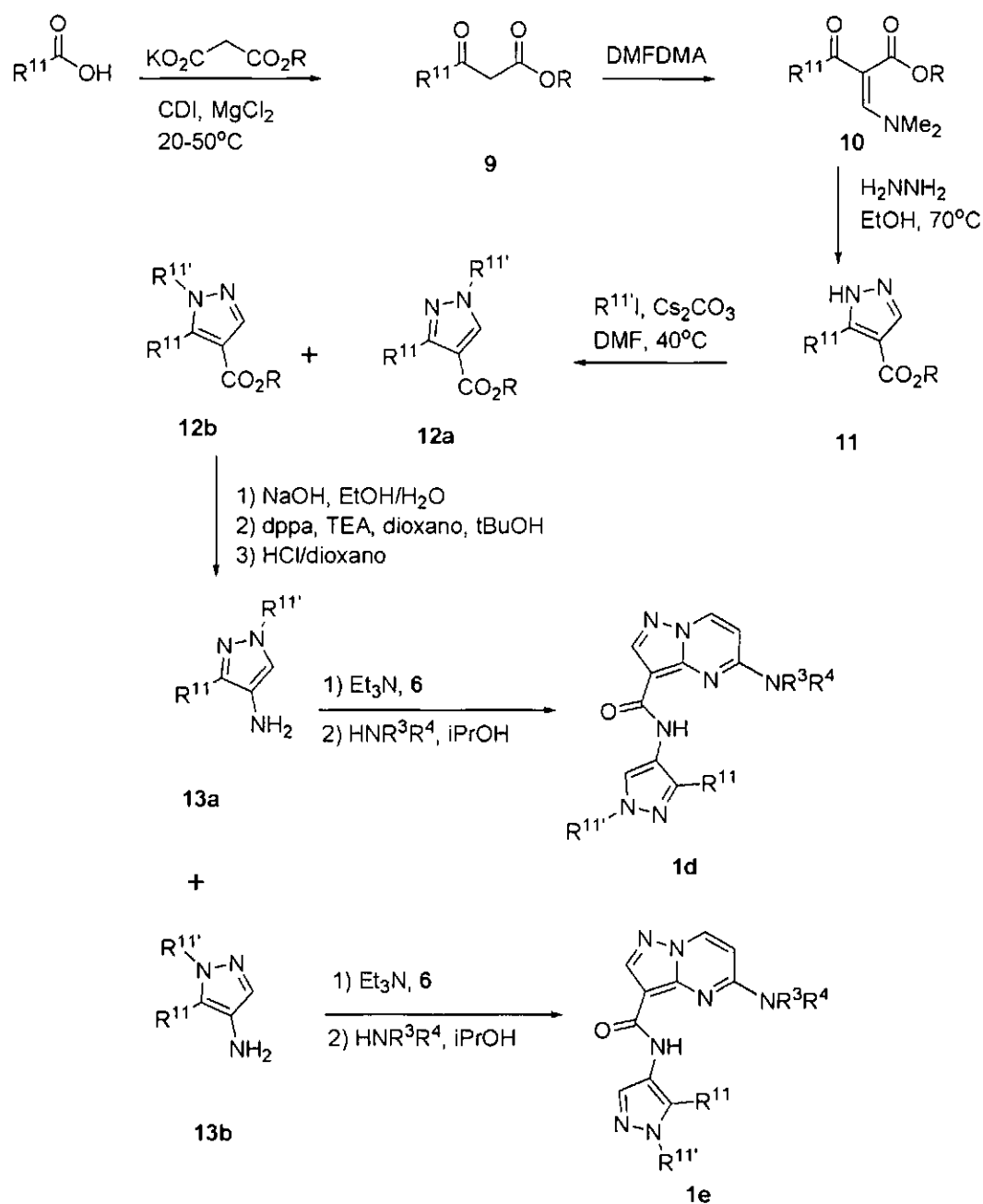
Los compuestos de la invención pueden prepararse a partir de materiales de partida disponibles en el comercio, usando los métodos generales ilustrados aquí.

ESQUEMA DE REACCIÓN 1



Los compuestos de Fórmula 1 pueden sintetizarse como se muestra en el Esquema de reacción 1. Por ejemplo, los compuestos 3-aminopirazol y 1,3-dimetiluracilo disponibles en el comercio pueden hacerse reaccionar juntos en solución de etóxido de sodio para dar el compuesto 2a, que puede ser convertido desde la forma de sal sódica a 2b por tratamiento con ácido diluido. El compuesto 2b puede ser yodado con N-yodosuccinimida (NIS) en DMF para dar el compuesto 3. La carbonilación del compuesto 3 bajo condiciones básicas (tal como

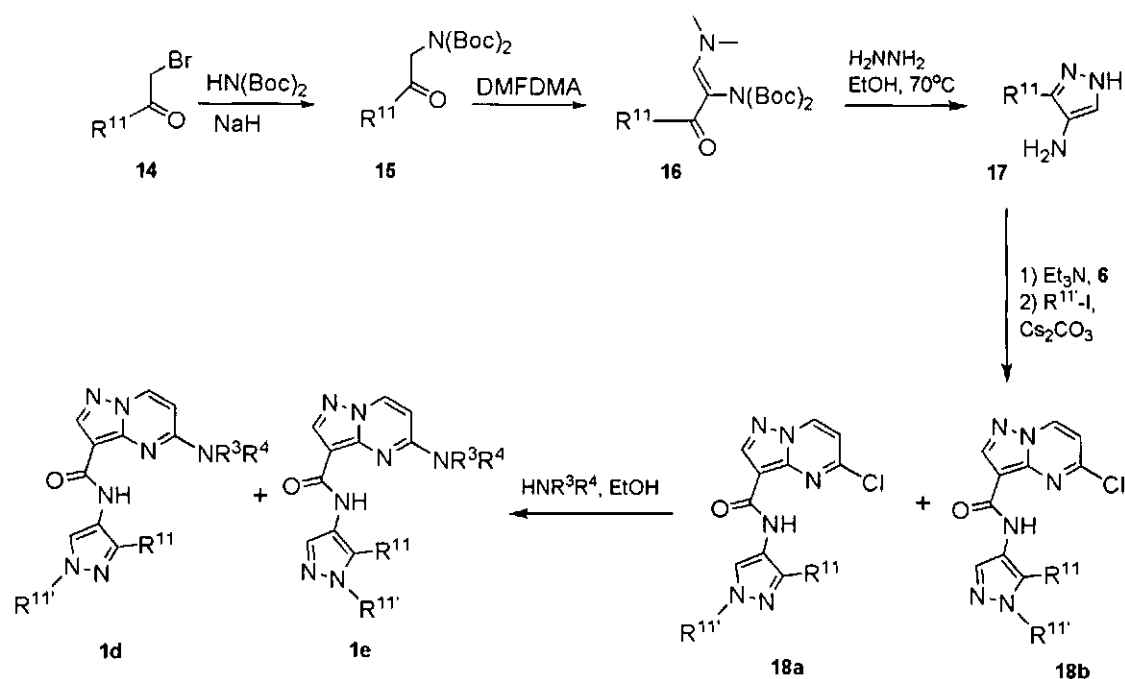
triethylamina (TEA)) con monóxido de carbono y un catalizador de paladio en metanol, da el compuesto metil éster 4, que puede ser hidrolizado en hidróxido de litio acuoso al compuesto 5. El calentamiento del compuesto 5 en una mezcla de oxidloruro de fósforo y diisopropiletilamina (DIPEA) produce el compuesto diclorado 6, que es un intermediario común para la síntesis final de los compuestos 1a, 1b y 1c. Así, el compuesto 6 puede hacerse reaccionar con una amina primaria o secundaria bajo condiciones suaves para dar el compuesto amida 7, y después bajo condiciones más vigorosas con una segunda amina o un alcóxido para dar los compuestos 1c o 1b, respectivamente. Alternativamente, el compuesto 6 puede hacerse reaccionar bajo condiciones básicas con un alcohol para dar los ésteres de fórmula 8, que después pueden hacerse reaccionar adicionalmente con una amina primaria o secundaria para dar los compuestos de Fórmula 1a.

ESQUEMA DE REACCIÓN 2

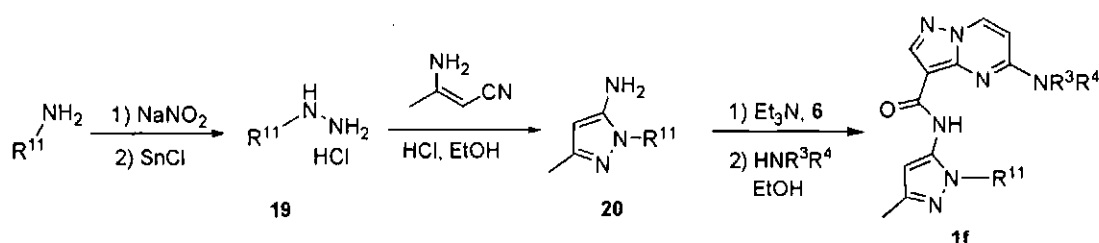
Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse como se muestra en el Esquema 2. Por ejemplo, ácidos benzoicos disponibles en el comercio pueden hacerse reaccionar con 3-etoxi-3-oxopropanoato de potasio en presencia de carbonildiimidazol (CDI) y cloruro de magnesio, para dar el β -cetoéster 9 (donde R es alquilo, por ejemplo etilo). El compuesto 9 puede ser calentado con 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (N,N-dimetilformamidaDMA) para dar el compuesto 10. La ciclación del compuesto 10 con hidrazina en etanol proporciona el compuesto de pirazol 11. La alquilación del compuesto 11 con haluros de alquilo en presencia de una base tal como carbonato de cesio, da una mezcla de los regioisómeros 12a y 12b (donde $R^{11'}$ es alquilo opcionalmente sustituido). La hidrólisis del etil éster, seguida por el reordenamiento de Curtius

utilizando azida difenilfosfónica (dppa) y t-butanol, proporciona el aminopirazol protegido con t-butilcarbamato, que es desenmascarado con HCl para dar los compuestos de aminopirazol 13a y 13b. Los regioisómeros 13a y 13b pueden ser separados usando cromatografía en sílice. La acilación de cada regioisómero por separado con cloruro de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonilo (compuesto 6) en presencia de trietilamina, seguida por aminación asistida por microondas, proporciona los compuestos de Fórmula 1d y 1e.

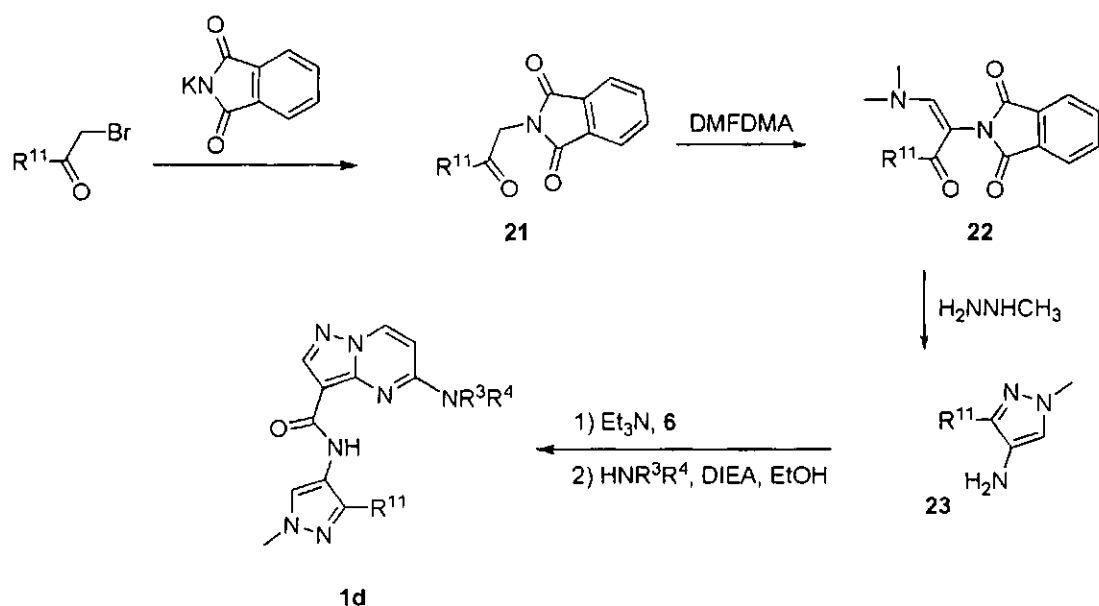
ESQUEMA DE REACCIÓN 3



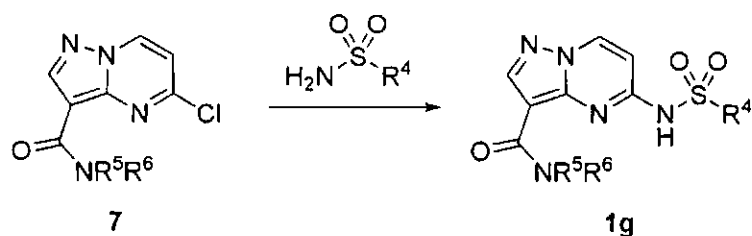
Un método alternativo para la síntesis de compuestos de la presente invención se ilustra en el Esquema de reacción 3. La alquilación de iminodicarbonato de di-ter-butilo con hidruro de sodio y diversas α -bromocetonas 14, genera el compuesto 15. El compuesto 15 puede ser calentado con N,N -dimetilformamidaDMA para dar el compuesto 16. La ciclación del compuesto 16 con hidrazina en etanol proporciona el compuesto de pirazol 17. La acilación de cada regioisómero por separado con el compuesto 6 en presencia de trietilamina, seguida por la alquilación del pirazol con haluros de alquilo, proporciona los compuestos 18a y 18b (donde R^{11} es alquilo opcionalmente sustituido). La aminación asistida por microondas proporciona los compuestos de Fórmula 1d y 1e.

ESQUEMA DE REACCIÓN 4

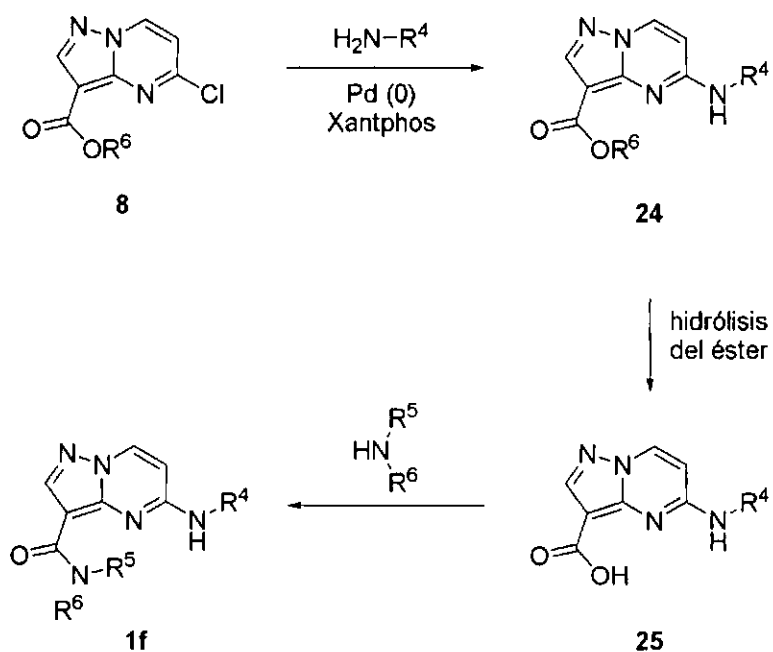
El Esquema de reacción 4 ilustra la síntesis de compuestos de Fórmula 1f. Sometiendo anilinas disponibles en el comercio a diazotización y reducción mediada por cloruro de estaño, se proporciona el compuesto 19. La condensación del compuesto 19 con 3-aminocrotonitrilo en ácido clorhídrico etanólico, genera el compuesto aminopirazol 20. La acilación con el compuesto 6 en presencia de trietilamina, seguida por aminación asistida por microondas, proporciona los compuestos de Fórmula 1f.

ESQUEMA DE REACCIÓN 5

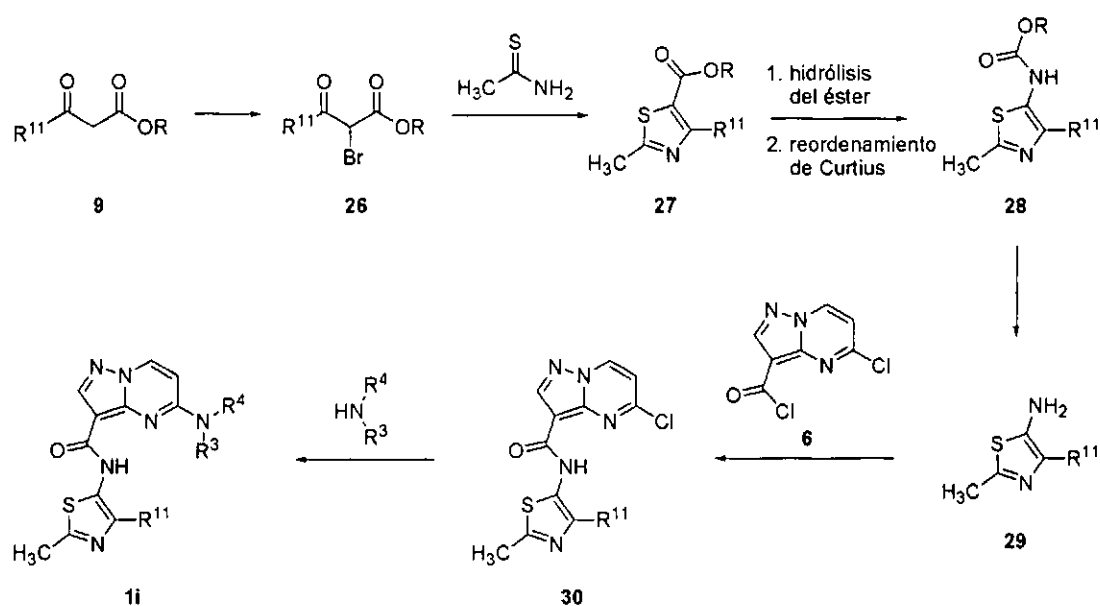
Un método alternativo para la síntesis de compuestos de Fórmula 1 se describe en el Esquema de reacción 5. La alquilación de ftalimida de potasio con α -bromocetonas genera el compuesto 21. La condensación con N,N-dimetilformamida DMA proporciona los compuestos 22. Los compuestos de Fórmula 22 pueden ser ciclados con N-metilhidrazina para proporcionar el pirazol alquilado 23. La acilación del compuesto 23 con compuesto 6 en presencia de trietilamina, seguida por aminación asistida por microondas con aminos sustituidos, proporciona los compuestos de Fórmula 1d.

ESQUEMA DE REACCIÓN 6

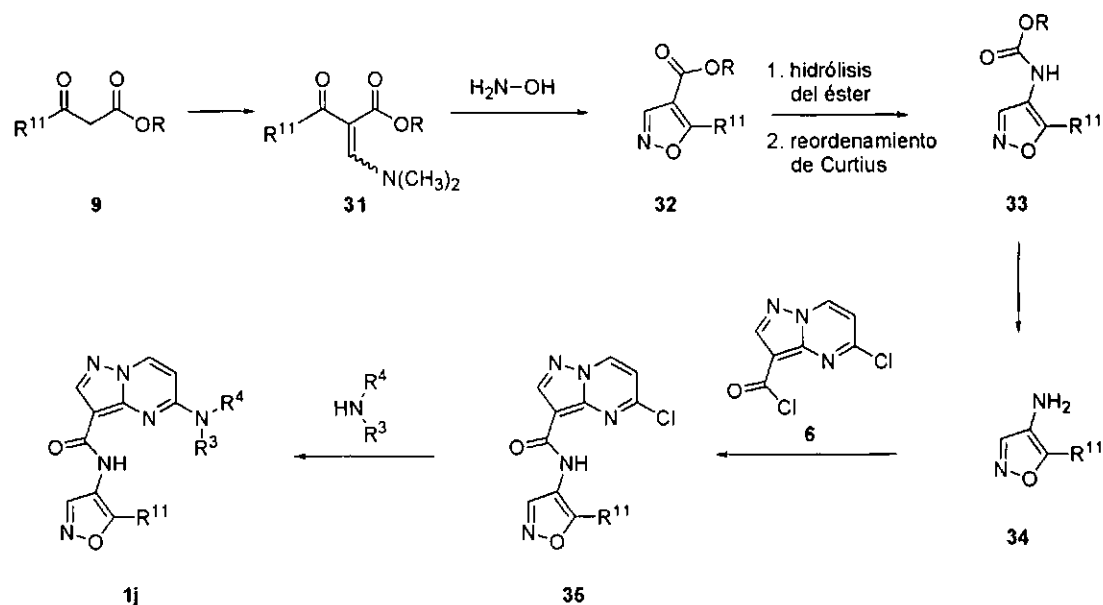
Los compuestos de Fórmula 1g pueden sintetizarse como se muestra en el Esquema 6. La adición de sulfonamidas primarias al intermediario 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina 7, mediada por una base tal como carbonato de cesio en un solvente aprótico polar tal como 1,2-dimetoxietano, proporciona los compuestos de Fórmula 1g.

ESQUEMA DE REACCIÓN 7

Los compuestos de Fórmula 1f pueden sintetizarse como se muestra en el Esquema 7. El acoplamiento de R⁴ sustituido con amino con el intermediario 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina 8, bajo condiciones mediadas por paladio con un ligando tal como Xantphos, lleva al compuesto 24. La hidrólisis del éster bajo condiciones básicas da el ácido 25. La formación de amida para llegar a los compuestos de Fórmula 1f puede ocurrir mediante adición de aminas al cloruro de ácido del ácido 25.

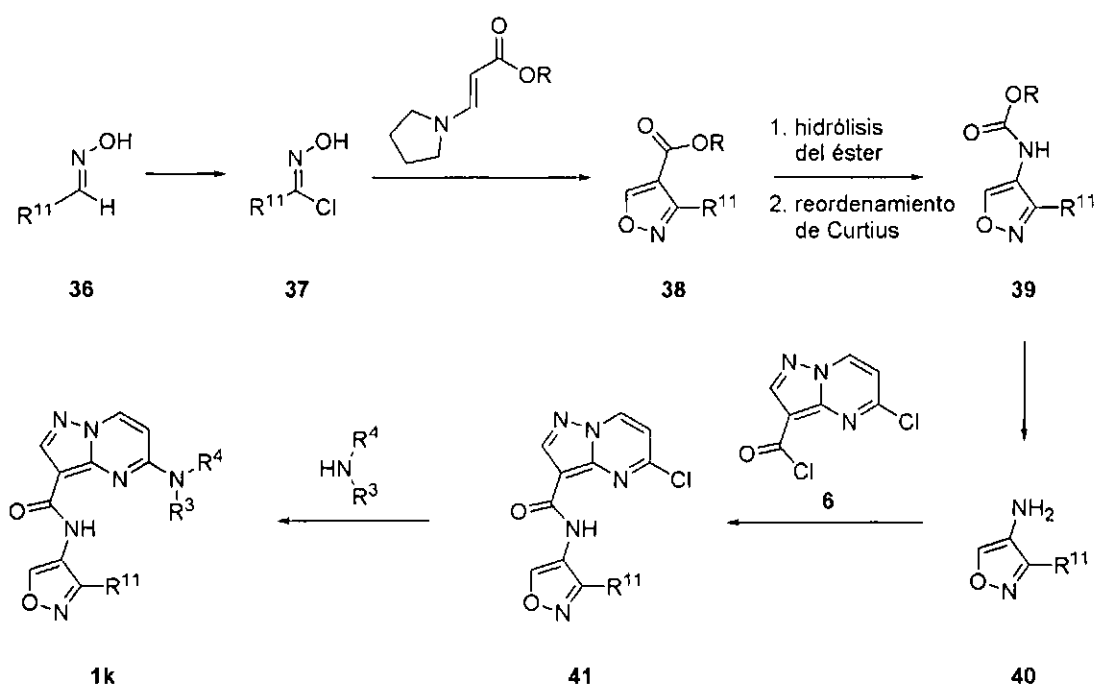
ESQUEMA DE REACCIÓN 8

Los compuestos de Fórmula 1i pueden sintetizarse como se muestra en el Esquema 8. La bromación del aril cetoéster 9 (donde R es alquilo, por ejemplo etilo) proporciona el bromuro 26. La alquilación del bromuro 26 con tioacetamida, seguida por la ciclodeshidratación bajo condiciones térmicas, proporciona el tiazol 27. La hidrólisis del éster 27 bajo condiciones básicas, seguida por el reordenamiento de Curtius usando difenil fosforilazida, proporciona el carbamato 28 después del atrapamiento con un alcohol tal como *t*-butanol. La remoción del carbamato de 28 bajo condiciones ácidas lleva al 5-aminotiazol 29, que después del acoplamiento con el cloruro de ácido 6, proporciona la amida 30. La aminación asistida por microondas del cloruro 30 proporciona los compuestos de Fórmula 1i.

ESQUEMA DE REACCIÓN 9

Los compuestos de Fórmula 1j pueden sintetizarse como se muestra en el Esquema 9. La condensación del arilcetoéster 9 (donde R es alquilo, por ejemplo etilo) con 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina proporciona el aminoéster 31, que después del tratamiento con hidroxilamina y calor, proporciona el isoxazol 32. La hidrólisis del éster 32 bajo condiciones ácidas, seguida por el reordenamiento de Curtius, proporcionará el carbamato 33 después del atrapamiento con un alcohol tal como *t*-butanol. La remoción del carbamato de 33 bajo condiciones ácidas lleva al 4-aminoisoxazol 34, que después del acoplamiento con el cloruro de ácido 6, proporciona la amida 35. La aminación asistida por microondas del cloruro 35 proporciona los compuestos de Fórmula 1j.

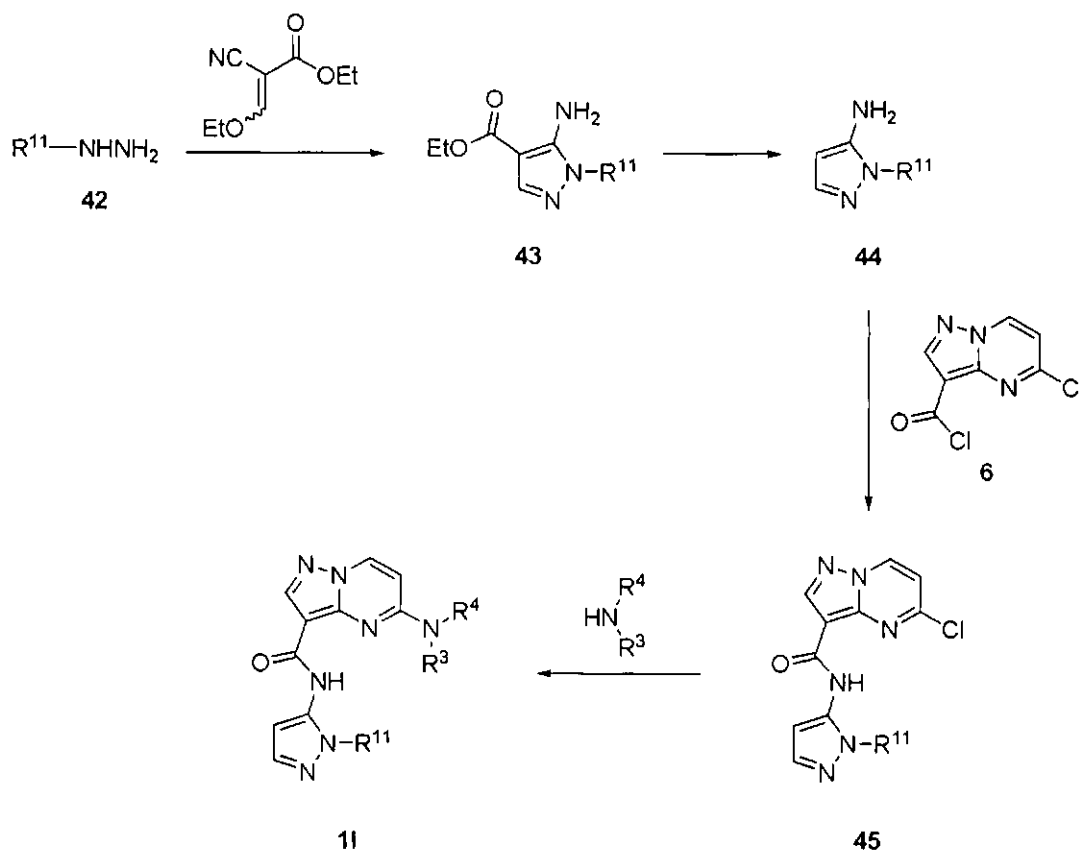
ESQUEMA DE REACCIÓN 10



Los compuestos de Fórmula 1k pueden sintetizarse de acuerdo con el Esquema 10. La cloración de la aril oxima 36 con N-clorosuccinimida proporciona la α -clorobenzaldoxima 37. El tratamiento de la α -clorobenzaldoxima 37 con una base amina terciaria, tal como trietilamina, forma benzonitrilo N-óxido que participa en la cicloadición dipolar con éster del ácido 3-pirrolidin-1-ilacrílico, para proporcionar el isoxazol 38 (donde R es alquilo, por ejemplo etilo). La hidrólisis del éster 38 bajo condiciones ácidas, seguida por el reordenamiento de Curtius usando difenil fosforilazida, proporciona el carbamato 39 después del atrapamiento con un alcohol tal como *t*-butanol. La remoción del carbamato de 39 bajo condiciones ácidas lleva al 4-aminoisoxazol 40, que después del

acoplamiento con el cloruro de ácido 6, proporciona la amida 41. La aminación asistida por microondas del cloruro 41 proporciona los compuestos de Fórmula 1k.

ESQUEMA DE REACCIÓN 11



Los compuestos de Fórmula 11 pueden sintetizarse de acuerdo con el Esquema 11. La adición de la arilhidrazina 42 a 2-ciano-3-etoxiacrilato de etilo proporciona el 5-amino-1-arilpirazol 43. La hidrólisis del éster 43 seguida por la descarboxilación del ácido resultante ocurre bajo condiciones ácidas para proporcionar el 5-amino-1-arilpirazol 44, que después del acoplamiento con el cloruro de ácido 6, proporciona la amida 45. La aminación asistida por microondas del cloruro 45 proporciona los compuestos de Fórmula 11.

En la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesaria la protección de una funcionalidad remota (por ejemplo, amina primaria o secundaria) de los intermediarios. La necesidad de esta protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y de las condiciones de los métodos de preparación. Los grupos protectores de amino adecuados (NH-Pg) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butiloxycarbonilo (BOC), benciloxycarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetileno oxycarbonilo (Fmoc). La necesidad de esta protección es determinada fácilmente por un experto en el arte. Para una

descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York, 1991.

Los compuestos de la invención pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles, usando los métodos generales ilustrados aquí.

MÉTODOS DE SEPARACIÓN

En cada uno de los Esquemas de ejemplo, puede ser ventajoso separar los productos de reacción unos de otros y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada paso o serie de pasos son separados y/o purificados (de aquí en adelante separados) hasta el grado de homogeneidad deseado, por las técnicas comunes en el arte. Típicamente, estas separaciones involucran extracción multifases, cristalización en un solvente o mezcla de solventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede involucrar cualquier número de métodos incluyendo, por ejemplo: cromatografía de fase inversa y de fase normal; de exclusión por tamaño; de intercambio iónico; métodos y aparatos de cromatografía líquida de presión alta, media y baja; analítica a pequeña escala; de lecho móvil simulado (SMB) y preparatoria en capa fina o gruesa, al igual que técnicas de cromatografía en capa fina a pequeña escala y cromatografía flash.

Otra clase de métodos de separación involucra el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para unirse a, o a volver separable de otra manera, un producto deseado, material de partida no reaccionado, subproducto de la reacción, o similar. Estos reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes tales como carbón activado, tamices moleculares, medios de intercambio iónico, o similares. Alternativamente, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de unión tales como anticuerpos, proteínas de unión, quelantes selectivos tales como éteres de corona, reactivos de extracción iónica líquido/líquido (LIX), o similar.

La selección de métodos de separación apropiados depende de la naturaleza de los materiales involucrados. Por ejemplo, el punto de ebullición y el peso molecular en la destilación y sublimación, presencia o ausencia de grupos funcionales polares en cromatografía, estabilidad de los materiales en medios ácidos y básicos en extracción multifases, y similar. Un experto en el arte aplicará las técnicas que tienen mayor probabilidad de lograr la separación deseada.

Las mezclas diastereoméricas pueden ser separadas en sus diastereoisómeros individuales en base a sus diferencias fisicoquímicas por métodos bien conocidos para los expertos en el arte, tal como por cromatografía

y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden ser separados convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo un auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. También, algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran como parte de esta invención. Los enantiómeros también pueden ser separados mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

Un estereoisómero individual, por ejemplo un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero, puede obtenerse por resolución de la mezcla racémica usando un método tal como la formación de diastereómeros usando agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. and Wilen, S. *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., *J. Chromatogr.*, 113(3): 283-302(1975)). Mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención pueden ser separadas y aisladas por cualquier método adecuado, incluyendo: (1) formación de sales diastereoméricas iónicas con compuestos quirales y separación por cristalización fraccionada u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivatización quirales, separación de los diastereómeros y conversión en los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente bajo condiciones quirales. Véase: *Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology*, Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993).

Las sales diastereoméricas pueden formarse por reacción de bases quirales enantioméricamente puras tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α -metil- α -feniletilamina (amfetamina) y similares, con compuestos asimétricos que llevan una funcionalidad ácida tales como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diastereoméricas pueden ser inducidas a separarse por cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de compuestos con amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido alcanforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico, puede resultar en la formación de las sales diastereoméricas.

Alternativamente, el sustrato que será resuelto se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral, para formar un par diastereomérico (Eliel, E. and Wilen, S., *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley &

Sons, Inc., New York, 1994, p. 322). Los compuestos diastereoméricos pueden formarse haciendo reaccionar compuestos asimétricos con reactivos de derivatización quirales enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido por la separación de los diastereómeros y la hidrólisis para dar el enantiómero puro o enriquecido. Un método para determinar la pureza óptica involucra preparar ésteres quirales, tal como un éster de mentilo por ejemplo cloroformiato de (-)-mentilo, en presencia de la base, o éster de Mosher, acetato de α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilo (Jacob, *J. Org. Chem.* 47:4165 (1982)), de la mezcla racémica, y analizar el espectro de NMR para determinar la presencia de los dos diastereómeros o enantiómeros atropisoméricos. Diastereómeros estables de compuestos atropisoméricos pueden ser separados y aislados por cromatografía de fase normal e inversa, siguiendo métodos para la separación de naftilisoquinolinas atropisoméricas (patente WO 96/15111). En el método (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros puede ser separada por cromatografía usando una fase estacionaria quiral (*Chiral Liquid Chromatography* W. J. Lough, Ed., Chapman and Hall, New York, (1989); Okamoto, *J. of Chromatogr.* 513: 375-378 (1990)). Los enantiómeros enriquecidos o purificados pueden ser diferenciados por métodos usados para diferenciar otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

Los isómeros de posición, por ejemplo formas E y Z, de los compuestos de la presente invención e intermediarios para su síntesis, pueden ser observados por métodos de caracterización tales como NMR y HPLC analítica. Para determinados compuestos donde la barrera de energía para la interconversión es suficientemente alta, los isómeros E y Z pueden ser separados, por ejemplo, por HPLC preparatoria.

EVALUACIÓN BIOLÓGICA

Estudios anteriores han demostrado que el dominio de quinasa aislado de JAK2 humana fosforila sustratos péptidos en ensayos de quinasa *in vitro*. Saltzman *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 246: 627-633 (2004). El dominio de quinasa catalíticamente activo de JAK2 humana fue purificado a partir de extractos de células de insectos SF9 infectadas con un vector de expresión en baculovirus recombinante que codifica el dominio de quinasa de JAK2 humana (residuos de amino ácidos D812-G1132 de acuerdo con la numeración de la secuencia de GenBank, número de acceso NP_004963.1). La actividad del dominio de quinasa de JAK2 puede medirse por un número de métodos directos e indirectos, incluyendo cuantificación de la fosforilación de sustratos péptidos derivados de la proteína JAK3 humana. Saltzman *et al.*, *Biochem. Biophys. Res.*

Commun. 246: 627-633 (2004). La actividad del dominio de quinasa de JAK2 fue medida *in vitro* monitoreando la fosforilación de péptidos derivados de JAK3, usando la tecnología Caliper LabChip (véanse los Ejemplos).

ADMINISTRACIÓN DE COMPUESTOS DE PIRAZOLOPIRIMIDINA

Otra modalidad incluye un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad o condición que responde a la inhibición de la actividad de JAK2 quinasa en un paciente. El método incluye el paso de administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

Otra modalidad incluye un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad o condición que responde a la inhibición de la actividad de JAK3 quinasa en un paciente. El método incluye el paso de administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

En una modalidad, un compuesto de la presente invención es administrado a un paciente en una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad o condición que responde a la inhibición de la actividad de JAK2 quinasa, y dicho compuesto es al menos 10 veces o más selectivo para inhibir la actividad de JAK2 quinasa que para inhibir la actividad de cada una de JAK1, JAK3 y Tyk-2.

En una modalidad, la enfermedad o condición es cáncer, accidente cerebrovascular, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad viral, enfermedades autoinmunes, aterosclerosis, restenosis, psoriasis, trastornos alérgicos, inflamación, trastornos neurológicos, una enfermedad relacionada con hormonas, condiciones asociadas con trasplante de órganos, trastornos de inmunodeficiencia, trastornos destructivos del hueso, trastornos proliferativos, enfermedades infecciosas, condiciones asociadas con la muerte celular, agregación de plaquetas inducida por trombina, enfermedad hepática, condiciones inmunes patológicas que involucran activación de células T, trastornos del SCN o un trastorno mieloproliferativo.

En una modalidad, la enfermedad o condición es cáncer.

En una modalidad, la enfermedad es un trastorno mieloproliferativo.

En una modalidad, el trastorno mieloproliferativo es policitemia vera, trombocitosis esencial, mielofibrosis o leucemia mielógena crónica (LMC).

En una modalidad, el cáncer es cáncer de mama, de ovario, de cérvix, de próstata, de testículo, del pene, del tracto genitourinario, seminoma, de

esófago, de laringe, gástrico, de estómago, gastrointestinal, de piel, queratoacantoma, carcinoma folicular, melanoma, cáncer de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), adenocarcinoma de pulmón, carcinoma escamoso del pulmón, cáncer de colon, de páncreas, de tiroides, papilar, de vejiga, de hígado, de conductos biliares, de riñón, de hueso, trastornos mieloides, trastornos linfoides, cáncer de células peludas, de cavidad bucal y faringe (oral), de labio, de lengua, de boca, de glándulas salivales, de faringe, de intestino delgado, de colon, de recto, anal, renal, de próstata, vulvar, de tiroides, de intestino grueso, del endometrio, uterino, del cerebro, del sistema nervioso central, cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, enfermedad de Hodgkin o leucemia.

En una modalidad, la enfermedad cardiovascular es restenosis, cardiomegalia, aterosclerosis, infarto al miocardio o insuficiencia cardíaca congestiva.

En una modalidad, la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington e isquemia cerebral, y una enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática, neurotoxicidad por glutamato o hipoxia.

En una modalidad, la enfermedad inflamatoria es artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis de contacto o reacciones de hipersensibilidad retardada.

En una modalidad, la enfermedad autoinmune es lupus o esclerosis múltiple.

Un compuesto de la presente invención puede ser administrado por cualquier vía apropiada para la enfermedad o condición que será tratada. Las vías adecuadas incluyen oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intra-arterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. Para tratamiento inmunosupresor local, los compuestos pueden ser administrados por administración intralesiones, incluyendo perfusión u otra forma de contacto del injerto con el inhibidor antes del trasplante. Se podrá apreciar que la vía preferida puede variar, por ejemplo, con la condición del sujeto receptor. Cuando el compuesto de la presente invención es administrado por vía oral, puede ser formulado como una píldora, cápsula, tableta, etc. con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Cuando el compuesto de la presente invención es administrado por vía parenteral, puede ser

formulado con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable y en una forma inyectable de dosificación unitaria, como se detalla más abajo.

Una dosis para tratar a pacientes humanos puede estar en el rango de alrededor de 10 mg a alrededor de 1.000 mg de un compuesto de la presente invención. Una dosis típica puede ser de alrededor de 100 mg a alrededor de 300 mg de un compuesto de la presente invención. Una dosis puede ser administrada una vez al día (QD), dos veces al día (BID) o más frecuentemente, dependiendo de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, incluyendo absorción, distribución, metabolismo y excreción del compuesto particular. Además, factores de toxicidad pueden influir en la dosificación y el régimen de administración. Cuando es administrada por vía oral, la píldora, cápsula o tableta puede ser ingerida diariamente o menos frecuentemente por un período de tiempo especificado. El régimen puede repetirse por un número de ciclos de terapia.

Otra modalidad incluye un método para tratar o prevenir el cáncer en un mamífero que necesita este tratamiento, donde el método comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las Fórmulas I-Ia, un estereoisómero, tautómero, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra modalidad incluye compuestos de las Fórmulas I-Ia, un estereoisómero, tautómero, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para el uso en terapia.

Otra modalidad incluye el uso de un compuesto de las Fórmulas I-Ia, un estereoisómero, tautómero, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad descrita aquí (por ejemplo, cáncer o enfermedad inflamatoria).

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS DE COMPUESTOS DE PIRAZOLOPIRIMIDINA

Otra modalidad incluye una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la presente invención y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, la composición farmacéutica también incluye un agente terapéutico adicional seleccionado entre un agente antiproliferativo, un agente anti-inflamatorio, un agente inmunomodulador, un factor neurotrópico, un agente para tratar una enfermedad cardiovascular, un agente para tratar una enfermedad al hígado, un agente antiviral, un agente para tratar trastornos sanguíneos, un agente para tratar la diabetes, o un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia.

En una modalidad, un compuesto de la presente invención está presente en una formulación farmacéutica en una cantidad como para inhibir en forma detectable la actividad de JAK2 quinasa, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, un compuesto de la presente invención está presente en una formulación farmacéutica en una cantidad como para inhibir en forma detectable la actividad de JAK3 quinasa, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, un compuesto de la presente invención está presente en una formulación farmacéutica en una cantidad como para inhibir en forma detectable la actividad de JAK2 quinasa, y es al menos 10 veces o más selectivo para inhibir la actividad de JAK2 quinasa que para inhibir la actividad de cada una de JAK1, JAK3 y Tyk-2.

Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención con un vehículo, diluyente o excipiente. Los vehículos, diluyentes y excipientes adecuados son bien conocidos para los expertos en el arte e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles y/o hinchables en agua, materiales hidrofílicos o hidrofóbicos, gelatina, aceites, solventes, agua y similares. El vehículo, diluyente o excipiente particular usado dependerá de los medios y el propósito para el cual el compuesto de la presente invención está siendo aplicado. Los solventes generalmente se seleccionan en base a solventes reconocidos por las personas expertas en el arte como seguros (GRAS) para ser administrados a un mamífero. En general, los solventes seguros son solventes acuosos no tóxicos tales como agua y otros solventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los solventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG400, PEG300), etc. y mezclas de los mismos. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizadores, tensoactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsificantes, agentes de suspensión, preservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, agentes deslizantes, ayudantes del procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes de perfume, agentes saborizantes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (o sea, un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo), o para ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (o sea, el medicamento).

Las formulaciones pueden prepararse usando procedimientos convencionales de disolución y mezcla. Por ejemplo, la sustancia farmacológica a granel (o sea, el compuesto de la presente invención o una forma estabilizada del

compuesto, tal como un complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente complejante conocido) se disuelve en un solvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes descritos más arriba. El compuesto de la presente invención se formula típicamente en formas de dosificación farmacéuticas para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco, y permitir el cumplimiento del paciente con el régimen prescrito.

La composición (o formulación) farmacéutica para aplicación puede ser envasada en una variedad de maneras, dependiendo del método usado para administrar el fármaco. Generalmente, un artículo para distribución incluye un contenedor que tiene depositado en el mismo la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los contenedores adecuados son bien conocidos para los expertos en el arte e incluyen materiales tales como botellas (de plástico y de vidrio), saquitos ("sachets"), ampollas, bolsas plásticas, cilindros metálicos y similares. El contenedor también puede incluir un montaje a prueba de alteraciones, para impedir el acceso indiscreto a los contenidos del envase. Además, el contenedor tiene depositado encima una etiqueta que describe los contenidos del contenedor. La etiqueta también puede incluir advertencias apropiadas.

Las formulaciones farmacéuticas de un compuesto de la presente invención pueden prepararse para diversas vías y tipos de administración. Un compuesto de la presente invención que tiene el grado de pureza deseado se mezcla opcionalmente con diluyentes, vehículos, excipientes o estabilizadores farmacéuticamente aceptables (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16th edition, Osol, A. Ed.), en la forma de una formulación liofilizada, polvo molido o una solución acuosa. La formulación puede efectuarse mezclando a temperatura ambiente, con el pH apropiado y con el grado de pureza deseado, con vehículos fisiológicamente aceptables, o sea, vehículos que son no tóxicos para los sujetos receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y la concentración del compuesto, pero puede estar en el rango de alrededor de 3 a alrededor de 8. La formulación en un tampón de acetato a pH 5 es una modalidad adecuada.

En una modalidad, el compuesto de la presente invención para el uso en una composición farmacéutica es sustancialmente estéril. El compuesto normalmente será almacenado como una composición sólida, a pesar de que formulaciones liofilizadas o soluciones acuosas son aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la invención serán formuladas, dosificadas y administradas de un modo, o sea en cantidades, concentraciones, programas, ciclos, vehículos y vías de administración, consistentes con la buena

práctica médica. Factores para considerar en este contexto incluyen el trastorno particular que está siendo tratado, el mamífero particular que está siendo tratado, la condición clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de entrega del agente, el método de administración, el programa de administración, y otros factores conocidos para los profesionales médicos. La "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto que será administrada será regida por tales consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para prevenir, mejorar o tratar el trastorno. Esta cantidad de preferencia es menor que la cantidad que es tóxica para el huésped.

Como una propuesta general, la cantidad farmacéuticamente eficaz inicial del inhibidor administrada por vía parenteral por dosis estará en el rango de alrededor de 0,01-100 mg/kg, a saber alrededor de 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal del paciente por día, siendo el rango inicial típico de compuesto usado de 0,3 a 15 mg/kg/día.

Los diluyentes, vehículos, excipientes y estabilizadores aceptables son no tóxicos para los sujetos receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas, e incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes incluyendo ácido ascórbico y metionina; preservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencil amonio, cloruro de hexametonio, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, fenol, alcohol butílico o bencílico, alquilparabenos tales como metil o propil parabeno, catecol, resorcinol, ciclohexanol, 3-pentanol y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de alrededor de 10 residuos); proteínas, tales como albúmina sérica, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrofílicos tal como polivinilpirrolidona; amino ácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos incluyendo glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes tal como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales tal como sodio; complejos metálicos (por ejemplo complejos Zn-proteína); y/o tensoactivos no iónicos tales como TWEEN®, PLURONICS® o polietilenglicol (PEG). Los ingredientes farmacéuticos activos también pueden estar atrapados en microcápsulas preparadas, por ejemplo, por técnicas de coacervación o por polimerización interfacial, por ejemplo, microcápsulas de hidroximetilcelulosa o gelatina y microcápsulas de poli(metacrilato de metilo), respectivamente, en sistemas de administración de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Estas técnicas se divulgan en Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th edition, Osol, A. Ed. (1980).

Pueden elaborarse preparaciones de liberación sostenida. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen un compuesto de la presente invención, cuyas matrices están en la forma de artículos conformados, por ejemplo películas, o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) o poli(alcohol vinílico)), poliláctidos, copolímeros de ácido L-glutámico y gamma etil-L-glutamato, etileno-acetato de vinilo no degradable, copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables tales como los LUPRON DEPOT® (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolide), y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico.

Las formulaciones para ser usadas para la administración *in vivo* deben ser estériles, lo que se logra fácilmente por filtración a través de membranas de filtración estériles.

Las formulaciones incluyen aquéllas adecuadas para las vías de administración detalladas aquí. Las formulaciones pueden ser presentadas convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en el arte de la farmacia. Técnicas y formulaciones se encuentran generalmente en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Co., Easton, PA). Estos métodos incluyen el paso de llevar a una asociación el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan llevando a una asociación, en forma uniforme e íntima, el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y después, si es necesario, conformando el producto.

Las formulaciones de un compuesto de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden prepararse como unidades separadas, tales como píldoras, cápsulas, cápsulas de tipo "cachet" o tabletas, cada una conteniendo una cantidad predeterminada del compuesto de la presente invención.

Las tabletas comprimidas pueden prepararse comprimiendo, en una máquina adecuada, el ingrediente activo en una forma que fluye libremente tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, preservante, tensoactivo o agente dispersante. Las tabletas moldeadas pueden prepararse moldeando, en una máquina adecuada, una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Las tabletas pueden ser opcionalmente recubiertas o ranuradas, y opcionalmente

son formuladas para que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo desde las mismas.

Tabletas, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, gránulos o polvos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, por ejemplo cápsulas de gelatina, jarabes o elixires, pueden prepararse para uso oral. Las formulaciones de un compuesto de la presente invención destinadas al uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en el arte para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y estas composiciones pueden contener uno o más agentes incluyendo agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes preservantes, con el fin de proporcionar una preparación de sabor agradable. Tabletas que contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de tabletas, son aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o de sodio, lactosa, fosfato de calcio o de sodio; agentes de granulación y de desintegración, tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden ser no recubiertas o pueden ser recubiertas por técnicas conocidas, incluyendo microencapsulación para retardar su desintegración y adsorción en el tracto gastrointestinal, y así proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material retardante tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solos o con una cera.

Para infecciones del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo boca y piel, las formulaciones de preferencia se aplican como un ungüento o crema tópica que contiene el o los ingredientes activos en una cantidad, por ejemplo, de 0,075 a 20% p/p. Cuando se formulan en un ungüento, los ingredientes activos pueden emplearse ya sea con una base de ungüento parafínica o miscible con agua. Alternativamente, los ingredientes activos pueden ser formulados en una crema con una base de crema aceite-en-agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir un alcohol polihídrico, o sea un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400), y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir convenientemente un compuesto que aumenta la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de estos aumentadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede constituirse a partir de ingredientes conocidos, de una manera conocida. A pesar de que la fase puede comprender solamente un emulsificante (también conocido como emulgente), deseablemente comprende una mezcla de al menos un emulsificante con una grasa o un aceite o con ambos una grasa y un aceite. De preferencia, se incluye un emulsificante hidrofílico junto con un emulsificante lipofílico que actúa como estabilizador. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el o los emulsificantes con o sin estabilizador(es) constituyen la llamada cera emulsificante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la llamada base de ungüento emulsificante, que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones en crema. Los emulgentes y estabilizadores de emulsiones adecuados para el uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetoestearílico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio.

Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Estos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, croscarmelosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábica, y agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfátido que existe en la naturaleza (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquilo (por ejemplo, óxido de etileno, óxido de propileno) con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán). La suspensión acuosa también puede contener uno o más preservantes, tales como p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

La composición farmacéutica de un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida, usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que han sido mencionados más arriba. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable y no tóxico, tal como una solución en 1,3-butanodiol o

preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, aceites fijos estériles pueden emplearse convencionalmente como solvente o medio de suspensión. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite fijo blando, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tal como ácido oleico pueden usarse igualmente en la preparación de inyectables.

La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con el material de vehículo para producir una forma de dosificación individual, variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación prolongada destinada a la administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente 1 a 1.000 mg de material activo combinado con una cantidad apropiada y conveniente de material de vehículo, que puede variar de alrededor de 5 a alrededor de 95% de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica puede prepararse para proporcionar cantidades fácilmente medibles para la administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a infusión intravenosa puede contener de alrededor de 3 a 500 µg del ingrediente activo por mililitro de solución, con el fin de que pueda producirse la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de alrededor de 30 ml/h.

Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del sujeto receptor al que está destinada; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica al ojo también incluyen gotas oculares donde el ingrediente activo está disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, especialmente un solvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo de preferencia está presente en estas formulaciones a una concentración de 0,5 a 20%, ventajosamente de 0,5 a 10%, particularmente alrededor de 1,5% p/p.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base saborizada, habitualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

Las formulaciones para la administración rectal pueden ser presentadas como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

Las formulaciones adecuadas para la administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula, por ejemplo, en el rango de 0,1 a 500 micrones (incluyendo tamaños de partícula en un rango entre 0,1 y 500 micrones en incrementos de micrones tales como 0,5, 1, 30 micrones, 35 micrones, etc.), y se administran por inhalación rápida a través del conducto nasal o por inhalación a través de la boca para llegar a los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para administración por aerosol o polvo seco pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales y pueden administrarse con otros agentes terapéuticos, tales como compuestos usados hasta ahora en el tratamiento o profilaxis de infecciones por VIH, como se describe más abajo.

Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden ser presentadas como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray que contienen, además del ingrediente activo, vehículos que son conocidos en el arte como apropiados.

Las formulaciones pueden ser envasadas en contenedores de dosis unitarias o de dosis múltiples, por ejemplo frascos y ampollas selladas, y pueden ser almacenadas en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiere sólo de la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes del uso. Soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas se preparan a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles del tipo descrito anteriormente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquéllas que contienen una dosis diaria o subdosis diaria unitaria, como se describió más arriba, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.

La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo como el definido más arriba, junto con un vehículo veterinario para el mismo. Los vehículos veterinarios son materiales útiles para el propósito de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos, que por lo demás son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias pueden ser administradas por vía parenteral, oral o por cualquier otra vía deseada.

TERAPIA DE COMBINACIÓN

Un compuesto de la presente invención puede ser combinado en una formulación de combinación farmacéutica, o régimen de dosificación como terapia de combinación, con un segundo compuesto que tiene propiedades antihiperproliferativas o quimioterapéuticas, que es útil para tratar una enfermedad o trastorno que responde a la inhibición de una JAK quinasa, por ejemplo un trastorno hiperproliferativo (por ejemplo cáncer), o que es útil para tratar otro trastorno nombrado aquí. El segundo compuesto de la formulación de combinación farmacéutica o régimen de dosificación de preferencia tiene actividades complementarias con un compuesto de la presente invención de la combinación, de manera tal que no se afectan adversamente entre sí. Estas moléculas están presentes adecuadamente en combinación en cantidades que son eficaces para el propósito previsto.

Por lo tanto, otra modalidad incluye un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad o condición que responde a la inhibición de la actividad de JAK2 quinasa en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, y además comprende administrar un segundo agente quimioterapéutico.

Por lo tanto, otra modalidad incluye un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad o condición que responde a la inhibición de la actividad de JAK3 quinasa en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, y además comprende administrar un segundo agente quimioterapéutico.

La terapia de combinación puede administrarse como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones. La administración combinada incluye coadministración, usando formulaciones separadas o una sola formulación farmacéutica, y administración consecutiva en cualquier orden, donde de preferencia hay un período de tiempo durante el cual ambos (o todos) los agentes activos ejercen sus actividades biológicas simultáneamente.

Las dosificaciones adecuadas para cualquiera de los agentes coadministrados mencionados más arriba son aquéllas usadas actualmente, y pueden disminuirse debido a la acción combinada (sinergia) del agente recién identificado y otros agentes quimioterapéuticos o tratamientos.

La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y demostrar ser "sinérgica", o sea el efecto logrado cuando los ingredientes activos se usan

juntos es mayor que la suma de los efectos que resultan de usar los compuestos por separado. Un efecto sinérgico puede lograrse cuando los ingredientes activos son: (1) co-formulados y administrados o entregados simultáneamente en una formulación de dosificación unitaria combinada; (2) entregados por alternancia o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) por algún otro régimen. Cuando son entregados en terapia de alternancia, puede lograrse un efecto sinérgico cuando los compuestos son administrados o entregados secuencialmente, por ejemplo por diferentes inyecciones en jeringas separadas. En general, durante la terapia de alternancia, una dosificación eficaz de cada ingrediente activo es administrada secuencialmente, o sea seriadamente, en tanto que en la terapia de combinación, dosificaciones eficaces de dos o más ingredientes activos se administran juntas.

METABOLITOS DE LOS COMPUESTOS DE PIRAZOLOPIRIMIDINA

Otra modalidad incluye productos metabólicos *in vivo* de un compuesto de la presente invención administrado. Estos productos pueden resultar por ejemplo de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, corte enzimático y similares, del compuesto administrado.

Los productos metabólicos típicamente se identifican preparando un isótopo radiomarcado (por ejemplo ^{14}C ó ^3H) de un compuesto de la invención, administrándolo por vía parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, mayor que alrededor de 0,5 mg/kg) a un animal tal como rata, ratón, cobayo, mono, o al hombre, dejando un tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo (típicamente de alrededor de 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos son fácilmente aislados ya que están marcados (otros son aislados mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse a epítopes que sobreviven en el metabolito). Las estructuras de los metabolitos se determinan de manera convencional, por ejemplo por análisis MS, LC/MS o NMR. En general, el análisis de los metabolitos se efectúa de la misma manera que los estudios de metabolismo de fármacos convencionales, bien conocidos para los expertos en el arte. Los productos de conversión, siempre que no se encuentren de otra manera *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para la dosificación terapéutica de un compuesto de la presente invención.

ARTÍCULOS DE FABRICACIÓN

Otra modalidad incluye un kit para tratar una enfermedad o trastorno que responde a la inhibición de una JAK quinasa. El kit incluye:

- (a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención; y
- (b) instrucciones para el uso.

En otra modalidad, el kit incluye además:

- (c) una segunda composición farmacéutica que incluye un agente quimioterapéutico.

En una modalidad, las instrucciones incluyen instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de dichas composiciones farmacéuticas primera y segunda a un paciente que las necesita.

En una modalidad, las composiciones primera y segunda están contenidas en contenedores separados.

En una modalidad, las composiciones primera y segunda están contenidas en el mismo contenedor.

Los contenedores para el uso incluyen, por ejemplo, botellas, frascos, jeringas, envases blíster, etc. Los contenedores pueden estar formados de una variedad de materiales tales como vidrio o plástico. El contenedor incluye un compuesto de la presente invención o una formulación del mismo que es eficaz para tratar la condición, y puede tener un orificio de acceso estéril (por ejemplo, el contenedor puede ser una bolsa para solución intravenosa o un frasco que tiene un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica). El contenedor incluye una composición que comprende al menos un compuesto de la presente invención. La etiqueta o inserto del envase indica que la composición se usa para tratar la condición de elección, tal como el cáncer. En una modalidad, la etiqueta o inserto del envase indica que la composición que comprende el compuesto de la presente invención puede usarse para tratar un trastorno. Además, la etiqueta o inserto del envase puede indicar que el paciente que será tratado es uno que tiene un trastorno caracterizado por actividad de quinasa sobre-activa o irregular. La etiqueta o inserto del envase también puede indicar que la composición puede usarse para tratar otros trastornos.

El artículo de fabricación puede comprender (a) un primer contenedor con un compuesto de la presente invención contenido en el mismo; y (b) un segundo contenedor con una segunda formulación farmacéutica contenida en el mismo, donde la segunda formulación farmacéutica comprende un agente quimioterapéutico. El artículo de fabricación, en esta modalidad de la invención, puede comprender además un inserto del envase indicando que los compuestos primero y segundo pueden usarse para tratar a pacientes en riesgo de accidente

cerebrovascular, trombo o trastorno trombótico. Alternativa o adicionalmente, el artículo de fabricación puede comprender además un segundo (o tercer) contenedor que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua para inyección bacteriostática (BWFI), suero fisiológico tamponado con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringas.

En una modalidad, los compuestos de la presente invención pueden usarse para controlar proteína quinasas JAK, tirosina quinasas, serine/treonina quinasas adicionales y/o quinasas con especificidad doble. Por lo tanto, son útiles como estándares farmacológicos para el uso en el desarrollo de nuevas pruebas biológicas, ensayos y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos.

Los compuestos de la presente invención pueden ser analizados en cuanto a la capacidad para modular la actividad de proteína quinasas JAK, tirosina quinasas, serine/treonina quinasas adicionales y/o quinasas con especificidad doble, *in vitro* e *in vivo*. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos bioquímicos y basados en células que determinan la inhibición de la actividad de quinasa. Ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del compuesto de la presente invención para unirse a quinasas, que puede medirse ya sea radiomarcando el compuesto de la presente invención antes de la unión, aislando el complejo de compuesto de la presente invención/quinasa y determinando la cantidad de marcador radioactivo unido, o efectuando un experimento de competencia donde un compuesto de la presente invención es incubado con ligandos radiomarcados conocidos. Estos y otros ensayos *in vitro* útiles son bien conocidos para los expertos en el arte.

Con el fin de ilustrar la invención, se incluyen los siguientes Ejemplos. Sin embargo, debe entenderse que estos Ejemplos no limitan la invención, y sólo están destinados a sugerir un método para llevar a la práctica la invención. Las personas expertas en el arte reconocerán que las reacciones químicas descritas pueden adaptarse fácilmente para preparar otros compuestos de la presente invención, y métodos alternativos para preparar los compuestos de la presente invención están dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención puede efectuarse con éxito mediante modificaciones que serán evidentes para los expertos en el arte, por ejemplo protegiendo apropiadamente los grupos interferentes, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en el arte distintos de los descritos, y/o efectuando modificaciones rutinarias a las condiciones de reacción. Alternativamente, otras reacciones divulgadas aquí o conocidas en el

arte serán reconocidas como que tienen aplicabilidad para preparar otros compuestos de la invención.

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

La actividad del dominio de quinasa aislado de JAK2 puede medirse monitoreando la fosforilación de sustratos péptidos derivados de la JAK3 quinasa humana *in vitro*. Saltzman *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Commun. 246: 627-633 (2004). El dominio de quinasa de JAK2 humana fue expresado con un marcador His6 N-terminal seguido por un sitio de corte por trombina, usando el sistema del vector de expresión en baculovirus. El dominio de quinasa expresado se define como los residuos de amino ácidos D812-G1132 de acuerdo con la numeración de la secuencia de GenBank, número de acceso NP_004963.1. Vectores de transferencia de ADN recombinante fueron co-transfectados con ADN linealizado de BakPAK6 (Clontech Laboratories, Inc., Mountain View, CA) y los stocks virales resultantes fueron amplificados usando protocolos estándar. La proteína fue producida en células SF9 cultivadas hasta una densidad celular de 2E6/ml en medio ESF921 (Expression Systems LLC, Woodland, CA) e infectadas a una multiplicidad de infección (M.O.I.) de 1 en biorreactores Wave. Las células fueron cosechadas 72 horas después de la infección, y la enzima JAK2 activa fue purificada de los lisados de células infectadas por cromatografía en columna de Ni-NTA (Qiagen, Valencia, CA), seguida por cromatografía en columna de Sephacryl S-200 (GE Healthcare, Piscataway, NJ).

Estudios anteriores han demostrado que los dominios de quinasa aislados de JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2 humanas fosforilan sustratos péptidos en ensayos de quinasa *in vitro* (Saltzman *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Commun. 246: 627-633 (2004)). El dominio de quinasa catalíticamente activo de JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2 humanas fue purificado a partir de extractos de células de insectos SF9 infectadas con un vector de expresión en baculovirus recombinante que codifica los dominios de quinasa de JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2 humanas (JAK1 residuos de amino ácidos N852-D1154 de acuerdo con la numeración de la secuencia de GenBank, número de acceso P23458; JAK2 residuos de amino ácidos D812-G1132 de acuerdo con la numeración de la secuencia de GenBank, número de acceso NP_004963.1; JAK3 residuos de amino ácidos S783-S1124 de acuerdo con la numeración de la secuencia de GenBank, número de acceso P52333; y TYK2 residuos de amino ácidos N873-C1187 de acuerdo con la numeración de la secuencia de GenBank, número de acceso P29597). La

actividad de los dominios de quinasa de JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2 puede medirse por un número de métodos directos e indirectos, incluyendo la cuantificación de la fosforilación de sustratos péptidos derivados de la proteína JAK3 humana (Saltzman *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 246: 627-633 (2004)). La actividad de los dominios de quinasa de JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2 fue medida *in vitro* monitoreando la fosforilación de péptidos derivados de JAK3, usando la tecnología Caliper LabChip.

Ejemplo A

Protocolo del ensayo de inhibición de JAK2

La actividad del dominio de quinasa de JAK2 aislado fue medida monitoreando la fosforilación de un péptido derivado de JAK3 (Val-Ala-Leu-Val-Asp-Gly-Tyr-Phe-Arg-Leu-Thr-Thr) marcado fluorescentemente en el terminal N con 5-carboxifluoresceína, usando la tecnología Caliper LabChip (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA). Para determinar las constantes de inhibición (K_i), los compuestos fueron diluidos seriadamente en DMSO y agregados a reacciones de quinasa de 50 μ l que contenían 0,2 nM de enzima JAK2 purificada, Hepes 100 mM de pH 7,2, 0,015% de Brij-35, 1,5 μ M de sustrato péptido, 25 μ M de ATP, 10 mM de $MgCl_2$, 4 mM de DTT a una concentración final de DMSO de 2%. Las reacciones fueron incubadas a 22°C en placas de microtitulación de polipropileno de 384 pocillos durante 30 minutos, y después detenidas por adición de 25 μ l de una solución que contenía EDTA (Hepes 100 mM de pH 7,2, 0,015% de Brij-35, 150 mM de EDTA), resultando una concentración final de EDTA de 50 mM. Después de terminada la reacción de quinasa, la proporción de producto fosforilado fue determinada como una fracción del sustrato péptido total, usando el Caliper LabChip 3000 de acuerdo con las especificaciones del fabricante. Enseguida se determinaron los valores de K_i usando el modelo de unión estrecha ("tight binding") de Morrison. Morrison, J.F., *Biochim. Biophys. Acta.* 185: 269-296 (1969); William, J.W. and Morrison, J.F., *Meth. Enzymol.*, 63: 437-467 (1979).

Ejemplo B

Protocolo del ensayo de inhibición de JAK1 y TYK2

La actividad del dominio de quinasa de JAK1 o TYK2 aislado fue medida monitoreando la fosforilación de un péptido derivado de JAK3 (Val-Ala-Leu-Val-Asp-Gly-Tyr-Phe-Arg-Leu-Thr-Thr) marcado fluorescentemente en el terminal N con 5-carboxifluoresceína, usando la tecnología Caliper LabChip (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA). Para determinar las constantes de

inhibición (K_i), los compuestos fueron diluidos seriadamente en DMSO y agregados a reacciones de quinasa de 50 μ l que contenían 1,5 nM de JAK1, 0,2 nM de JAK2 purificada o 1 nM de enzima TYK2 purificada, Hepes 100 mM de pH 7,2, 0,015% de Brij-35, 1,5 μ M de sustrato péptido, 25 μ M de ATP, 10 mM de $MgCl_2$, 4 mM de DTT a una concentración final de DMSO de 2%. Las reacciones fueron incubadas a 22°C en placas de microtitulación de polipropileno de 384 pocillos durante 30 minutos, y después detenidas por adición de 25 μ l de una solución que contenía EDTA (Hepes 100 mM de pH 7,2, 0,015% de Brij-35, 150 mM de EDTA), resultando una concentración final de EDTA de 50 mM. Después de terminada la reacción de quinasa, la proporción de producto fosforilado fue determinada como una fracción del sustrato péptido total, usando el Caliper LabChip 3000 de acuerdo con las especificaciones del fabricante. Enseguida se determinaron los valores de K_i usando el modelo de unión estrecha de Morrison (Morrison, J.F., *Biochim. Biophys. Acta.* 185: 269-296 (1969); William, J.W. y Morrison, J.F., *Meth. Enzymol.*, 63: 437-467 (1979)).

Ejemplo C

Protocolo del ensayo de inhibición de JAK3

La actividad del dominio de quinasa de JAK3 aislado fue medida monitoreando la fosforilación de un péptido derivado de JAK3 (Leu-Pro-Leu-Asp-Lys-Asp-Tyr-Tyr-Val-Val-Arg) marcado fluorescentemente en el terminal N con 5-carboxifluoresceína, usando la tecnología Caliper LabChip (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA). Para determinar las constantes de inhibición (K_i), los compuestos fueron diluidos seriadamente en DMSO y agregados a reacciones de quinasa de 50 μ l que contenían 5 nM de enzima JAK3 purificada, Hepes 100 mM de pH 7,2, 0,015% de Brij-35, 1,5 μ M de sustrato péptido, 5 μ M de ATP, 10 mM de $MgCl_2$, 4 mM de DTT a una concentración final de DMSO de 2%. Las reacciones fueron incubadas a 22°C en placas de microtitulación de polipropileno de 384 pocillos durante 30 minutos, y después detenidas por adición de 25 μ l de una solución que contenía EDTA (Hepes 100 mM de pH 7,2, 0,015% de Brij-35, 150 mM de EDTA), resultando una concentración final de EDTA de 50 mM. Después de terminada la reacción de quinasa, la proporción de producto fosforilado fue determinada como una fracción del sustrato péptido total, usando el Caliper LabChip 3000 de acuerdo con las especificaciones del fabricante. Enseguida se determinaron los valores de K_i usando el modelo de unión estrecha de Morrison (Morrison, J.F., *Biochim. Biophys. Acta.* 185: 269-296 (1969); William, J.W. y Morrison, J.F., *Meth. Enzymol.*, 63: 437-467 (1979)).

Ejemplo D

Ensayos de farmacología basados en células

Las actividades de los compuestos fueron determinadas en ensayos basados en células que están destinados a medir la señalización o proliferación dependiente de JAK2. Los compuestos fueron diluidos seriadamente en DMSO e incubados con células Set-2 (German Collection of Microorganisms and Cell Cultures (DSMZ); Braunschweig, Alemania), que expresan la proteína mutante JAK2V617F, en placas de microtitulación de 96 pocillos durante una hora a 37°C en medio RPMI, a una densidad celular final de 100.000 células por pocillo y una concentración final de DMSO de 0,57%. Enseguida, los efectos mediados por los compuestos en la fosforilación de STAT5 fueron medidos en los lisados de las células incubadas, usando la tecnología Meso Scale Discovery (MSD) (Gaithersburg, Maryland) de acuerdo con el protocolo del fabricante, y se determinaron los valores de EC50. Alternativamente, los compuestos diluidos seriadamente fueron agregados a placas de microtitulación de 384 pocillos en medio RPMI con 10% de suero de bovino fetal (Invitrogen Corp.; Carlsbad, CA), a una densidad celular final de 2.500 células por pocillo y una concentración final de DMSO de 0,3%, y se incubó a 37°C por 72 horas. Enseguida se determinó la viabilidad celular usando el ensayo de viabilidad celular luminiscente de CellTiter-Glo® de acuerdo con el protocolo del fabricante (Promega; Madison, WI), y se determinaron los valores de EC50.

Las actividades de los compuestos fueron determinadas en ensayos basados en células que están destinados a medir la señalización dependiente de TYK2. Los compuestos fueron diluidos seriadamente en DMSO e incubados con células NK92 (American Type Culture Collection (ATCC); Manassas, VA) en placas de microtitulación de 96 pocillos en medio RPMI, a una densidad celular final de 100.000 células por pocillo y una concentración final de DMSO de 0,57%. Después se agregó IL-12 recombinante humano (R&D systems; Minneapolis, MN) a una concentración final de 10 ng/ml a las placas de microtitulación que contenían las células NK92 y el compuesto, y las placas fueron incubadas por una hora a 37°C. Enseguida, los efectos mediados por los compuestos en la fosforilación de STAT4 fueron medidos en los lisados de las células incubadas, usando la tecnología Meso Scale Discovery (MSD) (Gaithersburg, Maryland) de acuerdo con el protocolo del fabricante, y se determinaron los valores de EC50.

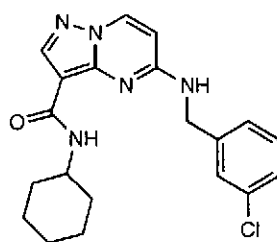
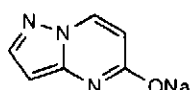
Las actividades de los compuestos fueron determinadas en ensayos basados en células que están destinados a medir la señalización dependiente de JAK1 o JAK2. Los compuestos fueron diluidos seriadamente en DMSO e incubados con células TF-1 (American Type Culture Collection (ATCC);

Manassas, VA) en placas de microtitulación de 384 pocillos en medio OptiMEM sin rojo fenol, 1% de FBS tratado con carbón de leña/dextrano, 0,1 mM de NEAA, 1 mM de piruvato de sodio (Invitrogen Corp.; Carlsbad, CA), a una densidad celular final de 100.000 células por pocillo y una concentración final de DMSO de 0,2%. Después se agregó IL-6 recombinante humano (R&D systems; Minneapolis, MN) o EPO (Invitrogen Corp.; Carlsbad, CA) a una concentración final de 30 ng/ml o 10 unidades/ml, respectivamente, a las placas de microtitulación que contenían las células TF-1 y el compuesto, y las placas fueron incubadas por 30 minutos a 37°C. Enseguida, los efectos mediados por los compuestos en la fosforilación de STAT3 o STAT5 fueron medidos en los lisados de las células incubadas en presencia de IL-6 o EPO, respectivamente, usando la tecnología Meso Scale Discovery (MSD) (Gaithersburg, Maryland) de acuerdo con el protocolo del fabricante, y se determinaron los valores de EC50.

EJEMPLOS PREPARATORIOS

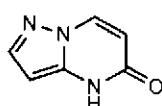
En los Ejemplos que se describen a continuación, a menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas se dan en grados Celsius. Los reactivos fueron comprados a proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y fueron usados sin mayor purificación a menos que se indique otra cosa.

Las reacciones que se presentan más abajo se efectuaron generalmente bajo una presión positiva de nitrógeno seco (a menos que se declare otra cosa) en solventes anhidros. La cromatografía en columna se efectuó en un sistema Combiflash (Fabricante: Teledyne Isco) que tenía una columna de sílica gel, por cromatografía flash tradicional en sílice o por cromatografía HPLC de fase inversa en una columna C-18 con acetonitrilo/agua conteniendo ya sea 0,1% de ácido trifluoroacético (TFA) o 0,1% de ácido fórmico como eluyente. Los espectros ^1H NMR se registraron en un instrumento Bruker que operaba a 400 MHz o 500 MHz. Los espectros ^1H NMR se obtuvieron como soluciones en CDCl_3 o d_6 -DMSO (informados en ppm), usando tetrametilsilano como el estándar de referencia (0,00 ppm). Cuando se informan multiplicidades de pics, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), br (ampliado), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento (J), cuando se dan, se informan en Hertz (Hz).

Ejemplo 15-(3-Clorobencilamino)-N-ciclohexilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

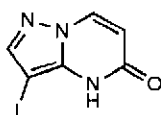
Pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-olato de sodio

Una mezcla agitada mecánicamente de 3-aminopirazol (9,38 g, 0,11 mM, 1,0 equiv), 1,3-dimetiluracilo (14,7 g, 0,11 mM, 1,0 equiv) y etóxido de sodio al 21% en etanol (170 ml, 5,0 equiv) fue calentada a reflujo. En minutos, se formó un precipitado pesado. Después de calentar a reflujo por 1 hora, el 1,3-dimetiluracilo ya no pudo ser detectado por cromatografía en capa fina (tlc) (diclorometano (diclorometano):MeOH, 92:8). La mezcla de reacción fue enfriada, filtrada, lavada con etanol frío y secada al vacío, para dar 13,47 g (95%) de pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-olato de sodio. LCMS (ESI) $m+H = 136,0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,0 (d, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 5,65 (d, 1H), 5,37 (d, 1 H).



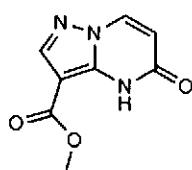
Pirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

Pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-olato de sodio (13,47 g) fue disuelto en 500 ml de ácido acético y 100 ml de agua, agitado por 15 minutos y después evaporado a sequedad bajo vacío. El residuo fue suspendido en 300 ml de diclorometano:metanol 9:1, y filtrado al vacío a través de sílica gel para remover el acetato de sodio. La almohadilla de sílica gel fue lavada con 700 ml de solución de diclorometano:metanol adicional. La solución en diclorometano:metanol combinada fue concentrada a sequedad. El producto sólido fue suspendido en hexano: diclorometano 1:1 y filtrado para proporcionar 9,9 g (85%) de pirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona. LCMS (ESI) $m+H = 136,0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,1 (s amplio intercambiable, 1 H), 8,47 (d, 1 H, $J=7,9$), 7,75 (d, 1 H, $J=1,9$), 5,94 (d, 1H, $J=7,5$), 5,81 (d, 1 H, $J=1,7$).



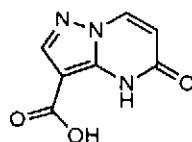
3-Yodopirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

Pirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (1,0 g, 7,4 mM, 1,0 equiv) y N-yodo-succinimida (1,67 g, 7,4 mM, 1,0 equiv) fueron combinadas con 20 ml de DMF y entibiadas ligeramente. En minutos, se formó un precipitado pesado. La mezcla de reacción fue agitada por una hora más a temperatura ambiente, después enfriada en un baño de agua helada y filtrada. El sólido recolectado fue lavado con 20 ml de diclorometano y secado al aire para dar 1,66 g (86%) de 3-yodopirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona. LCMS (ESI) $m+H = 262,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,1 (s, 1 H), 8,5 (d, 1 H, $J=7,6$), 7,84 (s, 1 H), 6,01 (d, 1 H, $J=7,1$).



5-Oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de metilo

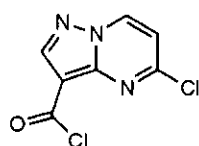
Una mezcla de 3-yodopirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (1,5 g, 5,7 mM, 1,0 equiv), acetato de paladio (0,27 g, 1,2 mM, 0,2 equiv), trietilamina (2,3 ml, 17 mM, 3,0 equiv) y 75 ml de metanol fue agitada, desgasificada dos veces bajo vacío (con un corte de nitrógeno) y después cubierta con monóxido de carbono bajo un balón. La mezcla de reacción fue calentada a 55°C por 5 horas. La TLC (diclorometano:metanol, 95:5) indicó reacción completa. La mezcla de reacción fue filtrada a través de Celite y concentrada al vacío. El residuo fue recrystalizado en agua y filtrado para dar 0,81 g (73%) de 5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de metilo, que era 97,6% puro según HPLC. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,0 (br s, 1 H), 8,58 (d, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 6,19 (d, 1 H), 3,80 (s, 3 H).



Ácido 5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

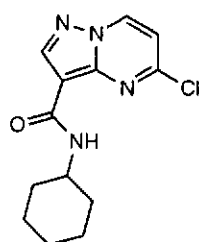
Una solución de 5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de metilo (0,75 g, 3,89 mM, 1,0 equiv), hidróxido de litio (0,466 g, 19,4 mM, 5,0 equiv) y 20 ml de agua fue agitada a temperatura ambiente por 3 horas. La HPLC indicó reacción completa. Se agregó ácido acético (5 ml) y el sólido precipitado fue recolectado por filtración al vacío, para dar 0,65 g (93%) de ácido 5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico. ^1H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ : 12,5 (br s, 1 H), 11,3 (br s, 1 H), 8,57 (d, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 6,15 (d, 1 H).



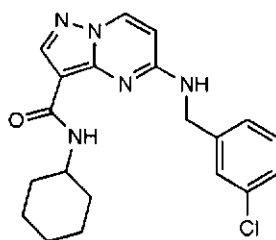
Cloruro de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonilo

Una mezcla de ácido 5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (371 mg, 2,1 mM, 1,0 equiv), oxiclورو de fósforo (20 ml) y N,N-diisopropiletilamina (1,2 ml, 6,9 mM, 3,3 equiv) fue calentada a reflujo por 2 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue recogido en diclorometano y concentrado nuevamente 3 veces. El residuo fue sometido a partición entre agua y diclorometano. La capa de diclorometano fue secada con sulfato de sodio, filtrada al vacío a través de un lecho de sílica gel y concentrada, para dar 390 mg (87%) de cloruro de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonilo como un sólido de color amarillo, que fue usado inmediatamente sin mayor purificación.



5-Cloro-N-ciclohexilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

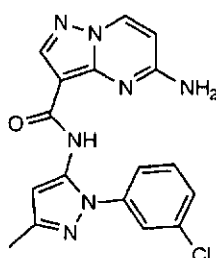
A una solución con agitación de cloruro de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonilo crudo (200 mg, 0,9 mM, 1,0 equiv) en 15 ml de diclorometano, se agregó ciclohexilamina (400 μ l, 4,0 mM, 4 equiv). La mezcla de reacción fue agitada por 15 minutos y después extinguida con 0,4 ml de ácido acético. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida y el residuo fue sometido a partición entre agua y diclorometano. La fase de diclorometano fue concentrada, y el producto crudo fue purificado por cromatografía flash en sílica gel (diclorometano:metanol, 97:3) para proporcionar 310 mg (100%) de 5-cloro-N-ciclohexilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) $m+H$ = 279,1; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,66 (s, 1 H), 8,65 (d, 1 H), 7,47 (d (amplio intercambiable) 1 H), 6,93 (d, 1 H), 4,08 (m, 1 H), 2,02 (m, 2 H), 1,80 (m, 2 H), 1,62 (m, 1 H), 1,40 (m, 5 H).



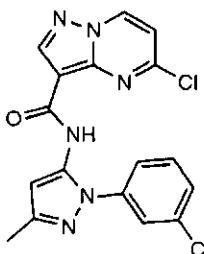
5-(3-Clorobencilamino)-*N*-ciclohexilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida

Una solución de 5-cloro-*N*-ciclohexilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida (28 mg, 0,09 mM, 1,0 equiv), 3-clorobencilamina (28 mg, 0,18 mM, 2,0 equiv), *N,N*-diisopropil-etilamina (26 mg, 0,18 mM, 2,0 equiv) y 2 ml de etanol, fue calentada por microondas a 120°C por 10 minutos. La TLC (diclorometano:metanol, 95:5) mostró reacción completa. La mezcla de reacción fue enfriada, y el producto cristalino fue recolectado por filtración, lavado con etanol frío y secado al aire para proporcionar 29,7 mg (77%) de 5-(3-clorobencilamino)-*N*-ciclohexilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) $m+H = 384,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,61 (d y t superpuestos, 2 H), 8,06 (s, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 7,4-7,25 (m, 4 H), 6,49 (d, 1 H), 3,70 (m, 1 H), 1,75-1,5 (m, 5 H), 1,4-0,8 (m, 5 H).

Ejemplo 2



5-Amino-*N*-(1-(3-clorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida



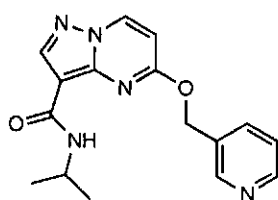
5-Cloro-*N*-(1-(3-clorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida

Una solución de cloruro de 5-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carbonilo (150 mg, 0,69 mM, 1,0 equiv), 1-(3-clorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-5-amina (140 mg, 0,69 mM, 1,0 equiv, disponible de Enamine, Ltd, Cincinnati, OH, Cat# EN300-02447), *N,N*-diisopropiletilamina (0,18 ml, 1,0 mM, 1,0 equiv) y 15 ml de

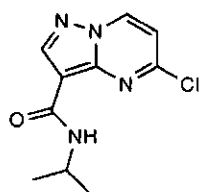
diclorometano, fue agitada a temperatura ambiente por 3 días. La reacción fue sometida a partición entre diclorometano y agua. La fase de diclorometano fue secada sobre sulfato de sodio y filtrada al vacío a través de sílica gel. La almohadilla de sílica gel fue lavada con diclorometano:metanol 95:5. Los filtrados combinados fueron concentrados para dar 250 mg (93%) de 5-cloro-*N*-(1-(3-clorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida, que era 74% pura según HPLC y fue usada sin mayor purificación. LCMS (ESI) $m+H = 387,2$ (patrón de isótopos de dos cloros).

Una mezcla de 5-cloro-*N*-(1-(3-clorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida 74% pura (55 mg, 0,14 mM, 1,0 equiv) y 3 ml de hidróxido de amonio concentrado, fue sellada y calentada en un reactor de microondas a 105°C por 30 minutos. La mezcla de reacción fue enfriada y el producto precipitado fue recolectado por filtración para dar 25 mg (48%) de 5-amino-*N*-(1-(3-clorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida, que fue purificada por cromatografía de fase inversa en C-18 con acetonitrilo/agua (gradiente 0 a 60, 0,1% de TFA) y liofilizada. LCMS (ESI) $m+H = 368,3$ (patrón de isótopos de un cloro); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,94 (s, 1 H), 8,66 (d, 1 H), 8,20 (s, 1 H) 7,67 (s, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,49 (dd, 1 H), 7,44 (d, 1H), 6,89 (br s, 1 H), 6,40 (d y s superpuestos, 2 H), 2,26 (s, 3 H).

Ejemplo 3



N-isopropil-5-(piridin-3-ilmetoxi)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida



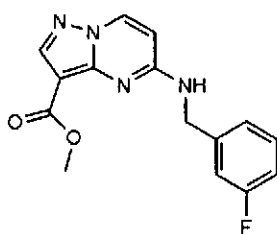
5-Cloro-*N*-isopropilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxílico (2,0 g, 10 mM, 1,0 equiv), 30 ml de oxiclورو de fósforo (300 mM, 30 equiv) y *N,N*-diisopropiletilamina (8 ml, 40 mM, 4 equiv), fue calentada con agitación a reflujo por 2 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y concentrada

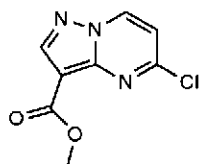
al vacío. El aceite de color café fue recogido en diclorometano y se agregó isopropilamina (3 ml, 30 mM, 3 equiv). La mezcla de reacción fue agitada por 5 minutos y después sometida a partición entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica fue lavada con solución salina, secada sobre sulfato de sodio y filtrada al vacío a través de una almohadilla de sílica gel. El filtrado fue concentrado y enfriado, y el producto cristalizado fue recolectado por filtración para dar 2,31 g (90%) de 5-cloro-*N*-isopropilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) $m+H = 239,1$ (patrón de isótopos monoclorado); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,33 (d, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 4,09 (m, 1 H), 1,20 (d, 6 H).

A una solución desgasificada de 3-piridilcarbinol (17,6 mg, 0,16 mM, 1,5 equiv) en 0,8 ml de DMF, se agregó una solución uno molar de hexametildisilazida de litio (215 μ l, 0,22 mM, 2,0 equiv). Esta mezcla fue agitada por 10 minutos y después agregada gota a gota a una solución con agitación de 5-cloro-*N*-isopropilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida (25,7 mg, 0,11 mM, 1,0 equiv) en un ml de DMF. La mezcla de reacción fue purificada usando HPLC de fase inversa (5 a 30% de acetonitrilo/agua, 0,1% de ácido fórmico) y el producto fue liofilizado para dar 22,7 mg (68%) de *N*-isopropil-5-(piridin-3-ilmetoxi)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) $m+H = 312,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,09 (d, 1 H), 8,76 (d, 1 H), 8,59 (dd, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,45 (dd 2 H), 6,81 (d, 1 H), 5,61 (s, 1 H), 4,08 (m, 1 H), 1,19 (d, 6 H).

Ejemplo 4



5-(3-Fluorobencilamino)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxilato de metilo



5-Cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxilato de metilo

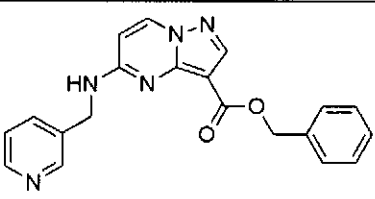
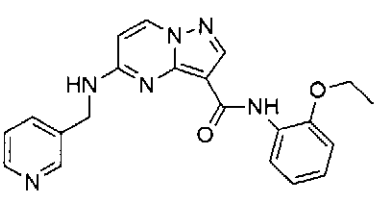
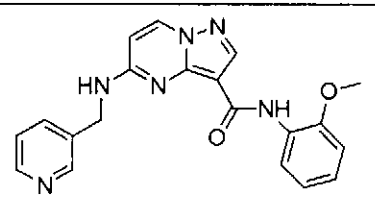
Una mezcla de ácido 5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxílico (151 mg, 0,84 mM, 1,0 equiv), oxiclورو de fósforo (20 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (440 μ l, 2,5 mM, 3,0 equiv), fue calentada bajo reflujo por 2

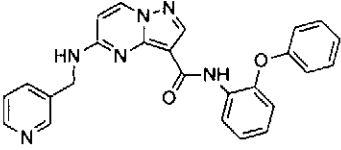
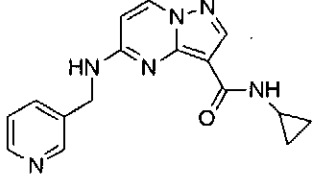
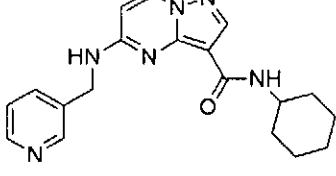
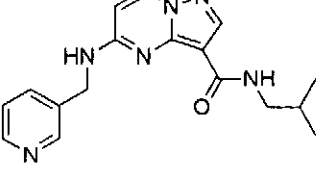
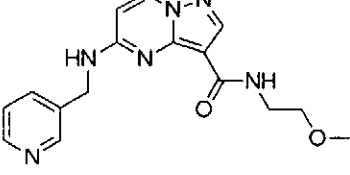
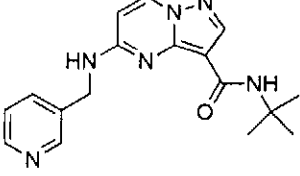
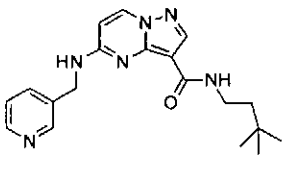
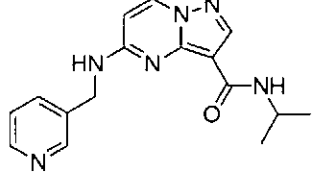
horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente durante la noche y después concentrada bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en 20 ml de metanol, agitado por 30 minutos y concentrado al vacío. El residuo fue sometido a partición entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica fue lavada con solución salina, secada sobre sulfato de sodio, filtrada a través de una almohadilla de sílica gel y concentrada, para dar 160 mg (90%) de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de metilo. LCMS (ESI) $m+H = 212,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,34 (d, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 3,83 (s, 3 H).

Una solución de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de metilo (240 mg, 1,1 mM, 1,0 equiv), 3-fluorobencilamina (200 μ l, 2,0 mM, 2,0 equiv), 30 ml de etanol y 400 μ l de N,N-diisopropiletilamina (2,0 mM, 2 equiv), fue combinada y calentada bajo reflujo por 4 horas. La mezcla fue concentrada y el producto fue recolectado por filtración y lavado con etanol frío, para dar 271 mg (80%) de 5-(3-fluorobencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de metilo. LCMS (ESI) $m+H = 301,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,56 (d, 1 H), 8,41 (m 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,35 (m, 3 H), 7,08 (td, 1 H), 6,44 (d, 1 H), 4,61 (d, 2 H), 3,74 (s, 3 H).

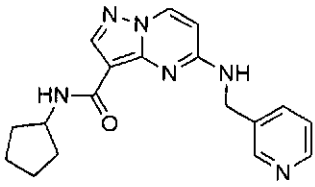
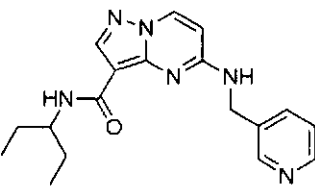
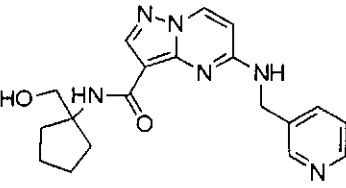
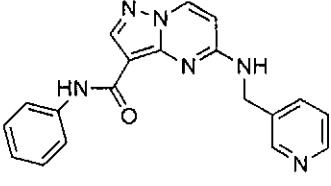
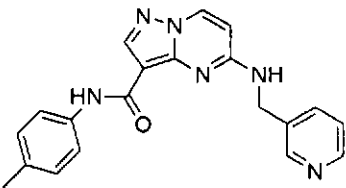
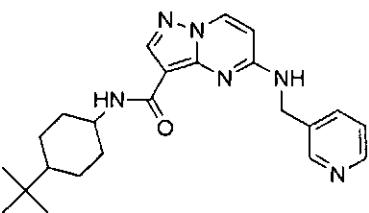
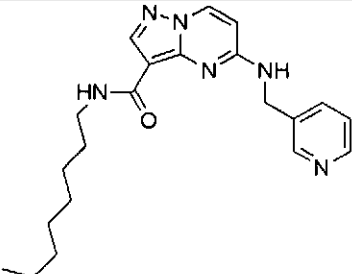
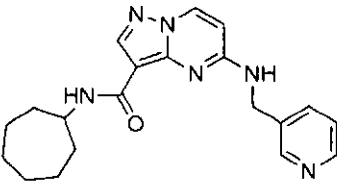
Los Ejemplos 5-221, mostrados en la Tabla 1, fueron preparados de acuerdo con los métodos descritos más arriba.

Tabla 1

Ej. #	Estructura	Nombre	CMS, M+H/1
5		5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo-[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de bencilo	360,2
6		N-(2-etoxifenil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	389,2
7		N-(2-metoxifenil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-	375,1

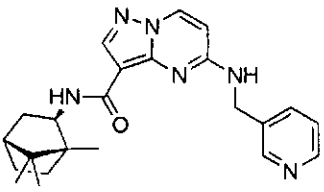
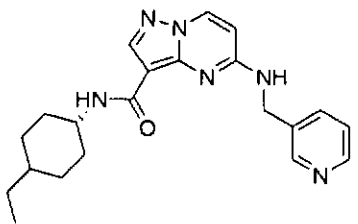
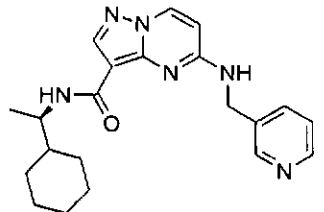
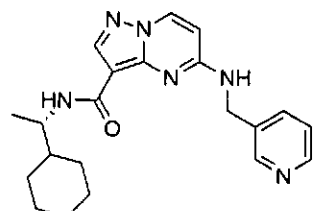
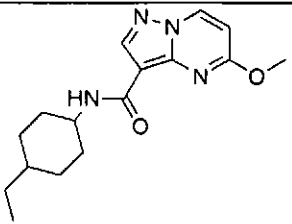
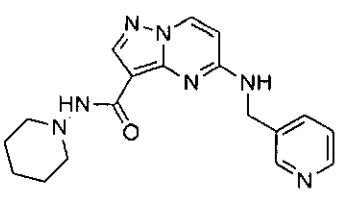
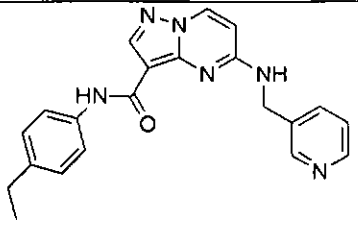
		carboxamida	
8		<i>N</i> -(2-fenoxifenil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	437,1
9		<i>N</i> -ciclopropil-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	309,2
10		<i>N</i> -ciclohexil-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	351,2
11		<i>N</i> -isobutil-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	325,2
12		<i>N</i> -(2-metoxietil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	327,2
13		<i>N</i> -ter-butil-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	325,2
14		<i>N</i> -(3,3-dimetilbutil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	353,5
15		<i>N</i> -isopropil-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	311,2

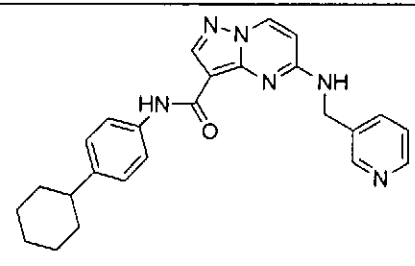
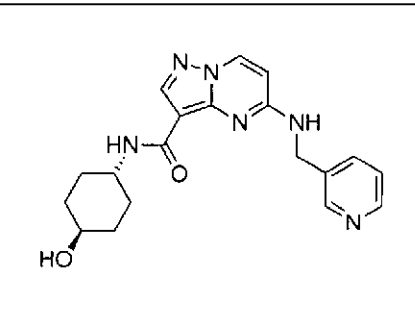
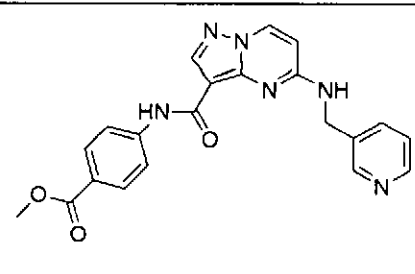
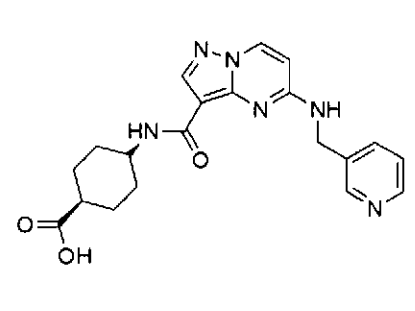
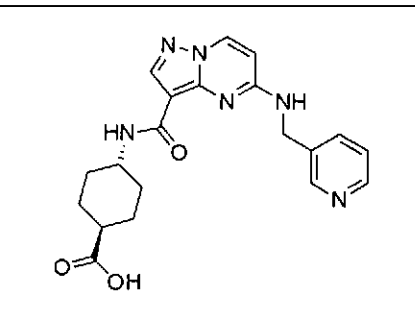
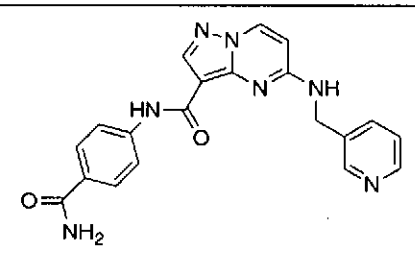
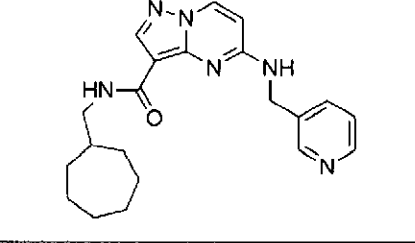
16		5-(piridin-3-ilmetilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	269,1
17		<i>N</i> -butil-5-(piridin-3-ilmetilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	325,2
18		<i>N</i> -(4-metilciclohexil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	365,3
19		<i>N</i> -(4-metilciclohexil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	365,3
20		<i>N</i> -(2-metilciclohexil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	365,3
21		<i>N</i> -(ciclohexilmetil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	365,3
22		<i>N</i> -(2,3-dimetilciclohexil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	379,3
23		<i>N</i> -ciclobutil-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	323,2

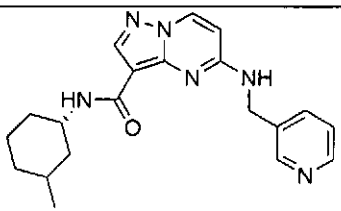
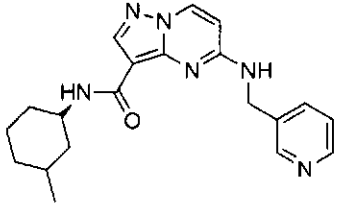
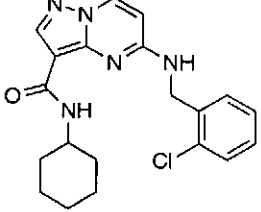
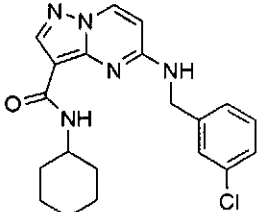
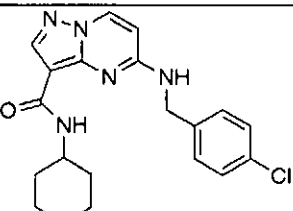
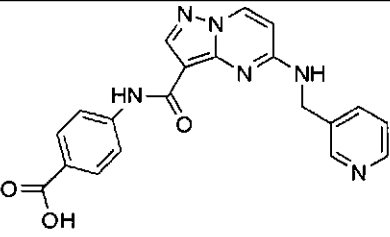
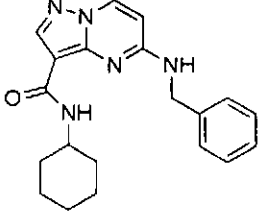
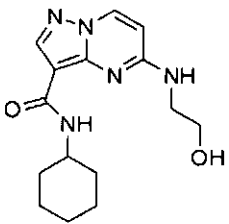
24		<i>N</i> -ciclopentil-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	337,2
25		<i>N</i> -(pentan-3-il)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	339,2
26		<i>N</i> -(1-(hidroximetil)ciclopentil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo-[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	367,2
27		<i>N</i> -fenil-5-(piridin-3-ilmetilamino)-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	345,2
28		5-(piridin-3-ilmetilamino)- <i>N</i> - <i>p</i> -tolilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	359,2
29		<i>N</i> -(4- <i>ter</i> -butilciclohexil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo-[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	407,3
30		<i>N</i> -octil-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	381,3
31		<i>N</i> -cicloheptil-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	365,3

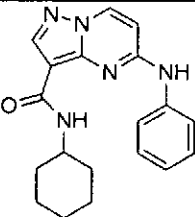
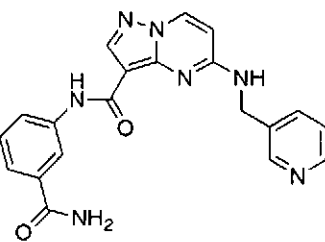
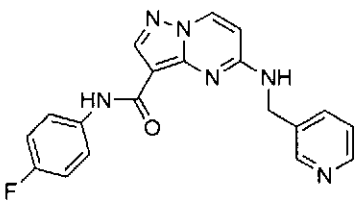
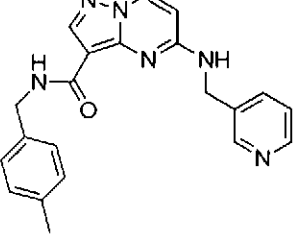
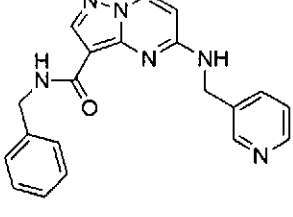
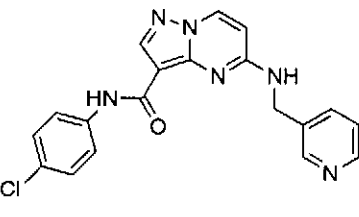
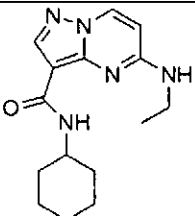
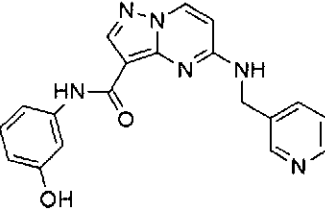
32		<i>N</i> -(4-etilciclohexil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	379,3
33		5-(piridin-3-ilmetilamino)- <i>N</i> -(3,3,5-trimetilciclohexil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	393,3
34		<i>N</i> -(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-5-(piridin-3-ilmetilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	341,2
35		<i>N</i> -(2-hidroxietil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	313,2
36		5-(piridin-3-ilmetilamino)- <i>N</i> -((tetrahidrofuran-2-il)metil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	353,2
37		<i>N</i> -(2-hidroxiciclohexil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	367,3
38		<i>N</i> -(piridin-2-il)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	346,2
39		<i>N</i> -(piridin-3-il)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	346,3

40		<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-biciclo[2.2.1]-heptan-2-il)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	363,2
41		<i>N</i> -(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo-[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	363,2
42		<i>N</i> -ciclohexil-5-metoxipirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	275,2
43		<i>N</i> -ciclooctil-5-(piridin-3-ilmetil-amino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	379,3
44		5-(benciloxi)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxilato de bencilo	360,2
45		5-(piridin-3-ilmetilamino)- <i>N</i> -(1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	405,4
46		<i>N</i> -ciclohexil-5-(piridin-3-ilmetoxi)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	352,2
47		<i>N</i> -(4-etilciclohexil)-5-(piridin-3-ilmetoxi)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-	380,4

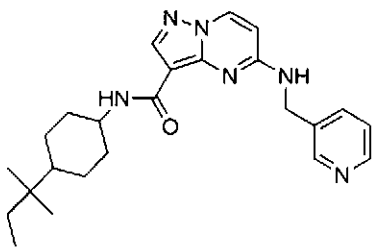
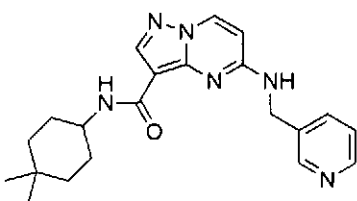
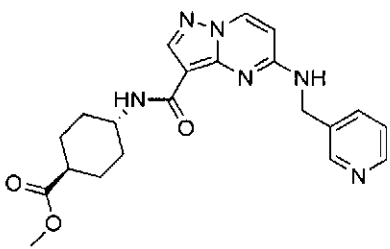
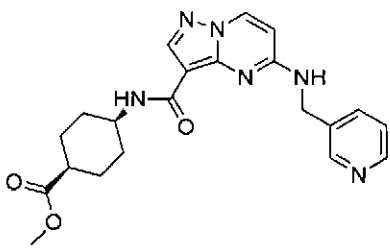
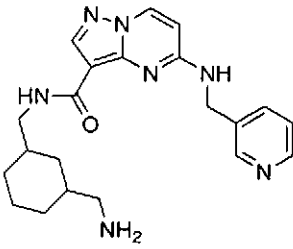
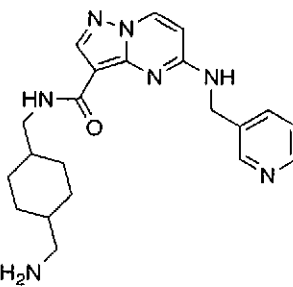
		carboxamida	
48		5-(piridin-3-ilmetilamino)- <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-1,7,7- trimetil- biciclo[2.2.1]heptan-2- il)pirazolo-[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3- carboxamida	405,3
49		<i>N</i> -(4-etilciclohexil)-5- (piridin-3- ilmetilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3- carboxamida	379,4
50		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-ciclohexiletil)-5- (piridin-3- ilmetilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3- carboxamida	379,3
51		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(1-ciclohexiletil)-5- (piridin-3- ilmetilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3- carboxamida	379,4
52		<i>N</i> -(4-etilciclohexil)-5- metoxi-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3- carboxamida	303,2
53		<i>N</i> -(piperidin-1-il)-5-(piridin- 3- ilmetilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3- carboxamida	352,2
54		<i>N</i> -(4-etilfenil)-5-(piridin-3- ilmetilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3- carboxamida	373,2

55		N-(4-ciclohexilfenil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	427,2
56		N-((1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-hidroxiciclohexil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo-[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	367,2
57		4-(5-(piridin-3-ilmetilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)benzoato de metilo	403,2
58		ácido (1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-(5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)-ciclohexanocarboxílico	395,2
59		ácido (1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-(5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)-ciclohexanocarboxílico	395,2
60		N-(4-carbamoilfenil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	388,2
61		N-(cicloheptilmetil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-	379,3

		carboxamida	
62		<i>N</i> -((1 <i>S</i>)-3-metilciclohexil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	365,3
63		<i>N</i> -((1 <i>S</i>)-3-metilciclohexil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	365,3
64		5-(2-clorobencilamino)- <i>N</i> -ciclohexilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	384,2
65		5-(3-clorobencilamino)- <i>N</i> -ciclohexilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	384,2
66		5-(4-clorobencilamino)- <i>N</i> -ciclohexilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	384,2
67		ácido 4-(5-(piridin-3-ilmetil-amino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamido)benzoico	389,2
68		5-(bencilamino)- <i>N</i> -ciclohexil-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	350,2
69		<i>N</i> -ciclohexil-5-(2-hidroxietil-amino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	304,2

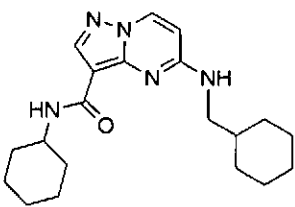
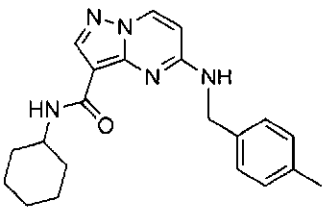
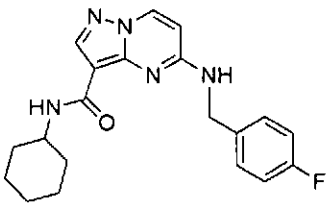
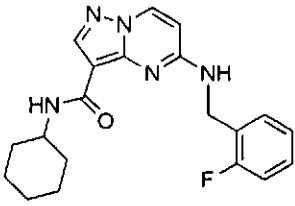
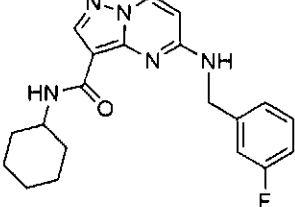
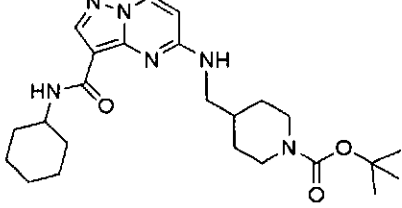
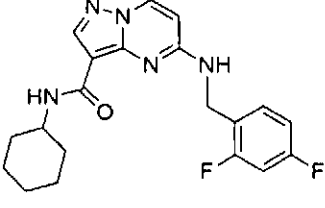
70		<i>N</i> -ciclohexil-5-(fenilamino)-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	336,2
71		<i>N</i> -(3-carbamoilfenil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	388,2
72		<i>N</i> -(4-fluorofenil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	363,2
73		<i>N</i> -(4-metilbencil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	373,2
74		<i>N</i> -bencil-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	359,2
75		<i>N</i> -(4-clorofenil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	379,2
76		<i>N</i> -ciclohexil-5-(etilamino)-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	288,2
77		<i>N</i> -(3-hidroxifenil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-	361,2

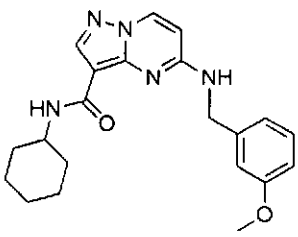
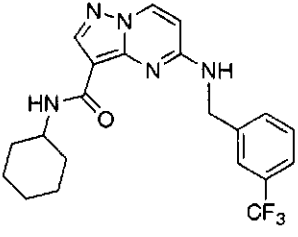
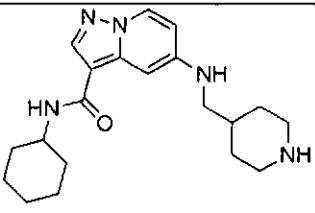
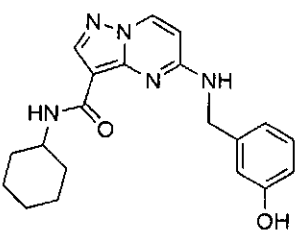
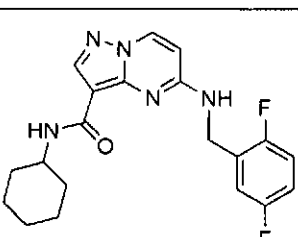
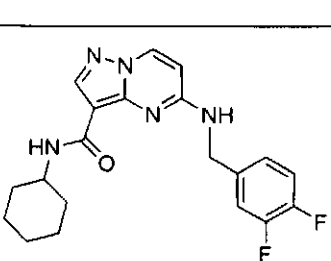
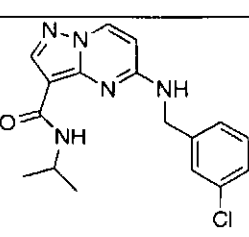
		carboxamida	
78		<i>N</i> -(4-hidroxifenil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	361,2
79		<i>N</i> -(4-metoxifenil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	375,2
80		<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-((4-amino-ciclohexil)metil)ciclohexil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	462,3
81		ácido (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-((5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamido)-metil)ciclohexanocarboxílico	409,2
82		<i>N</i> -(3-metoxifenil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	375,2
83		<i>N</i> -(2-etoxifenil)-5-metoxipirazolo-[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	313,2

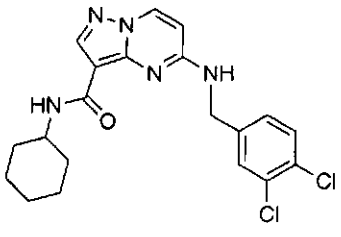
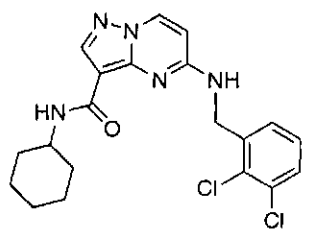
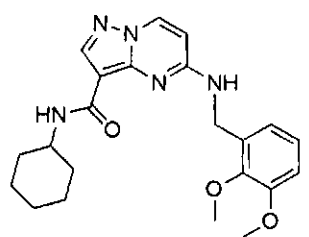
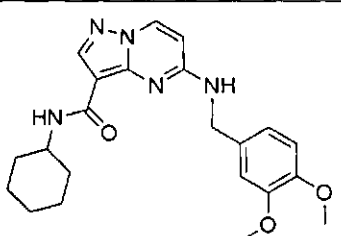
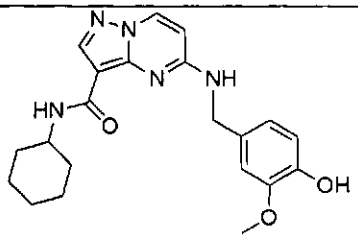
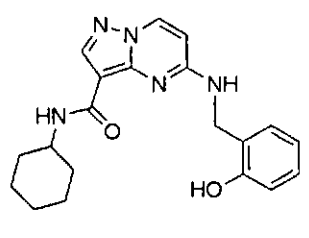
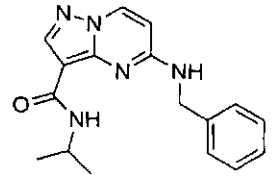
84		<i>N</i> -(4-ter-pentilciclohexil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo-[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	421,3
85		<i>N</i> -(4,4-dimetilciclohexil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo-[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	379,3
86		(1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-(5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)-ciclohexanocarboxilato de metilo	409,2
87		(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)-ciclohexanocarboxilato de metilo	409,4
88		<i>N</i> -((3-(aminometil)ciclohexil)-metil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	394,3
89		<i>N</i> -((4-(aminometil)ciclohexil)-metil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	394,0

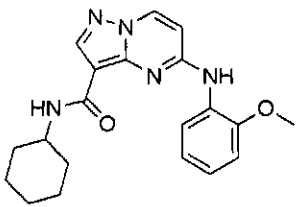
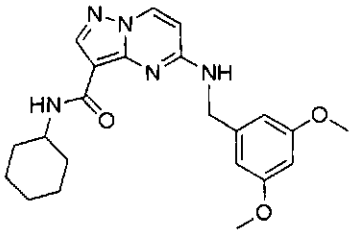
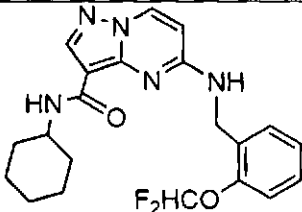
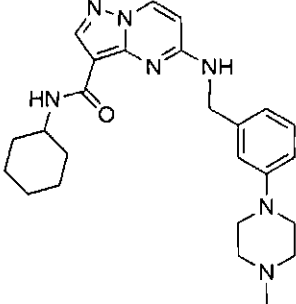
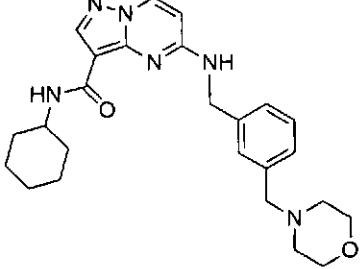
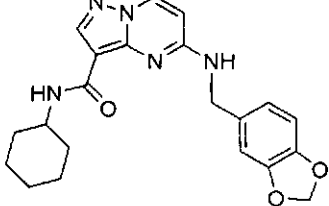
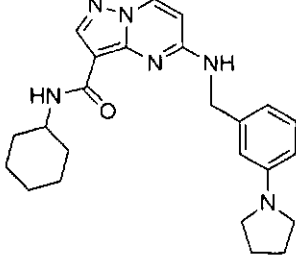
90		<i>N</i> -(3-fluorofenil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	363,2
91		<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-(morfolina-4-carbonil)ciclohexil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	464,2
92		<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-(ciclohexil-carbamoil)ciclohexil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	476,3
93		<i>N</i> -(1-(3-clorofenil)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-5-(etilamino)-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	396,2
94		4-(5-(piridin-3-ilmetilamino)-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de <i>ter</i> -butilo	452,3
95		<i>N</i> -(1-(3-clorofenil)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-5-metoxipirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	383,2
96		<i>N</i> -(1-(3-clorofenil)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-5-(metilamino)-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	382,2

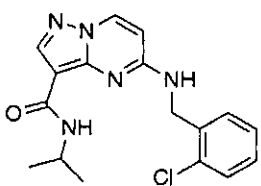
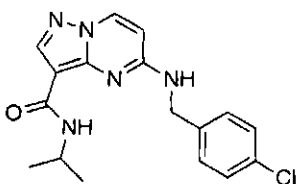
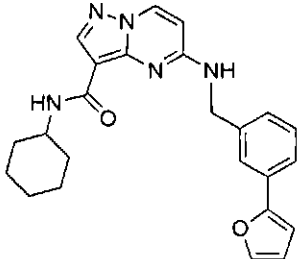
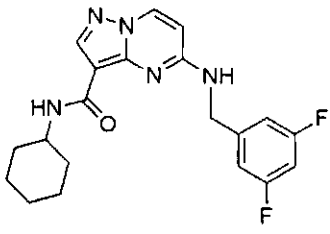
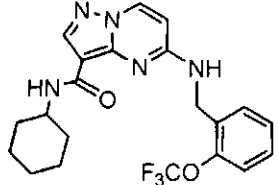
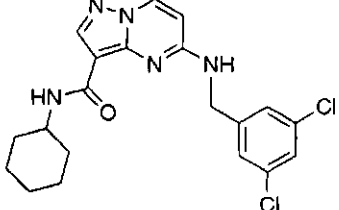
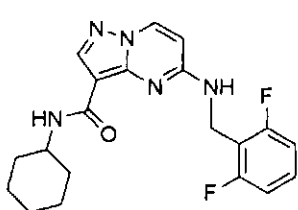
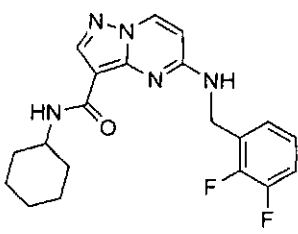
97		5-amino- <i>N</i> -(1-(3-clorofenil)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	368,2
98		<i>N</i> -(piperidin-4-il)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	352,2
99		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(piperidin-3-il)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	352,2
100		<i>N</i> -ciclohexil-5-(ciclohexilamino)-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	342,3
101		<i>N</i> -ciclohexil-5-(fenetilamino)-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	364,3
102		<i>N</i> -(4-pentilciclohexil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	421,3
103		<i>N</i> -(4-pentilciclohexil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	421,3

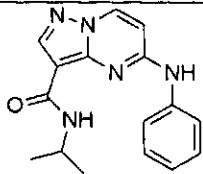
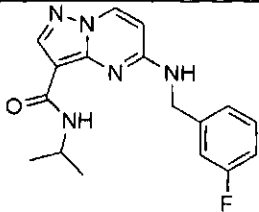
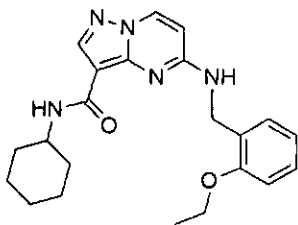
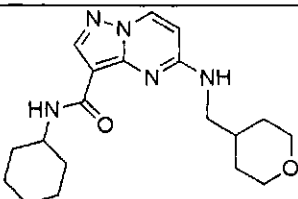
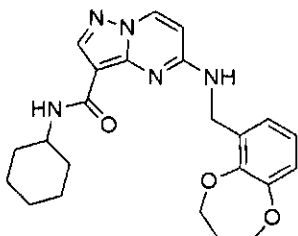
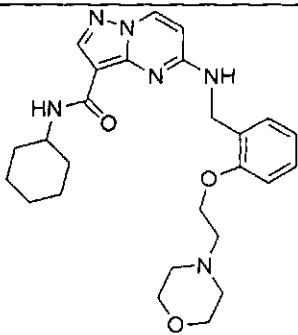
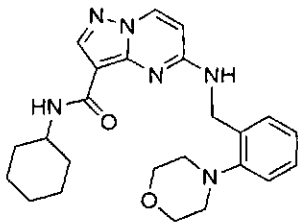
104		<i>N</i> -ciclohexil-5-(ciclohexilmetil-amino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	356,3
105		<i>N</i> -ciclohexil-5-(4-metilbencil-amino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	364,3
106		<i>N</i> -ciclohexil-5-(4-fluorobencil-amino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	368,2
107		<i>N</i> -ciclohexil-5-(2-fluorobencil-amino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	368,2
108		<i>N</i> -ciclohexil-5-(3-fluorobencil-amino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	368,2
109		4-((3-(ciclohexilcarbamoil)-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidin-5-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de <i>ter</i> -butilo	457,3
110		<i>N</i> -ciclohexil-5-(2,4-difluorobencil-amino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	386,2

111		<i>N</i> -ciclohexil-5-(3-metoxibencil-amino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	380,3
112		<i>N</i> -ciclohexil-5-(3-(trifluorometil)-bencilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	418,2
113		<i>N</i> -ciclohexil-5-(piperidin-4-ilmetilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]piridina-3-carboxamida	357,3
114		<i>N</i> -ciclohexil-5-(3-hidroxibencil-amino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	366,2
115		<i>N</i> -ciclohexil-5-(2,5-difluorobencil-amino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	386,2
116		<i>N</i> -ciclohexil-5-(3,4-difluorobencil-amino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	386,2
117		5-(3-clorobencilamino)- <i>N</i> -isopropilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	344,2

118		<i>N</i> -ciclohexil-5-(3,4-diclorobencil-amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	418,1
119		<i>N</i> -ciclohexil-5-(2,3-diclorobencil-amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	418,1
120		<i>N</i> -ciclohexil-5-(2,3-dimetoxibencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	410,2
121		<i>N</i> -ciclohexil-5-(3,4-dimetoxibencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	410,2
122		<i>N</i> -ciclohexil-5-(4-hidroxi-3-metoxibencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	396,2
123		<i>N</i> -ciclohexil-5-(2-hidroxibencil-amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	366,2
124		5-(bencilamino)- <i>N</i> -isopropil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	310,2

125		<i>N</i> -ciclohexil-5-(2-metoxifenil-amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	366,2
126		<i>N</i> -ciclohexil-5-(3,5-dimetoxi-bencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	410,2
127		<i>N</i> -ciclohexil-5-(2-(difluorometoxi)bencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	416,2
128		<i>N</i> -ciclohexil-5-(3-(4-metilpiperazin-1-il)bencilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	448,3
129		<i>N</i> -ciclohexil-5-(3-(morfolino-metil)bencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	449,3
130		5-(benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-ilmetilamino)- <i>N</i> -ciclohexil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	394,2
131		<i>N</i> -ciclohexil-5-(3-(pirrolidin-1-il)bencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	419,3

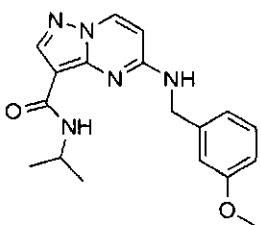
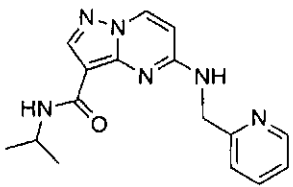
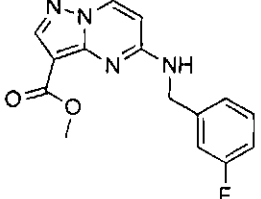
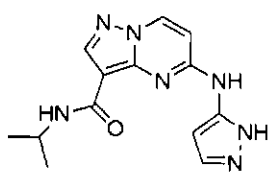
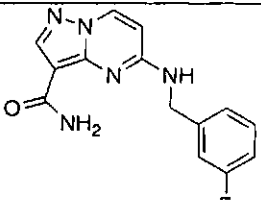
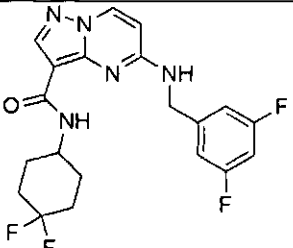
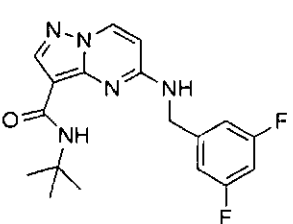
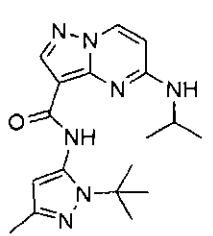
132		5-(2-clorobencilamino)-N-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	344,2
133		5-(4-clorobencilamino)-N-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	344,2
134		N-ciclohexil-5-(3-(furan-2-il)bencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	416,2
135		N-ciclohexil-5-(3,5-difluorobencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	386,2
136		N-ciclohexil-5-(2-(trifluorometoxi)bencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	434,2
137		N-ciclohexil-5-(3,5-diclorobencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	418,1
138		N-ciclohexil-5-(2,6-difluorobencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	386,2
139		N-ciclohexil-5-(2,3-difluorobencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	386,2

140		<i>N</i> -isopropil-5-(fenilamino)-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	296,2
141		5-(3-fluorobencilamino)- <i>N</i> -isopropilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	328,2
142		<i>N</i> -ciclohexil-5-(2-etoxibencilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	394,3
143		<i>N</i> -ciclohexil-5-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	358,3
144		<i>N</i> -ciclohexil-5-((3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]dioxepin-6-il)metilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	422,2
145		<i>N</i> -ciclohexil-5-(2-(2-morfolino-etoxi)bencilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	479,3
146		<i>N</i> -ciclohexil-5-(2-morfolino-bencilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	435,3

147		<i>N</i> -ciclohexil-5-(2-(4-metil-piperazin-1-il)benzilamino)-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	448,3
148		5-(3,5-difluorobenzilamino)- <i>N</i> -isopropilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	346,2
149		5-(3-((1 <i>H</i> -pirazol-1-il)metil)-benzilamino)- <i>N</i> -ciclohexil-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	430,2
150		5-(3-(aminometil)ciclohexil)-metilamino)- <i>N</i> -ciclohexil-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	385,2
151		5-(2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzil-amino)- <i>N</i> -ciclohexilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	416,2
152		<i>N</i> -(4,4-difluorociclohexil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	387,1
153		<i>N</i> -ciclohexil-5-(2,5-dimetoxi-benzilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	410,2

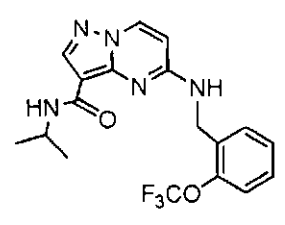
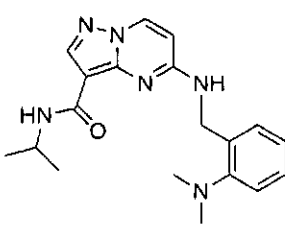
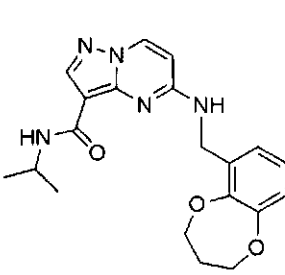
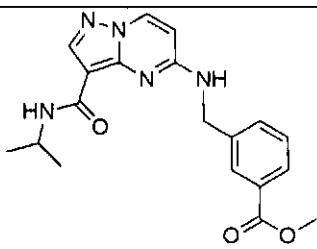
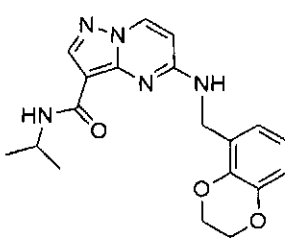
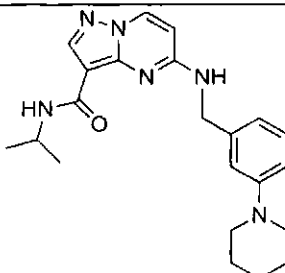
154		<i>N</i> -ciclohexil-5-(3-(dimetilamino)-bencilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	393,2
155		5-(cicloheptilmetilamino)- <i>N</i> -ciclohexilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	370,2
156		<i>N</i> -ciclohexil-5-(3-((4-metilpiperidin-1-il)metil)-bencilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	461,3
157		5-(2,5-difluorobencilamino)- <i>N</i> -isopropilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	346,1
158		<i>N</i> -isopropil-5-(2-metoxibencilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	340,2
159		<i>N</i> -ciclohexil-5-(2-(2-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)bencilamino)-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	430,2
160		<i>N</i> -ciclohexil-5-(((tetrahidrofuran-2-il)metilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	344,2

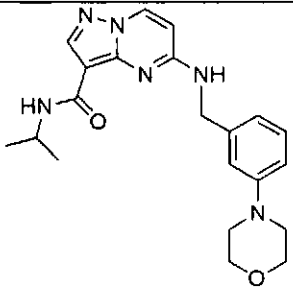
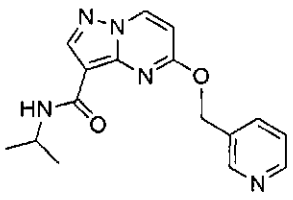
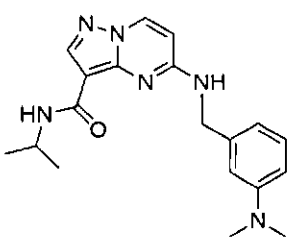
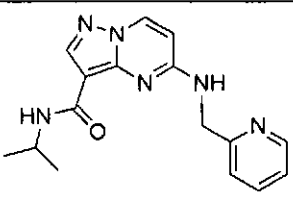
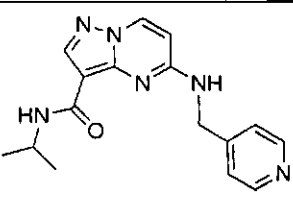
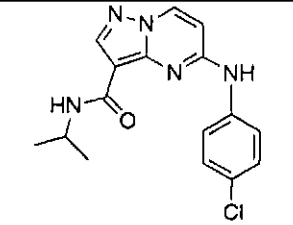
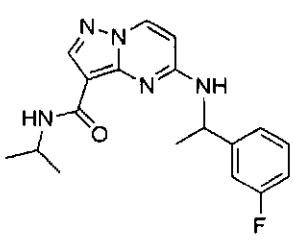
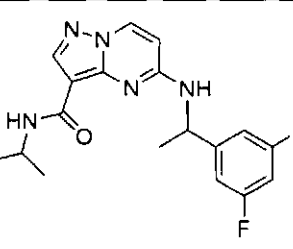
161		<i>N</i> -isopropil-5-(3-(morfolinometil)-bencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	409,2
162		<i>N</i> -isopropil-5-(3-(4-metil-piperazin-1-il)bencilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	408,3
163		5-(3-(furan-2-il)bencilamino)- <i>N</i> -isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	376,2
164		5-(3-aminobencilamino)- <i>N</i> -ciclohexilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	365,2
165		<i>N</i> -isopropil-5-(3-(pirrolidin-1-il)bencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	379,2
166		<i>N</i> -isopropil-5-(2-(4-metil-piperazin-1-il)bencilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	408,2
167		<i>N</i> -isopropil-5-((1-metilpiperidin-2-il)metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	331,2

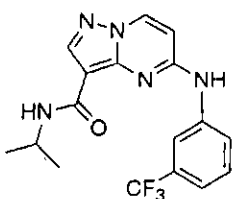
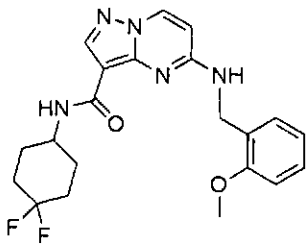
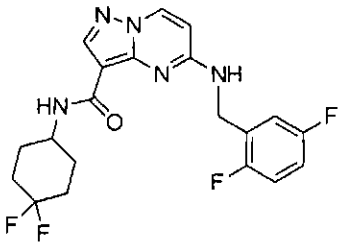
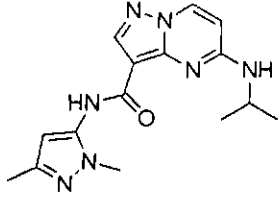
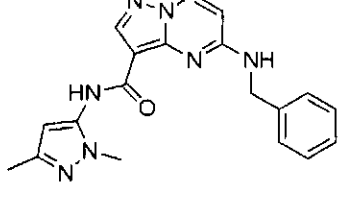
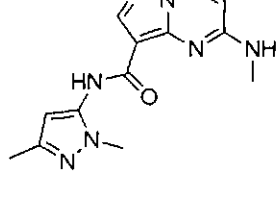
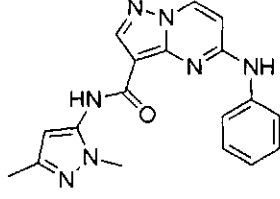
168		<i>N</i> -isopropil-5-(3-metoxibencil-amino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	340,1
169		<i>N</i> -isopropil-5-(piridin-2-ilmetilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	311,1
170		5-(3-fluorobencilamino)-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxilato de metilo	301,1
171		5-(1 <i>H</i> -pirazol-5-ilamino)- <i>N</i> -isopropilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	286,1
172		5-(3-fluorobencilamino)-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	286,1
173		5-(3,5-difluorobencilamino)- <i>N</i> -(4,4-difluorociclohexil)-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	422,2
174		<i>N</i> -ter-butil-5-(3,5-difluorobencil-amino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	360,2
175		<i>N</i> -ter-butil-5-(3,5-difluorobencil-amino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	356,2

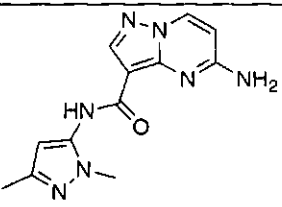
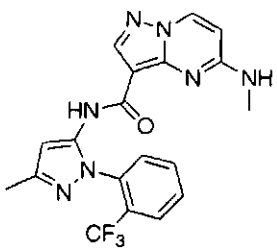
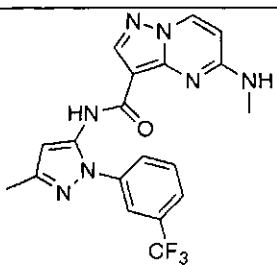
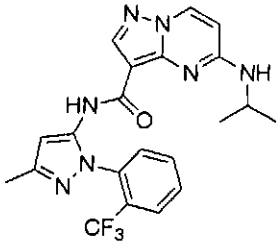
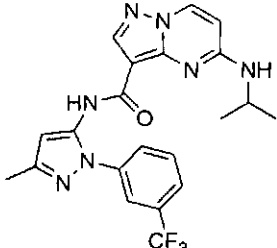
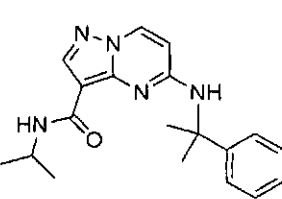
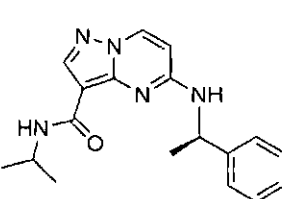
176		5-(benzilamino)- <i>N</i> -(1- <i>ter</i> -butil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	404,2
177		5-(2-fluorobenzilamino)- <i>N</i> -isopropilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	328,1
178		5-(2,6-dimetoxibenzilamino)- <i>N</i> -isopropilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	370,2
179		5-(2,5-dimetoxibenzilamino)- <i>N</i> -isopropilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	370,2
180		5-(2,3-dimetoxibenzilamino)- <i>N</i> -isopropilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	370,2
181		5-(2,3-difluorobenzilamino)- <i>N</i> -isopropilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	346,1
182		5-(3,5-diclorobenzilamino)- <i>N</i> -isopropilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	378,1

183		5-(2-ethoxybenzylamino)- <i>N</i> -isopropilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	354,2
184		<i>N</i> -isopropil-5-(2-morfolino-benzilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	395,2
185		5-(3-fluorofenilamino)- <i>N</i> -isopropilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	314,1
186		<i>N</i> -isopropil-5-(2-metoxifenil-amino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	326,1
187		5-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)-benzilamino)- <i>N</i> -isopropilpirazolo-[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	397,2
188		<i>N</i> -isopropil-5-(3-((4-metil-piperidin-1-il)metil)benzilamino)-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	421,2
189		5-(3-((1 <i>H</i> -pirazol-1-il)metil)-benzilamino)- <i>N</i> -isopropilpirazolo-[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	390,2

190		<i>N</i> -isopropil-5-(2-(trifluorometoxi)-bencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	394,1
191		5-(2-(dimetilamino)bencilamino)- <i>N</i> -isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	353,2
192		5-((3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]-[1,4]dioxepin-6-il)metilamino)- <i>N</i> -isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	382,2
193		3-((3-(isopropilcarbamoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilamino)metil)benzoato de metilo	368,2
194		5-((2,3-dihidrobenzo[<i>b</i>]-[1,4]dioxin-5-il)metilamino)- <i>N</i> -isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	368,2
195		<i>N</i> -isopropil-5-(3-(piperidin-1-il)bencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	393,2

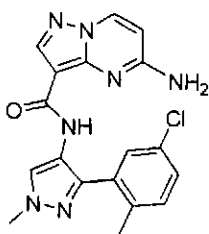
196		<i>N</i> -isopropil-5-(3-morfolinobencil-amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	395,2
197		<i>N</i> -isopropil-5-(piridin-3-ilmetoxi)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	312,2
198		5-(3-(dimetilamino)bencilamino)- <i>N</i> -isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	353,2
199		<i>N</i> -isopropil-5-(piridin-2-ilmetil-amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	311,2
200		<i>N</i> -isopropil-5-(piridin-4-ilmetil-amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	311,2
201		5-(4-clorofenilamino)- <i>N</i> -isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	330,2
202		5-(1-(3-fluorofenil)etilamino)- <i>N</i> -isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	342,2
203		5-(1-(3,5-difluorofenil)etilamino)- <i>N</i> -isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	360,2

204		<i>N</i> -isopropil-5-(3-(trifluorometil)-fenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	364,2
205		<i>N</i> -(4,4-difluorociclohexil)-5-(2-metoxibencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	416,2
206		5-(2,5-difluorobencilamino)- <i>N</i> -(4,4-difluorociclohexil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	422,2
207		<i>N</i> -(1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-5-(isopropilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	314,1
208		5-(bencilamino)- <i>N</i> -(1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	362,2
209		<i>N</i> -(1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-5-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	286,1
210		<i>N</i> -(1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-5-(fenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	348,2

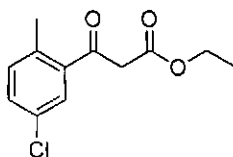
211		5-amino- <i>N</i> -(1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	272,1
212		5-(isopropilamino)- <i>N</i> -(3-metil-1-(3-(trifluorometil)fenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	444,2
213		<i>N</i> -isopropil-5-(2-fenilpropan-2-ilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	338,2
214		(<i>R</i>)- <i>N</i> -isopropil-5-(1-feniletil-amino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	324,2
215		5-amino- <i>N</i> -(3-metil-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	402,1
216		5-amino- <i>N</i> -(3-metil-1-(3-(trifluorometil)fenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	402,1
217		(<i>S</i>)- <i>N</i> -isopropil-5-(1-feniletil-amino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	324,2

218		5-(isopropilamino)- <i>N</i> -(3-metil-1-(3-(trifluorometil)fenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	444,2
219		<i>N</i> -isopropil-5-(2-fenilpropan-2-ilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	338,2
220		(<i>R</i>)- <i>N</i> -isopropil-5-(1-feniletil-amino)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	324,2
221		5-amino- <i>N</i> -(1-(2-fluorofenil)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida	353,1

Ejemplo 222



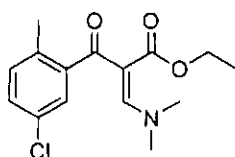
5-Amino-*N*-(3-(5-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida



3-(5-Cloro-2-metilfenil)-3-oxopropanoato de etilo

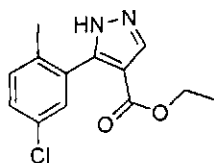
A una solución con agitación de ácido 5-cloro-2-metilbenzoico (4,85 g, 28,4 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml), se agregó *N,N*-carbonildiimidazol

(4,87 g, 30,0 mmoles, 1,06 equiv). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción fue agregada a una suspensión de etilmalonato de potasio (11,61 g, 68,22 mmoles, 2,40 equiv) y cloruro de magnesio (3,27 g, 34,3 mmoles, 1,21 equiv) en tetrahidrofurano (50 ml). La suspensión resultante fue calentada a 50°C. Después de 10 horas, la mezcla de reacción fue sometida a partición entre acetato de etilo y agua. La porción orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada para proporcionar 8,07 g (118%) de 3-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-oxopropanoato de etilo, que fue usado sin purificación. LCMS (ESI) $m+H = 241,2$



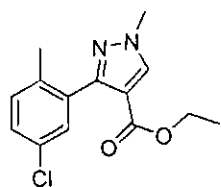
2-(5-Cloro-2-metilbenzoil)-3-(dimetilamino)acrilato de etilo

Una solución de 3-(5-cloro-2-metilfenil)-3-oxopropanoato de etilo (28,4 mmoles) en 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (10,0 ml, 75,3 mmoles, 2,6 equiv) fue calentada a 90°C. Después de 3 horas, la mezcla de reacción fue concentrada al vacío y el residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna flash en sílica gel (0 a 80% de acetato de etilo en diclorometano), para proporcionar 2,87 g (34%) de 2-(5-cloro-2-metilbenzoil)-3-(dimetil-amino)acrilato de etilo. LCMS (ESI) $m+H = 296,3$.



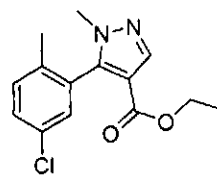
5-(5-Cloro-2-metilfenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Una solución de 2-(5-cloro-2-metilbenzoil)-3-(dimetilamino)acrilato de etilo (2,87 g, 9,70 mmoles) e hidrazina (0,50 ml, 16,0 mmoles, 1,6 equiv) en 30 ml de etanol, fue calentada a 70°C por 2 horas. Enseguida, el solvente y el exceso de hidrazina fueron evaporados para proporcionar 2,57 g (100%) de 5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, que fue usado sin mayor purificación. LCMS (ESI) $m+H = 265,2$.



3-(5-Cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-

y

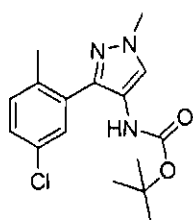


5-(5-Cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-

pirazol-4-carboxilato de etilo

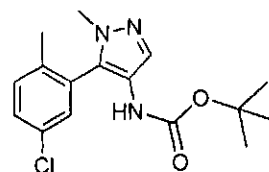
pirazol-4-carboxilato de etilo

Una solución de 5-(5-cloro-2-metilfenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (9,70 mmoles), carbonato de cesio (3,83 g, 11,8 mmoles, 1,2 equiv) y yodometano (0,90 ml, 14,0 mmoles, 1,5 equiv) en N,N-dimetilformamida (35 ml) fue calentada a 40°C. Después de 7 horas, la mezcla de reacción fue sometida a partición entre acetato de etilo y agua. La porción orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna flash en sílica gel (0 a 40% de acetato de etilo en diclorometano) para proporcionar 2,18 g (81%) de una mezcla 1:1 de productos regioisoméricos, 3-(5-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo y 5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo. LCMS (ESI) $m+H = 279,2$.



3-(5-Cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamato de ter-butilo

y

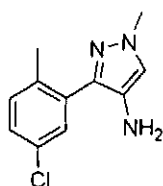


5-(5-Cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamato de ter-butilo

Una solución de 3-(5-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo y 5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (mezcla 1:1 de regioisómeros, 2,179 g, 7,818 mmoles) e hidróxido de sodio acuoso 1,0 M (14 ml, 20 mmoles, 4 equiv) en etanol (10 ml), fue calentada a 50°C por 16 horas. Después de la evaporación del etanol, el residuo fue diluido con agua. La solución acuosa resultante fue acidificada hasta alrededor de pH 2 con ácido fosfórico acuoso 1,0 M. Esta solución fue extraída con diclorometano (3x). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre $MgSO_4$, filtrados y concentrados para proporcionar 1,936 g (99%) de los ácidos carboxílicos correspondientes, que fueron llevados al paso siguiente inmediatamente sin mayor purificación. LCMS (ESI) $m+H = 251,1$.

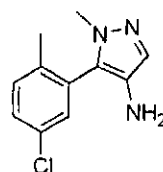
A una solución de los ácidos carboxílicos intermedios en dioxano (15 ml), se agregó trietilamina (2,2 ml, 15,8 mmoles, 4,1 equiv) y azida difenilfosfónica (1,9 ml, 8,82 mmoles, 2,3 equiv). Después de 1 hora, la reacción fue calentada a 90°C y se le agregó alcohol t-butílico (15 ml). Después de 2 horas, la mezcla de reacción fue concentrada al vacío y el residuo resultante fue

sometido a partición entre acetato de etilo y agua. La porción orgánica fue lavada con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna flash en sílica gel (0 a 50% de acetato de etilo en diclorometano) para obtener 1,64 g (66%) de una mezcla 1:1 de los productos regioisoméricos. LCMS (ESI) $m+H = 322,2$.



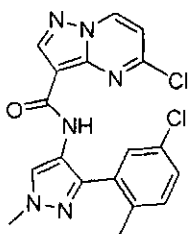
3-(5-Cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-
pirazol-4-amina

y



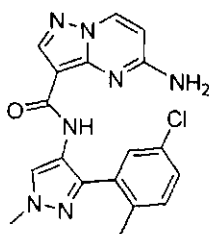
5-(5-Cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-
pirazol-4-amina

A una solución de 3-(5-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamato de ter-butilo y 5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamato de ter-butilo (mezcla 1:1 de regioisómeros, 1,64 g, 5,09 mmoles) en diclorometano (10 ml), se agregó cloruro de hidrógeno (10,0 ml, 40 mmoles, 16 equiv, 4,0 M en 1,4-dioxano). Después de 16 horas, la mezcla de reacción fue concentrada al vacío. El residuo sólido resultante fue sometido a partición entre diclorometano y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La porción acuosa fue extraída una vez más con diclorometano, y los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio y concentrados. El producto crudo fue purificado y los regioisómeros fueron separados por cromatografía en columna flash en sílica gel (0 a 100% de acetato de etilo en diclorometano) para proporcionar: 429,7 mg de 3-(5-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-amina. LCMS (ESI) $m+H = 222,1$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7,35 (d, $J = 1,8$, 1H), 7,24 – 7,17 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,76 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), y 420,2 mg de 5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-amina. LCMS (ESI) $m+H = 222,2$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7,33 (dd, $J = 8,3$, 2,1, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,24 – 7,19 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,71 (s, 2H), 2,15 (s, 3H).



5-Cloro-N-(3-(5-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

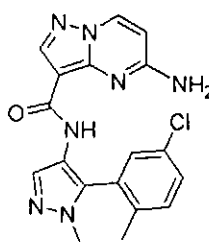
A una solución de 3-(5-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-amina (182,9 mg, 0,4826 mmol, 1,2 equiv) en diclorometano (5 ml), se agregó cloruro de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonilo (91,2 mg, 0,411 mmol, 1,0 equiv) y trietilamina (0,30 ml, 2,2 mmoles, 5,2 equiv) a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla de reacción fue sometida a partición entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada para dar 143,1 mg (87%) de 5-cloro-N-(3-(5-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, que fue llevada al paso siguiente sin purificación. LCMS (ESI) $m+H$ = 401,0.



5-Amino-N-(3-(5-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Se hizo burbujear amoníaco gaseoso a través de una suspensión enfriada con hielo de 5-cloro-N-(3-(5-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (143,1 mg, 0,3566 mmol) en 3,0 ml de isopropanol por 20 minutos. El recipiente de reacción fue tapado y calentado por irradiación de microondas a 110°C por 30 minutos. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad. El producto crudo fue purificado por HPLC de fase inversa y liofilizado para dar 76,4 mg (56%) de 5-amino-N-(3-(5-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) $m+H$ = 382,1; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,34 (s, 1H), 8,63 (d, J = 7,6, 1H), 8,16 (d, J = 9,6, 2H), 7,41 (m, 3H), 6,37 (d, J = 7,6, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

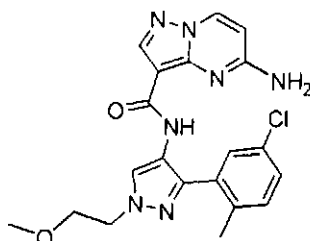
Ejemplo 223



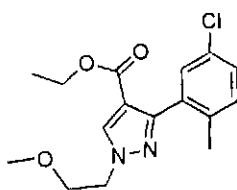
5-Amino-N-(5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Usando 5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-amina y siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 222, se obtuvo el compuesto del título 5-amino-N-(5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) $m+H = 382,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,16 (s, 1H), 8,61 (d, $J = 7,6$, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,50 (m 3H), 6,35 (d, $J = 7,6$, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

Ejemplo 224

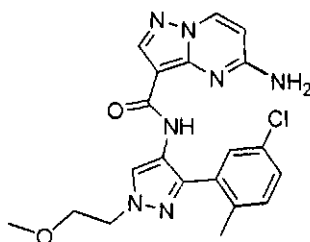


5-Amino-N-(3-(5-cloro-2-metilfenil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



3-(5-Cloro-2-metilfenil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

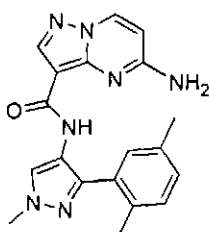
Una solución de 5-(5-cloro-2-metilfenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0,2286 g, 0,8636 mmol), carbonato de cesio (359,1 mg, 1,102 mmol, 1,276 equiv) y 1-bromo-2-metoxietano en N,N-dimetilformamida (6 ml) fue calentada a 50°C. Después de 2,5 horas, la mezcla de reacción fue sometida a partición entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada para proporcionar 257,7 mg (92%) de 3-(5-cloro-2-metilfenil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, que fue llevado al paso siguiente sin purificación. LCMS (ESI) $m+H = 323,2$.



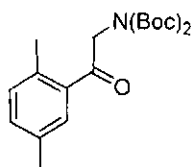
5-Amino-N-(3-(5-cloro-2-metilfenil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

El compuesto del título fue preparado usando 3-(5-cloro-2-metilfenil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo y siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 222. LCMS (ESI) $m+H = 426,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,34 (s, 1H), 8,63 (d, $J = 7,5$, 1H), 8,16 (d, $J = 1,6$, 2H), 7,41 (m, 3H), 6,37 (d, $J = 7,6$, 1H), 4,31 (t, $J = 5,2$, 2H), 3,74 (t, $J = 5,2$, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

Ejemplo 225

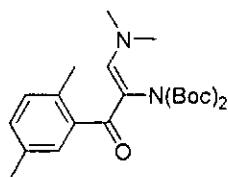


5-Amino-N-(3-(2,5-dimetilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



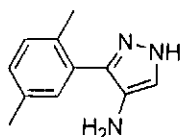
2-(2,5-Dimetilfenil)-2-oxoetiliminodicarbonato de di-ter-butilo

A un matraz seco al horno cargado con iminodicarboxilato de di-ter-butilo (2,566 g, 11,81 mmoles, 1,10 equiv) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml), se agregó hidruro de sodio (0,586 g, 14,6 mmoles, 1,37 equiv, al 60% en aceite mineral) a temperatura ambiente. Después de 1,5 horas, se agregó 2-bromo-1-(2,5-dimetilfenil)etanona (2,432 g, 10,71 mmoles, 1,00 equiv) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después de 1,5 horas más, la mezcla de reacción fue sometida a partición entre acetato de etilo y agua. La porción orgánica fue lavada con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna flash en sílica gel (0 a 40% de acetato de etilo en heptanos) para obtener 3,01 g (77%) de 2-(2,5-dimetilfenil)-2-oxoetiliminodicarbonato de di-ter-butilo. LCMS (ESI) $m+Na = 386,2$.



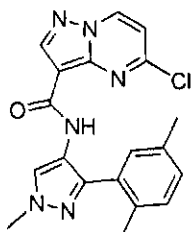
1-(Dimetilamino)-3-(2,5-dimetilfenil)-3-oxoprop-1-en-2-iliminodicarbonato de di-ter-butilo

Una solución de 2-(2,5-dimetilfenil)-2-oxoetiliminodicarbonato de di-ter-butilo (3,0076 g, 8,2752 mmoles, 1 equiv) y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (6,0 ml, 45 mmoles, 5,4 equiv) fue calentada a 70°C por 17 horas y después a 100°C por 24 horas. Después de la evaporación del exceso de 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina, el producto crudo fue purificado por cromatografía en columna flash en sílica gel (0 a 50% de acetato de etilo en heptanos) para proporcionar 1,305 g (38%) de 1-(dimetilamino)-3-(2,5-dimetilfenil)-3-oxoprop-1-en-2-iliminodicarbonato de di-ter-butilo. LCMS (ESI) $m+H = 419,3$.



3-(2,5-Dimetilfenil)-1H-pirazol-4-amina

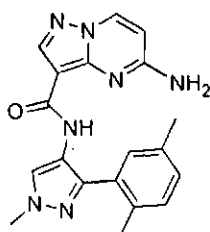
1-(Dimetilamino)-3-(2,5-dimetilfenil)-3-oxoprop-1-en-2-iliminodicarbonato de di-ter-butilo (1,305 g, 3,118 mmoles, 1,0 equiv) e hidrazina (0,20 ml, 6,4 mmoles, 2,0 equiv) fueron disueltos juntos en etanol (15 ml). La mezcla de reacción fue calentada a 70°C por 1 hora y después evaporada a sequedad. El residuo sólido fue disuelto en diclorometano (8 ml) y cloruro de hidrógeno (8,0 ml, 100 mmoles, 40 equiv, 4,0 M en 1,4-dioxano) y agitado a temperatura ambiente por 3,5 horas. El solvente y el exceso de cloruro de hidrógeno fueron evaporados, y el producto crudo fue sometido a partición entre solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y diclorometano. La capa acuosa fue extraída una vez con diclorometano, y los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio y concentrados para proporcionar 605,4 mg (104%) de 3-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-4-amina, que fue llevada al paso siguiente sin purificación. LCMS (ESI) $m+H = 188,3$.



5-Cloro-N-(3-(2,5-dimetilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

A una solución de cloruro de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonilo (400,4 mg, 1,853 mmol, 1,16 equiv) en diclorometano (6 ml), se agregó 3-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-4-amina (300,0 mg, 1,602 mmol, 1,0 equiv) y trietilamina (0,70 ml, 5,0 mmoles, 3,1 equiv) a temperatura ambiente. Después de 14 horas, la mezcla de reacción fue sometida a partición entre diclorometano y solución acuosa semisaturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa fue extraída una vez con diclorometano. Las porciones orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y concentradas para proporcionar 5-cloro-N-(3-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, que fue llevada al paso siguiente sin purificación. LCMS (ESI) $m+H = 367,1$.

A una solución del material crudo anterior en N,N-dimetilformamida (12 ml), se agregó carbonato de cesio (0,890 g, 2,73 mmoles, 2,0 equiv) y yoduro de metilo (0,135 ml, 2,17 mmoles, 1,61 equiv). Enseguida, la mezcla de reacción fue calentada a 40°C. Después de 5 horas, la mezcla de reacción fue sometida a partición entre acetato de etilo y agua. La porción orgánica fue lavada con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna flash en sílica gel (20 a 90% de acetato de etilo en diclorometano) para obtener 45,5 mg (9%) de 5-cloro-N-(3-(2,5-dimetilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) $m+H = 381,2$.



5-Amino-N-(3-(2,5-dimetilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

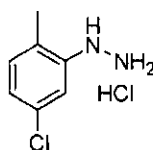
Se hizo burbujear amoníaco gaseoso a través de una suspensión enfriada con hielo de 5-cloro-N-(3-(2,5-dimetilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (45,5 mg, 0,119 mmol) en etanol (3,0 ml) por 20 minutos. El recipiente de reacción fue tapado y calentado a 100°C por irradiación de microondas por 30 minutos. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad, y el producto crudo fue purificado por HPLC de fase inversa y liofilizado para dar 4,0 mg (9,3%) de 5-amino-N-(3-(2,5-dimetilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) $m+H = 362,1$; ^1H

NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,47 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 7,5$, 1H), 8,16 (d, $J = 7,1$, 2H), 7,30 (d, $J = 8,2$, 1H), 7,19 (d, $J = 6,2$, 2H), 6,36 (d, $J = 7,6$, 1H), 5,75 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

Ejemplo 226

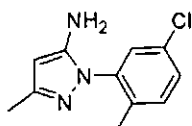


5-Amino-N-(1-(5-cloro-2-metilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



(5-Cloro-2-metilfenil)hidrazina clorhidrato

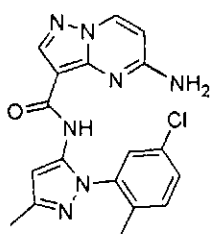
A una suspensión enfriada con hielo de 5-cloro-2-metilanilina (1,4362 g, 10,143 mmoles, 1,00 equiv) en agua (10 ml), se agregó ácido clorhídrico concentrado (10 ml). A esta mezcla de reacción se agregó gota a gota una solución de nitrito de sodio (0,791 g, 11,5 mmoles, 1,13 equiv) en agua (5 ml) a 0°C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción fue agregada lentamente a una solución enfriada con hielo con agitación de cloruro de estaño dihidrato (5,88 g, 25,8 mmoles, 2,55 equiv) en ácido clorhídrico concentrado (8 ml). Se agregó agua como fue necesario para mantener los sólidos blancos formados con agitación. La reacción fue mantenida a 0°C por 45 minutos. Los sólidos blancos fueron filtrados y enjuagados con éter dietílico (2 x 50 ml). Los sólidos fueron secados bajo vacío para proporcionar 1,49 g (76%) de (5-cloro-2-metilfenil)hidrazina clorhidrato. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 10,08 (s, 3H), 7,98 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 2,14 (s, 3H).



1-(5-Cloro-2-metilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-amina

A una solución de (5-cloro-2-metilfenil)hidrazina clorhidrato (1,49 g, 7,72 mmoles, 1,00 equiv) en etanol (8 ml), se agregó cloruro de hidrógeno (4,0 ml, 20 mmoles, 2 equiv, solución acuosa 5M) y 3-aminocrotonitrilo (0,664 g, 8,09

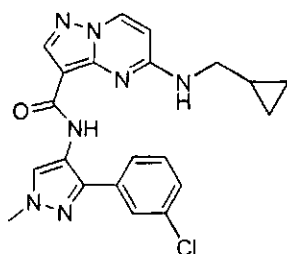
mmoles, 1,05 equiv). La mezcla de reacción fue agitada a 80°C por 16 horas, y después llevada a pH neutro con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La solución resultante fue extraída dos veces con diclorometano, y los extractos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio, filtrados y concentrados para proporcionar 1,41 g (82%) de 1-(5-cloro-2-metilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-amina, que fue llevada al paso siguiente sin mayor purificación. LCMS (ESI) $m+H = 222,2$; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 7,39 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 2,04 (s y s superpuestos, 6H).



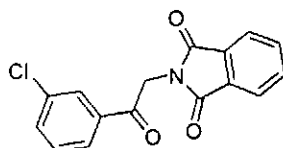
5-Amino-N-(1-(5-cloro-2-metilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

El compuesto del título fue preparado usando 1-(5-cloro-2-metilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-amina y siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 222. LCMS (ESI) $m+H = 382,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,73 (s, 1H), 8,63 (d, $J = 7,5$, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,58 – 7,45 (m, 3H), 6,41 (s, 1H), 6,37 (d, $J = 7,6$, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

Ejemplo 227



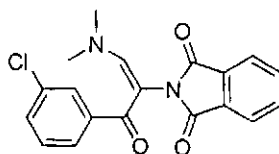
N-(3-(3-Clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(ciclopropilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



2-(2-(3-Clorofenil)-2-oxoetil)isoindolina-1,3-diona

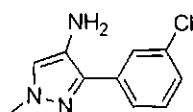
Una solución de 2-bromo-3'-cloroacetofenona (0,9271 g, 3,971 mmoles, 1,0 equiv) y ftalimida de potasio (0,8129 g, 4,389 mmoles, 1,1 equiv) en N,N-dimetilformamida (15 ml) fue calentada a 50°C. Después de 1 hora, el

solvente fue removido por evaporación rotatoria. Los sólidos resultantes fueron triturados con acetato de etilo y filtrados. Los sólidos recolectados fueron secados bajo vacío para proporcionar 1,19 g (117%) de 2-(2-(3-clorofenil)-2-oxoetil)isoindolina-1,3-diona, que fue llevada al paso siguiente sin purificación. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,13 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,93 (m, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 5,29 (s, 2H).



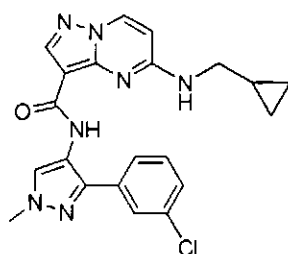
2-(3-(3-Clorofenil)-1-(dimetilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)isoindolina-1,3-diona

Una mezcla con agitación de 2-(2-(3-clorofenil)-2-oxoetil)isoindolina-1,3-diona (782,2 mg, 2,610 mmoles, 1 equiv) y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (1,5 ml, 11 mmoles, 4,3 equiv) fue calentada a 100°C por 18 horas. El exceso de 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina fue removido por evaporación rotatoria. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna flash en sílica gel (50 a 100% de acetato de etilo en heptano) para proporcionar 740 mg (80%) de 2-(3-(3-clorofenil)-1-(dimetilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)isoindolina-1,3-diona. LCMS (ESI) $m+H$ = 355,2; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7,90 (d de d, 2H), 7,77 (d de d, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,37 (d y s superpuestos, 2H), 7,31 (t, 1H), 3,00 (s, 6H).



3-(3-Clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-amina

Una solución de 2-(3-(3-clorofenil)-1-(dimetilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)isoindolina-1,3-diona (2,30 g, 6,48 mmoles, 1,0 equiv) y N-metilhidrazina (1,4 ml, 26 mmoles, 4,0 equiv) en etanol (50 ml) fue calentada a 80°C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción fue concentrada, y la mezcla cruda resultante de regioisómeros fue separada y purificada por cromatografía en columna flash en sílica gel (0 a 80% de acetato de etilo en diclorometano) para proporcionar: 715,0 mg (53%) de 3-(3-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-amina. LCMS (ESI) $m+H$ = 208,2; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7,78 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,25 (superpuesto con CDCl_3 , 1H), 7,04 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), y 274,6 mg (20%) de 5-(3-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-amina. LCMS (ESI) $m+H$ = 208,2; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7,43 (t, 1H), 7,38 (d y s superpuestos, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 3,76 (s, 3H).

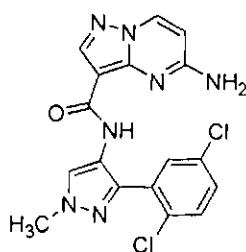


N-(3-(3-Clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(ciclopropilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

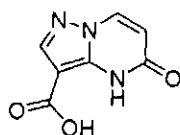
A una solución de cloruro de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonilo (0,166 g, 0,768 mmol) en diclorometano (8 ml), se agregó 3-(3-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-amina (73,6 mg, 0,354 mmol) y trietilamina (0,20 ml, 1,4 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción fue sometida a partición entre diclorometano y solución acuosa semisaturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada para proporcionar 5-cloro-N-(3-(3-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, que fue llevada al paso siguiente sin purificación. LCMS (ESI) $m+H = 387,1$.

Una solución de la 5-cloro-N-(3-(3-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo-[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida cruda anterior, ciclopropilmetilamina (0,1 ml, 1,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,20 ml, 1,1 mmol) en etanol (5 ml), fue calentada a 120°C por irradiación de microondas. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción fue concentrada a sequedad, y el producto crudo resultante fue purificado por HPLC de fase inversa y liofilizado para dar 95,7 mg (64%) de N-(3-(3-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(ciclopropilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) $m+H = 422,1$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,62 (s, 1H), 8,58 (d, $J = 7,6$, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (s, 2H), 7,75 – 7,59 (m, 2H), 7,46 (t, $J = 7,8$, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 1H), 6,41 (d, $J = 7,6$, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,62 – 2,54 (m, 2H), 0,76 (s, 1H), 0,38 – 0,24 (m, 2H), -0,14 (m, 2H).

Ejemplo 228

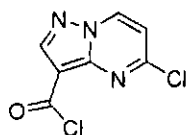


[3-(2,5-Diclorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico



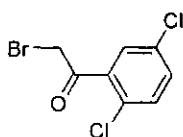
Ácido 5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

A una solución con agitación de ácido 5-amino-1H-pirazol-4-carboxílico (10,0 g, 71,4 mmoles) en etanol (100 ml), se agregó etóxido de sodio (17,0 g, 245 mmoles) seguido por 1,3-dimetiluracilo (11,0 g, 78,6 mmoles). Enseguida, la mezcla de reacción fue agitada a reflujo durante la noche bajo una atmósfera de argón. La mezcla fue vertida en agua helada, y la solución resultante fue acidificada hasta alrededor de pH 3-4 con HCl concentrado. La suspensión fue agitada por 2 horas y después filtrada para proporcionar el intermediario, que fue usado sin mayor purificación (10,0 g, 58% de rendimiento). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 8,54 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1H), 6,11 (d, J = 7,2 Hz, 1 H).



Cloruro de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonilo

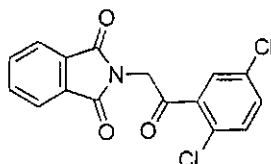
Una suspensión de ácido 5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (9,5 g, 53,1 mmoles) y diisopropiletilamina (17,1 g, 132,6 mmoles) en oxicloruro de fósforo(V) (250 ml) fue calentada a 130°C bajo una atmósfera de argón por 3,5 horas. La mezcla fue concentrada al vacío y pasada a través de una columna de sílica gel (diclorometano) para proporcionar cloruro de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonilo como un sólido (8,0 g, 70% de rendimiento). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 8,72 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 7,17 (d, J = 7,6 Hz, 1H).



2-Bromo-1-(2,5-diclorofenil)etanona

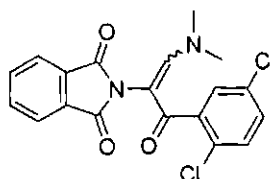
A una solución enfriada con hielo de 2',5'-dicloroacetofenona (1,0 g, 5,0 mmoles) en ácido acético (10 ml), se agregó HBr (~ 1%) seguido por una solución de bromo (0,80 g, 5,0 mmoles) en ácido acético (3 ml). La mezcla resultante fue entibiada hasta temperatura ambiente y agitada durante la noche. La mezcla fue vertida en agua helada y después neutralizada con solución acuosa saturada de carbonato de sodio. Enseguida se agregó a la mezcla una solución

acuosa saturada de tiosulfato de sodio. La mezcla resultante fue extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secada sobre sulfato de sodio anhidro, filtrada y concentrada. La purificación por cromatografía en columna flash dio 2-bromo-1-(2,5-diclorofenil)etanona como un aceite (0,70 g, 50% de rendimiento). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 7,54 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,43 (m, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 4,68 (s, 2 H).



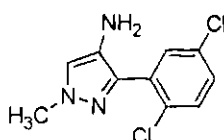
2-(2-(2,5-Diclorofenil)-2-oxoetil)isoindolina-1,3-diona

A una solución enfriada con hielo de 2-bromo-1-(2,5-diclorofenil)etanona (0,10 g, 0,37 mmol) en N,N -dimetilformamida (8 ml), se agregó ftalimida de potasio (76 mg, 0,41 mmol). La mezcla fue entibiada hasta temperatura ambiente durante 2 horas. Enseguida, la mezcla resultante fue vertida en agua y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro, filtrada y concentrada. La recristalización con éter dietílico dio 2-(2-(2,5-diclorofenil)-2-oxoetil)isoindolina-1,3-diona como un sólido blanco (110 mg, 88% de rendimiento). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 7,92-7,94 (m, 2 H), 7,78-7,80 (m, 2 H), 7,72 (m, 1 H), 7,45-7,46 (m, 2 H), 5,08 (s, 2 H).



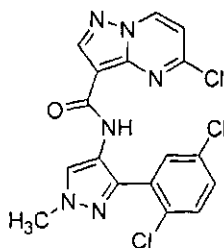
2-(3-(2,5-Diclorofenil)-1-(dimetilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)isoindolina-1,3-diona

Una solución de 2-(2-(2,5-diclorofenil)-2-oxoetil)isoindolina-1,3-diona (0,10 g, 0,30 mmol) en 1,1-dimetoxi- N,N -dimetilmetanamina (8 ml) fue calentada a reflujo por 2 horas. Enseguida, la mezcla resultante fue concentrada. La purificación por cromatografía en columna flash dio 2-(3-(2,5-diclorofenil)-1-(dimetilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)isoindolina-1,3-diona como un sólido (0,90 g, 77% de rendimiento).



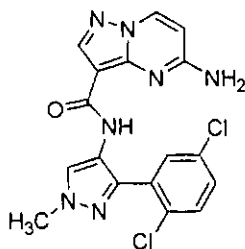
3-(2,5-Diclorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-amina

A una solución enfriada con hielo de 2-(3-(2,5-diclorofenil)-1-(dimetilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)isoindolina-1,3-diona (0,050 g, 0,13 mmol) en etanol (6 ml), se agregó solución acuosa de metilhidrazina al 40% (45 mg, 0,39 mmol). Enseguida, la mezcla fue calentada a reflujo por 3 horas. Después, la mezcla de reacción fue concentrada y purificada por cromatografía en columna flash para proporcionar 3-(2,5-diclorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-amina como un sólido (12 mg, 38% de rendimiento). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 7,50 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 7,38 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 2,98 (s, 2 H).



5-Cloro-N-(3-(2,5-diclorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

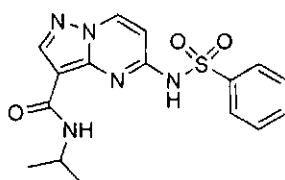
A una solución enfriada con hielo de 3-(2,5-diclorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-amina (121 mg, 0,50 mmol) y trietilamina (101 mg, 1,00 mmol) en diclorometano (15 ml), se agregó cloruro de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonilo (162 mg, 1,5 mmol). La mezcla de reacción fue entibiada hasta temperatura ambiente durante 3 horas. Enseguida, la mezcla fue lavada con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Los orgánicos recolectados fueron secados sobre sulfato de sodio anhidro, filtrados y concentrados. La purificación por HPLC preparatoria dio 5-cloro-N-(3-(2,5-diclorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida como un sólido (110 mg, 52% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 9,34 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 9,21 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,71 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 7,60 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,36 (d, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H).



[3-(2,5-Diclorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Una solución de 5-cloro-N-(3-(2,5-diclorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (110 mg, 0,26 mmol) en etanol saturado con amoníaco (4 ml) fue calentada a 95°C por 30 minutos con irradiación de microondas. La mezcla fue concentrada. La purificación por cromatografía en columna flash dio [3-(2,5-diclorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico como un sólido (80 mg, 77% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 9,37 (s, 1 H), 8,63 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 8,14-8,16 (m, 2 H), 7,70 (m, 1 H), 7,52-7,55 (m, 2 H), 6,39 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 3,91 (s, 3 H).

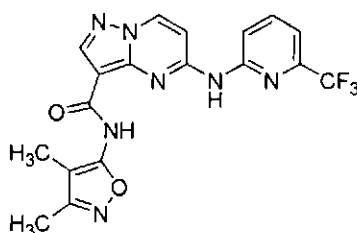
Ejemplo 229



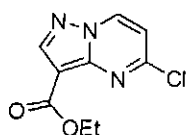
Isopropilamida del ácido 5-bencenosulfonilaminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Una mezcla de 5-cloro-N-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (95,5 mg, 0,40 mmol, 1,0 equiv), bencenosulfonamida (62,0 mg, 0,40 mmol, 1,0 equiv) y carbonato de cesio (312 mg, 0,96 mmol, 2,4 equiv) en 1,2-dimetoxietano (8 ml) fue calentada a 85°C por 72 horas. El solvente fue removido al vacío y el residuo resultante fue disuelto en agua. Enseguida, el pH de la solución fue ajustado a alrededor de 5 por adición de solución acuosa 1M de HCl, y se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos fueron concentrados al vacío y el residuo fue purificado por cromatografía en columna flash en sílica gel (gradiente: 0 a 10% de metanol en diclorometano), para proporcionar 57,0 mg (40%) de isopropilamida del ácido 5-bencenosulfonilaminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico como un sólido. LCMS (ESI) $m+H = 360,3$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,2 (s, 1 H), 8,97 (d, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,01 (d, 2 H), 7,64 (m, 4 H), 6,64 (m, 1 H), 4,13 (m, 1 H), 1,21 (d, 6 H).

Ejemplo 230

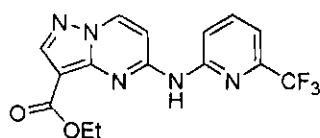


(5-Metilisoxazol-3-il)amida del ácido 5-(6-trifluorometilpiridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico



5-Cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo

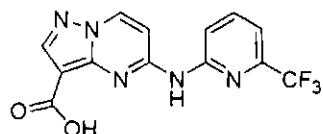
A una suspensión de etil éster del ácido 5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (preparado de acuerdo con Gavrin, L.K. *et al*, *J. Org. Chem.* 2007, 72, 1043-1046) (3,00 g, 14,5 mmoles, 1 equiv) en oxiclورو de fósforo (30 ml), se agregó diisopropiletilamina (2,00 ml, 11,6 mmoles, 0,8 equiv). La mezcla fue calentada a 90°C por 4,5 horas. Después de enfriar, la mezcla fue extinguida cuidadosamente con agua helada y extraída con diclorometano. El extracto orgánico fue lavado con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, secado sobre sulfato de sodio anhidro, filtrado y concentrado al vacío para dar un sólido. La trituración (éter dietílico) dio 2,38 g (73%) de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo como un sólido. LCMS (ESI) $m+H = 226,2$ (patrón de isótopos monoclorado); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,63 (d, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 4,43 (q, 2 H), 1,42 (t, 3 H).



5-(6-(Trifluorometil)piridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo

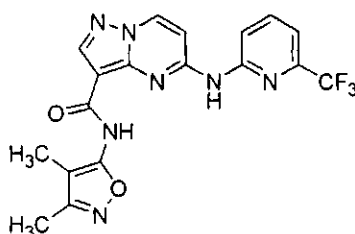
Un frasco para microondas de 20 ml fue cargado con 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (1,28 g, 5,67 mmoles, 1 equiv), 2-amino-6-(trifluorometil)piridina (1,10 g, 6,81 mmoles, 1,2 equiv), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (132 mg, 0,22 mmol, 4 moles%), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (104 mg, 0,11 mmol, 2 moles%), *ter*-butóxido de sodio (652 mg, 6,81 mmoles, 1,2 equiv) y tolueno (12 ml). El frasco fue sellado y los contenidos fueron desgasificados, purgados con argón y después calentados en un reactor de microondas a 140°C por 20 minutos. Después de enfriar, la mezcla fue diluida con acetato de etilo y filtrada a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado fue lavado con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secado sobre sulfato de sodio anhidro, filtrado y concentrado al vacío. El residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna flash en sílica gel (gradiente: 0 a 20% de acetato de etilo en diclorometano) para dar 344 mg (17%) de 5-(6-(trifluorometil)piridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de

etilo como un sólido de color naranja. LCMS (ESI) $m+H = 352,1$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,06 (s, 1 H), 9,16 (d, 1 H), 8,94 (d, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,10 (t, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 4,31 (q, 2 H), 1,40 (t, 3 H).



Ácido 5-(6-trifluorometilpiridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Una mezcla de 5-(6-(trifluorometil)piridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (344 mg, 0,98 mmol, 1,0 equiv), solución acuosa de hidróxido de sodio 2M (1,50 ml, 3,0 equiv) y etanol (15 ml) fue calentada a reflujo por 5 horas. Después de enfriar, el precipitado fue recolectado por filtración, lavado con etanol y secado al aire. El sólido resultante fue suspendido en HCl 1,25 M en metanol (16 ml) y después concentrado al vacío. El residuo fue triturado (éter dietílico) para proporcionar 355 mg (rendimiento cuant.) de ácido 5-(6-trifluorometilpiridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico, que fue usado sin mayor purificación. LCMS (ESI) $m+H = 324,2$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,03 (s, 1 H), 9,01 (d, 1 H), 8,95 (d, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,10-8,02 (m, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,16 (d, 1 H).



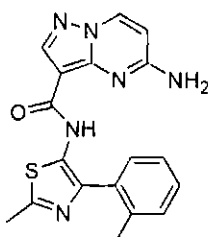
(5-Metilisoxazol-3-il)amida del ácido 5-(6-trifluorometilpiridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Diisopropiletilamina (101 mg, 0,78 mmol, 0,8 equiv) fue agregada a una suspensión de ácido 5-(6-trifluorometilpiridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (0,98 mmol, 1,0 equiv) en oxiclورو de fósforo (6 ml) a 0°C. Enseguida, la mezcla fue calentada a 90°C por 20 horas. Después de enfriar, el solvente fue removido bajo vacío y el residuo fue mezclado azeotrópicamente con diclorometano, y después concentrado para proporcionar el cloruro de ácido crudo como un sólido. La mitad de este material crudo (supuestamente 0,49 mmol) fue usado directamente en el paso siguiente.

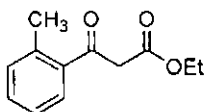
Una mezcla de cloruro de ácido (0,49 mmol, 1,0 equiv) y 5-amino-3,4-dimetil-1,2-isoxazol (66,0 mg, 0,59 mmol, 1,2 equiv) en piridina (4 ml) fue calentada a 60°C por 90 minutos. Después de enfriar, el solvente fue removido

bajo vacío y el residuo aislado fue triturado (agua) y triturado nuevamente (metanol), y el sólido resultante fue secado bajo vacío para dar 56,3 mg (28%) de (5-metilisoxazol-3-il)amida del ácido 5-(6-trifluorometilpiridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico. LCMS (ESI) $m+H = 418,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,12 (s, 1 H), 10,04 (s, 1 H), 9,04 (d, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,41 (d, 1 H), 8,02 (t, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 2,19 (s, 3 H), 1,88 (s, 3 H).

Ejemplo 231

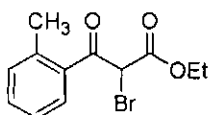


(2-Metil-4-o-toliltiazol-5-il)amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico



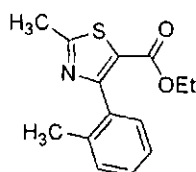
Etil éster del ácido 3-oxo-3-o-tolilpropiónico

A una suspensión con agitación de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 7,20 g, 180 mmoles, 3,6 equiv) en tolueno (300 ml), se agregó lentamente carbonato de dietilo (23,6 g, 200 mmoles, 4,0 equiv) a temperatura ambiente. Después de agitar por 15 minutos, se agregó 2-metilacetofenona (6,70 g, 50,0 mmoles, 1,0 equiv) y la mezcla resultante fue calentada a reflujo por 18 horas. Después se agregó ácido acético glacial (15 ml) gota a gota en 10 minutos, seguido por la adición cuidadosa de agua helada (150 ml). La mezcla resultante fue extraída con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio y concentrados al vacío. El residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna flash en sílica gel (gradiente: 0 a 5% de acetato de etilo en pentano) para proporcionar 7,94 g (77%) de etil éster del ácido 3-oxo-3-o-tolilpropiónico como un aceite (mezcla 4:1 de tautómeros de ceto/enol). ^1H NMR (tautómero ceto) (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,66 (s, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,30-7,25 (m, 2 H), 4,22-4,15 (m, 2 H), 3,96-3,94 (m, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 1,28-1,22 (m, 3 H).



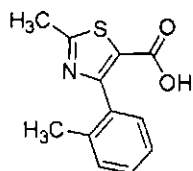
Etil éster del ácido 2-bromo-3-oxo-3-o-tolilpropiónico

Bromo (1,65 g, 10,3 mmoles, 1,03 equiv) fue agregado gota a gota a una solución con agitación de etil éster del ácido 3-oxo-3-o-tolilpropiónico (2,06 g, 10,0 mmoles, 1,0 equiv) en 1,4-dioxano (25 ml) a temperatura ambiente. La mezcla fue agitada por 1 hora y después diluida con éter *ter*-butilmetílico (50 ml). La solución resultante fue lavada consecutivamente con agua, solución acuosa de carbonato de potasio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. El orgánico recolectado fue secado sobre sulfato de magnesio, filtrado y concentrado al vacío, para proporcionar 2,74 g (96%) de etil éster del ácido 2-bromo-3-oxo-3-o-tolilpropiónico como un residuo de color café oscuro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,66 (d, 1 H), 7,46-7,37 (m, 1 H), 7,28 (m, 2 H), 5,62 (s, 1 H), 4,29-4,22 (q, 2 H), 2,52 (s, 3 H), 1,28-1,19 (t, 3 H).



Etil éster del ácido 2-metil-4-o-toliltiazol-5-carboxílico

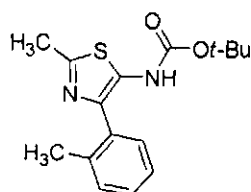
Una mezcla con agitación de etil éster del ácido 2-bromo-3-oxo-3-o-tolil-propiónico (2,74 g, 9,60 mmoles, 1,0 equiv) y tioacetamida (0,76 g, 10,1 mmoles, 1,05 equiv) en etanol (30 ml) fue calentada a reflujo por 4 horas. La mezcla enfriada fue filtrada y concentrada al vacío. El residuo fue sometido a partición entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica fue separada y después lavada con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. El orgánico recolectado fue secado sobre sulfato de magnesio, filtrado y concentrado al vacío. El residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna flash en sílica gel (gradiente: 0 a 20% de acetato de etilo en pentano), para proporcionar 0,84 g (34%) de etil éster del ácido 2-metil-4-o-toliltiazol-5-carboxílico como un aceite. LCMS (ESI) $m+H = 261,9$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,31-7,18 (m, 4 H), 4,16 (q, 2 H), 2,76 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 1,14 (t, 3 H).



Ácido 2-metil-4-o-toliltiazol-5-carboxílico

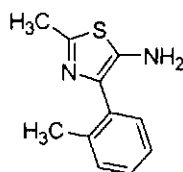
Una mezcla de etil éster del ácido 2-metil-4-o-toliltiazol-5-carboxílico (0,84 g, 3,20 mmoles, 1,0 equiv) e hidróxido de potasio (0,36 g, 6,40 mmoles, 2,0 equiv) en metanol acuoso al 50% (10 ml) fue calentada a 50°C por 5 horas. La

mezcla fue concentrada, y el residuo fue diluido con agua y acidificado hasta alrededor de pH 1 por adición de solución de HCl 6N. La solución resultante fue extraída con acetato de etilo (3x). Los extractos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio, filtrados y concentrados al vacío, para proporcionar 0,61 g (81%) de ácido 2-metil-4-*o*-toliltiazol-5-carboxílico como un sólido. LCMS (ESI) $m+H = 234,0$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,32-7,17 (m, 4 H), 2,75 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H).



ter-Butil éster del ácido (2-metil-4-*o*-toliltiazol-5-il)carbámico

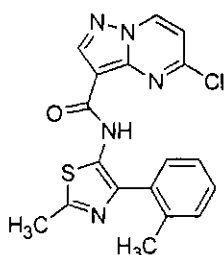
Una mezcla de ácido 2-metil-4-*o*-toliltiazol-5-carboxílico (300 mg, 1,29 mmol, 1,0 equiv), difenil fosforilazida (DPPA) (354 mg, 1,29 mmol, 1,0 equiv) y trietilamina (130 mg, 1,29 mmol, 1,0 equiv) en *ter*-butanol (10 ml) fue calentada a 85°C por 4 horas. Después de enfriar, la mezcla fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio, filtrados y concentrados al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en columna flash en sílica gel (gradiente: 2 a 25% de acetato de etilo en pentano) para dar 352 mg (90%) de *ter*-butil éster del ácido (2-metil-4-*o*-tolil-tiazol-5-il)carbámico como un aceite. LCMS (ESI) $m+H = 305,1$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,33-7,24 (m, 4 H), 6,58 (s, 1 H), 2,64 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 1,48 (s, 9 H).



2-Metil-4-*o*-toliltiazol-5-ilamina

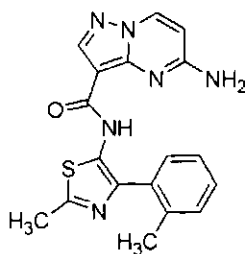
Una solución de *ter*-butil éster del ácido (2-metil-4-*o*-toliltiazol-5-il)carbámico (340 mg, 1,12 mmol, 1,0 equiv) en diclorometano (10 ml) fue tratada con ácido trifluoroacético (0,7 ml, 9,00 mmoles, 8,0 equiv) por 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla fue concentrada al vacío, y el residuo resultante fue disuelto en diclorometano y lavado consecutivamente con solución acuosa al 10% de carbonato de potasio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. El orgánico recolectado fue secado sobre sulfato de magnesio y filtrado. El filtrado fue pasado a través de un cartucho de Isolute® SCX-2 (eluyendo con

diclorometano, diclorometano/metanol (1:1) y amoníaco 2M en metanol), para proporcionar 62,0 mg (27%) de 2-metil-4-o-toliltiazol-5-ilamina como un residuo de color café. LCMS (ESI) $m+H = 205,0$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,33-7,18 (m, 4 H), 3,54-3,45 (br, 2 H), 2,58 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H).



(2-Metil-4-o-toliltiazol-5-il)amida del ácido 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

A una solución enfriada con hielo de 2-metil-4-o-toliltiazol-5-ilamina (55,0 mg, 0,27 mmol, 1,0 equiv) y diisopropiletilamina (52,0 mg, 0,41 mmol, 1,5 equiv) en diclorometano (10 ml), se agregó una solución de cloruro de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonilo (58,0 mg, 0,27 mmol, 1,0 equiv) en diclorometano (5 ml). La mezcla de reacción fue entibiada hasta temperatura ambiente y agitada durante la noche. La mezcla fue lavada con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada al vacío. La purificación por cromatografía en columna flash en sílica gel (gradiente: 0 a 3% de metanol en diclorometano) dio 74,0 mg (73%) de (2-metil-4-o-toliltiazol-5-il)amida del ácido 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico como un sólido. LCMS (ESI) $m+H = 384,0$ (patrón de isótopos monoclorado); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9,73 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,63 (d, 1 H), 7,44-7,30 (m, 4 H), 6,93 (d, 1 H), 2,72 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H).

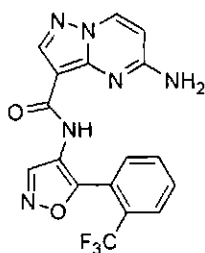


(2-Metil-4-o-toliltiazol-5-il)amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

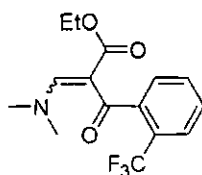
Una mezcla de (2-metil-4-o-toliltiazol-5-il)amida del ácido 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (74,0 mg, 0,19 mmol, 1,0 equiv) y amoníaco 2M en propan-2-ol (3 ml) fue sellada y calentada en un reactor de microondas a 120°C por 1 hora. El solvente fue removido bajo vacío y el residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna flash en sílica gel

(gradiente: 0 a 5% de metanol en diclorometano), para proporcionar 11,0 mg (16%) de (2-metil-4-*o*-toliltiazol-5-il)amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxílico. LCMS (ESI) $m+H = 365,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,35 (s, 1 H), 8,66 (d, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 7,47-7,37 (m, 4 H), 6,38 (d, 1 H), 2,61 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H).

Ejemplo 232

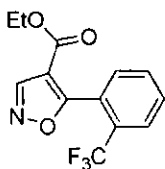


[5-(2-Trifluorometilfenil)isoxazol-4-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxílico



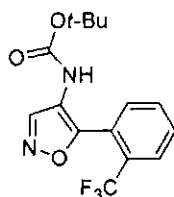
Etil éster del ácido 3-dimetilamino-2-(2-trifluorometilbenzoil)acrílico

Una solución de etil éster del ácido 3-oxo-3-(2-trifluorometilfenil)propiónico, preparado siguiendo un procedimiento análogo al divulgado en el Ejemplo 231, (3,14 g, 12,1 mmoles, 1,0 equiv) y 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (5,60 ml, 42,2 mmoles, 3,5 equiv) en *N,N*-dimetilformamida, fue calentada a reflujo por 5 horas. Después de enfriar, la mezcla fue sometida a partición entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica fue separada y lavada consecutivamente con agua (4x) y cloruro de sodio acuoso saturado. El orgánico recolectado fue secado sobre sulfato de sodio anhidro, filtrado y concentrado al vacío, para dar 3,20 g (83%) de etil éster del ácido 3-dimetilamino-2-(2-trifluorometilbenzoil)acrílico como un sólido ceroso de color naranja. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,86 (s, 1 H), 7,67-7,64 (m, 1 H), 7,51-7,41 (m, 2 H), 7,35 (d, 1 H), 3,81 (q, 2 H), 3,42-3,17 (m, 3 H), 3,11-2,93 (m, 3 H), 0,78-0,69 (t, 3 H).



Etil éster del ácido 5-(2-trifluorometilfenil)isoxazol-4-carboxílico

Una mezcla de etil éster del ácido 3-dimetilamino-2-(2-trifluorometilbenzoil)-acrílico (3,10 g, 9,80 mmoles, 1,0 equiv) e hidroxilamina clorhidrato (683 mg, 9,80 mmoles, 1,0 equiv) en metanol (25 ml), fue calentada a reflujo por 90 minutos. Después de enfriar, la mezcla fue sometida a partición entre agua y acetato de etilo y separada. La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con cloruro de sodio acuoso saturado, secados sobre sulfato de sodio anhidro, filtrados y concentrados al vacío. La purificación por cromatografía en columna flash en sílica gel (gradiente: 0 a 30% de acetato de etilo en ciclohexano) dio 1,43 g (51%) de etil éster del ácido 5-(2-trifluorometilfenil)isoxazol-4-carboxílico. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,38 (s, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 7,61-7,47 (m, 2 H), 7,27 (d, 1 H), 3,93 (br, 2 H), 0,87 (br, 3 H).

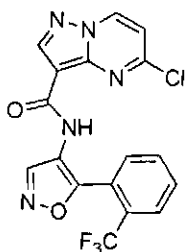


ter-Butil éster del ácido [5-(2-trifluorometilfenil)isoxazol-4-il]carbámico

Una mezcla de etil éster del ácido 5-(2-trifluorometilfenil)isoxazol-4-carboxílico (1,43 g, 5,01 mmoles, 1,0 equiv), solución acuosa de HCl 6M (34 ml) y ácido acético (20 ml) fue calentada a reflujo por 5,5 horas. Después de enfriar, la mezcla fue sometida a partición entre agua y acetato de etilo y separada. La fase orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secada sobre sulfato de sodio anhidro, y concentrada al vacío para dar 745 mg (58%) de ácido 5-(2-trifluorometilfenil)isoxazol-4-carboxílico crudo, que fue usado sin purificación.

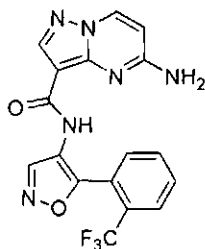
Una mezcla de ácido 5-(2-trifluorometilfenil)isoxazol-4-carboxílico (745 mg, 2,90 mmoles, 1,0 equiv) y cloruro de tionilo (8 ml) fue calentada a reflujo por 3 horas. La mezcla fue enfriada hasta temperatura ambiente y concentrada al vacío. El residuo fue disuelto en acetona (8 ml) y enfriado con un baño de hielo, y se le agregó azida de sodio (339 mg, 5,20 mmoles, 1,8 equiv). La mezcla fue agitada por 1 hora a esta temperatura, y después por 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo, y la solución resultante fue lavada consecutivamente con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. El orgánico recolectado fue secado sobre sulfato de sodio anhidro, filtrado y concentrado al vacío. El residuo resultante fue disuelto en *ter*-butanol (8 ml) y calentado a reflujo por 16 horas. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío. La purificación por cromatografía en columna flash en sílica

gel (gradiente: 0 a 20% de acetato de etilo en ciclohexano) dio 345 mg (36%) de *ter*-butil éster del ácido [5-(2-trifluorometilfenil)isoxazol-4-il]carbámico. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,89 (s, 1 H), 7,88-7,84 (m, 1 H), 7,72-7,66 (m, 2 H), 7,54-7,49 (m, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 1,48 (s, 9 H).



[5-(2-trifluorometilfenil)isoxazol-4-il]amida del ácido 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

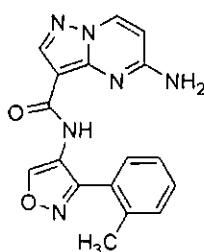
Una mezcla de *ter*-butil éster del ácido [5-(2-trifluorometilfenil)isoxazol-4-il]-carbámico (345 mg, 1,05 mmol, 1,0 equiv), HCl 4M en dioxano (2 ml) en 1,4-dioxano (3 ml) fue calentada a 40°C por 20 horas. La mezcla fue concentrada al vacío dando un residuo que fue disuelto en diclorometano (12 ml) y tratado con diisopropiletilamina (271 mg, 2,10 mmoles, 2,0 equiv). La mezcla fue enfriada con un baño de hielo, y una solución de cloruro de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonilo (1,05 mmol, 1,0 equiv) en diclorometano (6 ml) fue agregada gota a gota. La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 18 horas. The solución fue lavada consecutivamente con solución acuosa de HCl 1M, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua. El orgánico recolectado fue secado sobre sulfato de sodio anhidro, filtrado y concentrado al vacío. El residuo fue triturado (metanol), y el sólido aislado fue lavado con metanol y éter dietílico antes de secar bajo vacío para dar 367 mg (86%) de [5-(2-trifluorometilfenil)isoxazol-4-il]amida del ácido 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico. LCMS (ESI) $m+H = 408,0$ (mono Cl); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,50 (s, 1 H), 9,35 (d, 1 H), 9,22 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,03 (d, 1 H), 7,97-7,82 (m, 3 H), 7,38 (d, 1 H).



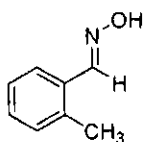
[5-(2-Trifluorometilfenil)isoxazol-4-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Una mezcla de [5-(2-trifluorometilfenil)isoxazol-4-il]amida del ácido 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (200 mg, 0,49 mmol, 1,0 equiv) y amoníaco 2M en propan-2-ol (4 ml) fue sellada y calentada en un reactor de microondas a 120°C por 40 minutos. El solvente fue removido bajo vacío y el residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna flash en sílica gel (gradiente: 0 a 5% de metanol en diclorometano), para proporcionar 58,6 mg (31%) de [5-(2-trifluorometilfenil)isoxazol-4-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico. LCMS (ESI) $m+H = 389,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,60 (s, 1 H), 9,07 (s, 1 H), 8,63 (d, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 7,95-7,77 (m, 3 H), 7,70-6,60 (br, 2 H), 6,39 (d, 1 H).

Ejemplo 233



(3-o-Tolilisoxazol-4-il)amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico



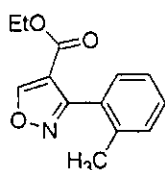
Oxima de 2-metilbenzaldehído

Una mezcla de *o*-tolualdehído (5,00 g, 41,6 mmoles, 1,0 equiv), hidroxilamina clorhidrato (3,18 g, 45,8 mmoles, 1,1 equiv) y piridina (3,29 g, 41,6 mmoles, 1,0 equiv) en etanol (100 ml) fue agitada a temperatura ambiente por 2 horas. El pH de la mezcla fue ajustado a alrededor de 1 por adición de solución acuosa de HCl 1M. La solución resultante fue extraída con diclorometano. Los extractos orgánicos recolectados fueron secados sobre sulfato de sodio anhidro, filtrados y concentrados al vacío para dar un aceite (6,30 g), que fue usado directamente para el paso siguiente. LCMS (ESI) $m+H+MeOH = 168,0$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,42 (s, 1 H), 7,70-7,63 (d, 1 H), 7,29-7,16 (m, 3 H), 2,43 (s, 3 H).



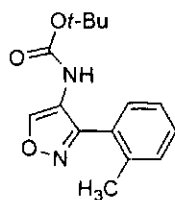
Cloruro de *N*-hidroxi-2-metilbencenocarboximidoílo

N-Clorosuccinimida (2,22 g, 16,6 mmoles, 1,0 equiv) fue agregada a una solución con agitación de oxima de 2-metilbenzaldehído (2,25 g, 16,6 mmoles, 1,0 equiv) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) a temperatura ambiente. La agitación se continuó por 2 horas y la reacción fue extinguida (agua helada). La mezcla resultante fue extraída con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados consecutivamente con agua (6x) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2x). Enseguida, el orgánico fue secado sobre sulfato de sodio anhidro, filtrado y concentrado al vacío, para dar 2,07 g (74%) de cloruro de *N*-hidroxi-2-metilbencenocarboximidoílo como un aceite de color verde. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,14 (s, 1 H), 7,48-7,44 (m, 1 H), 7,37-7,20 (m, 3 H), 2,43 (s, 3 H).



Etil éster del ácido 3-*o*-tolilisoxazol-4-carboxílico

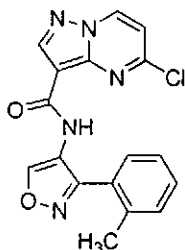
A una solución con agitación de cloruro de *N*-hidroxi-2-metilbencenocarboximidoílo (2,07 g, 12,2 mmoles, 1,0 equiv) en éter dietílico (15 ml), se agregó una solución de etil éster del ácido 3-pirrolidin-1-ilacrílico (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente norteamericana US N° 4.187.099) (2,06 g, 12,2 mmoles, 1,0 equiv) y trietilamina (1,48 g, 12,2 mmoles, 1,0 equiv) en éter dietílico (30 ml), gota a gota en 15 minutos. La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 16 horas, sometida a partición entre agua y éter dietílico, y separada. La fase acuosa fue extraída con éter dietílico (2x), y los extractos en éter combinados fueron secados sobre sulfato de sodio anhidro, filtrados y concentrados al vacío. La purificación por cromatografía en columna flash en sílica gel (gradiente: 0 a 20% de acetato de etilo en ciclohexano) dio 1,32 g (47%) de etil éster del ácido 3-*o*-tolilisoxazol-4-carboxílico. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,02 (s, 1 H), 7,39-7,34 (m, 1 H), 7,32-7,24 (m, 3 H), 4,19 (q, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,17 (t, 3 H).



ter-Butil éster del ácido (3-*o*-tolilisoxazol-4-il)carbámico

Una solución de etil éster del ácido 3-*o*-tolilisoaxazol-4-carboxílico (1,32 g, 5,71 mmoles, 1,0 equiv), solución acuosa de HCl 6M (40 ml) y ácido acético (24 ml) fue calentada a reflujo por 5 horas. Después de enfriar, la mezcla fue sometida a partición entre agua y acetato de etilo y separada. La fase orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Enseguida, el orgánico recolectado fue secado sobre sulfato de sodio anhidro, filtrado y concentrado al vacío para dar 930 mg (80%) de ácido 3-*o*-tolilisoaxazol-4-carboxílico crudo, que fue usado sin purificación.

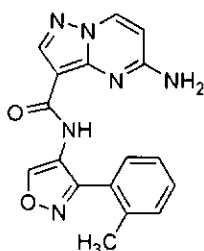
Una mezcla de ácido 3-*o*-tolilisoaxazol-4-carboxílico (930 mg, 4,58 mmoles, 1,0 equiv), azida difenilfosfónica (1,26 g, 4,58 mmoles, 1,0 equiv) y trietilamina (463 mg, 4,58 mmoles, 1,0 equiv) en *ter*-butanol (40 ml) fue calentada a 85°C por 16 horas. La mezcla fue concentrada al vacío y el residuo fue recogido en acetato de etilo y lavado consecutivamente con solución acuosa de HCl 1M, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. El orgánico recolectado fue secado sobre sulfato de sodio anhidro, filtrado y concentrado al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en columna flash en sílica gel (gradiente: 0 a 15% de acetato de etilo en ciclohexano) para proporcionar 943 mg (75%) de *ter*-butil éster del ácido (3-*o*-tolilisoaxazol-4-il)carbámico. LCMS (ESI) $m+H = 275,0$; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,92 (s, 1 H), 7,47-7,29 (m, 4 H), 5,87 (s, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 1,48 (s, 9 H).



(3-*o*-Tolilisoaxazol-4-il)amida del ácido 5-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxílico

Una mezcla de *ter*-butil éster del ácido (3-*o*-tolilisoaxazol-4-il)carbámico (500 mg, 1,82 mmol, 1,0 equiv) y HCl 4M en dioxano (4 ml) en 1,4-dioxano (5 ml) fue agitada a temperatura ambiente por 22 horas y a 40°C por 1 hora. La mezcla fue concentrada al vacío dando un residuo que fue disuelto en diclorometano (15 ml) y tratado con diisopropiletilamina (523 mg, 4,05 mmoles, 2,2 equiv). La mezcla fue enfriada con un baño de hielo y se le agregó gota a gota una solución de cloruro de 5-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carbonilo (1,82 mmol, 1,0 equiv) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción fue entibiada a temperatura ambiente después de la adición. Después de 65 horas, la solución fue lavada consecutivamente con solución acuosa de HCl 1M, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y solución acuosa saturada de cloruro de

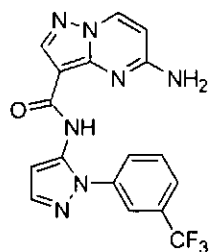
sodio. El orgánico fue secado sobre sulfato de sodio anhidro, filtrado y concentrado al vacío. El residuo fue triturado (metanol) para dar 444 mg (70%) de (3-o-tolilisoaxazol-4-il)amida del ácido 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico. LCMS (ESI) $m+H = 354,2$ (mono CI); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,47 (s, 1 H), 9,36 (d, 1 H), 9,11 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 7,53-7,40 (m, 4 H), 7,37 (d, 1 H), 2,31 (s, 3 H).



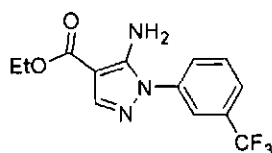
(3-o-Tolilisoaxazol-4-il)amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Una mezcla de (3-o-tolilisoaxazol-4-il)amida del ácido 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (200 mg, 0,57 mmol, 1,0 equiv) y amoníaco 2M en propan-2-ol (3 ml) fue calentada en un frasco sellado a 65°C por 18 horas, y después en un reactor de microondas a 100°C por 30 minutos. Después de enfriar, el precipitado resultante fue aislado por filtración. Los sólidos fueron lavados consecutivamente con propan-2-ol y éter dietílico, y secados bajo vacío a 55°C para proporcionar 153 mg (80%) de (3-o-tolilisoaxazol-4-il)amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico como un sólido. LCMS (ESI) $m+H = 335,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,51 (s, 1 H), 9,34 (s, 1 H), 8,65 (d, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,58-7,44 (m, 4 H), 7,01 (br, 1 H), 6,39 (d, 1 H), 2,27 (s, 3 H).

Ejemplo 234

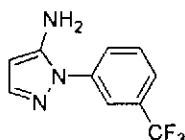


[2-(3-Trifluorometilfenil)-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico



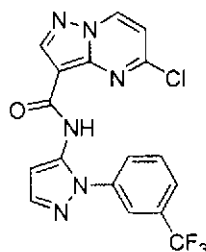
5-Amino-1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

A una solución de 2-ciano-3-etoxiacrilato de etilo (0,81 g, 4,8 mmoles) en etanol (50 ml), se agregó 3-(trifluorometil)fenilhidrazina (0,85 g, 4,8 mmoles). La mezcla de reacción resultante fue calentada a reflujo por 24 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y concentrada bajo presión reducida para proporcionar 0,94 g (rendimiento: 66%), que fue usado sin mayor purificación. MS (ESI) m/z : 300,3.



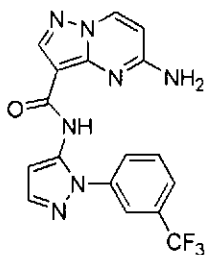
1-(3-(Trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-amina

Una solución de 5-amino-1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0,9 g, 3 mmoles) en dioxano (20 ml) saturado con HCl fue calentada a 150°C por 5 horas en un tubo sellado. Después, la mezcla de reacción fue enfriada y concentrada al vacío. El residuo fue diluido con agua y la solución acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio, filtrados y concentrados. El residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna flash (acetato de etilo/éter de petróleo 5:1) para proporcionar el producto (430 mg, 63%). MS (ESI) m/z : 228,1.



5-Cloro-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

A una solución con agitación de 1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-amina (200 mg, 0,88 mmol) en diclorometano (30 ml), se agregó cloruro de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonilo (215 mg, 1,0 mmol) y diisopropiletilamina (130 mg, 1,0 mmol). La mezcla fue calentada a 50°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla fue concentrada para proporcionar 5-cloro-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida cruda (210 mg, rendimiento 58%), que fue usada para el paso siguiente sin mayor purificación. MS (ESI) m/z : 407,2.



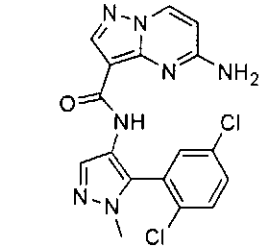
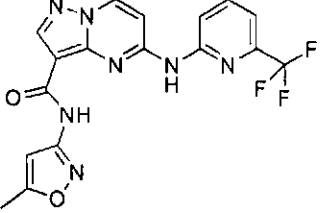
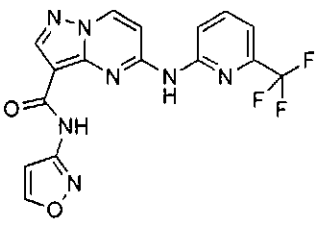
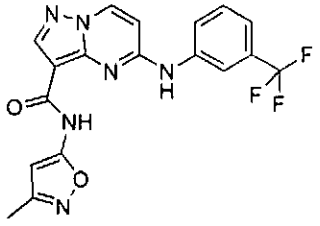
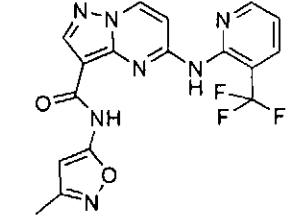
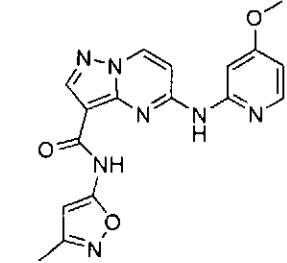
[2-(3-Trifluorometilfenil)-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Una solución de 5-cloro-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)pirazolo-[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (210 mg, 0,52 mmol) en etanol (20 ml) saturado con amoníaco, fue calentada a 100°C durante la noche en un tubo sellado. Después de enfriar a temperatura ambiente, el solvente fue removido bajo presión reducida, y el residuo resultante fue purificado por HPLC preparatoria para proporcionar [2-(3-trifluorometilfenil)-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (8 mg, rendimiento: 4%). ¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 9,94 (s, 1 H), 8,62 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,49-7,69 (m, 8 H), 6,53 (s, 1 H), 6,37 (d, J = 7,6 Hz, 1 H). MS (ESI) m/z : 388,1.

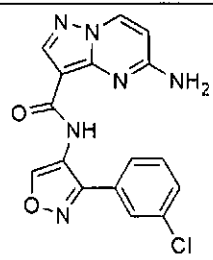
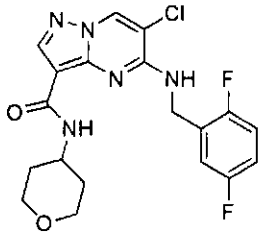
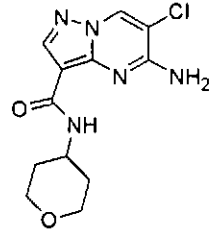
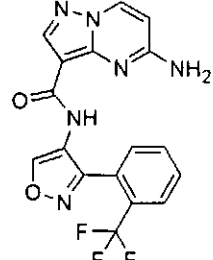
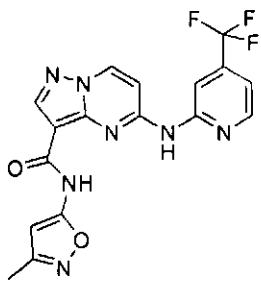
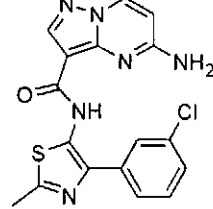
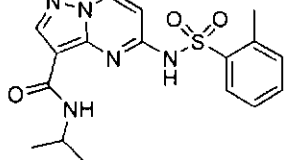
Los Ejemplos 235-452 mostrados en la Tabla 2 fueron preparados de acuerdo con los métodos anteriores.

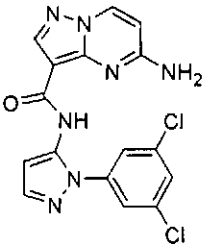
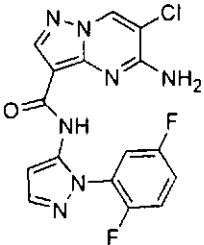
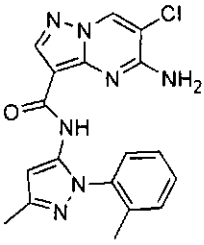
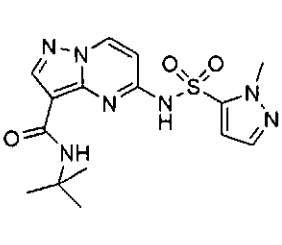
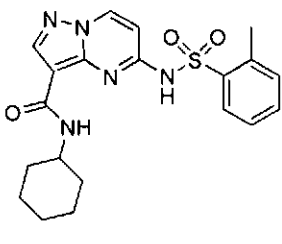
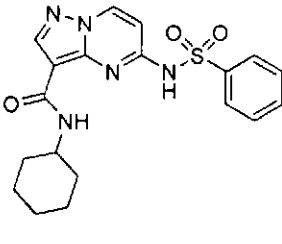
Tabla 2

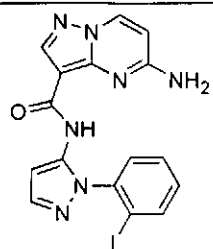
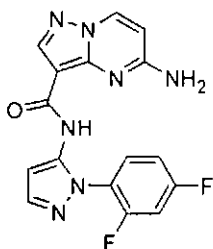
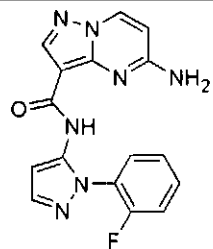
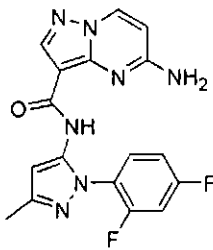
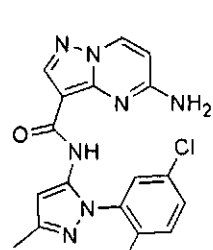
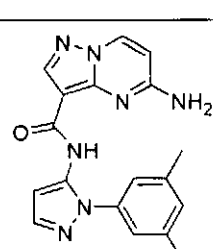
Ej. #	Estructura	Nombre	LCMS (ESI) m/z
235		[3-(5-Cloro-2-metilfenil)-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	412,2
236		(1-Metil-3-o-tolil-1H-pirazol-4-il)amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	348,1

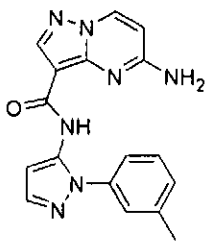
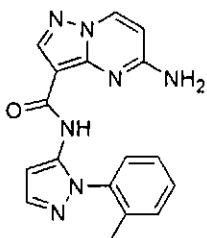
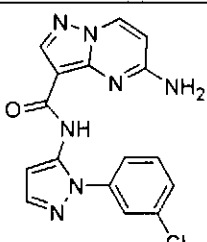
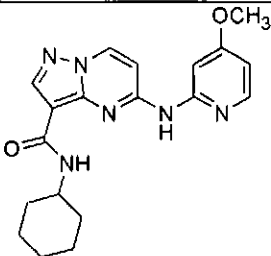
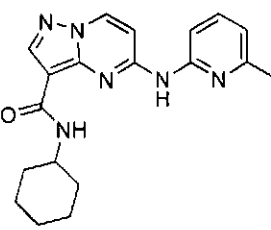
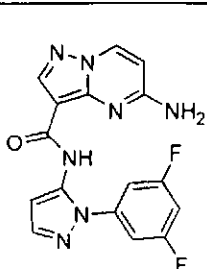
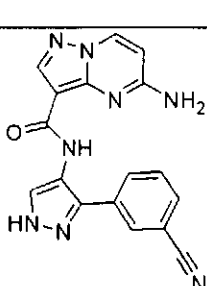
237		[5-(2,5-Diclorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	402,0
238		(5-Metilisoxazol-3-il)amida del ácido 5-(6-trifluorometilpiridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	404,0
239		Isoxazol-3-ilamida del ácido 5-(6-trifluorometilpiridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	390,0
240		(3-Metilisoxazol-5-il)amida del ácido 5-(3-trifluorometilfenil-amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	403,0
241		(3-Metilisoxazol-5-il)amida del ácido 5-(3-trifluorometilpiridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	404,0
242		(3-Metilisoxazol-5-il)amida del ácido 5-(4-metoxipiridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	366,1

243		[5-(3-Clorofenil)isoxazol-4-il]amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	355,1
244		(3-Metilisoxazol-5-il)amida del ácido 5-(piridin-2-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	336,2
245		(5-o-Tolilisoxazol-4-il)amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	335,2
246		[2-(2-Cloro-5-metilfenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	382,1
247		[3-(2,5-Dimetilfenil)-1H-pirazol-4-il]amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	348,1
248		[3-(2,5-Diclorofenil)-1H-pirazol-4-il]amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	388,0
249		ter-Butilamida del ácido 5-(2,5-difluorobencenosulfonilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	410,1

250		[3-(3-Clorofenil)isoxazol-4-il]amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	355,1
251		(Tetrahidropiran-4-il)amida del ácido 6-cloro-5-(2,5-difluorobencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	422,1
252		(Tetrahidropiran-4-il)amida del ácido 5-amino-6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	296,1
253		[3-(2-Trifluorometilfenil)-isoxazol-4-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	389,1
254		(3-Metilisoxazol-5-il)amida del ácido 5-(4-trifluorometilpiridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	404,1
255		[4-(3-Clorofenil)-2-metiltiazol-5-il]amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	385,1
256		Isopropilamida del ácido 5-(tolueno-2-sulfonilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-	374,1

		3-carboxílico	
257		[2-(3,5-Diclorofenil)-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	388,1
258		[2-(2,5-Difluorofenil)-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-amino-6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	
259		(5-Metil-2-o-tolil-2H-pirazol-3-il)amida del ácido 5-amino-6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	382,0
260		ter-Butilamida del ácido 5-(2-metil-2H-pirazol-3-sulfonyl-amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	378,1
261		Ciclohexilamida del ácido 5-(tolueno-2-sulfonilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	414,1
262		Ciclohexilamida del ácido 5-bencenosulfonilamino-pirazolo-[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	400,1

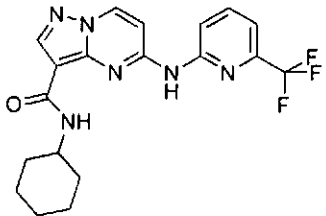
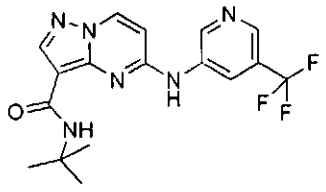
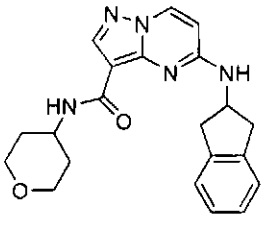
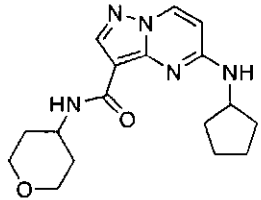
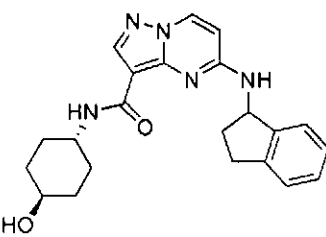
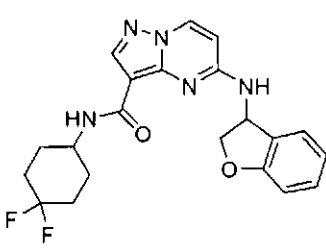
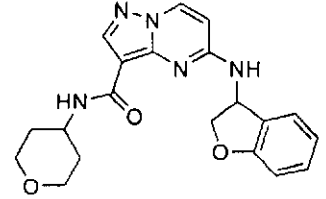
263		[2-(2-Yodofenil)-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	446,0
264		[2-(2,4-Difluorofenil)-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	355,7
265		[2-(2-Fluorofenil)-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	338,2
266		[2-(2,4-Difluorofenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	369,9
267		[2-(2,5-Diclorofenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	402,2
268		[2-(3,5-Dimetilfenil)-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	347,9

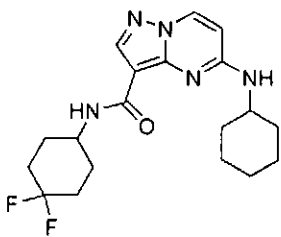
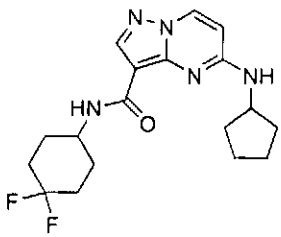
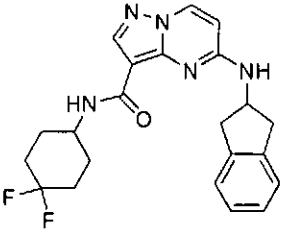
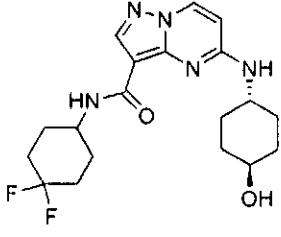
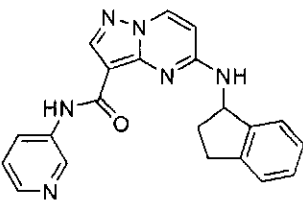
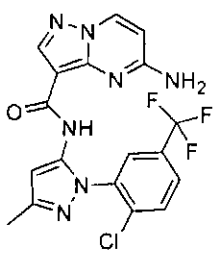
269		(2-m-Tolil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	333,9
270		(2-o-Tolil-2H-pirazol-3-il)amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	334,0
271		[2-(3-Clorofenil)-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	354,0
272		Ciclohexilamida del ácido 5-(4-metoxipiridin-2-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	367,2
273		Ciclohexilamida del ácido 5-(6-metilpiridin-2-ilamino)pirazolo-[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	351,2
274		[2-(3,5-Difluorofenil)-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	356,6
275		[3-(3-Cianofenil)-1H-pirazol-4-il]amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	345,1

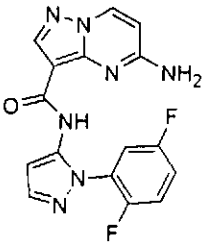
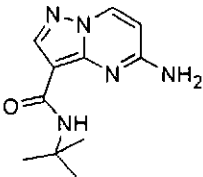
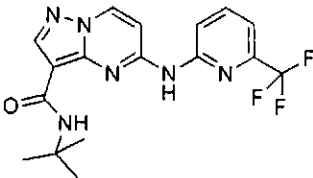
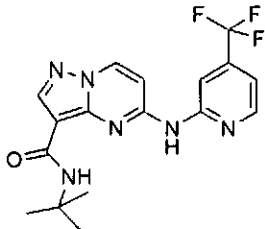
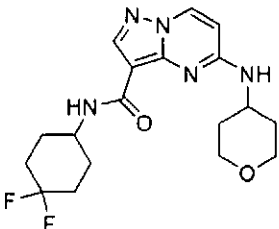
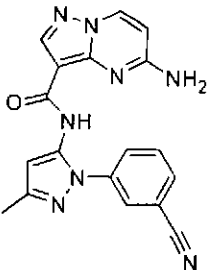
276		Ciclohexilamida del ácido 5-(piridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	337,2
277		[2-(2,5-Diclorofenil)-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	388,0
278		[2-(2-Trifluorometilfenil)-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	388,0
279		ter-Butilamida del ácido 5-(tolueno-2-sulfonilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	388,2
280		ter-Butilamida del ácido 5-bencenosulfonilamino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	374,2
281		[2-(2,5-Dimetilfenil)-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	348,0
282		[2-(2-Clorofenil)-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	353,9

283		(3-Metilisoxazol-5-il)amida del ácido 5-(6-trifluorometilpiridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	404,2
284		(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-il)amida del ácido 5-(6-trifluoro-metilpiridin-2-ilamino)pirazolo-[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	417,2
285		Piridin-3-ilamida del ácido 5-(6-trifluorometilpiridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	400,2
286		(Tetrahidropiran-4-il)amida del ácido 5-(4-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)pirazolo-[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	408,2
287		[3-(3-Clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]amida del ácido 5-ter-butilamino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	424,1
288		(Tetrahidropiran-4-il)amida del ácido 5-(4,7-difluoroindan-1-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	414,1

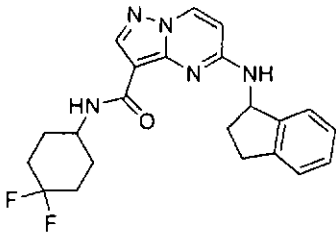
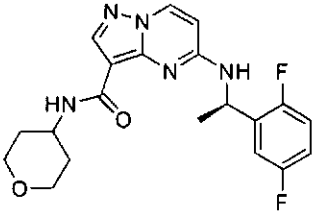
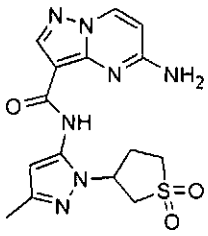
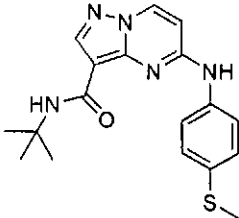
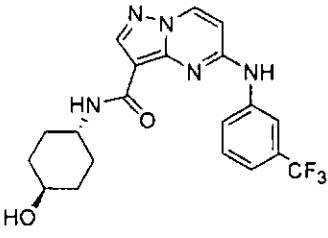
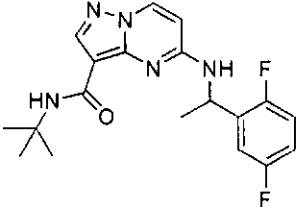
289		(4,4-Difluorociclohexil)amida del ácido 5-(4,7-difluoroindan-1-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	448,1
290		ter-Butilamida del ácido 5-(2-trifluorometilpiridin-4-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	379,2
291		(4,4-Difluorociclohexil)amida del ácido 5-(4-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)pirazolo-[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	442,1
292		(4,4-Difluorociclohexil)amida del ácido 5-(6-trifluorometil-piridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	441,1
293		(Tetrahidropiran-4-il)amida del ácido 5-(6-trifluorometilpiridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	407,2
294		Isopropilamida del ácido 5-(6-trifluorometilpiridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	365,1

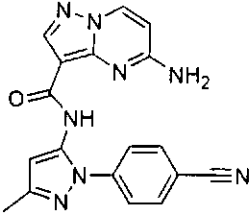
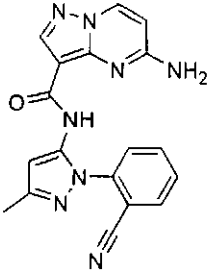
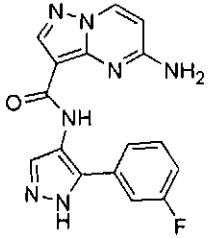
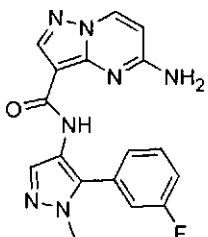
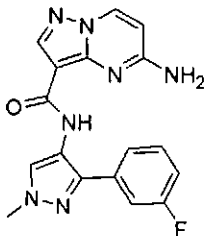
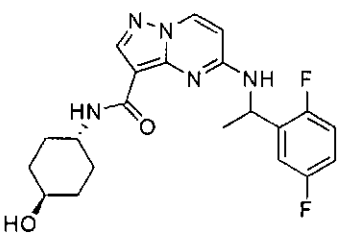
295		Ciclohexilamida del ácido 5-(6-trifluorometilpiridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	405,2
296		ter-Butilamida del ácido 5-(5-trifluorometilpiridin-3-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	379,2
297		(Tetrahidropiran-4-il)amida del ácido 5-(indan-2-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	378,2
298		(Tetrahidropiran-4-il)amida del ácido 5-ciclopentilamino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	330,1
299		(4-Hidroxiciclohexil)amida del ácido 5-(indan-1-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	392,2
300		(4,4-Difluorociclohexil)amida del ácido 5-(2,3-dihidrobenzofuran-3-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	414,1
301		(Tetrahidropiran-4-il)amida del ácido 5-(2,3-dihidrobenzofuran-3-ilamino)pirazolo[1,5-	380,1

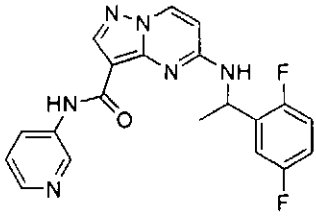
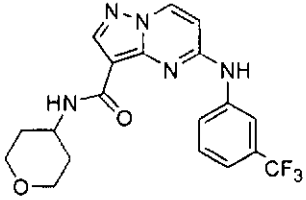
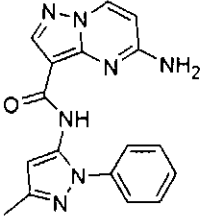
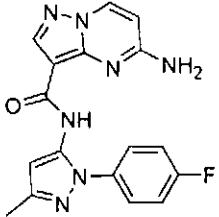
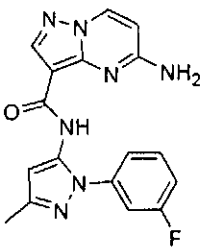
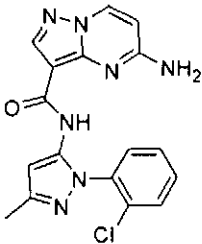
		a]pirimidina-3-carboxílico	
302		(4,4-Difluorociclohexil)amida del ácido 5-ciclohexilamino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	378,2
303		(4,4-Difluorociclohexil)amida del ácido 5-ciclopentilamino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	364,1
304		(4,4-Difluorociclohexil)amida del ácido 5-(indan-2-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	412,1
305		(4,4-Difluorociclohexil)amida del ácido 5-(4-hidroxi-ciclohexilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	394,2
306		Piridin-3-ilamida del ácido 5-(indan-1-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	371,1
307		[2-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-	436,0

		carboxílico	
308		[2-(2,5-Difluorofenil)-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	356,0
309		ter-Butilamida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	234,3
310		ter-Butilamida del ácido 5-(6-trifluorometilpiridin-2-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	379,2
311		ter-Butilamida del ácido 5-(4-trifluorometilpiridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	379,2
312		(4,4-Difluorociclohexil)amida del ácido 5-(tetrahidropiran-4-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	380,1
313		[2-(3-Cianofenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	359,1

314		[2-(4-Clorofenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	368,0
315		(Tetrahidropiran-4-il)amida del ácido 5-(6-fluorocroman-4-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	412,1
316		(4,4-Difluorociclohexil)amida del ácido 5-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	426,2
317		(4,4-Difluorociclohexil)amida del ácido 5-(6-fluorocroman-4-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	446,1
318		(Tetrahidropiran-4-il)amida del ácido 5-[(S)-1-(2,5-difluorofenil)etilamino]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	402,1
319		(Tetrahidropiran-4-il)amida del ácido 5-(indan-1-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	378,1

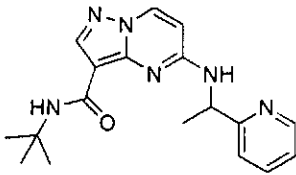
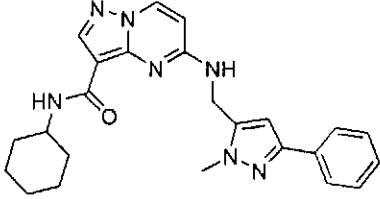
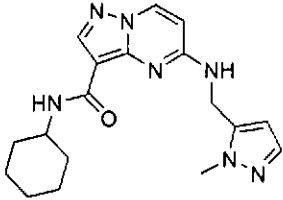
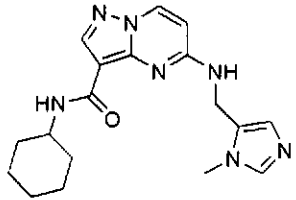
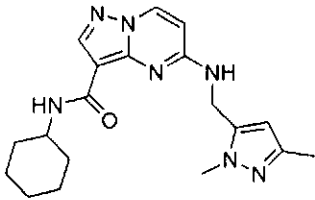
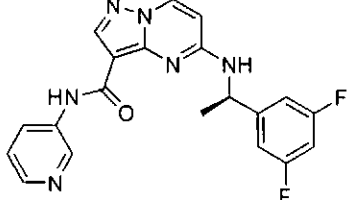
320		(4,4-Difluorociclohexil)amida del ácido 5-(indan-1-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	412,2
321		(Tetrahidropiran-4-il)amida del ácido 5-[(R)-1-(2,5-difluorofenil)etilamino]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	402,1
322		[2-(1,1-Dioxotetrahidrotiofen-3-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	376,1
323		ter-Butilamida del ácido 5-(4-metilsulfanilfenilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	356,1
324		(4-Hidroxiciclohexil)amida del ácido 5-(3-trifluorometilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	420,1
325		ter-Butilamida del ácido 5-[1-(2,5-difluorofenil)etilamino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	374,1

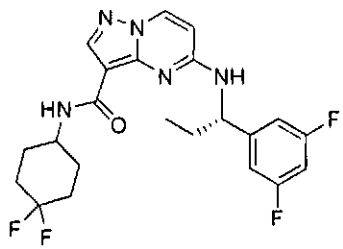
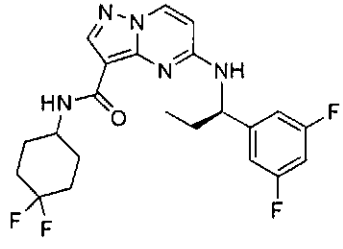
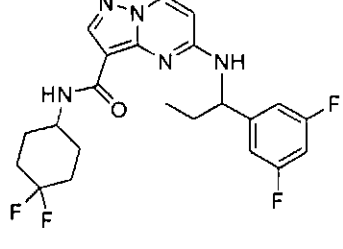
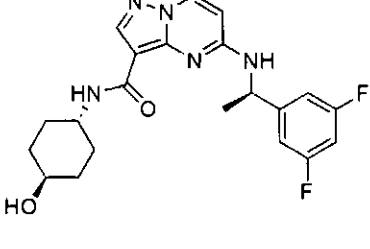
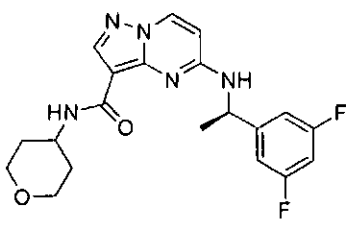
326		[2-(4-Cianofenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	359,0
327		[2-(2-Cianofenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	359,0
328		[5-(3-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	338,1
329		[5-(3-Fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	352,1
330		[3-(3-Fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	352,0
331		(4-Hidroxiciclohexil)amida del ácido 5-[1-(2,5-difluorofenil)-etilamino]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	416,2

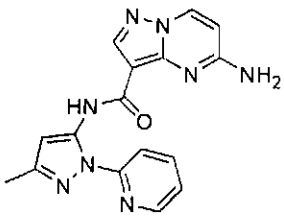
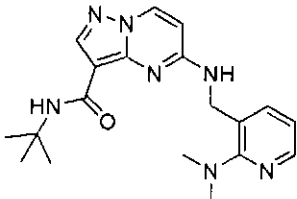
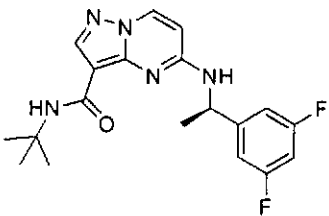
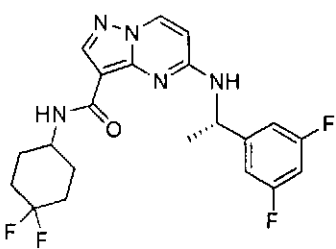
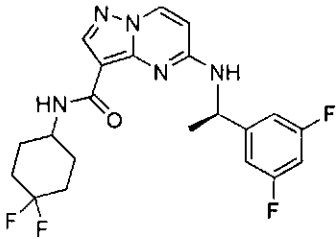
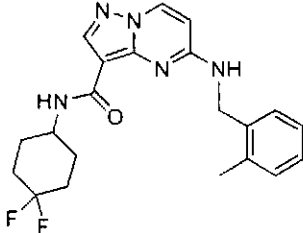
332		Piridin-3-ilamida del ácido 5-[1-(2,5-difluorofenil)etilamino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	395,1
333		(Tetrahidropiran-4-il)amida del ácido 5-(3-trifluorometilfenil-amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	406,2
334		(5-Metil-2-fenil-2H-pirazol-3-il)amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	334,2
335		[2-(4-Fluorofenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	352,2
336		[2-(3-Fluorofenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	352,2
337		[2-(2-Clorofenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	368,2

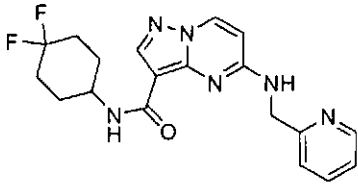
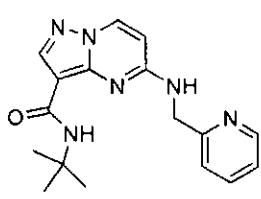
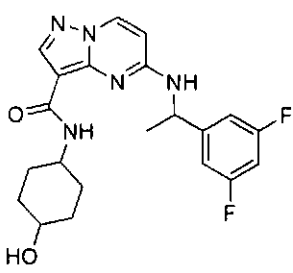
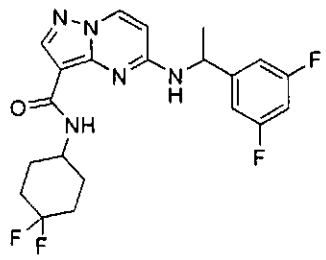
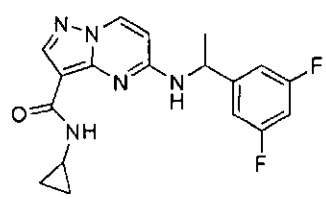
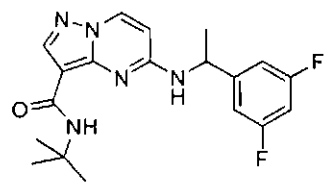
338		(2-Fenil-2H-pirazol-3-il)amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	320,1
339		(4,4-Difluorociclohexil)amida del ácido 5-(4-metilsulfanil-fenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	418,1
340		(4,4-Difluorociclohexil)amida del ácido 5-[(R)-1-(2,5-difluorofenil)etilamino]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	436,1
341		(Tetrahidropiran-4-il)amida del ácido 5-[1-(2,5-difluorofenil)-etilamino]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	402,1
342		(5-Metil-2-m-tolil-2H-pirazol-3-il)amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	348,1
343		(5-Metil-2-o-tolil-2H-pirazol-3-il)amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	348,1

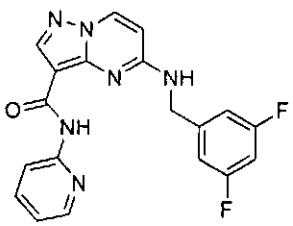
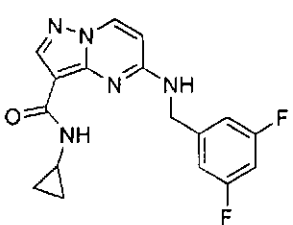
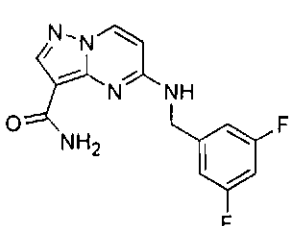
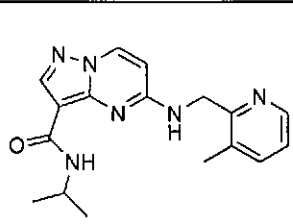
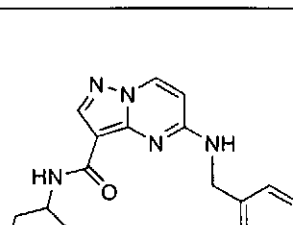
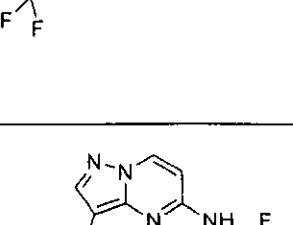
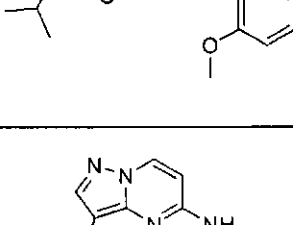
344		(5-Fenil-2H-pirazol-3-il)amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	320,1
345		[3-(3-Clorofenil)-1H-pirazol-4-il]amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	354,0
346		[5-(3-Clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	348,1
347		[3-(3-Clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	368,1
348		ter-Butilamida del ácido 5-[N'-(2,5-difluorofenil)hidrazino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	361,1
349		ter-Butilamida del ácido 5-(N'-piridin-2-il-hidrazino)pirazolo-[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	326,1
350		ter-Butilamida del ácido 5-(1-piridin-3-il-etilamino)pirazolo-[1,5-a]pirimidina-3-	339,2

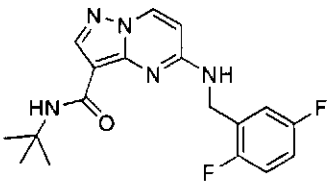
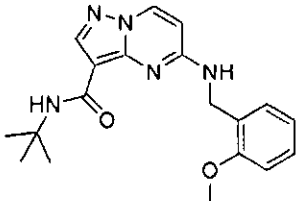
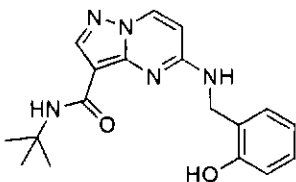
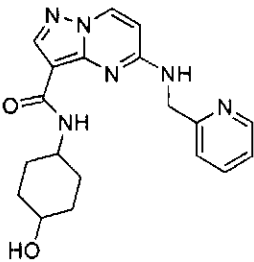
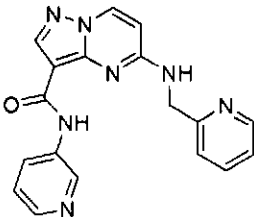
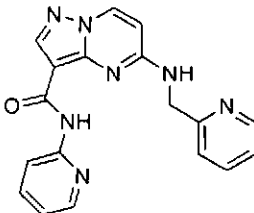
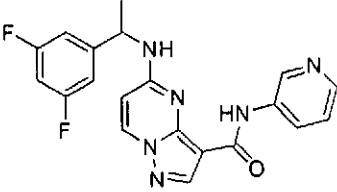
		carboxílico	
351		ter-Butilamida del ácido 5-(1-piridin-2-il-etilamino)pirazolo-[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	339,1
352		Ciclohexilamida del ácido 5-[(2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-ilmetil)amino]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	430,2
353		Ciclohexilamida del ácido 5-[(2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-amino]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	354,2
354		Ciclohexilamida del ácido 5-[(3-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-amino]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	354,2
355		Ciclohexilamida del ácido 5-[(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)amino]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	368,2
356		Piridin-3-ilamida del ácido 5-[(R)-1-(3,5-difluorofenil)-etilamino]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	395,1

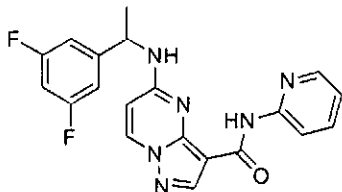
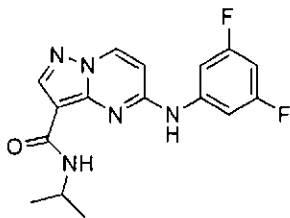
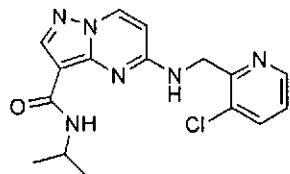
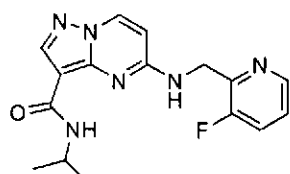
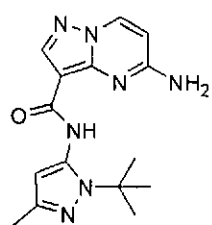
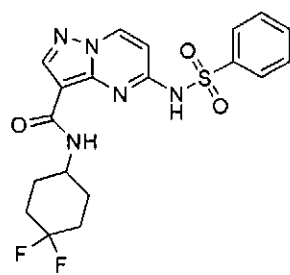
357		(4,4-Difluorociclohexil)amida del ácido 5-[(S)-1-(3,5-difluoro-fenil)propilamino]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	450,2
358		(4,4-Difluorociclohexil)amida del ácido 5-[(R)-1-(3,5-difluoro-fenil)propilamino]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	450,2
359		(4,4-Difluorociclohexil)amida del ácido 5-[1-(3,5-difluoro-fenil)propilamino]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	450,2
360		(4-Hidroxiciclohexil)amida del ácido 5-[(R)-1-(3,5-difluoro-fenil)etilamino]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	416,2
361		(Tetrahidropiran-4-il)amida del ácido 5-[(R)-1-(3,5-difluoro-fenil)etilamino]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	402,2

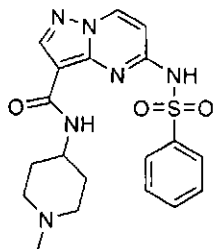
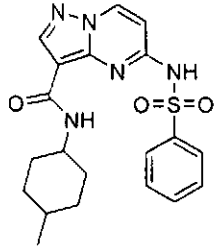
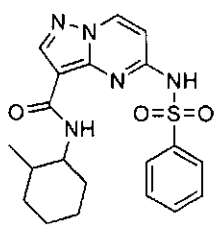
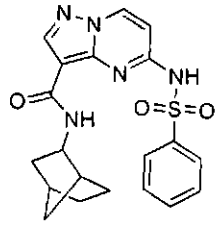
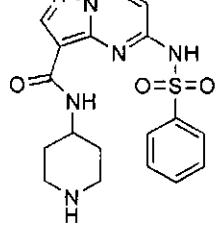
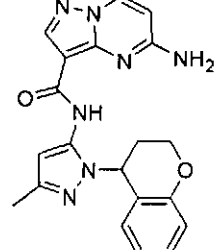
362		(5-Metil-2-piridin-2-il-2H-pirazol-3-il)amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	335,1
363		ter-Butilamida del ácido 5-[(2-dimetilaminopiridin-3-ilmetil)-amino]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	368,2
364		ter-Butilamida del ácido 5-[(R)-1-(3,5-difluorofenil)etilamino]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	374,2
365		(4,4-Difluorociclohexil)amida del ácido 5-[(S)-1-(3,5-difluorofenil)etilamino]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	436,1
366		(4,4-Difluorociclohexil)amida del ácido 5-[(R)-1-(3,5-difluorofenil)etilamino]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	436,1
367		(4,4-Difluorociclohexil)amida del ácido 5-(2-metilbencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	400,1

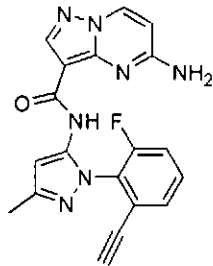
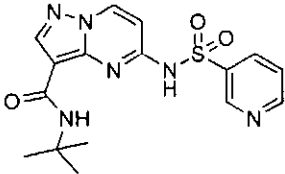
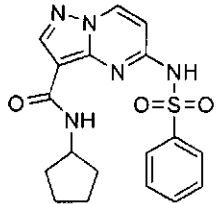
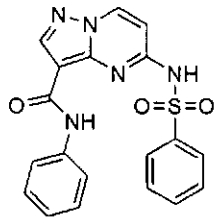
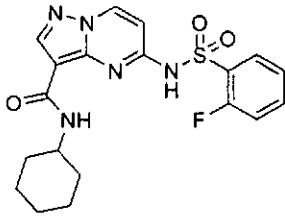
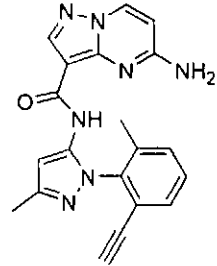
368		(4,4-Difluorociclohexil)amida del ácido 5-[(piridin-2-ilmetil)-amino]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	386,9
369		ter-Butilamida del ácido 5-[(piridin-2-ilmetil)amino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	224,9
370		(4-Hidroxiciclohexil)amida del ácido 5-[1-(3,5-difluorofenil)-etilamino]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	416,2
371		(4,4-Difluorociclohexil)amida del ácido 5-[1-(3,5-difluorofenil)etilamino]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	436,0
372		Ciclopropilamida del ácido 5-[1-(3,5-difluorofenil)etilamino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	358,0
373		ter-Butilamida del ácido 5-[1-(3,5-difluorofenil)etilamino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	373,9

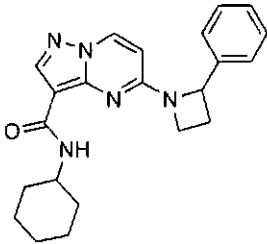
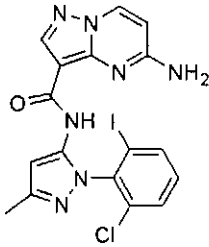
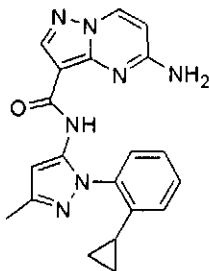
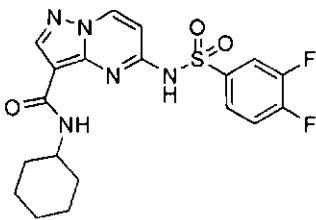
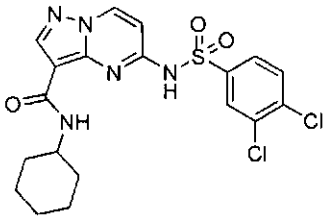
374		Piridin-2-ilamida del ácido 5-(3,5-difluorobencilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	381,1
375		Ciclopropilamida del ácido 5-(3,5-difluorobencilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	343,9
376		Amida del ácido 5-(3,5-difluorobencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	303,9
377		Isopropilamida del ácido 5-[(3-metilpiridin-2-ilmetil)amino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	325,1
378		(4,4-Difluorociclohexil)amida del ácido 5-(2-trifluorometil-bencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	454,1
379		Isopropilamida del ácido 5-(2-fluoro-6-metoxibencilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	358,1
380		ter-Butilamida del ácido 5-(2-dimetilamino-bencilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	367,2

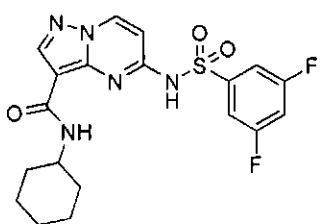
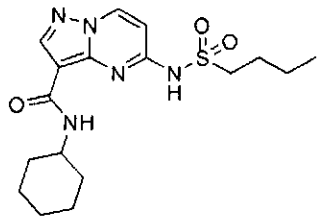
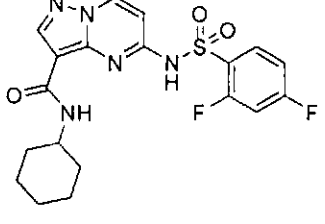
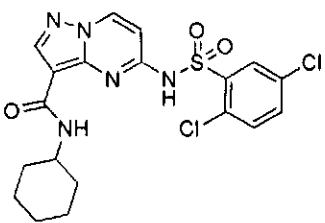
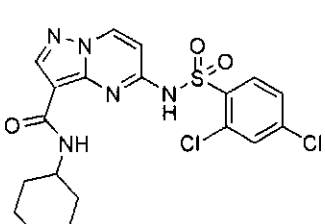
381		ter-Butilamida del ácido 5-(2,5-difluorobencilamino)pirazolo-[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	360,1
382		ter-Butilamida del ácido 5-(2-metoxibencilamino)pirazolo-[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	354,2
383		ter-Butilamida del ácido 5-(2-hidroxibencilamino)pirazolo-[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	340,1
384		(4-Hidroxiciclohexil)amida del ácido 5-[(piridin-2-ilmetil)-amino]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	367,1
385		Piridin-3-ilamida del ácido 5-[(piridin-2-ilmetil)amino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	346,0
386		Piridin-2-ilamida del ácido 5-[(piridin-2-ilmetil)amino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	346,0
387		Piridin-3-ilamida del ácido 5-[1-(3,5-difluorofenil)etilamino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	395,0

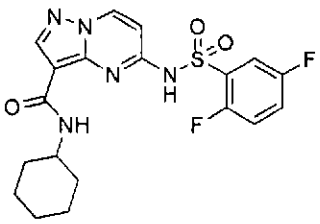
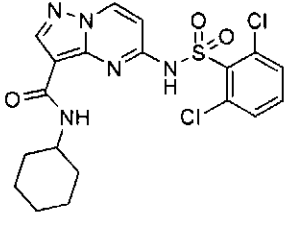
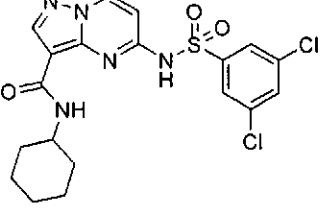
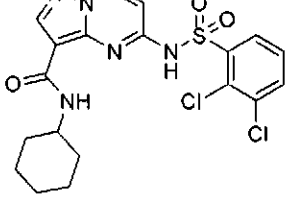
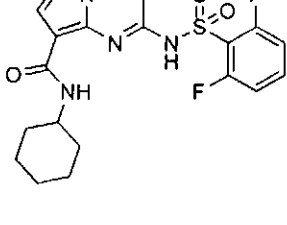
388		Piridin-2-ilamida del ácido 5-[1-(3,5-difluorofenil)etilamino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	395,1
389		Isopropilamida del ácido 5-(3,5-difluorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	332,0
390		Isopropilamida del ácido 5-[(3-cloropiridin-2-ilmetil)amino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	344,9
391		Isopropilamida del ácido 5-[(3-fluoropiridin-2-ilmetil)amino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	329,4
392		(2-ter-Butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	314,1
393		(4,4-Difluorociclohexil)amida del ácido 5-bencenosulfonilaminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	436,2

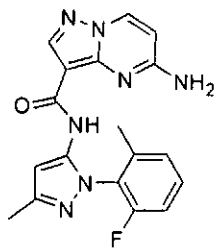
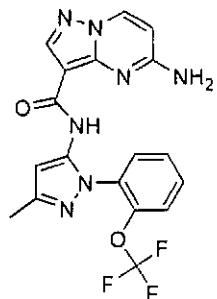
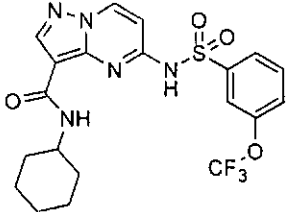
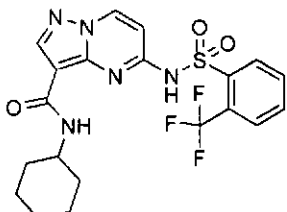
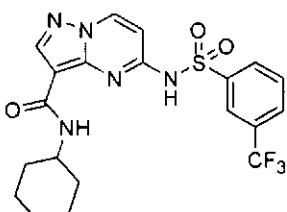
394		(1-Metilpiperidin-4-il)amida del ácido 5-bencenosulfonilamino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	415,1
395		(4-Metilciclohexil)amida del ácido 5-bencenosulfonilamino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	414,1
396		(2-Metilciclohexil)amida del ácido 5-bencenosulfonilamino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	414,2
397		Biciclo[2.2.1]hept-2-ilamida del ácido 5-bencenosulfonilamino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	412,2
398		Piperidin-4-ilamida del ácido 5-bencenosulfonilamino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	401,0
399		(2-Croman-4-il-5-metil-2H-pirazol-3-il)amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	389,8

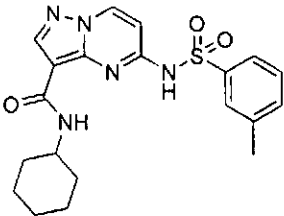
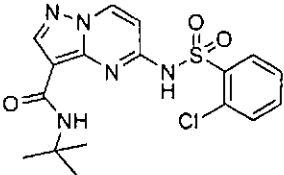
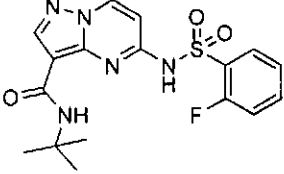
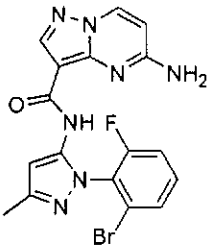
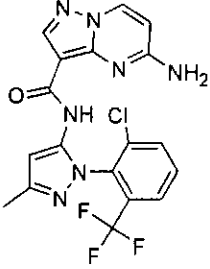
400		[2-(2-Etinil-6-fluorofenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	376,1
401		ter-Butilamida del ácido 5-(piridina-3-sulfonilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	375,1
402		Ciclopentilamida del ácido 5-bencenosulfonilamino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	385,8
403		Fenilamida del ácido 5-bencenosulfonilamino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	393,7
404		Ciclohexilamida del ácido 5-(2-fluorobencenosulfonilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	418,1
405		[2-(2-Etinil-6-metilfenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	372,0

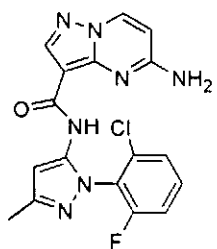
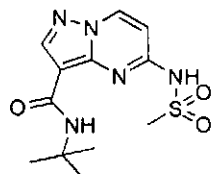
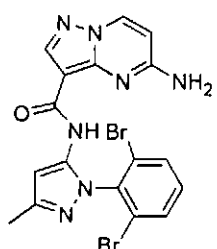
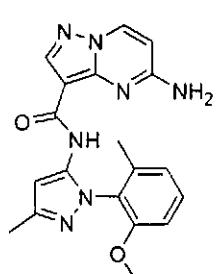
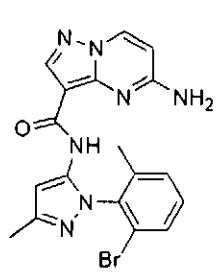
406		Ciclohexilamida del ácido 5-(2-fenilazetidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	376,2
407		[2-(2-Cloro-6-yodofenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	493,7
408		[2-(2-Ciclopropilfenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	373,8
409		Ciclohexilamida del ácido 5-(3,4-difluorobencenosulfonil-amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	436,1
410		Ciclohexilamida del ácido 5-(3,4-diclorobencenosulfonil-amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	468,0

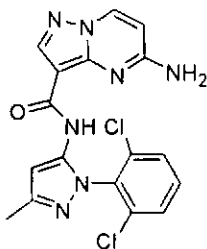
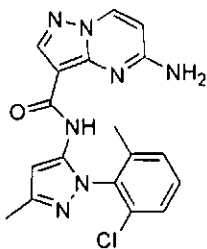
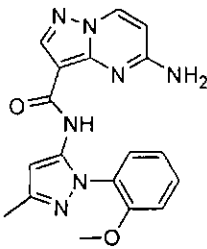
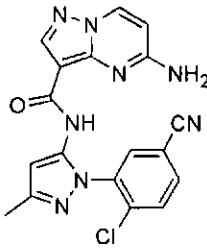
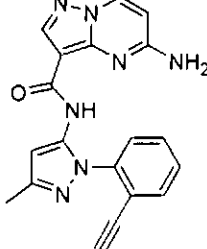
411		Ciclohexilamida del ácido 5-(3,5-difluorobencenosulfonil-amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	436,1
412		Ciclohexilamida del ácido 5-(butano-1-sulfonilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	380,1
413		Ciclohexilamida del ácido 5-(2,4-difluorobencenosulfonil-amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	436,1
414		Ciclohexilamida del ácido 5-(2,5-diclorobencenosulfonil-amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	468,0
415		Ciclohexilamida del ácido 5-(2,4-diclorobencenosulfonil-amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	468,0

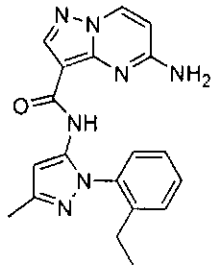
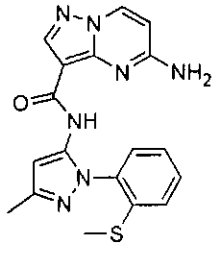
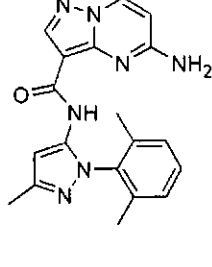
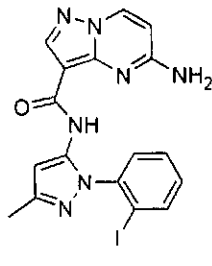
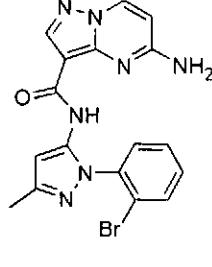
416		Ciclohexilamida del ácido 5-(2,5-difluorobencenosulfonil-amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	436,1
417		Ciclohexilamida del ácido 5-(2,6-diclorobencenosulfonil-amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	468,0
418		Ciclohexilamida del ácido 5-(3,5-diclorobencenosulfonil-amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	468,0
419		Ciclohexilamida del ácido 5-(2,3-diclorobencenosulfonil-amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	468,0
420		Ciclohexilamida del ácido 5-(2,6-difluorobencenosulfonil-amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	436,1

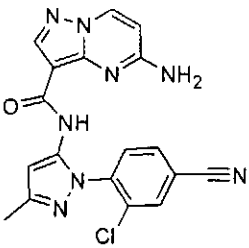
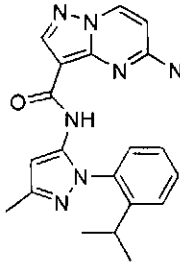
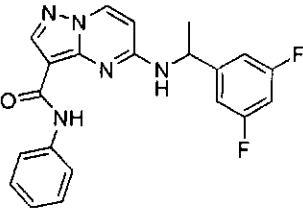
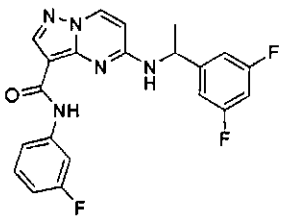
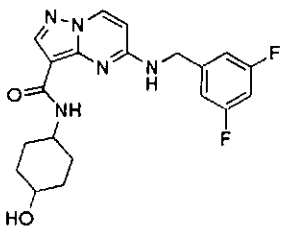
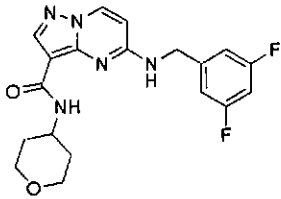
421		[2-(2-Fluoro-6-metilfenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	366,1
422		[5-Metil-2-(2-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	418,1
423		Ciclohexilamida del ácido 5-(3-trifluorometoxi-bencenosulfonil-amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	484,1
424		Ciclohexilamida del ácido 5-(2-trifluorometil-bencenosulfonil-amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	468,1
425		Ciclohexilamida del ácido 5-(3-trifluorometil-bencenosulfonil-amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	468,1

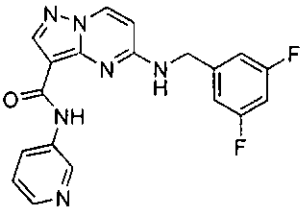
426		Ciclohexilamida del ácido 5-(tolueno-3-sulfonilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	414,1
427		ter-Butilamida del ácido 5-(2-clorobencenosulfonilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	408,0
428		ter-Butilamida del ácido 5-(2-fluorobencenosulfonilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	392,1
429		[2-(2-Bromo-6-fluorofenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	429,1
430		[2-(2-Cloro-6-trifluorometil-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	436,1

431		[2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	386,1
432		ter-Butilamida del ácido 5-metanosulfonilamino-pirazolo-[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	312,1
433		[2-(2,6-Dibromofenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	491,7
434		[2-(2-Metoxi-6-metilfenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	378,2
435		[2-(2-Bromo-6-metilfenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	425,8

436		[2-(2,6-Diclorofenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	402,1
437		[2-(2-Cloro-6-metilfenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	382,1
438		[2-(2-Metoxifenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	364,0
439		[2-(2-Cloro-5-cianofenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	393,2
440		[2-(2-Etinilfenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	358,0

441		[2-(2-Etilfenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	362,2
442		[5-Metil-2-(2-metilsulfanil-fenil)-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	380,1
443		[2-(2,6-Dimetilfenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	362,2
444		[2-(2-Yodofenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	460,1
445		[2-(2-Bromofenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	412,1

446		[2-(2-Cloro-4-cianofenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	393,0
447		[2-(2-Isopropilfenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	376,3
448		5-(1-(3,5-Difluorofenil)-etilamino)-N-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	394,1
449		5-(1-(3,5-Difluorofenil)-etilamino)-N-(3-fluorofenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	412,1
450		5-(3,5-Difluorobencilamino)-N-(4-hidroxiciclohexil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	402,2
451		5-(3,5-Difluorobencilamino)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	387,9

452		5-(3,5-Difluorobenzilamino)-N-(piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	380,9
-----	---	---	-------

Los compuestos de los Ejemplos 1-452 fueron analizados en cuanto a su capacidad para inhibir la actividad de una JAK quinasa. Se encontró que los compuestos de los Ejemplos 1-452 tenían una K_i de menos de alrededor de 1 μM en los ensayos de actividad de JAK quinasa (por ejemplo, véanse los Ejemplos A-C). Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de JAK quinasa.

La Tabla 3 que sigue muestra datos de actividad enzimática (K_i) para ciertos compuestos de la presente invención corridos en los ensayos mencionados más arriba (Ejemplos A-C).

Tabla 3

Ejemplo	JAK1	JAK2 _i	JAK3	TYK2 _i
240	0,036 μM	0,0032 μM	0,0951 μM	0,0624 μM
231	0,0152 μM	0,0018 μM	0,0124 μM	0,0438 μM
225	0,0029 μM	0,0003 μM	0,0029 μM	0,0073 μM
226	0,0074 μM	0,0005 μM	0,0157 μM	0,0328 μM
248	0,0028 μM	0,0001 μM	0,0017 μM	0,0041 μM
250	0,0284 μM	0,0020 μM	0,0556 μM	0,0361 μM
277	0,0176 μM	0,0009 μM	0,0254 μM	0,0435 μM
343	0,0299 μM	0,0042 μM	0,0286 μM	0,0976 μM
Ejemplo	JAK1	JAK2 _i	JAK3	TYK2 _i
297	0,0466 μM	0,0016 μM	0,0397 μM	0,152 μM
299	0,0287 μM	0,0008 μM	0,0145 μM	0,0509 μM

La Tabla 4 que sigue muestra ciertos datos de actividad farmacológica celular (EC_{50}) para compuestos de la presente invención corridos en los ensayos celulares mencionados más arriba (Ejemplo D).

Tabla 4

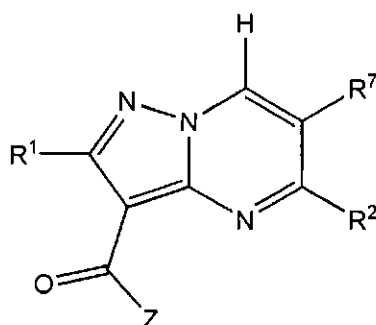
Ejempl o	pSTAT5 SET2	EPO pSTAT5 TF1	IL6-pSTAT3 TF1	IL12-pSTAT4 NK92
240	0,365 µM	0,735 µM	1,6 µM	0,579 µM
231	0,0802 µM	0,23 µM	0,371 µM	3,3 µM
225	0,0128 µM	0,0404 µM	0,13 µM	0,119 µM
226	0,017 µM	0,103 µM	0,17 µM	0,336 µM
248	0,018 µM	0,0553 µM	0,165 µM	0,158 µM
250	0,158 µM	0,34 µM	0,839 µM	0,105 µM
277	0,0434 µM	0,148 µM	0,514 µM	0,603 µM
343	0,301 µM	0,368 µM	0,380 µM	5,3 µM
297	0,170 µM	0,207 µM	1,4 µM	1,1 µM
299	0,256 µM	0,228 µM	1,88 µM	1,77 µM

A pesar de que la invención ha sido descrita e ilustrada con un cierto grado de particularidad, se entiende que la presente descripción ha sido hecha sólo a modo de ejemplo, y que numerosos cambios en la combinación y disposición de las partes pueden ser efectuados por los expertos en el arte, sin apartarse del espíritu y alcance de la invención definida por las reivindicaciones.

Se hace referencia a la solicitud provisional norteamericana número de serie US 61/110.497, presentada el 31 de octubre de 2008, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad para todos los propósitos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto CARACTERIZADO porque tiene la Fórmula Ia:



Ia

enantiómeros, diastereómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

R^1 es H;

R^2 es $-OR^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^3NR^{12}R^4$, $-NR^3S(O)R^4$ ó $-NR^3S(O)_2R^4$;

R^3 es H o C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, donde dichos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos por oxo, F, OR^a ó NR^aR^b ;

R^4 es H, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})(C_1-C_9 \text{ heterociclilo})$, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})(C_3-C_6 \text{ cicloalquilo})$, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})(C_1-C_9 \text{ heteroarilo})$, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})(C_6-C_{10} \text{ arilo})$, donde dichos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos por R^8 , y dichos arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos por R^9 ; o

R^3 y R^4 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar un C_1-C_9 heterociclilo opcionalmente sustituido por R^{13} ;

Z es $-OR^6$ ó $-NR^5R^6$;

R^5 es H o C_1-C_3 alquilo;

R^6 es H, C_1-C_{10} alquilo, C_2-C_{10} alquenilo, C_2-C_{10} alquinilo, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})(C_1-C_9 \text{ heterociclilo})$, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})(C_3-C_8 \text{ cicloalquilo})$, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})(C_1-C_9 \text{ heteroarilo})$, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})(C_6-C_9 \text{ arilo})$, donde dichos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos por R^{10} , y dichos arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos por R^{11} ;

R^7 es H, halógeno, C_1-C_3 alquilo, C_2-C_3 alquenilo, C_2-C_3 alquinilo u $-O(C_1-C_3 \text{ alquilo})$;

R^8 es independientemente oxo, halógeno, OR^a ó NR^aR^b ;

R^9 es independientemente oxo, $-CN$, $-CF_3$, halógeno, $-C(O)C_1-C_6 \text{ alquilo}$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})NR^aR^b$, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})OR^a$, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})SR^a$, $-O[C(R^a)_2]_{1-3}O-$, $C_1-C_3 \text{ alquilo}$ opcionalmente sustituido por oxo o F,

-(C₀-C₅ alquil)(C₃-C₆ cicloalquilo) opcionalmente sustituido por oxo o F, -(C₀-C₅ alquil)C₁-C₉ heterociclilo opcionalmente sustituido por halógeno, oxo, C₁-C₃ alquilo o C(O)C₁-C₃ alquilo, -(C₀-C₅ alquil)C₆ arilo opcionalmente sustituido por halógeno o C₁-C₃ alquilo -O(C₁-C₃ alquilo), o -(C₀-C₅ alquil)C₁-C₉ heteroarilo opcionalmente sustituido por halógeno o C₁-C₃ alquilo;

R¹⁰ es independientemente oxo, halógeno, OR^a ó NR^aR^b;

R¹¹ es independientemente oxo, -CN, -CF₃, halógeno, -O[C(R^a)₂]₁₋₃O-, -C(O)C₁-C₆ alquilo, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -(C₀-C₅ alquil)NR^aR^b, -(C₀-C₅ alquil)OR^a, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por oxo o F, -(C₀-C₅ alquil)C₁-C₉ heterociclilo opcionalmente sustituido por halógeno, oxo, C₁-C₃ alquilo o C(O)C₁-C₃ alquilo, -(C₀-C₅ alquil)C₁-C₉ heteroarilo opcionalmente sustituido por halógeno o C₁-C₃ alquilo, -(C₀-C₅ alquil)fenilo opcionalmente sustituido por C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ alquenilo, C₁-C₄ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, -CF₃, halógeno, -CN, -OR^a ó -NR^aR^b, o -(C₀-C₅ alquil)C₃-C₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido por oxo, -NR^cR^d, C₁-C₃ alquilo o F;

R¹² es H o C₁-C₃ alquilo;

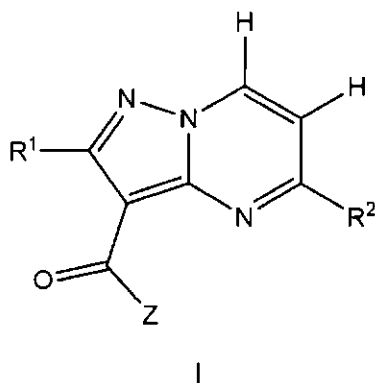
R¹³ es oxo, halógeno, C₁-C₃ alquilo, -C(O)C₁-C₆ alquilo, -C(O)OR^a, C₆ arilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₁-C₅ heteroarilo o C₄-C₅ heterociclilo; donde dichos arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos por C₁-C₄ alquilo, -(C₀-C₃ alquil)OR^c, oxo, halógeno o NR^cR^d;

R^a y R^b son independientemente H, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, C₁-C₆ alquilo, C₆ arilo, C₃-C₆ cicloalquilo o C₄-C₅ heterociclilo; donde dichos alquilo, arilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos por C₁-C₄ alquilo, -(C₀-C₃ alquil)OR^c, oxo, halógeno, NR^cR^d o C₄-C₅ heterociclilo; o

R^a y R^b, junto con el átomo al cual están unidos, forman un C₁-C₅ heterociclilo opcionalmente sustituido por oxo, F, C₁-C₃ alquilo, -C(O)C₁-C₆ alquilo o -C(O)OR^a; y

R^c y R^d son independientemente H, C₁-C₃ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo o fenilo, donde dichos alquilo, cicloalquilo y fenilo están opcionalmente sustituidos por halógeno, CH₃ OH, NH₂, C(O)O(C₁-C₆ alquilo) o C(O)NH(C₁-C₆ alquilo).

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque es seleccionado de la Fórmula I:



enantiómeros, diastereómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

R^1 es H;

R^2 es $-OR^4$ ó $-NR^3R^4$;

R^3 es H o C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, donde dichos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos por oxo, F, OR^a ó NR^aR^b ;

R^4 es H, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, $-(C_0-C_5$ alquil)(C_1-C_9 heterociclilo), $-(C_0-C_5$ alquil)(C_3-C_6 cicloalquilo), $-(C_0-C_5$ alquil)(C_1-C_9 heteroarilo), $-(C_0-C_5$ alquil)(C_6-C_9 arilo), donde dichos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos por oxo, F, OR^a ó NR^aR^b , y dichos arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos por

oxo, $-CN$, $-CF_3$, halógeno, $-C(O)C_1-C_6$ alquilo, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-(C_0-C_5$ alquil) NR^aR^b , $-(C_0-C_5$ alquil) OR^a , $-O[C(R^a)_2]_{1-3}O-$,

C_1-C_3 alquilo opcionalmente sustituido por oxo o F,

$-(C_0-C_5$ alquil) C_1-C_9 heterociclilo opcionalmente sustituido por halógeno, oxo, C_1-C_3 alquilo o $C(O)C_1-C_3$ alquilo, o

$-(C_0-C_5$ alquil) C_1-C_9 heteroarilo opcionalmente sustituido por halógeno o C_1-C_3 alquilo; o

R^3 y R^4 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar un C_1-C_5 heterociclilo opcionalmente sustituido por oxo, F, C_1-C_3 alquilo, $-C(O)C_1-C_6$ alquilo o $-C(O)OR^a$;

Z es $-OR^6$ ó $-NR^5R^6$;

R^5 es H o C_1-C_3 alquilo;

R^6 es H, C_1-C_{10} alquilo, C_2-C_{10} alquenilo, C_2-C_{10} alquinilo, $-(C_0-C_5$ alquil)(C_1-C_9 heterociclilo), $-(C_0-C_5$ alquil)(C_3-C_8 cicloalquilo), $-(C_0-C_5$ alquil)(C_1-C_9 heteroarilo), $-(C_0-C_5$ alquil)(C_6-C_9 arilo), donde dichos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos por oxo, F, OR^a ó NR^aR^b , y dichos arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos por

oxo, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, halógeno, $-\text{O}[\text{C}(\text{R}^a)_2]_{1-3}\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_6$ alquilo, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{C}_0-\text{C}_5 \text{ alquil})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{C}_0-\text{C}_5 \text{ alquil})\text{OR}^a$,

C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido por oxo o F,

$-(\text{C}_0-\text{C}_5 \text{ alquil})\text{C}_1-\text{C}_9$ heterociclilo opcionalmente sustituido por halógeno, oxo, C_1-C_3 alquilo o $\text{C}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_3$ alquilo,

$-(\text{C}_0-\text{C}_5 \text{ alquil})\text{C}_1-\text{C}_9$ heteroarilo opcionalmente sustituido por halógeno o C_1-C_3 alquilo,

$-(\text{C}_0-\text{C}_5 \text{ alquil})\text{fenilo}$ opcionalmente sustituido por C_1-C_3 alquilo, $-\text{CF}_3$, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^a$ ó $-\text{NR}^a\text{R}^b$, o

$-(\text{C}_0-\text{C}_5 \text{ alquil})\text{C}_3-\text{C}_6$ cicloalquilo opcionalmente sustituido por oxo, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, C_1-C_3 alquilo o F;

R^a y R^b son independientemente H, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, C_1-C_6 alquilo, C_6 arilo, C_3-C_6 cicloalquilo o C_4-C_5 heterociclilo; donde dichos alquilo, arilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos por C_1-C_4 alquilo, $(\text{C}_0-\text{C}_3 \text{ alquil})\text{OR}^c$, oxo, halógeno, NR^cR^d o C_4-C_5 heterociclilo; o

R^a y R^b , junto con el átomo al cual están unidos, forman un C_1-C_5 heterociclilo opcionalmente sustituido por oxo, F, C_1-C_3 alquilo, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_6$ alquilo o $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$; y

R^c y R^d son independientemente H, C_1-C_3 alquilo, C_3-C_6 cicloalquilo o fenilo, donde dichos alquilo, cicloalquilo y fenilo están opcionalmente sustituidos por halógeno, CH_3OH , NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquilo})$ o $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alquilo})$.

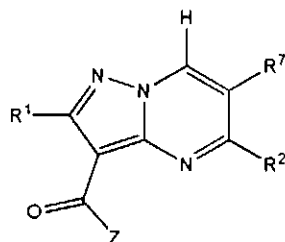
3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, CARACTERIZADO porque R^2 es $-\text{NHR}^4$.
4. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, CARACTERIZADO porque R^2 es $-\text{NH}_2$.
5. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 3, CARACTERIZADO porque R^4 es C_1-C_6 alquilo, $-(\text{C}_0-\text{C}_5 \text{ alquil})(\text{C}_1-\text{C}_9 \text{ heterociclilo})$, $-(\text{C}_0-\text{C}_5 \text{ alquil})(\text{C}_3-\text{C}_6 \text{ cicloalquilo})$, $-(\text{C}_0-\text{C}_5 \text{ alquil})(\text{C}_1-\text{C}_9 \text{ heteroarilo})$, $-(\text{C}_0-\text{C}_5 \text{ alquil})(\text{C}_6-\text{C}_{10} \text{ arilo})$, donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido por R^8 , y dichos arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos por R^9 .

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque R^3 y R^4 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar un C₁-C₉ heterociclilo opcionalmente sustituido por R^{13} .
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque R^2 es $-NHS(O)_2R^4$.
8. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 7, CARACTERIZADO porque R^4 es $-(C_6-C_{10} \text{ arilo})$ opcionalmente sustituido por R^9 .
9. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-8, CARACTERIZADO porque Z es $-NHR^6$.
10. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 3-9, CARACTERIZADO porque R^6 es C₁-C₁₀ alquilo, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})(C_1-C_9 \text{ heterociclilo})$, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})(C_3-C_8 \text{ cicloalquilo})$, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})(C_1-C_9 \text{ heteroarilo})$, $-(C_0-C_5 \text{ alquil})(C_6-C_9 \text{ arilo})$, donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido por R^{10} , y dichos arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos por R^{11} .
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque R^7 es H; R^2 es $-NR^3S(O)_2R^4$; R^3 es H; y R^4 es fenilo opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados entre C₁-C₃ alquilo, $-CF_3$ y halógeno; Z es $-NR^5R^6$; R^5 es H; y R^6 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, y donde R^6 está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre oxo, halógeno y C₁-C₆ alquilo.
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque R^7 es H; R^2 es $-NR^3R^4$; R^3 es H; R^5 es H; R^6 es pirazolilo sustituido por fenilo y además opcionalmente sustituido por metilo, y donde fenilo está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados entre metilo, halógeno, metoxi, ciano, trifluorometilo, hidroxilo y trifluorometoxi.
13. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA porque comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. Un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad o condición que responde a la inhibición de la actividad de una JAK quinasa en un paciente, CARACTERIZADO porque comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-12.
15. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-12, CARACTERIZADO porque se usa en terapia.

RESUMEN

La invención proporciona inhibidores de JAK quinasa de Fórmula Ia, enantiómeros, diastereómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R^1 , R^2 , R^7 y Z se definen aquí, una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula Ia y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, y métodos para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad o condición que responde a la inhibición de la actividad de una JAK quinasa en un paciente.



15-194

State of California

SECRETARY OF STATE

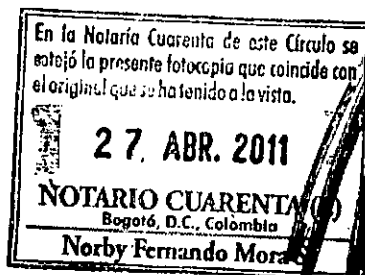
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by AIDA MICLAT GUIAM
3. acting in the capacity of Notary Public, State of California
4. bears the seal/stamp of AIDA MICLAT GUIAM, Notary Public,
State of California

CERTIFIED

5. At Sacramento, California
6. the 15th day of December 2005
7. by Deputy Secretary of State, State of California
8. No. 267083
9. Seal/Stamp:



10. Signature



Bruce M. Sherman

Secretary of State

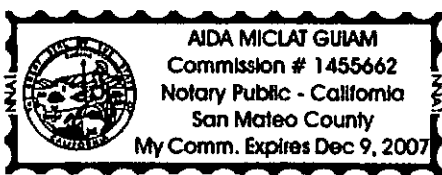
BY *[Signature]*

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California }
County of San Mateo } ss.
On December 6, 2005 before me, Aida Miclat Guiam
Date Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public")
personally appeared Timothy R. Schwartz
Name(s) of Signer(s)

☐ personally known to me
☒ proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.



WITNESS my hand and official seal.
Aida Miclat Guiam
Signature of Notary Public

OPTIONAL
Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

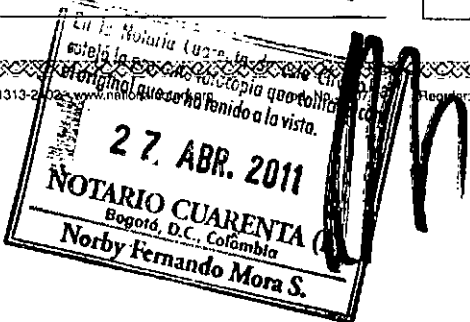
Description of Attached Document

Title or Type of Document: _____
Document Date: _____ Number of Pages: _____
Signer(s) Other Than Named Above: _____

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name: _____
☐ Individual
☐ Corporate Officer — Title(s): _____
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney-in-Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____
Signer Is Representing: _____

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER
Top of thumb here



796

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

Nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o HECTOR GOMEZ MEJIA**, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseññas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o HECTOR GOMEZ MEJIA**, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de

Firma

Nombre
Cargo

POWER OF ATTORNEY

I (We)

Genentech, Inc.

1 DNA Way

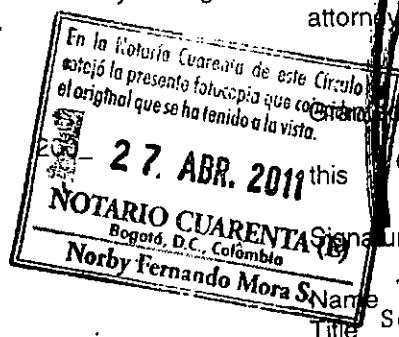
domiciled in

**South San Francisco, California 94080-4990
USA**

Hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or HECTOR GOMEZ MEJIA**, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or HECTOR GOMEZ MEJIA**, domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.



South San Francisco, California
USA

and signed in this 6th day of December 2005

Signature

Timothy R. Schwartz, Ph.D.
Section Patent Counsel
Authorized Corporate Signatory
Genentech, Inc.

AUTHORIZATION

Genentech, Inc. hereby authorizes any of Janet E. Hasak, Mark T. Kresnak, Jeffrey S. Kubinec and Timothy R. Schwartz, for so long as they remain employees of Genentech, Inc., to execute, on its behalf, any submissions associated with the filing, prosecution, granting, and extension and maintenance of grant of patent and trademark applications in the U.S. and foreign countries, contracts relating to biological deposits with the American Type Culture Collection, and assignments to publishers of copyrights covering works authored by Genentech employees.

August 27, 2002

Dated

Sean Johnston

Sean A. Johnston

Vice President, Intellectual Property
Genentech, Inc.



TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Poder otorgado por **Genentech, Inc.** domiciliada en **1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990, Estados Unidos de América.**

ESTADO DE CALIFORNIA
SECRETARIA DE ESTADO

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Esta documento público
2. ha sido firmado por AIDA MICLAT GUIAM
3. actuando en capacidad de Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/timbre de AIDA MICLAT GUIAM, Notario Público
Estado de California

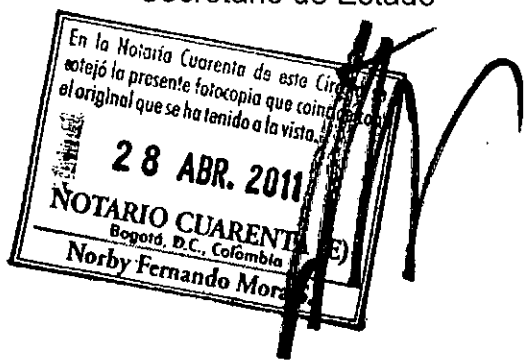
CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el 15 de diciembre de 2005
7. por el Secretario de Estado Delegado, Estado de California
8. No. 267083
9. Sello/Timbre

10. Firma

(Firma)

Secretario de Estado



RECONOCIMIENTO TODO-PROPOSITO DE CALIFORNIA

Estado de California)
) ss.
Condado de San Mateo)

El 6 de diciembre de 2005, ante mi, AIDA MICLAT GUIAM, apareció personalmente
Thimoty R. Schwartz

☐ a quien conozco personalmente

☒ quien demostró ante mi en base a evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre esta suscrito en el instrumento y quien reconoció ante mi que ejecutó el mismo en su capacidad autorizada, y que por su firma en el instrumento la persona o la entidad a nombre de la cual la persona actuó, ejecutó el instrumento.

Hay un sello que dice:
AIDA MICLAT GUIAM
COMISIÓN # 14556612
Notario Público-California
Condado de San Mateo
Mi comisión expira Dic. 9 de 2007

Atestigua mi firma y sello oficial,

AIDA MICLAT GUIAM

-----OPCIONAL-----

Aunque la información en esta sección no es requerida por la ley, puede probar ser valiosa para las personas que se basan en el documento y puede prevenir la remoción y readhesión fraudulenta de esta forma a otro documento

Descripción adicional de cualquier documento anexo

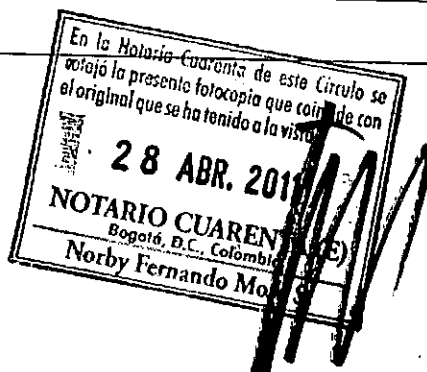
Título o tipo de documento: _____
Fecha del Documento: _____ Número de páginas: _____
Firmante(s) diferente(s) a (los) nombrado(s) arriba: _____

Capacidad(es) Reivindicada(s) por el (los) firmante(s)

Nombre del firmante: _____
☐ Individuo
☐ Funcionario Corporativo – Título(s): _____
☐ Socio - ☐ Limitado ☐ General
☐ Abogado de hecho
☐ Fideicomisario
☐ Guardián o conservador
☐ Otro: _____

El firmante representa: _____

Huella Índice derecho del firmante
Parte alta del dedo aquí



AUTORIZACION

Genentech, Inc. por la presente autoriza a cualquiera de Janet E. Hasak, Mark T. Kresnak, Jeffrey S. Kubinec y Thomity R. Schwartz, mientras permanezcan como empleados de Genentech, Inc., a ejecutar, a su nombre, cualquier solicitud asociada con presentación, procesamiento, consecución, y extensión y mantenimiento de concesión de solicitudes de patente y marca registrada en los Estados Unidos y países extranjeros, contratos relacionados con depósitos biológicos con la Colección Americana de Tipo de Cultivo, y cesiones a publicistas de derechos de autor que cubran los trabajos de autoría de los empleados de Genentech.

27 de Agosto de 2002
Fechado

(Firma)
Sean A. Johnston
Vicepresidente, Propiedad Intelectual
Genentech, Inc.

En la Notaría Cuarenta de este Circuito se
notó la presente fotocopia que coincide con
el original que se ha tenido a la vista.
28 ABR. 2011
NOTARIO CUARENTA (S)
Bogotá, D.C., Colombia
Norby Fernando Morán

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Harriet Smith Windsor

3. acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified

5. at Dover, Delaware

6. the twenty-fourth day of May, A.D. 2005

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0254030

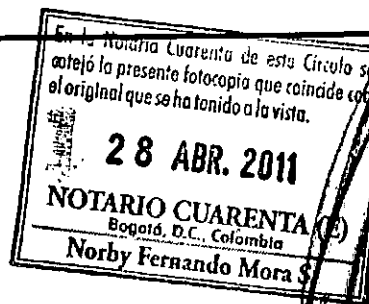
9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Harriet Smith Windsor

Secretary of State

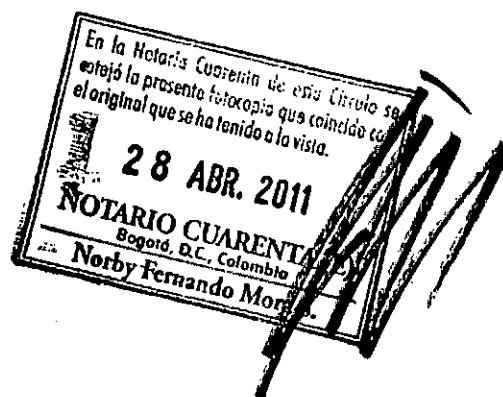


Delaware

PAGE 1

The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE RESTATED CERTIFICATE OF "GENENTECH, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE TWENTY-SECOND DAY OF JULY, A.D. 1999, AT 9 O'CLOCK A.M.



2112549

050426506

Harriet Smith Windsor
Harriet Smith Windsor, Secretary of State
AUTHENTICATION: 3900384

DATE: 05-24-05

AMENDED AND RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION

GENENTECH, INC.

Genentech, Inc. (the "Corporation"), a corporation organized and existing under and by virtue of the General Corporation Law of the State of Delaware, does hereby amend the Certificate of Incorporation of the Corporation, which was originally filed on December 23, 1986 under the name "Genentech Delaware, Inc.", and subsequently amended.

The Certificate of Incorporation of the Corporation is hereby restated and further amended to read in its entirety as follows:

ARTICLE 1

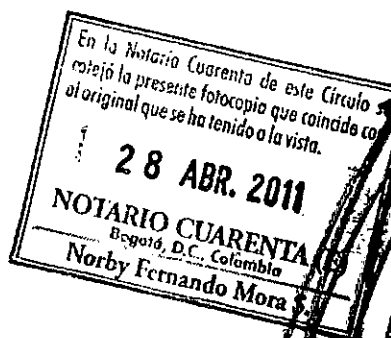
The name of the Corporation is: Genentech, Inc.

ARTICLE 2

The address of the registered office of the Corporation in the State of Delaware is Corporation Service Company, 1013 Centre Road, City of Wilmington, County of New Castle, Delaware 19805. The name of its registered agent at such address is Corporation Service Company.

ARTICLE 3

The purpose of the Corporation is to engage in any lawful act or activity for which corporations may be organized under the General Corporation Law of the State of Delaware as the same exists or may hereafter be amended ("Delaware Law").



STATE OF DELAWARE
SECRETARY OF STATE
DIVISION OF CORPORATIONS
FILED 09:00 AM 07/22/1999
991302331 - 2112549

ARTICLE 4

SECTION 4.01. *Capital Stock.* (a) The Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, preferred stock and common stock. The total number of shares which the Corporation is authorized to issue is four hundred million (400,000,000) shares. One hundred million (100,000,000) shares shall be designated preferred stock, par value \$0.02 per share ("Preferred Stock"). Three hundred million (300,000,000) shares shall be designated common stock, par value \$0.02 per share ("Common Stock") The Common Stock of the Corporation shall be all of one class.

(b) The number of authorized shares of any class or classes of stock may be increased or decreased (but not below the number of shares thereof then outstanding) by the affirmative vote of a majority in voting power of the outstanding stock of the Corporation entitled to vote thereon irrespective of the provisions of Section 242(b)(2) of Delaware Law.

SECTION 4.02. *Common Stock.* (a) *Issuance and Consideration.* Any unissued or treasury shares of the Common Stock may be issued for such consideration as may be fixed in accordance with applicable law from time to time by the Board of Directors.

(b) *Dividends.* Subject to the rights of holders of the Preferred Stock, the holders of the Common Stock shall be entitled to receive, when and as declared by the Board of Directors, out of the assets of the Corporation which are by law available therefor, dividends payable either in cash, in property, or in shares of stock and the holders of the Preferred Stock shall not be entitled to participate in any such dividends (unless otherwise provided by the Board of Directors in any resolution providing for the issue of a series of Preferred Stock).

SECTION 4.03. *Preferred Stock.*

(a) *Series and Limits of Variations between Series.* Any unissued or treasury shares of the Preferred Stock may be issued from time to time in one or more series for such consideration as may be fixed from time to time by the Board of Directors. Before any shares of Preferred Stock of any particular series shall be issued, a certificate shall be filed with the Secretary of State of Delaware setting forth the designation, rights, privileges, restrictions, and conditions to be attached to the Preferred Stock of such series and such other matters as may be required, and the Board of Directors shall fix and determine, and is hereby expressly empowered to fix and determine, in the manner provided by law, the particulars of

En la Notaria Cuarenta de este Círculo se
cotejó la presente fotocopia que coincide con
el original que se ha tenido a la vista.
28 ABR. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Norby Fernando Mora S.

the shares of such series (so far as not inconsistent with the provisions of this Article 4 applicable to all series of Preferred Stock), including, but not limited to, the following:

(i) the distinctive designation of such series and the number of shares which shall constitute such series, which number may be increased (except where otherwise provided by the Board of Directors in creating such series) or decreased (but not below the number of shares thereof then outstanding) from time to time by like action of the Board of Directors;

(ii) the annual rate of dividends payable on shares of such series, the conditions upon which such dividends shall be payable and the date from which dividends shall be cumulative in the event the Board of Directors determines that dividends shall be cumulative;

(iii) whether such series shall have voting rights, in addition to the voting rights provided by law and, if so, the terms of such voting rights;

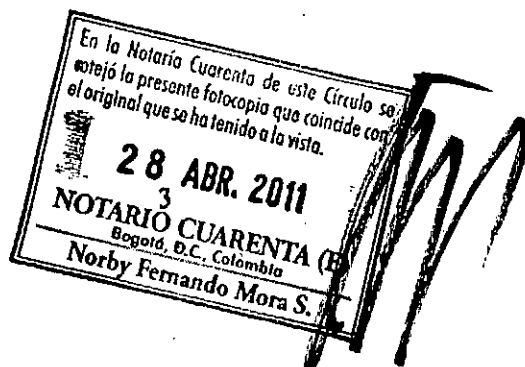
(iv) whether such series shall have conversion privileges and, if so, the terms and conditions of such conversion, including, but not limited to, provision for adjustment of the conversion rate upon such events and in such manner as the Board of Directors shall determine;

(v) whether or not the shares of such series shall be redeemable and, if so, the terms and conditions of such redemption, including the date or dates upon or after which they shall be redeemable, and the amount per share payable in case of redemption, which amount may vary under different conditions and at different redemption dates;

(vi) whether such series shall have a sinking fund for the redemption or purchase of shares of that series and, if so, the terms and amount of such sinking fund;

(vii) the rights of the shares of such series in the event of voluntary or involuntary liquidation, dissolution or winding up of the Corporation, and the relative rights of priority, if any, of payment of shares of that series; and

(viii) any other relative rights, preferences and limitations of such series.



ARTICLE 5

SECTION 5.01. *Amendment of Bylaws by Directors.* (a) In furtherance and not in limitation of the powers conferred by statute, the Board of Directors is expressly authorized to make, alter, amend, repeal and rescind the bylaws of the Corporation, subject to Sections 5.01(b) and 5.01(c) hereof.

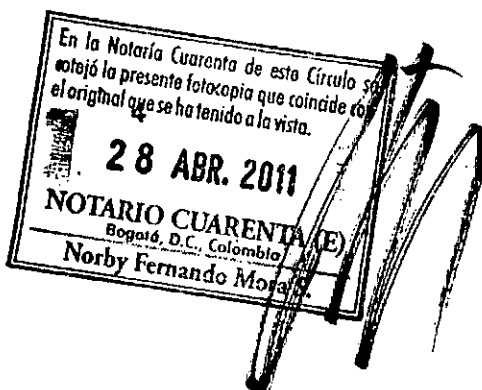
(b) Sections 2.02, 3.02, 3.03(a), 3.03(b), 3.04, 3.05, 3.14, and 5.06 of the bylaws may only be altered, amended, repealed, or rescinded by the affirmative vote of holders of capital stock entitled to vote thereon representing more than 60% of the shares entitled to be voted thereon.

(c) Sections 3.03(c) and 3.15 of the bylaws may only be altered, amended, repealed, or rescinded by the affirmative vote of holders of capital stock entitled to vote thereon representing more than 90% of the shares entitled to be voted thereon.

SECTION 5.02. *Amendment of Certificate of Incorporation.* Section 5.01(b) of this Certificate of Incorporation may only be altered, amended, repealed, or rescinded by the affirmative vote of holders of capital stock entitled to vote thereon representing more than 60% of the shares entitled to be voted thereon. Section 5.01(c) and Articles 8 and 9 of this Certificate of Incorporation may only be altered, amended, repealed, or rescinded by the affirmative vote of holders of capital stock entitled to vote thereon representing more than 90% of the shares entitled to be voted thereon.

ARTICLE 6

SECTION 6.01. *Election of Directors by Holders of Preferred Stock.* During any period when the holders of any Preferred Stock or any one or more series thereof, voting as a class, shall be entitled to elect a specified number of directors, by reason of dividend arrearages or other provisions giving them the right to do so, then and during such time as such right continues (i) the then otherwise authorized number of directors shall be increased by such specified number of directors, and the holders of such Preferred Stock or such series thereof, voting as a class, shall be entitled to elect the additional directors so provided for, pursuant to the provisions of such Preferred Stock or series; (ii) each such additional director shall serve for such term, and have such voting powers, as shall be stated in the provisions pertaining to such Preferred Stock or series; and (iii) whenever the holders of any such Preferred Stock or series thereof are



209

divested of such rights to elect a specified number of directors, voting as a class, pursuant to the provisions of such Preferred Stock or series, the terms of office of all directors elected by the holders of such Preferred Stock or series, voting as a class pursuant to such provisions or elected to fill any vacancies resulting from the death, resignation or removal of directors so elected by the holders of such Preferred Stock or series, shall forthwith terminate and the authorized number of directors shall be reduced accordingly.

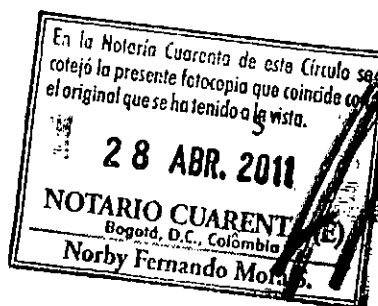
SECTION 6.02. *Ballots.* Elections of directors at an annual or special meeting of stockholders need not be by written ballot unless the bylaws of the Corporation shall provide otherwise.

SECTION 6.03. *Elimination of Certain Personal Liability of Directors.* (a) A director of the Corporation shall not be liable to the Corporation or its stockholders for monetary damages for breach of fiduciary duty as a director to the fullest extent permitted by Delaware Law.

(b) Each person (and the heirs, executors or administrators of such person) who was or is a party or is threatened to be made a party to, or is involved in any threatened, pending or completed action, suit or proceeding, whether civil, criminal, administrative or investigative, by reason of the fact that such person is or was a director of the Corporation or is or was serving at the request of the Corporation as a director of another corporation, partnership, joint venture, trust or other enterprise, shall be indemnified and held harmless by the Corporation to the fullest extent permitted by Delaware Law. The right to indemnification conferred in this Section 6.03 shall also include the right to be paid by the Corporation the expenses incurred in connection with any such proceeding in advance of its final disposition to the fullest extent authorized by Delaware Law. The right to indemnification conferred in this Section 6.03 shall be a contract right.

(c) The Corporation may, by action of its Board of Directors, provide indemnification to such of the officers, employees and agents of the Corporation to such extent and to such effect as the Board of Directors shall determine to be appropriate and authorized by Delaware Law.

(d) The Corporation shall have power to purchase and maintain insurance on behalf of any person who is or was a director, officer, employee or agent of the Corporation, or is or was serving at the request of the Corporation as a director, officer, employee or agent of another corporation, partnership, joint venture, trust or other enterprise against any expense, liability or loss incurred by such person in any such capacity or arising out of his status as such, whether or



not the Corporation would have the power to indemnify him against such liability under Delaware Law.

(e) The rights and authority conferred in this Section 6.03 shall not be exclusive of any other right which any person may otherwise have or hereafter acquire.

(f) Neither the alteration, amendment, repeal or rescission of this Section 6.03, nor the adoption of any provision of this Certificate of Incorporation or the bylaws of the Corporation, nor, to the fullest extent permitted by Delaware Law, any modification of law, shall eliminate or reduce the effect of this Section 6.03 in respect of any acts or omissions occurring prior to such alteration, amendment, repeal, rescission, adoption or modification.

ARTICLE 7

SECTION 7.01. *Section 203 of Delaware Law.* The Corporation hereby elects not to be governed by Section 203 of Delaware Law.

ARTICLE 8

SECTION 8.01. *Relationship With Roche.* In anticipation that the Corporation will cease to be a wholly owned subsidiary of Roche Holdings, Inc., but that Roche (as defined in Section 8.05) will remain a stockholder of the Corporation, and in anticipation that the Corporation (as defined in Section 8.05) and Roche may engage in the same or similar activities or lines of business and have an interest in the same areas of corporate opportunities, and in recognition of (i) the benefits to be derived by the Corporation through its continued contractual, corporate and business relations with Roche (including service of officers and directors of Roche as directors of the Corporation) and (ii) the difficulties attendant to any director, who desires and endeavors fully to satisfy such director's fiduciary duties, in determining the full scope of such duties in any particular situation, the provisions of this Article 8 are set forth to regulate, define and guide the conduct of certain affairs of the Corporation as they may involve Roche and its officers and directors, and the powers, rights, duties and liabilities

En la Notaría Cuarenta de esta Circunscripción se
notó la presente fotocopia que coincide con
el original que se ha tenido a la vista.
6
28 ABR. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Norby Fernando Morán

of the Corporation and its officers, directors and stockholders in connection therewith.

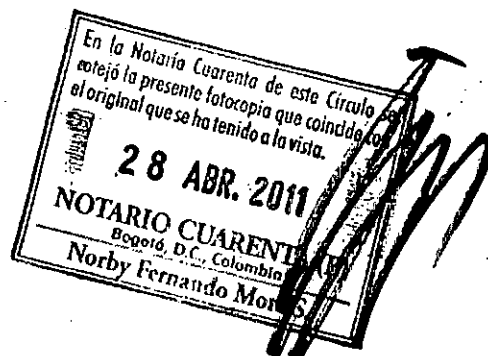
SECTION 8.02. *Similar Business Activities.* Except as Roche Holdings, Inc. may otherwise agree in writing,

(a) Roche shall not have a duty to refrain from engaging directly or indirectly in the same or similar business activities or lines of business as the Corporation, and

(b) neither Roche nor any officer or director thereof shall be liable to the Corporation or its stockholders for breach of any fiduciary duty by reason of any such activities of Roche or of such person's participation therein.

In the event that Roche acquires knowledge of a potential transaction or matter that may be a corporate opportunity for both Roche and the Corporation, Roche shall have no duty to communicate or offer such corporate opportunity to the Corporation and shall not be liable to the Corporation or its stockholders for breach of any fiduciary duty as a stockholder of the Corporation or controlling person of a stockholder by reason of the fact that Roche pursues or acquires such corporate opportunity for itself, directs such corporate opportunity to another person or entity, or does not communicate information regarding, or offer, such corporate opportunity to the Corporation.

SECTION 8.03. *Corporate Opportunities.* In the event that a director, officer or employee of the Corporation who is also a director, officer or employee of Roche acquires knowledge of a potential transaction or matter that may be a corporate opportunity for the Corporation and Roche (whether such potential transaction or matter is proposed by a third-party or is conceived of by such director, officer or employee of the Corporation), such director, officer or employee shall be entitled to offer such corporate opportunity to the Corporation or Roche as such director, officer or employee deems appropriate under the circumstances in his sole discretion, and no such director, officer or employee shall be liable to the Corporation or its stockholders for breach of any fiduciary duty or duty of loyalty or failure to act in (or not opposed to) the best interests of the Corporation or the derivation of any improper personal benefit by reason of the fact that (i) such director, officer or employee offered such corporate opportunity to Roche (rather than the Corporation) or did not communicate information regarding such corporate opportunity to the Corporation or (ii) Roche pursues or acquires such corporate opportunity for itself or directs such corporate opportunity to another person or does not communicate information regarding such corporate opportunity to the Corporation.



SECTION 8.04. Deemed Consent of Stockholders. Any person or entity purchasing or otherwise acquiring any interest in any shares of capital stock of the Corporation shall be deemed to have notice of and to have consented to the provisions of this Article 8.

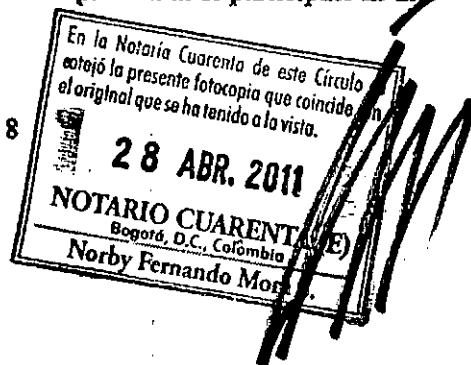
SECTION 8.05. Definitions. For purposes of this Article 8 and Article 9 only, (i) the term "Corporation" shall mean the Corporation and all corporations, partnerships, joint ventures, associations and other entities in which the Corporation beneficially owns (directly or indirectly) fifty percent or more of the outstanding voting stock, voting power or similar voting interests, and (ii) the term "Roche" shall mean Roche Holdings, Inc. and all corporations, partnerships, joint ventures, associations and other entities (other than the Corporation, defined in accordance with clause (i) of this Section 8.05) that are "affiliates" (as defined in Rule 12b-2 under the Securities Exchange Act of 1934, as amended) of Roche Holdings, Inc.

SECTION 8.06. Termination: Binding Effect. Notwithstanding anything in this Certificate of Incorporation to the contrary, the foregoing provisions of this Article 8 shall expire on the date that Roche ceases to own beneficially Common Stock representing at least 5% of the number of outstanding shares of Common Stock of the Corporation and no person who is a director or officer of the Corporation is also a director or officer of Roche. Neither such expiration, nor the alteration, amendment, change or repeal of any provision of this Article 8 nor the adoption of any provision of this Amended and Restated Certificate of Incorporation inconsistent with any provision of this Article 8 shall eliminate or reduce the effect of this Article 8 in respect of any matter occurring, or any cause of action, suit or claim that, but for this Article 8, would accrue or arise, prior to such expiration, alteration, amendment, repeal or adoption.

SECTION 8.07. Article 9. The provisions of this Article 8 are in addition to the provisions of Article 9.

ARTICLE 9

SECTION 9.01. Contracts Not Void. No contract, agreement, arrangement or transaction (or any amendment, modification or termination thereof) between the Corporation and Roche shall be void or voidable solely for the reason that Roche is a party thereto, or solely because any directors or officers of the Corporation who are affiliated with Roche are present at or participate in the



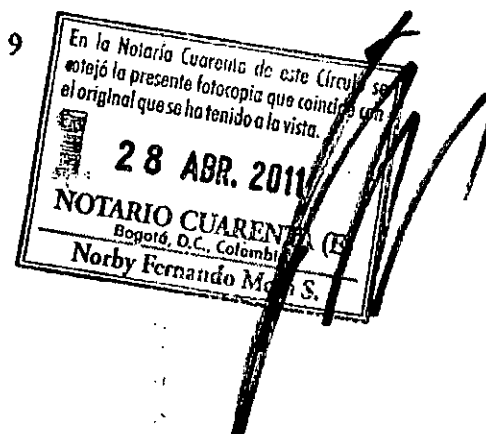
meeting of the Board of Directors or committee thereof which authorizes the contract, agreement, arrangement, transaction, amendment, modification or termination or solely because his or their votes are counted for such purpose, but any such contract, agreement, arrangement or transaction (or any amendment, modification or termination thereof) shall be governed by the provisions of this Amended and Restated Certificate of Incorporation, the Corporation's Bylaws, Delaware Law and other applicable law. For purposes of this Article 9, the terms the "Corporation" and "Roche" have the meanings set forth in Section 8.05.

SECTION 9.02. Quorum. Directors of the Corporation who are also directors or officers of Roche may be counted in determining the presence of a quorum at a meeting of the Board of Directors or of a committee that authorizes or approves any such contract, agreement, arrangement or transaction (or amendment, modification or termination thereof). Outstanding shares of Common Stock owned by Roche may be counted in determining the presence of a quorum at a meeting of stockholders that authorizes or approves any such contract, agreement, arrangement or transaction (or amendment, modification or termination thereof).

SECTION 9.03. No Liability For Good Faith Actions. Neither Roche nor any officer or director thereof shall be liable to the Corporation or its stockholders for breach of any fiduciary duty or duty of loyalty or failure to act in (or not opposed to) the best interests of the Corporation or the derivation of any improper personal benefit by reason of the fact that Roche or an officer or director thereof in good faith takes any action or exercises any rights or gives or withholds any consent in connection with any agreement or contract between Roche and the Corporation. No vote cast or other action taken by any person who is an officer, director or other representative of Roche, which vote is cast or action is taken by such person in his capacity as a director of this Corporation, shall constitute an action of or the exercise of a right by or a consent of Roche for the purpose of any such agreement or contract.

SECTION 9.04. Deemed Consent by Stockholders. Any person or entity purchasing or otherwise acquiring any interest in any shares of capital stock of the Corporation shall be deemed to have notice of and to have consented to the provisions of this Article 9.

SECTION 9.05. Contracts Covered. For purposes of this Article 9, any contract, agreement, arrangement or transaction with the Corporation or any corporation, partnership, joint venture, association or other entity in which the Corporation beneficially owns (directly or indirectly) fifty percent or more of the outstanding voting stock, voting power or similar voting interests shall be deemed to be a contract, agreement, arrangement or transaction with the Corporation.



SECTION 9.06. *Binding Effect.* Neither the alteration, amendment, change or repeal of any provision of this Article 9 nor the adoption of any provision inconsistent with any provision of this Article 9 shall eliminate or reduce the effect of this Article 9 in respect of any matter occurring, or any cause of action, suit or claim that, but for this Article 9, would accrue or arise, prior to such alteration, amendment, change, repeal or adoption.

SECTION 9.07. *Article 8.* The provisions of this Article 9 are in addition to the provisions of Article 8.

En la Notaría Cuarenta de este Circulo
se otorgó la presente fotocopia que coincide con
el original que se ha tenido a la vista.
28 ABR. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Norby Fernando Mora

IN WITNESS WHEREOF, this Amended and Restated Certificate of Incorporation, having been duly adopted in accordance with Sections 242 and 245 of the General Corporation Law of the State of Delaware and by the written consent of the sole stockholder of the Corporation in accordance with Section 228 of the General Corporation Law of the State of Delaware, has been executed this 22nd day of July, 1999.

GENENTECH, INC.

By: /s/ Stephen G. Juelsgaard
Name: Stephen G. Juelsgaard
Title: Senior Vice President,
General Counsel and Secretary

En la Notaría Cuarenta de este Circuito se
cotejó la presente fotocopia que coincide con
el original que se ha tenido a la vista.
28 ABR. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Norby Fernando Mora S.

TRADUCCION AL ESPAÑOL del Certificado de Incorporación de Genentech, Inc.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

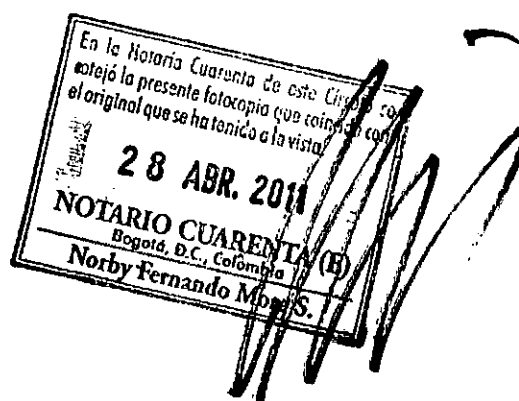
1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Harriet Smith Windsor
3. actuando en capacidad de Secretaria de Estado de Delaware
4. lleva el sello/timbre de la Oficina del Secretario de Estado

Certificado

5. en Dover, Delaware
6. el veinticuatro de mayo, A. D. 2005
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. No. 0254030
9. Sello/timbre
10. Firma

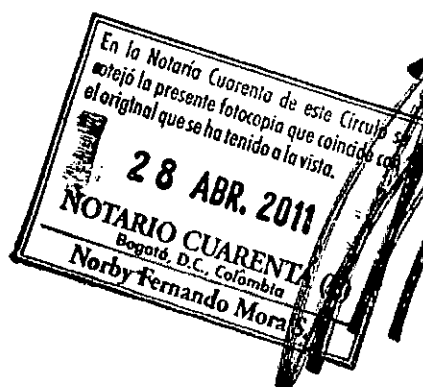
Harriet Smith Windsor (Firma)

Secretaria de Estado



DELAWARE
EL PRIMER ESTADO

YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIA DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, CERTIFICO POR LA PRESENTE QUE EL ANEXO ES UNA COPIA AUTÉNTICA Y CORRECTA DEL CERTIFICADO VUELTO A REDACTAR DE "GENENTECH, INC", PRESENTADO EN ESTA OFICINA EL VIGÉSIMO SEGUNDO DÍA DE JULIO, A. D. 1999, A LAS 9 EN PUNTO DE LA MAÑANA.



Harriet Smith Windsor (Firma)
Harriet Smith Windsor, Secretaria de Estado
AUTENTICACIÓN: 3900384

FECHA: 05 - 24 - 05

CORREGIDO Y VUELTO A REDACTAR
CERTIFICADO DE INCORPORACIÓN
GENENTECH, INC.

Genentech, Inc (la "**Corporación**"), una corporación organizada y existente bajo y por virtud de la Ley General de Corporación del Estado de Delaware, por la presente corrige el Certificado de Incorporación, el fue presentado originalmente el 23 de diciembre de 1986, bajo el nombre "Genentech Delaware, Inc.", y corregido subsiguientemente.

Por la presente se vuelve a redactar el certificado de incorporación de la Corporación y se corrige aun más para que diga en su totalidad lo que sigue:

ARTICULO 1

El nombre de la Corporación es: Genentech, Inc.

ARTICULO 2

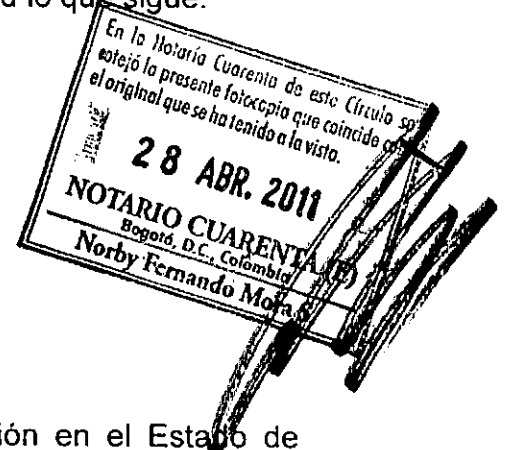
La dirección de la oficina registrada de la Corporación en el Estado de Delaware es Corporation Service Company, 1013 Centre Road, Ciudad de Wilmington, Condado de New castle, Delaware 19805. El nombre de su agente registrado en tal dirección es Corporation Service Company.

ARTICULO 3

El propósito de a Corporación es el de participar en cualquier acto o actividad legal para las cuales las corporaciones pueden ser organizadas bajo la Ley General de Corporación del Estado de Delaware como existe o puede se modificada la misma en adelante ("**Delaware Law**").

ARTICULO 4

SECCION 4.01. *Acciones de Capital.* (a) la Corporación está autorizada a emitir dos clases de acciones que deben designarse, respectivamente, acciones preferenciales y acciones comunes. El número total de acciones que la Corporación esta autorizada a emitir es de cuatrocientos millones (400,000,000) de acciones. Cien millones (100,000,000) de acciones serán designadas acciones



preferenciales, por un valor de \$0.02 por acción ("**Acción Preferencial**"). Trecientos millones (300,000,000) de acciones serán designadas acciones comunes, por un valor de \$0.02 por acción ("**Acción Común**"). La acción común de la Corporación será toda de una misma clase.

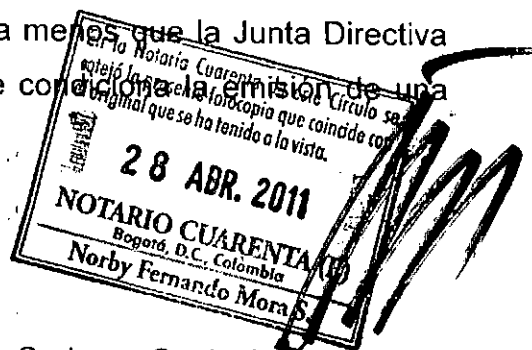
(b) El número de acciones autorizadas de cualquier clase o clases de acciones puede incrementarse o disminuirse (pero no por debajo del número del número de acciones de las mismas que en su momento están vigentes) por el voto afirmativo de una mayoría con poder de votación de las acciones vigentes de la Corporación con derecho a votar por la misma independiente de las consideraciones de la Sección 242(b)(2) de la Ley de Delaware.

SECCION 4.02. *Acción Común.* (a) *Emisión y Consideración.* Cualquier acción sin emitir o del tesoro del las Acciones Comunes puede emitirse para tal consideración como pueda fijarse de acuerdo con la ley aplicable cada cierto tiempo por la Junta Directiva.

(b) *Dividendos.* Sujeto a los derechos de los accionistas de las Acciones Preferenciales, los accionistas de Acciones Comunes deberán tener el derecho a recibir, cuando y como se declare por la Junta Directiva, de los activos de la Corporación los cuales están disponibles para ello por ley, dividendos pagables ya sea en dinero, propiedad, o acciones y los accionistas de la Acción Preferencial no tendrán derecho a participar en tales dividendos (a menos que la Junta Directiva determine lo contrario en cualquier resolución que condicione la emisión de una serie de Acciones Preferenciales).

SECCIÓN 4.03. *Acción Preferencial*

(a) *Series y Límites de Variaciones entre Series.* Cualquier acción no emitida o del tesoro de las Acciones Preferenciales puede emitirse cada cierto tiempo en una o más series para tal consideración como pueda ser fijada cada cierto tiempo por la Junta Directiva. Antes de que se emita cualquier acción de las Acciones Preferenciales de cualquier serie particular, se deberá presentar un certificado ante el Secretario de Estado de Delaware estableciendo las designaciones, derechos, privilegios, restricciones, y condiciones que irán anexas a las Acciones Preferenciales de tal serie y tales otras cuestiones como puedan requerirse, y la Junta Directiva deberá fijar y determinar, y por la presente está expresamente autorizada para fijar y determinar, en la forma provista por la ley, los



particulares de las acciones de tal serie (siempre y cuando no sean inconsistentes con las condiciones de este Artículo 4 aplicables a todas las series de Acciones Preferenciales), incluyendo, pero sin limitarse a, las siguientes:

(i) la designación distintiva de tal serie y el número de las acciones que han de constituir tal serie, número que puede incrementarse (excepto cuando lo determine de otro modo la Junta Directiva al crear tal serie) o reducida (pero no por debajo del número de acciones de las mismas que están vigentes) cada cierto tiempo por una acción semejante de la Junta Directiva;

(ii) la tasa anual de dividendos a pagar sobre las acciones de tal serie, las condiciones sobre las cuales se pagarán tales dividendos y la fecha a partir de la cual los dividendos serán acumulativos en el evento que la Junta Directiva determine que los dividendos serán acumulativos;

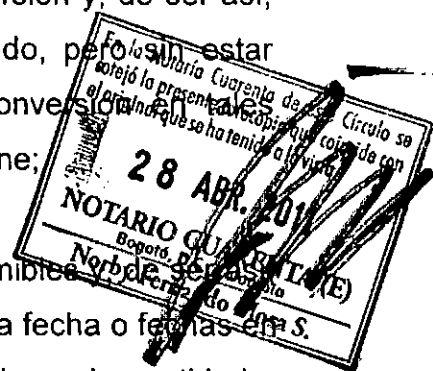
(iii) si la serie tendrá o no derechos de voto, además de los derechos de voto provistos por la ley, y de ser así, los términos de tales derechos de voto;

(iv) si tal serie tendrá o no privilegios de conversión y, de ser así, los términos y condiciones de tal conversión, incluyendo, pero sin estar limitado a, la condición para ajuste de la tasa de conversión en tales eventos y de tal forma como la Junta Directiva lo determine;

(v) si las acciones de tal serie serán o no redimibles, los términos y condiciones de tal redención, incluyendo la fecha o fechas en las cuales o después de las cuales pueden ser redimibles, y la cantidad a pagar por acción en caso de redención, cantidad que variará bajo diferentes condiciones y en diferentes fechas de redención;

(vi) si tal serie tendrá o no un fondo de inversión para la redención o compra de acciones de esa serie y, de ser así, los términos y la cantidad de tal fondo de inversión;

(vii) los derechos de las acciones de tal serie en caso de una liquidación, disolución o cierre voluntaria o involuntaria de la Corporación, y



los derechos relativos de prioridad, de haber, de pago de acciones de esa serie; y

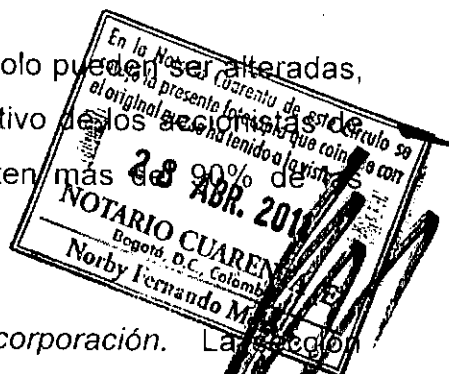
(viii) cualquier otro derecho relativo, preferencia y limitación de tal serie.

ARTICULO 5

SECCION 5.01. *Enmiendas a los estatutos por los Directores.* (a) En adición y no limitando los poderes conferidos por estatutos, la Junta Directiva esta expresamente autorizada para hacer, alterar, enmendar, rechazar y rescindir los estatutos de la Corporación, sujetos a las secciones 5.01(b) y 5.01(c) a continuación.

(b) Las secciones 2.02, 3.02, 3.03(a), 3.04, 3.05, 3.14 y 5.06 de los estatutos solo pueden alterarse, enmendarse, repelerse, o rescindirse por el voto afirmativo de los accionistas de capital con derecho a votar las mismas que representen más del 60% de las acciones con derecho a votar las mismas.

(c) Las secciones 3.03(c) y 3.15 de los estatutos solo pueden ser alteradas, enmendadas, repelidas, o rescindidas por el voto afirmativo de los accionistas de capital con derecho a votar las mismas que representen más del 90% de las acciones con derecho a votar las mismas.



SECCION 5.02. *Enmienda del Certificado de Incorporación.* La sección 5.01 (b) de este Certificado de Incorporación solo puede ser alterada, enmendada, repelida, o rescindida por el voto afirmativo de los accionistas de capital con derecho a voto sobre la misma que representen a más del 60% de las acciones con derecho a votar la misma. La sección 5.01(c) y los Artículos 8 y 9 de este Certificado de Incorporación solo pueden alterarse, enmendarse, repelerse, o rescindirse por el voto afirmativo de los accionistas de capital con derecho a votar la misma que representen más del 90% de las acciones con derecho a votar la misma.

ARTICULO 6

SECCION 6.01. *Elección del Directorio por los Accionistas de Acción Preferencial.* Durante cualquier periodo cuando los accionistas de cualquier

acción preferencial cualquiera de una o más series de las mismas, que voten como una clase, tengan derecho a elegir un número específico de directores, por razón a atrasos en los dividendos u otras condiciones que les dan el derecho a hacerlo, entonces y durante el tiempo que continúe el derecho (i) el número de directores autorizado de otro modo será incrementado por tal número de directores especificado, y los accionistas de tales Acciones Preferenciales o tales series de las mismas, que votan como una clase, tendrán derecho a elegir los directores adicionales para lo que se provee, de acuerdo con las condiciones de tales Acciones Preferenciales o series; (ii) cada uno de tales directores adicionales servirá durante tal termino, y tendrá tales poderes de voto, como se han de otorgar en las provisiones pertinentes a tales Acciones Preferenciales o series; y (iii) siempre que los accionistas de cualquiera de tales Acciones Preferenciales o series de las mismas están desprovistos de tales derechos a elegir un número específico de directores, votando como clase, de acuerdo con las condiciones de tales Acciones preferenciales o series, los términos de oficio de todos los directores elegidos por los accionistas de tales Acciones preferenciales o series, que votan como clase, de acuerdo con las condiciones o elegidos para llenar cualquier vacante resultante de la muerte, renuncia o remoción de directores así elegidos por los accionistas de tales Acciones Preferenciales o series, terminarán en adelante y el número autorizado de directores será reducido en concordancia.

SECCION 6.02. *Votaciones.* Las elecciones de directores en una reunión anual o especial de accionistas necesaria no serán por votos escritos a menos que los estatutos de la Corporación digan lo contrario.

SECCION 6.03. *Eliminación de cierta responsabilidad por parte de los directores.* (a) Un director de la Corporación no será responsable ante la Corporación o sus accionistas por daños monetarios por violación del deber fiduciario como director hasta donde lo permita la Ley de Delaware.

(b) Cada persona (y sus herederos, ejecutores o administradores de tal persona) quien fue o es una parte o esta amenazado de ser parte de, o esta involucrado en cualquier acción, demanda o proceso amenazado, pendiente, o completado, ya sea civil, criminal, administrativo o investigativo, por razón del hecho de que esa persona es o fue un director de la Corporación o es o estaba sirviendo por solicitud de la Corporación como un director de otra corporación, sociedad, sociedad de riesgo compartido, fideicomiso u otra empresa, será indemnizado y completamente protegido por la Corporación hasta donde lo



permita la Ley de Delaware. El derecho a la indemnización concedido en esta sección 6.03 también debe incluir el derecho a que la Corporación le pague los gastos incurridos en conexión con cualquiera de tales procesos por adelantado de su decisión final hasta donde los autoriza la Ley de Delaware. El derecho a indemnización conferido en esta sección 6.03 será un derecho contractual.

(c) La Corporación puede, por acción de su Junta Directiva, proporcionar indemnización a tales funcionarios, empleados y agentes de la Corporación hasta tal punto y a tal efecto como lo determine apropiado la Junta Directiva y lo autorice la Ley de Delaware.

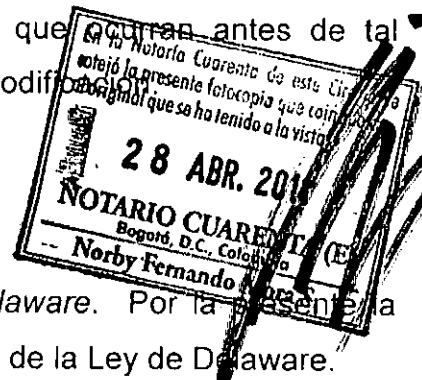
(d) La Corporación tendrá el poder de comprar y mantener un seguro a nombre de cualquier persona quien es o fue director, funcionario, empleado o agente de la corporación, o esta o estuvo en servicio por pedido de la Corporación como director, funcionario, empleado o agente de otra corporación, sociedad, sociedad de riesgo compartido, fideicomiso u otra empresa contra cualquier gasto, responsabilidad o pérdida incurrida por tal persona en cualquier capacidad o que surge de su estado como tal, ya sea si la Corporación tiene o no el poder de indemnizarlo contra tal responsabilidad bajo la ley de Delaware.

(e) Los derechos y autoridad conferidos en esta Sección 6.03 no serán exclusivos de ningún otro derecho el cual cualquier otra persona pueda tener o adquirir de aquí en adelante.

(f) Ni la alteración, enmienda, rechazo o rescisión de esta Sección 6.03, ni la adopción de ninguna condición de este Certificado de Incorporación o de los Estatutos de la Corporación, ni, hasta donde lo permite la Ley de Delaware, ninguna modificación de la ley, debe eliminar o reducir el efecto de esta Sección 6.03 respecto a ninguno de los actos u omisiones que ocurran antes de tal alteración, enmienda, rechazo, rescisión, adopción o modificación.

ARTICULO 7

SECCION 7.01, Sección 203 de la Ley de Delaware. Por la presente, la Corporación elige no ser gobernada por la Sección 203 de la Ley de Delaware.



ARTICULO 8

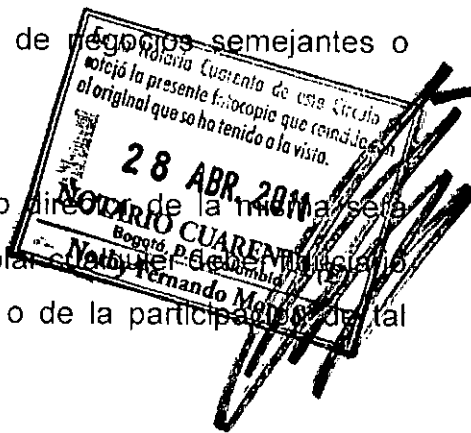
SECCION 8.01. *Relación con Roche.* Anticipándose a que la Corporación cese de ser un subsidiaria completamente de propiedad de Roche Holdings, Inc., pero que Roche (como se define en la sección 8.05) permanezca siendo un accionista de la Corporación, y anticipándose a que la Corporación (como se define en la Sección 8.05) y Roche puede entrar en actividades o líneas de negocios semejantes o similares y tener un interés en las mismas áreas de oportunidades corporativas, y en reconocimiento de (i) los beneficios a ser derivados por la Corporación a través de sus relaciones contractuales, corporativas y de negocios con Roche (incluyendo el servicio de funcionarios y directores de Roche como directores de la Corporación) y (ii) las dificultades concomitantes a cualquier director, quien desea y se propone satisfacer completamente tales deberes fiduciarios del director, al determinar el alcance completo de tales deberes en cualquier situación particular, las condiciones de este artículo 8 se establecen para regular, definir y guiar la conducta de ciertas cuestiones de la Corporación ya que pueden involucrar a Roche y sus funcionarios y directores, y los poderes, derechos, deberes y responsabilidades de la Corporación y sus funcionarios, directores y accionistas en conexión con éste.

SECCION 8.02. *Actividades en Negocios Similares.* Excepto que Roche Holdings, Inc. pueda de otra forma acordarlo por escrito,

(a) Roche no tendrá el deber de abstenerse de entrar directamente o indirectamente en actividades de negocios o líneas de negocios semejantes o similares a las de la Corporación, y

(b) ni Roche ni ninguno de sus funcionarios o directores será responsable a la Corporación o sus accionistas por violar el deber fiduciario por razón de alguna de tales actividades de Roche o de la participación de tal persona en las mismas.

En el evento que Roche adquiriera conocimientos de una transacción o materia potencial que pueda ser una oportunidad corporativa tanto para Roche como para la Corporación, Roche no tendrá el deber de comunicar u ofrecer tal oportunidad corporativa a la Corporación y no será responsable ante la Corporación o sus accionistas por violar ningún deber fiduciario como accionista de la Corporación o la persona que controla a un accionista por razón del hecho

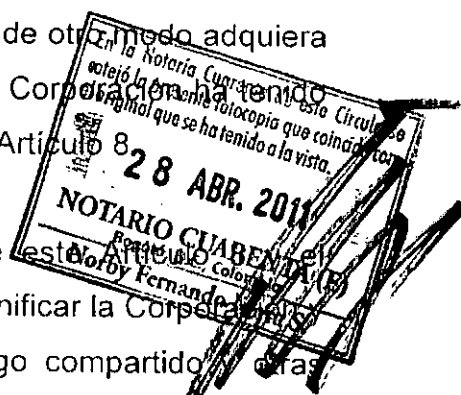


que Roche prosigue o adquiere tal oportunidad corporativa para si misma, dirige tal oportunidad corporativa a otra persona o entidad, o no comunica información respecto, u ofrece, tal oportunidad corporativa a la Corporación.

SECCION 8.03. *Oportunidades Corporativas.* En el evento que un director, funcionario o empleado de la Corporación quien también es director, funcionario o empleado de Roche adquiera conocimiento de una transacción o materia potencial que pueda ser una oportunidad corporativa para la Corporación y Roche (ya se si esta transacción o materia potencial es propuesta por un tercero o es concebida por tal director, funcionario o empleado de la Corporación o no), tal director, funcionario o empleado debe tener el derecho a ofrecer tal oportunidad corporativa a la Corporación o Roche como tal director, funcionario o empleado los considere apropiado bajo las circunstancias de su discreción, y tal director, funcionario o empleado no será responsable a la Corporación o sus accionistas por violar ningún deber fiduciario o deber de lealtad o faltar en actuar en (o no oponerse a) los mejores intereses de la Corporación o la derivación de ningún beneficio personal inapropiado por razón del hecho que (i) tal director, funcionario o empleado ofreció tal oportunidad corporativa a Roche (en lugar de a la Corporación) o no comunicó información respecto a tal oportunidad corporativa a la Corporación o (ii) Roche busca o adquiere tal oportunidad corporativa para si misma o dirige tal oportunidad corporativa a otra persona o no comunica información respecto a tal oportunidad corporativa a la Corporación.

SECCION 8.04. *Consentimiento estimado de los accionistas.* Se considerará que cualquier persona o entidad que compre o de otro modo adquiera algún interés en cualquiera de las acciones de capital de la Corporación ha leído, entendido y ha aceptado las condiciones de este Artículo 8.

SECCION 8.05, *Definiciones.* Para propósitos de este Artículo 9 solamente, (i) el término "**Corporación**" debe significar la Corporación y todas las corporaciones, sociedades, sociedades de riesgo compartido, y otras entidades en las cuales la Corporación posee con beneficio (directa o indirectamente) cincuenta por ciento o más de las acciones con voto, poder de voto o intereses de voto similares, y (ii) el término "**Roche**" debe significar Roche Holdings, Inc y todas las corporaciones, sociedades, sociedades de riesgo compartido, asociaciones y otras entidades (diferentes a la Corporación, definida de acuerdo con la cláusula (i) de esta sección 8.05) que son "**afiliados**" (como se



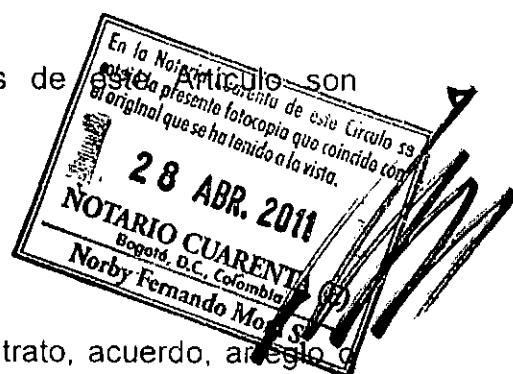
define en la Regla 12b-2 bajo el Acta de Intercambio de Valores de 1934, como se enmendó) de Roche Holdings, Inc.

SECCION 8.06, *Finalización: Efecto Obligante*. Son consideración con nada en este Certificado de Incorporación que lo contradiga, las condiciones anteriores de este Artículo 8 deberán expirar en la fecha que Roche cese de poseer con beneficios Acciones Comunes que representen al menos 5% del número de acciones vigentes de las Acciones Comunes de la Corporación y nadie que se director o funcionario de la Corporación sea también director o funcionario de Roche. Ni tal vencimiento, ni la alteración, enmienda, cambio o rechazo de alguna de las condiciones de este Artículo 8 así como tampoco ninguna condición de este Certificado de Incorporación Enmendado y Vuelto a Redactar inconsistente con alguna de las condiciones de este Artículo 8 eliminará o reducirá el efecto de este Artículo 8 respecto a cualquier materia, o cualquier causa de acción, demanda o reclamo que, excepto por este Artículo 8, pueda acaecer o surgir, antes de tal vencimiento, alteración, enmienda o adopción.

SECCION 8.07. *Artículo 9*. Las condiciones de este Artículo 9 adicionales a las condiciones del Artículo 9.

ARTICULO 9

SECCION 9.01. *Contratos no nulos*. Ningún contrato, acuerdo, arreglo, transacción (o cualquier enmienda, modificación o finalización de los mismos) entre la Corporación y Roche será nulo u anulable solamente por razón de que Roche es parte del mismo, o solamente porque cualquiera de los directores o funcionarios de la Corporación quienes están afiliados a Roche están presentes en o participan en la reunión de la Junta Directiva o comité de la misma que autoriza el contrato, acuerdo, arreglo, transacción, enmienda, modificación o finalización o solamente porque su o sus votos se cuentan para tal propósito, pero cualquiera de tal contrato, acuerdo, arreglo o transacción (o cualquier enmienda, modificación o finalización del mismo) estará gobernado por las condiciones de este Certificado de Incorporación Enmendado y vuelto a Redactar, los Estatutos de la Corporación, la Ley de Delaware y otras leyes aplicables. Para propósitos de este Artículo 9, los términos "**Corporación**" y "**Roche**" tienen los significados establecidos en la Sección 8.05.

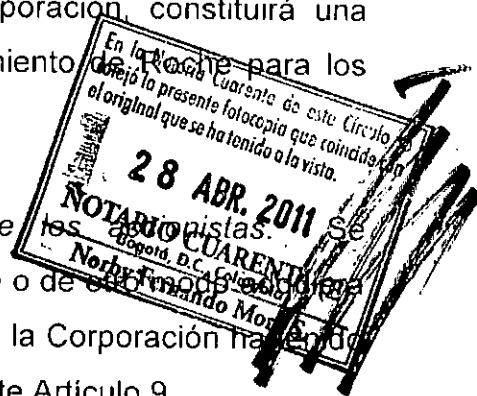


SECCION 9.02. *Quórum.* Los Directores de la Corporación que son también directores o funcionarios de Roche pueden contarse al determinar la presencia de un quórum en una reunión de la Junta Directiva o de un comité que autoriza o aprueba cualquiera de tal contrato, acuerdo, arreglo o transacción (o cualquier enmienda, modificación o finalización del mismo). Las acciones vigentes de las Acciones Comunes de propiedad de Roche pueden contarse al determinar la presencia de un quórum en una reunión de accionistas que autorice o apruebe tal contrato, acuerdo, arreglo o transacción (o cualquier enmienda, modificación o finalización del mismo).

SECCION 9.03. *No responsabilidad por acciones de buena fe.* Ni Roche ni ningún funcionario o director de la misma será responsable ante la Corporación o sus accionistas por violar cualquiera de los deberes fiduciarios o deberes de lealtad o por fallar en actuar en (o no oponerse a) los mejores intereses de la Corporación o por derivación de cualquier beneficio personal por razón del hecho que Roche o un funcionario o director de la misma de buena fe tome cualquier acción o ejerza cualquier derecho o de o retenga cualquier consentimiento en conexión con cualquier acuerdo o contrato entre Roche y la Corporación. Ningún voto dado u otra acción tomada por cualquier persona que es un funcionario, director o representante de Roche, donde el voto o acción es tomado por tal persona en su capacidad como director de esta Corporación, constituirá una acción de o el ejercicio de un derecho o un consentimiento de Roche para los propósitos de cualquiera de tal acuerdo o contrato.

SECCION 9.04. *Consentimiento estimado de los accionistas.* Se considerará que cualquier persona o entidad que compre o de o posea algún interés en cualquiera de las acciones de capital de la Corporación ha leído, noticiado o ha estado de acuerdo con las condiciones de este Artículo 9.

SECCION 9.05. *Contratos cubiertos.* Para propósitos de este Artículo 9, cualquier contrato, acuerdo, arreglo o transacción con la Corporación o cualquier corporación, sociedad, sociedad de riesgo conjunto, asociación u otra entidad en la cual la Corporación posee con beneficio (directa o indirectamente) el cincuenta por ciento o más de las acciones con voto, poderes de voto o intereses de voto similares vigentes se considerará un contrato, acuerdo o transacción con la Corporación.



SECCION 9.06. *Efecto obligante.* Ni la alteración, enmienda, cambio o rechazo de alguna de las condiciones de este Artículo 9 ni la adopción de alguna condición inconsistente con cualquier condición de este Artículo 9 eliminará o reducirá el efecto de este Artículo 9 respecto a cualquier materia que ocurra, o cualquier causa de acción, demanda o reclamo que, a no ser por este Artículo 9, pueda acaecer o surgir, antes de tal alteración, enmienda, cambio, rechazo o adopción.

SECCION 9.07. *Artículo 8.* Las condiciones de este Artículo 9 son adicionales a las condiciones del Artículo 8.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, este Certificado de Incorporación Enmendado y vuelto a Redactar, el cual ha sido adoptado de acuerdo con las secciones 242 y 245 de la Ley General de Corporación del Estado de Delaware y por consentimiento escrito de el único accionista de la Corporación de acuerdo con la sección 228 de Ley General de Corporación del Estado de Delaware, ha sido ejecutado este 22 de Julio de 1999.

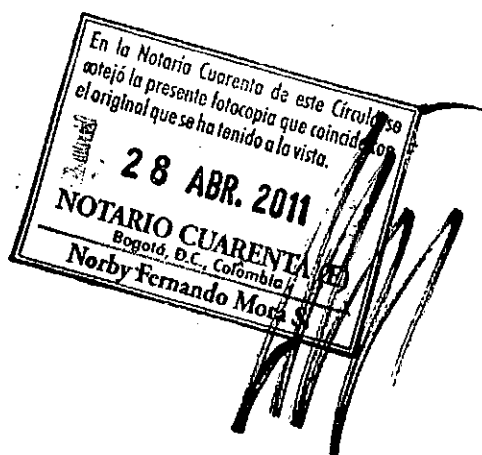
GENENTECH, INC.

Por: /s/ Stephen G. Juelsgaard

Nombre: Stephen G. Juelsgaard

Título: Vicepresidente

Consejo General y Secretaría



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Harriet Smith Windsor

3. acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified

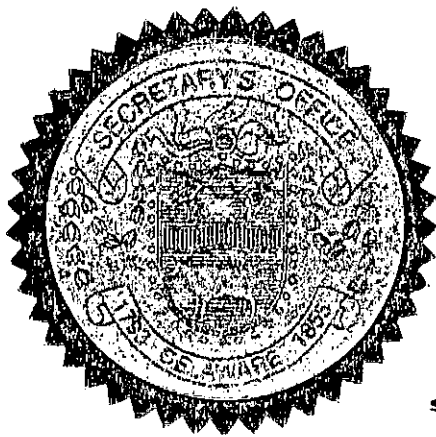
5. at Dover, Delaware

6. the twenty-fourth day of May, A.D. 2005

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0254031

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Harriet Smith Windsor

Secretary of State



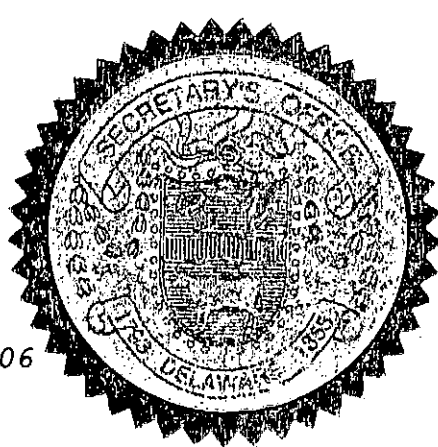
Delaware

PAGE 1

The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE CERTIFICATE OF AMENDMENT OF "GENENTECH, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE FIFTEENTH DAY OF MAY, A.D. 2000, AT 5 O'CLOCK P.M.

En la Notaría Cuarenta de este Circulo se
otorgó la presente fotocopia que coincide con
el original que se ha tenido a la vista.
28 ABR. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Norby Fernando Mora



2112549
050426506

Harriet Smith Windsor
Harriet Smith Windsor, Secretary of State
AUTHENTICATION: 3900385

DATE: 05-24-05

CERTIFICATE OF AMENDMENT
OF AMENDED AND RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION

Genentech, Inc. a corporation organized and existing under and by virtue of the General Corporation Law of the State of Delaware.

DOES HEREBY CERTIFY:

FIRST: That at a meeting of the Board of Directors of Genentech, Inc. resolutions were duly adopted setting forth a proposed amendment of the Amended and Restated Certificate of Incorporation of said corporation, declaring said amendment to be advisable and calling a meeting of the stockholders of said corporation for consideration thereof. The resolution setting forth the proposed amendment is as follows:

RESOLVED, that the Amended and Restated Certificate of Incorporation of this corporation be amended by changing "Section 4.01(a)" of the Article thereof numbered "4" so that, as amended, said Section of said Article shall be and read as follows:

"Section 4.01. *Capital Stock.* (a) The Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, preferred stock and common stock. The total number of shares which the Corporation is authorized to issue is seven hundred million (700,000,000) shares. One hundred million (100,000,000) shares shall be designated preferred stock, par value \$0.02 per share ("Preferred Stock"). Six hundred million (600,000,000) shares shall be designated common stock, par value \$0.02 per share ("Common Stock"). The Common Stock of the Corporation shall be all of one class."

SECOND: That thereafter, pursuant to resolution of its Board of Directors, the regular meeting of the stockholders of said corporation was duly called and held upon notice in accordance with Section 222 of the General Corporation Law of the State of Delaware at which meeting the necessary number of shares as required by statute were voted in favor of the amendment.

THIRD: That said amendment was duly adopted in accordance with the provisions of Section 242 of the General Corporation Law of the State of Delaware.

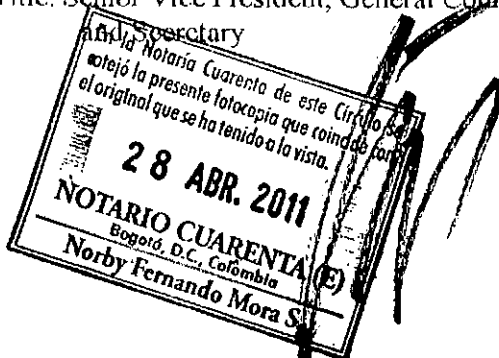
FOURTH: That the capital of said corporation shall not be reduced under or by reason of said amendment.

IN WITNESS WHEREOF, said Genentech, Inc. has caused this Certificate of Amendment to be signed by Stephen G. Juelsgaard, an Authorized Officer, this 15th day of May, 2000.

GENENTECH, INC.

By: Stephen Juelsgaard
Name: Stephen G. Juelsgaard
Title: Senior Vice President, General Counsel

75841



TRADUCCION AL ESPAÑOL del Certificado de Incorporación de Genentech, Inc.

APOSTILLA

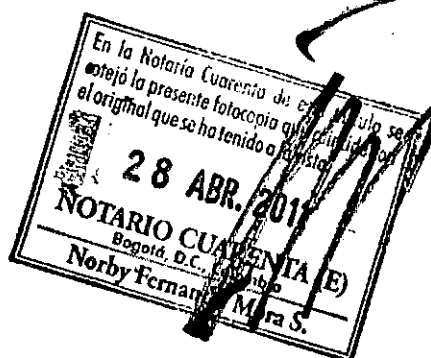
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Harriet Smith Windsor
3. actuando en capacidad de Secretaria de Estado de Delaware
4. lleva el sello/timbre de la Oficina del Secretario de Estado

Certificado

5. en Dover, Delaware
6. el veinticuatro de mayo, A. D. 2005
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. No. 0254031
9. Sello/timbre
10. Firma

Harriet Smith Windsor (Firma)
Secretaria de Estado



DELAWARE
EL PRIMER ESTADO

YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIA DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, CERTIFICO POR LA PRESENTE QUE EL ANEXO ES UNA COPIA AUTÉNTICA Y CORRECTA DEL CERTIFICADO VUELTO A REDACTAR DE "GENENTECH, INC", PRESENTADO EN ESTA OFICINA EL DECIMOQUINTO DIA DE MAYO, A. D. 2000, A LAS 5 EN PUNTO DE LA TARDE.

En la Notaría Cuarenta de este Circuito
se presentó la presente fotocopia que coincide con
el original que se ha tenido a la vista.
28 ABR. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Norby Fernando Mora S.

Harriet Smith Windsor (Firma)
Harriet Smith Windsor, Secretaria de Estado
AUTENTICACIÓN: 3900385

FECHA: 05 - 24 - 05

CERTIFICADO DE ENMIENDA DEL
CERTIFICADO DE INCORPORACIÓN
CORREGIDO Y VUELTO A REDACTAR

Genentech, Inc. una corporación organizada y existente bajo y por virtud de la Ley General de Corporación del Estado de Delaware.

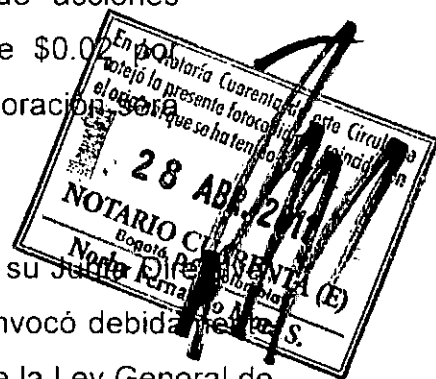
CERTIFICA POR LA PRESENTE:

PRIMERO: Que en una reunión de la Junta Directiva de Genentech, Inc. se adoptaron debidamente resoluciones que establecen una enmienda propuesta del certificado de Incorporación Corregido y vuelto a Redactar de dicha corporación, declarando dicha enmienda como aconsejable y llamando a una reunión de accionistas de dicha corporación para consideración de la misma. La resolución establece la enmienda propuesta de la siguiente manera:

RESUELVE, que el Certificado de Incorporación Corregido y vuelto a Redactar de esta corporación se enmienda cambiando "la Sección 4.01(a)" del Artículo allí numerado "4" tal que, como se enmienda, dicha Sección de dicho Artículo se lea de la siguiente manera:

SECCION 4.01. *Acciones de Capital.* (a) la Corporación está autorizada a emitir dos clases de acciones que deben designarse, respectivamente, acciones preferenciales y acciones comunes. El número total de acciones que la Corporación esta autorizada a emitir es de setecientos millones (700,000,000) de acciones. Cien millones (100,000,000) de acciones serán designadas acciones preferenciales, por un valor de \$0.02 por acción ("**Acción Preferencial**"). Seiscientos millones (600,000,000) de acciones serán designadas acciones comunes, por un valor de \$0.01 por acción ("**Acción Común**"). La acción común de la Corporación será toda de una misma clase.

SEGUNDO: Que por lo tanto, de acuerdo con la resolución de su Junta Directiva, la reunión ordinaria de accionistas de dicha corporación se convocó debidamente y se sostuvo al ser anunciada de acuerdo con la sección 222 de la Ley General de Corporación del Estado de Delaware, en donde el número necesario de acciones requerido por los estatutos votaron a favor de la enmienda.



TERCERO: Que dicha enmienda se adoptó debidamente de acuerdo con lo previsto en la Sección 242 de la Ley General de Corporación del Estado de Delaware.

CUARTO: Que el capital de dicha corporación no será reducido bajo o por razón de dicha enmienda

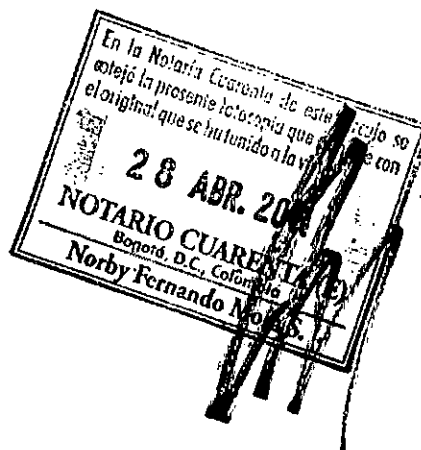
EN TESTIMONIO DE LO CUAL, dicha Genentech, Inc. ha causado este Certificado de Enmienda para que sea firmado por Stephen G. Juelsgaard, un Funcionario Autorizado, este 15 de Mayo de 2000.

GENENTECH, INC.

Por: (Firma)

Nombre: Stephen G. Juelsgaard

Título: Vicepresidente, Consejo
y Secretaría General.



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Harriet Smith Windsor

3. acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified

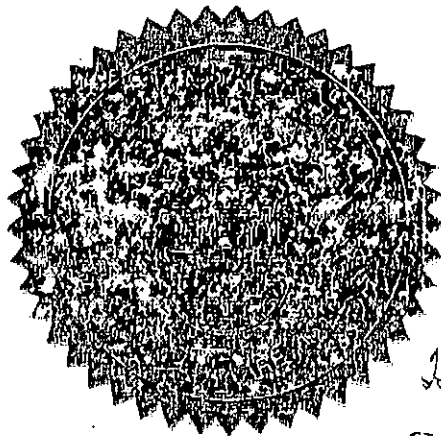
5. at Dover, Delaware

6. The twenty-fourth day of May, A.D: 2005

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0254033

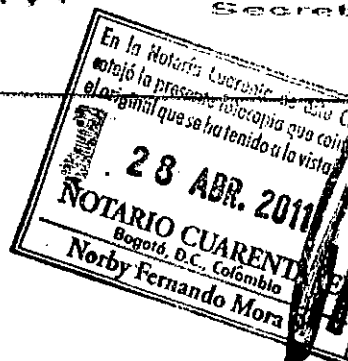
9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Harriet Smith Windsor

Secretary of State

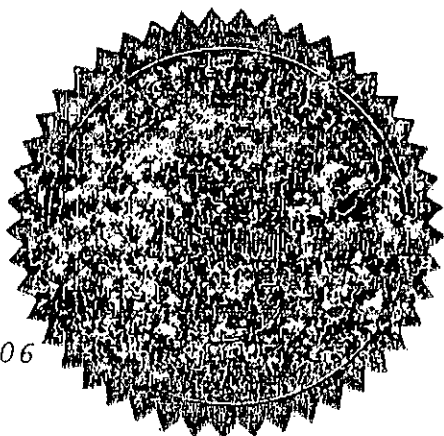


Delaware

PAGE 1

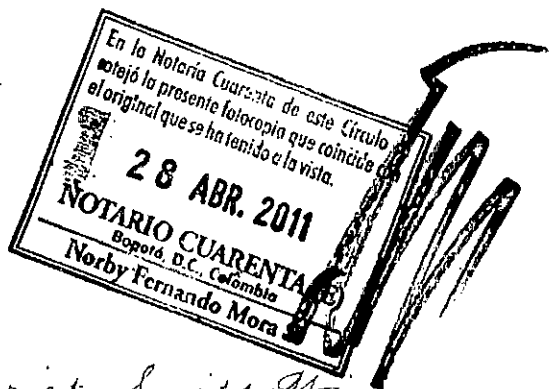
The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE CERTIFICATE OF AMENDMENT OF "GENENTECH, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE SIXTEENTH DAY OF APRIL, A.D. 2004, AT 7:39 O'CLOCK P.M.



2112549

050426506



Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State
AUTHENTICATION: 3900387

DATE: 05-24-05

State of Delaware
Secretary of State
Division of Corporations
Delivered 07:44 PM 04/16/2004
FILED 07:39 PM 04/16/2004
SRV.040281669 - 2112549 FILE

CERTIFICATE OF THIRD AMENDMENT
OF AMENDED AND RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION

Genentech, Inc., a corporation organized and existing under and by virtue of the General Corporation Law of the State of Delaware,

DOES HEREBY CERTIFY:

FIRST: That at a meeting of the Board of Directors of Genentech, Inc. resolutions were duly adopted setting forth a proposed amendment of the Amended and Restated Certificate of Incorporation of said corporation, declaring said amendment to be advisable and calling a meeting of the stockholders of said corporation for consideration thereof. The resolution setting forth the proposed amendment is as follows:

RESOLVED, that the Amended and Restated Certificate of Incorporation of this corporation be amended by changing "Section 4.01(a)" of the Article thereof numbered "4" so that, as amended, said Section of said Article shall be and read as follows:

Section 4.01. *Capital Stock.* (a) The Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, preferred stock and common stock. The total number of shares which the Corporation is authorized to issue is three billion one hundred million (3,100,000,000) shares. One hundred million (100,000,000) shares shall be designated preferred stock, par value \$0.02 per share ("Preferred Stock"). Three billion (3,000,000,000) shares shall be designated common stock, par value \$0.02 per share ("Common Stock"). The common stock of the Corporation shall be all of one class.

SECOND: That thereafter, pursuant to resolution of its Board of Directors, the regular meeting of the stockholders of said corporation was duly called and held upon notice in accordance with Section 222 of the General Corporation Law of the State of Delaware at which meeting the necessary number of shares as required by statute were voted in favor of the amendment.

THIRD: That said amendment was duly adopted in accordance with the provisions of Section 242 of the General Corporation Law of the State of Delaware.

FOURTH: That the capital of said corporation shall not be reduced under or by reason of said amendment.

IN WITNESS WHEREOF, said Genentech, Inc. has caused this Third Certificate of Amendment to be signed by Stephen G. Juelsgaard, an Authorized Officer, this 16th day of April, 2004.

GENENTECH, INC.

By: Stephen G. Juelsgaard
Name: Stephen G. Juelsgaard
Title: Executive Vice President, General Counsel

En la Notaría Cuarenta de este Círculo
se presentó fotocopia que coincide
con el original que se ha tenido a la vista.
28 ABR. 2004
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Norby Fernando Maza S.

TRADUCCION AL ESPAÑOL del Certificado de Enmienda de Genentech, Inc.

APOSTILLA

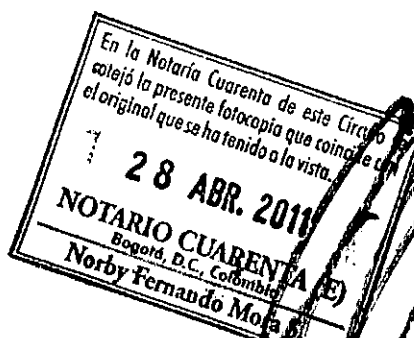
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Harriet Smith Windsor
3. actuando en capacidad de Secretaria de Estado de Delaware
4. lleva el sello/timbre de la Oficina del Secretario de Estado

Certificado

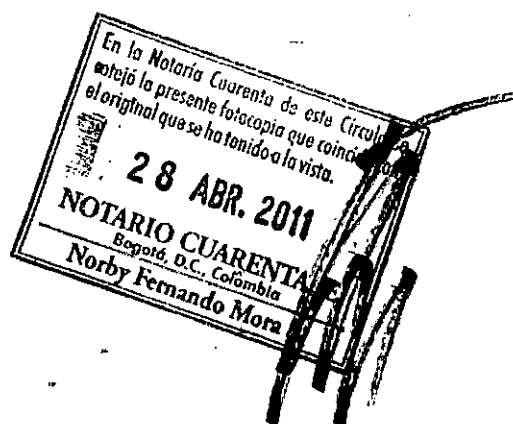
5. en Dover, Delaware
6. el veinticuatro de mayo, A. D. 2005
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. No. 0254033
9. Sello/timbre
10. Firma

Harriet Smith Windsor (Firma)
Secretaria de Estado



DELAWARE
EL PRIMER ESTADO

YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIA DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, CERTIFICO POR LA PRESENTE QUE EL ANEXO ES UNA COPIA AUTÉNTICA Y CORRECTA DEL CERTIFICADO DE ENMIENDA DE "GENENTECH, INC", PRESENTADO EN ESTA OFICINA EL DECIMOSEXTO DIA DE ABRIL, A. D. 2004, A LAS 7:39 EN PUNTO DE LA TARDE.



Harriet Smith Windsor (Firma)
Harriet Smith Windsor, Secretaria de Estado

TERCERO: Que dicha enmienda se adoptó debidamente de acuerdo con lo previsto en la Sección 242 de la Ley General de Corporación del Estado de Delaware.

CUARTO: Que el capital de dicha corporación no será reducido bajo o por razón de dicha enmienda

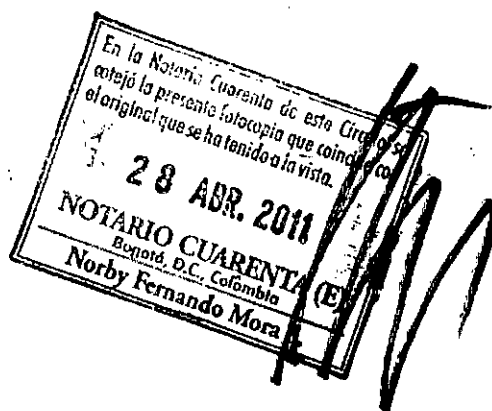
EN TESTIMONIO DE LO CUAL, dicha Genentech, Inc. ha causado este Certificado de Enmienda para que sea firmado por Stephen G. Juelsgaard, un Funcionario Autorizado, este 16 de Abril de 2004.

GENENTECH, INC.

Por: (Firma)

Nombre: Stephen G. Juelsgaard

Título: Vicepresidente, Consejo
y Secretaria General.



Apostille

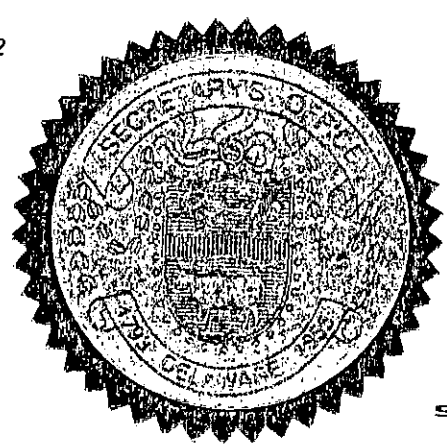
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

- 1. Country: United States of America
- 2. This public document:
has been signed by Harriet Smith Windsor
- 3. acting in the capacity of Secretary of State of Delaware
- 4. bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified

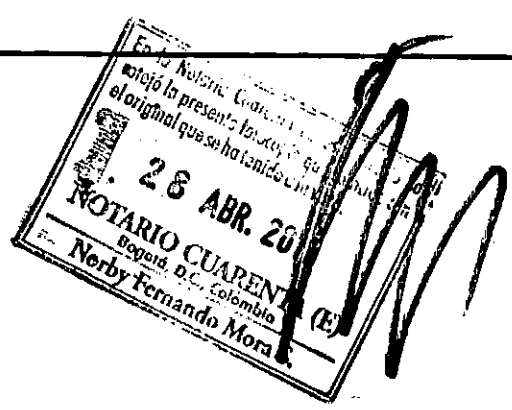
- 5. at Dover, Delaware
- 6. the twenty-fourth day of May, A.D. 2005
- 7. by Secretary of State, Delaware Department of State
- 8. No. 0254032

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Harriet Smith Windsor
Secretary of State

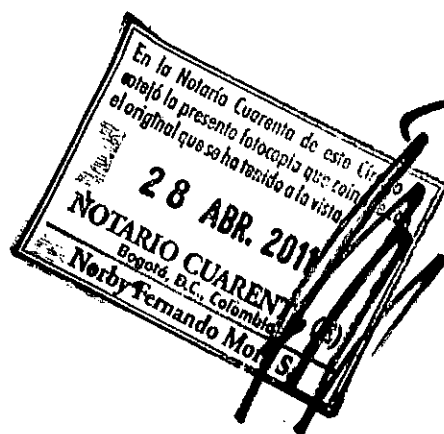


Delaware

PAGE 1

The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE CERTIFICATE OF AMENDMENT OF "GENENTECH, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE TENTH DAY OF MAY, A.D. 2001, AT 2:05 O'CLOCK P.M.



2112549

050426506

Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State
AUTHENTICATION: 3900386

DATE: 05-24-05

CERTIFICATE OF AMENDMENT
OF AMENDED AND RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION

Genentech, Inc. a corporation organized and existing under and by virtue of the General Corporation Law of the State of Delaware.

DOES HEREBY CERTIFY:

FIRST: That at a meeting of the Board of Directors of Genentech, Inc. resolutions were duly adopted setting forth a proposed amendment of the Amended and Restated Certificate of Incorporation of said corporation, declaring said amendment to be advisable and calling a meeting of the stockholders of said corporation for consideration thereof. The resolution setting forth the proposed amendment is as follows:

RESOLVED, that the Amended and Restated Certificate of Incorporation of this corporation be amended by changing "Section 4.01(a)" of the Article thereof numbered "4" so that, as amended, said Section of said Article shall be and read as follows:

"Section 4.01. *Capital Stock.* (a) The Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, preferred stock and common stock. The total number of shares which the Corporation is authorized to issue is one billion three hundred million (1,300,000,000) shares. One hundred million (100,000,000) shares shall be designated preferred stock, par value \$0.02 per share ("Preferred Stock"). One billion two hundred million (1,200,000,000) shares shall be designated common stock, par value \$0.02 per share ("Common Stock"). The Common Stock of the Corporation shall be all of one class."

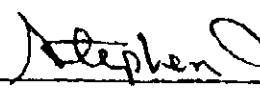
SECOND: That thereafter, pursuant to resolution of its Board of Directors, the regular meeting of the stockholders of said corporation was duly called and held upon notice in accordance with Section 222 of the General Corporation Law of the State of Delaware at which meeting the necessary number of shares as required by statute were voted in favor of the amendment.

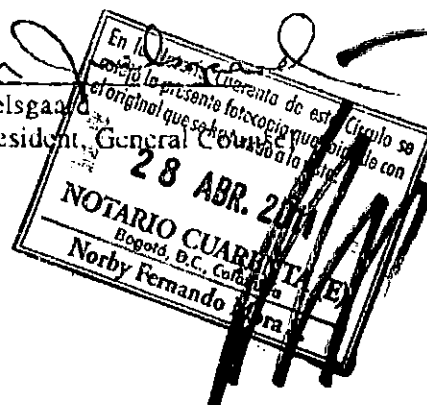
THIRD: That said amendment was duly adopted in accordance with the provisions of Section 242 of the General Corporation Law of the State of Delaware.

FOURTH: That the capital of said corporation shall not be reduced under or by reason of said amendment.

IN WITNESS WHEREOF, said Genentech, Inc. has caused this Certificate of Amendment to be signed by Stephen G. Juelsgaard, an Authorized Officer, this 10th day of May, 2001.

GENENTECH, INC.

By: 
Name: Stephen G. Juelsgaard
Title: Senior Vice President, General Counsel
and Secretary



TRADUCCION AL ESPAÑOL del Certificado de Enmienda de Genentech, Inc.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

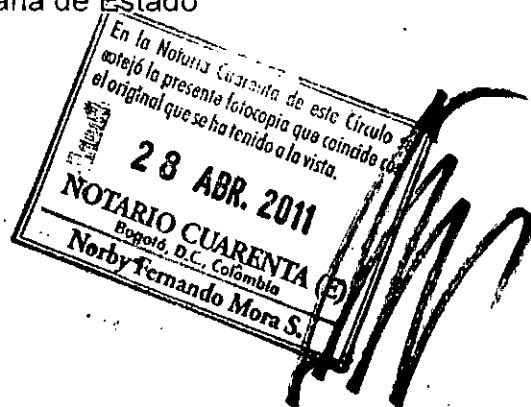
1. Pais: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Harriet Smith Windsor
3. actuando en capacidad de Secretaria de Estado de Delaware
4. lleva el sello/timbre de la Oficina del Secretario de Estado

Certificado

5. en Dover, Delaware
6. el veinticuatro de mayo, A. D. 2005
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. No. 0254032
9. Sello/timbre
10. Firma

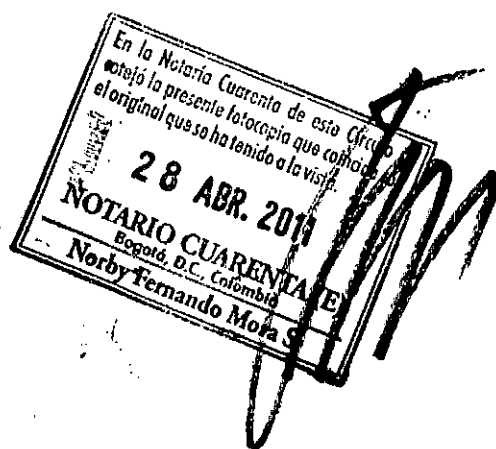
Harriet Smith Windsor (Firma)

Secretaria de Estado



DELAWARE
EL PRIMER ESTADO

YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIA DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, CERTIFICO POR LA PRESENTE QUE EL ANEXO ES UNA COPIA AUTÉNTICA Y CORRECTA DEL CERTIFICADO DE ENMIENDA DE "GENENTECH, INC", PRESENTADO EN ESTA OFICINA EL DECIMO DIA DE MAYO, A. D. 2001, A LAS 2:05 EN PUNTO DE LA TARDE.



Harriet Smith Windsor (Firma)
Harriet Smith Windsor, Secretaria de Estado
AUTENTICACIÓN: 3900386

FECHA: 05 - 24 - 05

CERTIFICADO DE TERCERA ENMIENDA DEL
CERTIFICADO DE INCORPORACIÓN
CORREGIDO Y VUELTO A REDACTAR

Genentech, Inc. una corporación organizada y existente bajo y por virtud de la Ley General de Corporación del Estado de Delaware.

CERTIFICA POR LA PRESENTE:

PRIMERO: Que en una reunión de la Junta Directiva de Genentech, Inc. se adoptaron debidamente resoluciones que establecen una enmienda propuesta del certificado de Incorporación Corregido y vuelto a Redactar de dicha corporación, declarando dicha enmienda como aconsejable y llamando a una reunión de accionistas de dicha corporación para consideración de la misma. La resolución establece la enmienda propuesta de la siguiente manera:

RESUELVE, que el Certificado de Incorporación Corregido y vuelto a Redactar de esta corporación se enmienda cambiando "la Sección 4.01(a)" del Artículo allí numerado "4" tal que, como se enmienda, dicha Sección de dicho Artículo se lea de la siguiente manera:

SECCION 4.01. *Acciones de Capital.* (a) la Corporación está autorizada a emitir dos clases de acciones que deben designarse, respectivamente, acciones preferenciales y acciones comunes. El número total de acciones que la Corporación esta autorizada a emitir es de mil trescientos millones (1,300,000,000) de acciones. Cien millones (100,000,000) de acciones serán designadas acciones preferenciales, por un valor de \$0.02 por acción ("**Acción Preferencial**"). Mil doscientos millones (1,200,000,000) de acciones serán designadas acciones comunes, por un valor de \$0.02 por acción ("**Acción Común**"). La acción común de la Corporación será toda de una misma clase.



SEGUNDO: Que por lo tanto, de acuerdo con la resolución de la Junta Directiva, la reunión ordinaria de accionistas de dicha corporación se convocó debidamente y se sostuvo al ser anunciada de acuerdo con la sección 222 de la Ley General de Corporación del Estado de Delaware, en donde el número necesario de acciones requerido por los estatutos votaron a favor de la enmienda.

TERCERO: Que dicha enmienda se adoptó debidamente de acuerdo con lo previsto en la Sección 242 de la Ley General de Corporación del Estado de Delaware.

CUARTO: Que el capital de dicha corporación no será reducido bajo o por razón de dicha enmienda

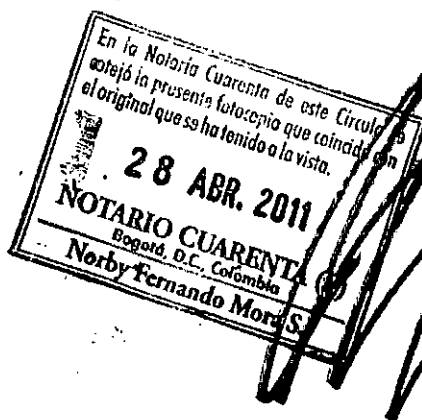
EN TESTIMONIO DE LO CUAL, dicha Genentech, Inc. ha causado este Certificado de Enmienda para que sea firmado por Stephen G. Juelsgaard, un Funcionario Autorizado, este 10 de Mayo de 2001.

GENENTECH, INC.

Por: (Firma)

Nombre: Stephen G. Juelsgaard

Título: Vicepresidente, Consejo
y Secretaría General.





No. 11-056711- -00000-0000

Fecha: 2011-05-09 17:08:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYH Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 247

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE U

☐	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 INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	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 ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
GENENTECH, INC.

REFERENCIA	Radicación No.	11 056711
	Solicitud internacional	PCT/US2009/63014
	Fecha inicio fase nacional	31/05/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

09744

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 17 JUN. 2011
adpa11