SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-011326- -00000-0000
Fecha: 2012-01-25 16:46:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 329

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y CO'

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TITULO** *COMPUESTOS Y MÉTODOS INHIBIDORES DE JAK DE PIRAZOLOPIRIMIDINA*

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** GENENTECH, INC.

DOMICILIO SOUTH SAN FRANCISCO, CA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. **APODERADO** JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. **BOGOTÁ, D.C.** _____

AS: 119.471

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-011326- -00000-0000
Fecha: 2012-01-25 16:46:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 329

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2 SOLICITANTE

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: GIBBONS, Paul; HANAN, Emily; LIU, Wendy; LYSSIKATOS, Joseph P.; MAGNUSON, Steven R.; MENDONCA, Rohan; PASTOR, Richard; RAWSON, Thomas E.; SIU, Michael; ZAK, Mark E.; ZHOU, Aihe; ZHU, Bing-Yan.

Dirección: 2792 24th Street, San Francisco, CA 94110, Estados Unidos de América; 1904 Woodside Road, Redwood City, CA 94061, Estados Unidos de América; 343 Catamaran Street, Foster City, CA 94404, Estados Unidos de América; 42 Alta Avenue, Piedmont, CA 94611, Estados Unidos de América; 3288 South Bridgepoint Lane, Dublin, CA 94568, Estados Unidos de América; 3551 Ballantyne Drive, Pleasanton, CA 94588, Estados Unidos de América; 243 Waller Street, San Francisco, CA 94102, Estados Unidos de América; 140 Hamilton Avenue, Mountain View, CA 94043, Estados Unidos de América; 454 Chatham Road, Burlingame, CA 94010, Estados Unidos de América; 401 South Norfolk Street, #309, San Mateo, CA 94401, Estados Unidos de América; 1361 Stephen Way, San Jose, CA 95129, Estados Unidos de América; 135 Lois Lane, Palo Alto, CA 94303, Estados Unidos de América; respectivamente.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América, respectivamente.

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/040906 Fecha 02.07.2010
Publicación Internacional No WO 2011/003065 A3 Fecha 06.01.2011

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

7 Clasificación Internacional (51): _____

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	02.07.2009	61/222,918

9 Comprobante de pago No. 12-1523;12-1640;12-1630 **Fecha** 19.01.2012

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10 ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. $ 590.000
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal de la persona jurídica peticionaria, en cuanto no esté inscrita en alguna Cámara de Comercio Colombiana.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Fotocopia autenticada.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [x] 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.
- [x] Otros: Comprobante(s) de pago de la tasa por concepto de reivindicaciones adicionales $ 210.000 (7*$30.000).

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:

C.C. 80.410.337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

AS.119.471

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 001523

Bogotá D.C., Enero 05 de 2012 - 16:51:57

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	446278442	05/01/2011	67.632.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	7 TRAMITES DE SOL. DE DISENOS INDUSTRIALES	590.000.00	590.000.00
				$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-011326- -00000-0000

Fecha: 2012-01-25 16:46:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 329

AS. 119.491

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 001640

Bogotá D.C., Enero 05 de 2012 - 16:51:57

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	446278442	05/01/2011	67.632.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	150.000.00	150.000.00
				$150.000.00

SON: **CIENTO CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-011326- -00000-0000

Fecha: 2012-01-25 16:46:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 329

AS. 119.471

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 001630

Bogotá D.C., Enero 05 de 2012 - 16:51:57

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	446278442	05/01/2011	67.632.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	60.000.00	60.000.00
				$60.000.00

SON: **SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-011326- -00000-0000

Fecha: 2012-01-25 16:46:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 329

119471 6

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
6 January 2011 (06.01.2011)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2011/003065 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2010/040906

(22) International Filing Date:
2 July 2010 (02.07.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/222,918 2 July 2009 (02.07.2009) 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)*: **GIBBONS, Paul** [US/US]; 2792 24th Street, San Francisco, California 94110 (US). **HANAN, Emily** [US/US]; 1904 Woodside Road, Redwood City, California 94061 (US). **LIU, Wendy** [CN/US]; 343 Catamaran Street, Foster City, California 94404 (US). **LYSSIKATOS, Joseph P.** [US/US]; 42 Alta Avenue, Piedmont, California 94611 (US). **MAGNUSON, Steven R.** [CA/US]; 3288 South Bridgepoint Lane, Dublin, California 94568 (US). **MENDONCA, Rohan** [US/US]; 3551 Ballantyne Drive, Pleasanton, California 94588 (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). **SIU, Michael** [US/US]; 454 Chatham Road, Burlingame, California 94010 (US). **ZAK, Mark E.** [CA/US]; 401 South Norfolk Street, #309, San Mateo, California 94401 (US). **ZHOU, Alhe** [US/US]; 1361 Stephen Way, San Jose, California 95129 (US). **ZHU, Bing-Yan** [US/US]; 135 Lois Lane, Palo Alto, California 94303 (US).

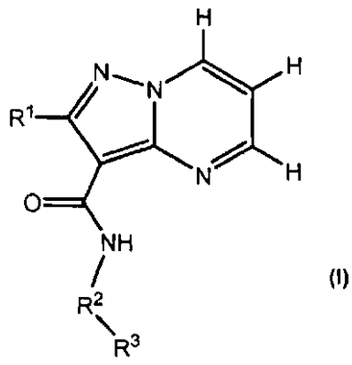
(74) Agents: **WALSH, Christopher J.** et al.; Genentech, Inc., 1 DNA Way, MS 49, South San Francisco, California 94080 (US).

(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, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[Continued on next page]

(54) Title: PYRAZOLOPYRIMIDINE JAK INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS

(57) Abstract: A compound of Formula I, enantiomers, diastereomers, tautomers or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R^1, R^2 and R^3 are defined herein, are useful as inhibitors of one or more Janus kinases. A pharmaceutical composition that includes a compound of Formula I 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 Janus kinase activity in a patient are disclosed.



(I)

WO 2011/003065 A3

(84) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, 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, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

— *with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))*

(88) Date of publication of the international search report:
19 May 2011

COMPUESTOS Y MÉTODOS INHIBIDORES DE JAK DE PIRAZOLOPIRIMIDINA

REFERENCIAS CRUZADAS A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio conforme a 35 U.S.C. 119(e) a la Solicitud Provisional de Estado Unidos N° de serie 61/222,918, presentada el 2 de julio de 2009, que se incorpora aquí en su totalidad como referencia para todos los efectos.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

Compuestos de pirazolopirimidina de Fórmula I, que son inhibidores de una o más Janus quinasas, además de composiciones que contienen estos compuestos y métodos de uso, incluidos, entre otros, diagnóstico *in vitro*, *in situ* y *in vivo* o tratamiento de células de mamíferos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las vías de citocinas median una amplia gama de funciones biológicas, incluidos muchos aspectos de la inflamación y la inmunidad. Las Janus quinasas (JAK), incluidas JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2, son quinasas de proteína citoplasmática que se asocian con los receptores de citocinas tipo I y tipo II y regulan la transducción de señales de las citocinas. El acoplamiento de las citocinas con los receptores cognados produce la activación de las JAK asociadas al receptor y esto conduce a la fosforilación de la tirosina mediada por JAK de las proteínas del transductor se señal y activador de la transcripción (STAT) y finalmente la activación transcripcional de grupos específicos de genes (Schindler et al., 2007, J Biol. Chem. 282: 20059-63). JAK1, JAK2 y TYK2 muestran patrones amplios de expresión génica, mientras que la expresión de JAK3 se limita a los leucocitos. Por lo general, los receptores de citocinas son funcionales como heterodímeros y, como resultado, más de un tipo de JAK quinasa se asocia normalmente con los complejos de receptores de citocinas. Las JAK específicas asociadas con diferentes complejos de receptores de citocinas se han determinado en muchos casos a través de estudios genéticos y se han corroborado mediante otras pruebas experimentales.

JAK1 se identificó inicialmente en un monitoreo de quinasas novedosas (Wilks A.F., 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86:1603-1607). Los estudios genéticos y bioquímicos han demostrado que JAK1 está asociada funcional y físicamente con el interferón tipo I (p. ej., IFNalfa), interferón tipo II (p. ej., IFNgamma), los complejos de receptores de citocinas IL-2 y 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 (complementario): S121-S131). Los ratones que no expresan JAK1 mueren en la fase perinatal debido a defectos en la señalización del receptor LIF (Kisseleva et al., 2002, gene 285:1-24; O'Shea et al., 2002, Cell, 109 (complementario): S121-S131). La caracterización de tejidos derivada de los ratones que no expresan JAK1 demostró roles esenciales para esta quinasa en las vías de IFN, IL-10, IL-2/IL-4 y IL-6. Un anticuerpo monoclonal humanizado que tiene como objetivo la vía IL-6 (tocilizumab) fue aprobado recientemente por la Comisión Europea para el tratamiento de la artritis reumatoide moderada a grave (Scheinecker et al., 2009, Nat. Rev. Drug Discov. 8:273-274).

Los estudios bioquímicos y genéticos han demostrado una asociación entre JAK2 y la cadena sencilla (p. ej., EPO), IL-3 y las familias de receptores de citocinas de interferón gamma (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 (complementario): S121-S131). En consecuencia, los ratones que no expresan JAK2 mueren de anemia (O'Shea et al., 2002, Cell, 109 (complementario): S121-S131). Las mutaciones que activan las quinasas en JAK2 (p. ej., JAK2 V617F) se asocian con síndromes mieloproliferativos (Smp) en humanos.

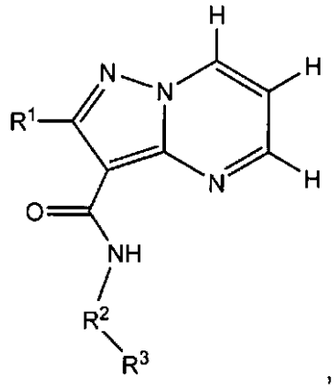
JAK3 se asocia exclusivamente con la cadena de receptores de citocinas comunes gamma, que está presente en los complejos de receptores de citocinas IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 y IL-21. JAK3 es esencial para el desarrollo y la proliferación de las células linfoides y las mutaciones en JAK3 resultan en la inmunodeficiencia combinada grave (SCID) (O'Shea et al., 2002, Cell, 109 (complementario): S121-S131). En base al papel que juegan en la regulación de los linfocitos, JAK3 y las vías mediadas por JAK3 han sido blanco de indicaciones inmunosupresoras (p. ej., rechazo de trasplantes y artritis reumatoide) (Baslund et al., 2005, Arthritis & Rheumatism 52:2686-2692; Changelian et al., 2003, Science 302: 875-878).

TYK2 se asocia con el interferón tipo I (p. ej., IFNalfa) y los complejos de receptores de citocinas IL-6, IL-10, IL-12 y IL-23 (Kisseleva et al., 2002, gene 285:1-24; Watford, W.T. & O'Shea, J.J., 2006, Immunity 25:695-697). En consecuencia, las células primarias derivadas de un humano con deficiencia de TYK2 son defectuosas en la señalización de interferón tipo I, IL-6, IL-10, IL-12 y IL-23. Un anticuerpo monoclonal completamente humano que tiene como objetivo la subunidad p40 compartida de las citocinas IL-12 y IL-23 (ustekinumab) fue

aprobado recientemente por la Comisión Europea para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a grave (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 que tiene como objetivo las vías de IL-12 y IL-23 fue sometido a ensayos clínicos para tratar la enfermedad de Crohn (Mannon et al., 2004, N. Engl. J. Med. 351:2069-79).

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Una modalidad incluye un compuesto de Fórmula I:



I

enantiómeros, diastereómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R^1, R^2 y R^3 se definen aquí.

Otras 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 reducir la gravedad de una enfermedad o condición sensible a la inhibición de la actividad de una o más Janus quinasas, que se selecciona de JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2, en un paciente. El método incluye administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I.

Otras modalidad incluye el uso de un compuesto de Fórmula I para la terapia.

Otra modalidad incluye el uso de un compuesto de Fórmula I para prevenir, tratar o reducir la gravedad de una enfermedad. En una modalidad, la enfermedad es una enfermedad autoinmune.

Otras modalidad incluye el uso de un compuesto de Fórmula I en la fabricación de un medicamento para prevenir, tratar o reducir la gravedad de una enfermedad. En una modalidad, la enfermedad es una enfermedad autoinmune.

Otras modalidad incluye un kit para tratar una enfermedad o desorden sensible a la inhibición de la Janus quinasa. El kit incluye una primera composición

farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I e instrucciones para el uso.

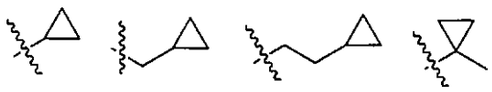
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE INVENCIÓN

Ahora se hará referencia en detalle a ciertas modalidades, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas que las acompañan. Si bien la invención se describirá en conjunto con las modalidades enumeradas, la misma tiene como fin cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes, que pueden incluirse en el alcance de la presente invención según se define en las reivindicaciones. El experto reconocerá métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos aquí, que podrían usarse en la práctica de la presente invención.

DEFINICIONES

El término "alquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente de cadena ramificada o lineal saturado, donde el radical de alquilo puede sustituirse opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos aquí. En un ejemplo, el radical de alquilo es uno a dieciocho átomos de carbono (C_1-C_{18}). En otros ejemplos, el radical de alquilo es C_0-C_6, C_0-C_5, C_0-C_3, C_1-C_{12}, C_1-C_{10}, C_1-C_8, C_1-C_6, C_1-C_5, C_1-C_4 o C_1-C_3. El alquilo C_0 se refiere a un enlace. Ejemplos de grupos de alquilo incluyen metilo (Me, -CH_3), etilo (Et, -CH_2CH_3), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -$CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -$CH(CH_3)_2$), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -$CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -$CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -$CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -$C(CH_3)_3$), 1-pentilo (n-pentilo, -$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentilo (-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentilo (-$CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-2-butilo (-$C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-butilo (-$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metil-1-butilo (-$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metil-1-butilo (-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexilo (-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexilo (-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexilo (-$CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metil-2-pentilo (-$C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-pentilo (-$CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metil-2-pentilo (-$CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metil-3-pentilo (-$C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-3-pentilo (-$CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo (-$C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo (-$CH(CH_3)C(CH_3)_3$, 1-heptilo y 1-octilo.

Grupos del tipo (C_0-C_n alquilo)R, incluyen grupos de alquilo sustituidos por el grupo R en cualquiera de los átomos en el grupo disponible para la sustitución (en una modalidad de muestra, n es un número de 1-6 y R es –OH, –OCH_3, –NH_2, –$N(CH_3)_2$, –CN, halógeno, C_3-C_6 cicloalquilo, fenilo o heterociclilo de 3 a 9

miembros). Por ejemplo, el grupo (C_0-C_3 alquilo)CN incluye los grupos–CN, –CH_2CN, –CH_2CH_2CN, –$CH(CN)CH_3$, –$CH_2CH_2CH_2CN$, –$CH(CN)CH_2CH_3$, –$CH_2CH(CN)CH_3$, –$C(CH_3)_2CN$, –$C(CH_2CN)CH_3$. Por ejemplo, el grupo (C_0-C_2 alquilo)C_3 cicloalquilo incluye los grupos:  .

El término "alquenilo" se refiere al radical de hidrocarburo monovalente de cadena ramificada o lineal con al menos un sitio de insaturación, es decir, un enlace doble carbono-carbono, donde el radical de alquenilo puede sustituirse opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes que se describen aquí, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans" o, de modo alternativo, orientaciones "E" y "Z". En un ejemplo, el radical de alquenilo es dos a dieciocho átomos de carbono (C_2-C_{18}). En otros ejemplos, el radical de alquenilo es C_2-C_{12}, C_2-C_{10}, C_2-C_8, C_2-C_6 o C_2-C_3. Los ejemplos incluyen, entre otros, etenilo o vinilo (-$CH=CH_2$), prop-1-enilo (-$CH=CHCH_3$), prop-2-enilo (-$CH_2CH=CH_2$), 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 de hidrocarburo monovalente ramificado o lineal con al menos un sitio de insaturación, es decir, un enlace triple carbono-carbono, donde el radical de alquinilo puede sustituirse opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes que se describen aquí. En un ejemplo, el radical de alquinilo es dos a dieciocho átomos de carbono (C_2-C_{18}). En otros ejemplos, el radical de alquinilo es C_2-C_{12}, C_2-C_{10}, C_2-C_8, C_2-C_6 o C_2-C_3. Los ejemplos incluyen, entre otros, etinilo (-$C\equiv CH$), prop-1-inilo (-$C\equiv CCH_3$), prop-2-inilo (propargilo, -$CH_2C\equiv CH$), but-1-inilo, but-2-inilo y but-3-inilo.

"Cicloalquilo" se refiere a un grupo de anillos de hidrocarburo saturado o parcialmente insaturado no aromático, donde el grupo de cicloalquilos puede sustituirse opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes que se describen aquí. En un ejemplo, el grupo de cicloalquilos es 3 a 12 átomos de carbono (C_3-C_{12}). En otros ejemplos, el cicloalquilo es C_3-C_8, C_3-C_{10} o C_5-C_{10}. En otros ejemplos, el grupo de cicloalquilos, como monociclo, es C_3-C_8, C_3-C_6 o C_5-C_6. En otro ejemplo, el grupo de cicloalquilos, como biciclo, es C_7-C_{12}. Los 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, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo y ciclododecilo. Distribuciones de

muestra de cicloalquilos bicíclicos que tienen 7 a 12 átomos del anillo incluyen, entre otros, los sistemas de anillos [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6]. Los cicloalquilos bicíclicos de muestra con puentes incluyen, entre otros, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano.

"Arilo" se refiere a un grupo de hidrocarburos aromáticos cíclicos sustituidos opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes que se describen aquí. En un ejemplo, el grupo de arilos es 6-20 átomos de carbono (C_6-C_{20}). En otro ejemplo, el grupo de arilos es C_6-C_9. En otro ejemplo, el grupo de arilos es un grupo de arilos C_6. Arilo incluye grupos bicíclicos que comprenden un anillo aromático con un anillo no aromático fusionado o parcialmente saturado. Los ejemplos de grupos de arilos incluyen, entre otros, fenilo, naftalenilo, antracenilo, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftalenilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. En un ejemplo, arilo incluye fenilo.

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

Los términos "heterociclo," "heterociclilo" y "anillo heterocíclico" se usan aquí indistintamente y se refieren a: (i) un grupo cíclico saturado o parcialmente insaturado (es decir, que tiene uno o más enlaces dobles y/o triples dentro del anillo) ("heterocicloalquilo") o (ii) un grupo cíclico aromático ("heteroarilo"), y en cada caso, que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo que se selecciona de manera independiente de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre, el resto de los átomos del anillo corresponden a carbono. El grupo de heterociclilos puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes que se describen a continuación. En una modalidad, el heterociclilo incluye monociclos o biciclos que tienen 1 a 9 miembros del anillo de carbono (C_1-C_9), siendo el resto de átomos del anillo heteroátomos seleccionados de N, O, S y P. En otros ejemplos, el heterociclilo incluye monociclos o biciclos que tienen C_1-C_5, C_3-C_5 o C_4-C_5, siendo el resto de átomos del anillo heteroátomos seleccionados de N, O, S y P. En otra modalidad, el heterociclilo incluye anillos de 3-7 miembros o anillos de 3-6 miembros, que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, S y P. En otros ejemplos, el heterociclilo incluye anillos monocíclicos de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, S y P. En otra modalidad, el heterociclilo incluye sistemas de anillos bicíclicos o policíclicos o con puentes de 4, 5, 6, 7, 8 y 9 miembros, que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O, S y P. Los ejemplos de sistemas bicíclicos

incluyen, entre otros, sistemas [3,5], [4,5], [5,5], [3,6], [4,6], [5,6] o [6,6]. Los ejemplos de sistemas de anillos con puentes incluyen, entre otros, distribuciones de [2.2.1], [2.2.2], [3.2.2] y [4.1.0], y tienen 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, S y P. En otra modalidad, el heterociclilo incluye grupos espiro que tienen 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O, S y P. El grupo de heterociclilos puede ser un grupo ligado al carbono o un grupo ligado a los heteroátomos. "Heterociclilo" incluye un grupo de heterociclilos fusionado a un grupo de cicloalquilos.

Los grupos de heterociclilos de muestra incluyen, entre otros, oxiranilo, aziridinilo, tiiranilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, 1,2-ditietanilo, 1,3-ditietanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tioxanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, oxazepanilo, diazepanilo, 1,4-diazepanilo, diazepinilo, tiazepinilo, tiazepanilo, dihidrotienilo, dihidropiranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, ditianilo, ditiolanilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabiciclo[4.1.0]heptanilo y azabiciclo[2.2.2]hexanilo. Los ejemplos de un grupo de heterociclilos donde un átomo del anillo se sustituye con oxo (=O) son dihidropiridinonilo, piridinonilo, piperidinonilo, pirrolidinonilo, pirimidinonilo, dihidropirimidinonilo, piperazinonilo, pirazinonilo, piridazinonilo, dihidropiridazinonilo, dihidropirrolonilo, pirrolonilo, oxazolidinonilo, tiazolidinonilo, imidazolidinonilo, 1-oxotienilo, 1,1-dioxotienilo, 1-oxotetrahidrotienilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Estos grupos de heterociclilos se sustituyen opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes que se describen aquí. Los heterociclos se describen en Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), en particular los Capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compuestos, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 a la fecha), en particular los 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 en que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado de manera independiente de nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo el resto de los átomos del

anillo carbono. Los grupos de heteroarilos puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes que se describen aquí. En un ejemplo, el grupo de heteroarilos contiene 1 a 9 átomos del anillo de carbono (C_1-C_9). En otros ejemplos, el grupo de heteroarilos es C_1-C_5, C_3-C_5 o C_4-C_5. En una modalidad, los grupos de heteroarilos de muestra incluyen anillos aromáticos monocíclicos de 5, 6 y 7 miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de manera independiente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En otra modalidad, los grupos de heteroarilos de muestra incluyen sistemas de anillos fusionados de hasta 9 átomos de carbono donde al menos un anillo aromático contiene uno o más heteroátomos seleccionados de manera independiente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los sistemas fusionados pueden fusionarse en uno o más puntos en los anillos. "Heteroarilo" incluye grupos de heteroarilos fusionados con un arilo, cicloalquilo u otro grupo de heterociclilos. Los ejemplos de grupos de heteroarilos incluyen, entre otros, piridinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizinilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo.

En ciertas modalidades, el grupo de heterociclilos o heteroarilos está ligado a C. A modo de ejemplo, pero sin limitarse a ello, los heterociclilos ligados al carbono incluyen distribuciones vinculantes en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, la posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, la posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, la posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina, la posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, la posición 2, 4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, la posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, la posición 2 o 3 de una aziridina, la posición 2, 3 o 4 de una azetidina, la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 de una quinolina o la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 de una isoquinolina. (2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo).

En ciertas modalidades, el grupo de heterociclilos o heteroarilos está ligado a N. AS modo de ejemplo, pero sin limitarse a ello, el grupo de heterociclilos o heteroarilos ligados al nitrógeno incluye distribuciones vinculantes 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, 1H-indazol, la posición 2 de un isoindol o isoindolina, la posición 4 de una morfolina y la posición 9 de un carbazol o β-carbolina.

"Tratar" y "tratamiento" incluyen tanto el tratamiento terapéutico como las medidas profilácticas o preventivas, donde el propósito es evitar o disminuir (reducir) un cambio o desorden fisiológico no deseado, como el desarrollo o la propagación del cáncer. Para efectos de la presente invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, entre otros, alivio de los síntomas, disminución del alcance de la enfermedad, estado de la enfermedad estabilizado (*es decir,* que no empeore), retraso o desaceleración del avance de la enfermedad, mejora o paliación del estado de la enfermedad y remisión (parcial o total), sea detectable o indetectable. "Tratamiento" puede referirse también a prolongar el tiempo de supervivencia en comparación con la supervivencia esperada en caso de no recibir tratamiento. Los individuos que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya padecen la condición o desorden y aquellos propensos a ellos (por ejemplo, a través de una mutación genética) o aquellos en que la condición o desorden debe prevenirse.

La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, condición o desorden en particular, (ii) atenúa, alivia o elimina uno o más síntomas de la particular enfermedad, condición o desorden en particular o (iii) previene o retarda el comienzo de uno o más síntomas de la enfermedad, condición o desorden en particular que se describe aquí. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz de la droga puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, desacelerar hasta cierto punto y de preferencia detener) la infiltración de células cancerosas en los órganos periféricos; inhibir (es decir, desacelerar hasta cierto punto y de preferencia detener) la metástasis del tumor; inhibir, hasta cierto punto, el crecimiento del tumor y/o mitigar en cierta medida uno o más síntomas asociados con el cáncer. En la medida que la droga pueda evitar el crecimiento y/o eliminar las células cancerosas existentes, puede ser citostática y/o citotóxica. En cuanto a la terapia para el cáncer, la eficacia puede, por ejemplo, medirse evaluando el tiempo de avance de la enfermedad (TTP) y/o determinar la tasa de respuesta (RR).

El término "biodisponibilidad" se refiere a la disponibilidad sistémica (es decir, niveles de sangre/plasma) de una determinada cantidad de droga administrada a

un paciente. La biodisponibilidad es un término absoluto que indica la medición tanto del tiempo (tasa) como de la cantidad total (alcance) de droga que llega a la circulación general a partir de una forma de dosis administrada.

"Desorden inflamatorio" según se usa aquí puede referirse a cualquier enfermedad, desorden o síndrome en que una respuesta inflamatoria excesiva o no regulada conduce a síntomas inflamatorios excesivos, daño del tejido receptor o pérdida of la función tisular. "Desorden inflamatorio" se refiere también a un estado patológico mediado por el influjo de leucocitos y/o quimiotaxis de neutrófilos.

"Inflamación" según se usa aquí se refiere a una respuesta protectora localizada que se produce por el daño o destrucción de tejidos, que sirve para destruir, diluir o separar (aislar) tanto el agente perjudicial como el tejido dañado. La inflamación está particularmente asociada con el influjo de leucocitos y/o la quimiotaxis de neutrófilos. La inflamación puede derivar de la infección con organismos patógenos y virus y de medios no infecciosos como trauma o reperfusión tras infarto cardíaco o ataque, respuesta inmune a un antígeno extraño y respuestas autoinmunes. Por lo tanto, los desórdenes inflamatorios susceptibles al tratamiento con compuestos de Fórmula I abarcan los desórdenes asociados con reacciones del sistema de defensa específico y con reacciones del sistema de defensa no específico.

"Sistema de defensa específico" se refiere al componente del sistema inmune que reacciona ante la presencia de antígenos específicos. Los ejemplos de inflamación que derivan de una respuesta al sistema de defensa específico incluyen la respuesta clásica a antígenos extraños, las enfermedades autoinmunes y la respuesta de hipersensibilidad de tipo retrasada mediada por células T. Las enfermedades inflamatorias crónicas, el rechazo de tejido y órganos trasplantados sólidos, p. ej., trasplantes de riñón y médula ósea y la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) son también ejemplos de reacciones inflamatorias del sistema de defensa específico.

El término "sistema de defensa no específico" según se usa aquí se refiere a desórdenes inflamatorios que son mediados por leucocitos que son incapaces de memoria inmunológica (p. ej., granulocitos y macrófagos). Los ejemplos de inflamación que derivan, al menos en parte, de una reacción del sistema de defensa no específico incluyen la inflamación asociada con condiciones como el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (agudo) (ARDS) o síndromes de

lesiones de los órganos múltiples; lesiones por reperfusión; glomerulonefritis aguda; artritis reactiva; dermatosis con componentes inflamatorios agudos; meningitis purulenta aguda u otros desórdenes inflamatorios del sistema nervioso central como ataques; lesiones por efecto térmico; enfermedad inflamatoria intestinal; síndromes asociados con la transfusión de granulocitos y toxicidad inducida por la citoquina.

"Enfermedad autoinmune" según se usa aquí se refiere a cualquier grupo de desórdenes en que la lesión tisular se asocia con respuestas humorales o mediadas por las células a los propios constituyentes del cuerpo.

"Enfermedad alérgica" según se usa aquí se refiere a cualquier síntoma, daño del tejido o pérdida de la función tisular que derive de la alergia. "Enfermedad artrítica" según se usa aquí se refiere a cualquier enfermedad que se caracteriza por lesiones inflamatorias de las articulaciones que se atribuye a una variedad de etiologías. "Dermatitis" según se usa aquí se refiere a cualquier enfermedad de una enorme familia de enfermedades de la piel que se caracterizan por la inflamación de la piel que se atribuye a una variedad de etiologías. "Rechazo del trasplante" según se usa aquí se refiere a cualquier reacción inmune dirigida en contra del tejido injertado, como órganos o células (p. ej., médula ósea), que se caracteriza por una pérdida de la función de los tejidos injertados y circundantes, dolor, hinchazón, leucocitosis y trombocitopenia. Los métodos terapéuticos de la presente invención incluyen métodos para el tratamiento de desórdenes asociados con la activación de células inflamatorias.

"Activación de células inflamatorias" se refiere a la inducción mediante un estímulo (incluidos, entre otros, citoquinas, antígenos o auto-anticuerpos) de una respuesta celular proliferativa, la producción de mediadores solubles (incluidos, entre otros, citoquinas, radicales de oxígeno, enzimas, prostanoides o aminas vasoactivas) o expresión de superficie celular de nuevos o mayores números de mediadores (incluidos, entre otros, antígenos mayores de histocompatabilidad o moléculas de adhesión celular) en células inflamatorias (incluidos, entre otros, monocitos, macrófagos, linfocitos T, linfocitos B, granulocitos (es decir, leucocitos polimorfonucleares como neutrófilos, basófilos y eosinófilos), células mastoides, células dendríticas, células de Langerhans y células endoteliales). Será valorado por los expertos en la técnica que la activación de uno o una combinación de estos fenotipos en estas células puede contribuir al inicio, perpetuación o exacerbación de un desorden inflamatorio.

El término "AINE" es el acrónimo para "antiinflamatorios no esteroideos" y es un agente terapéutico con efectos analgésicos, antipirético (que reduce la temperatura corporal elevada y que alivia el dolor sin afectar la conciencia) y, en dosis más altas, antiinflamatorios (que reduce la inflamación). El término "no esteroideo" se usa para distinguir estas drogas de los esteroides, que (entre una amplia gama de otros efectos) tienen una acción antiinflamatoria depresora del eicosanoide similar. Como analgésicos, los AINE son comunes en que no son narcóticos. Los AINE incluyen la aspirina, el ibuprofeno y el naproxeno. Los AINE se indican normalmente para el tratamiento de condiciones agudas o crónicas donde el dolor y la inflamación están presentes. Por lo general, los AINE se indican para el alivio sintomático de las siguientes condiciones: artritis reumatoide, osteoartritis, artropatías inflamatorias (p. ej., espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, gota aguda, dismenorrea, dolor óseo metastásico, dolor de cabeza y migraña, dolor postoperatorio, dolor leve a moderado debido a inflamación y lesión tisular, pirexia, íleo y cólico renal. La mayoría de los AINE actúa como inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa enzimática, inhibiendo las isoenzimas de ciclooxigenasa-1 (COX-1) y ciclooxigenasa-2 (COX-2). La ciclooxigenasa cataliza la formación de prostaglandinas y tromboxano a partir de ácido araquidónico (el mismo derivado de la bicapa fosfolipídica celular mediante la fosfolipasa A2). Las prostaglandinas actúan (entre otras cosas) como moléculas mensajeras en el proceso de inflamación. Los inhibidores COX-2 incluyen celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib, rofecoxib y valdecoxib.

Los términos "cáncer" y "canceroso" se refieren o describen la condición fisiológica de los mamíferos que se caracteriza normalmente por el crecimiento no regulados de las células. Un "tumor" comprende una o más células cancerosas. Los ejemplos de cáncer incluyen, entre otros, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia o malignidades linfoides. Ejemplos más específicos de tales cánceres incluyen el cáncer de células escamosas (p. ej., cáncer de células escamosas epiteliales), cáncer de pulmón, incluido cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico ("CPCNP"), adenocarcinoma del pulmón y carcinoma escamoso del pulmón, cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago, incluido cáncer gastrointestinal, cáncer pancreático, glioblastoma, cáncer cervical, cáncer ovárico, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma endometrial o uterino, carcinoma de las glándulas salivales, cáncer de riñón o

renal, cáncer a la próstata, cáncer vulvar, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma del pene y 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), Oxaliplatin (Eloxatin®, Sanofi), 5-FU (5-fluorouracil), Leucovorin, Rapamicina (Sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), Lapatinib (GSK572016, Glaxo Smith Kline), Lonafarnib (SCH 66336), Sorafenib (BAY43-9006, Bayer Labs) y Gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), agentes alquilantes como la tiotepa y la ciclofosfamida CYTOXAN®; sulfonatos de alquilo como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas como benzodopa, carboquona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas, incluidas altretamina, trietilenemelamina, trietilenefosforamida, trietilenetiofosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas (especialmente bulatacina y bulatacinona); una camptotecina (incluido el análogo sintético topotecan); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluidos sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (en particular criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluidos los análogos sintéticos KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongistatina; mostazas de nitrógeno como clorambucilo, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato del óxido de mecloretamina, melfalan, novembicina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosureas como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimnustina; antibióticos como aquellos de enediina (p. ej., caliceamicina, en especial caliceamicina gamma1I y caliceamicina omegaI1 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); dinemicina, incluida dinemicina A; bisfosfonatos, como clodronato; una esperamicina; además de cromoforo de neocarzinostatina y cromoforos antibióticos relacionados de enediina de la cromoproteína), aclacinomicinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-

norleucina, ADRIAMYCIN® (doxorubicina), morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina y deoxidoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas como la mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicain, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; anti-metabolitos como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, dideoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos como calusterona, propionato de dromostanolona, epitiostanol, mepitiostana, testolactona; anti-adrenales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reaprovisionador de ácido fólico como ácido frolínico; aceglatona; glocósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracil; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfornitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglucido; nitrato de galio; hidroxiurea; lentinan; lonidainina; maitansinoides como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazina; PSK® complejo de polisacáridos (JHS Natural Products, Eugene, O); razoxana; rizoxina; sizofiran; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricothecenos (en especial toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinosida ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, p. ej., TAXOL® (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE® (libre de Cremofor), fórmulaciones de nanopartículas diseñadas en función de la albumina de paclitaxel (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, Illinois) y TAXOTERE® (doxetaxel; Rhône-Poulenc Rorer, Antony, France); cloranbucilo; GEMZAR® (gemcitabina); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etoposida (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; NAVELBINE® (vinorelbina); novantrona; teniposida; edatrexato; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; CPT-11; inhibidor topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides como ácido retinoico; capecitabina; y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

Incluidos también en la definición de "agente quimioterapéutico" están: (i) agentes anti-hormonales que actúan para regular o inhibir la acción de las hormonas en los tumores como anti-estrógenos y moduladores selectivos de receptores de estrógenos (MSRE), incluidos, por ejemplo, tamoxifeno (incluido NOLVADEX®; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de la aromatasa que inhiben la aromatasa enzimática, que regula la producción de estrógenos en las glándulas adrenales, como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestamina, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis), y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) anti-andrógenos como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; además de troxacitabina (un análogo de la citosina de los nucleósidos de 1,3-dioxolano); (iv) inhibidores de la proteína quinasa; (v) inhibidores de lípido quinasas; (vi) oligonucleótidos antisentido, en particular aquellos que inhiben la expresión de genes en las vía de señalización implicadas en la proliferación de células aberrantes, como, por ejemplo, PKC-alfa, Ralf y H-Ras; (vii) ribozimas como inhibidores VEGF (p. ej., ANGIOZYME®) y (viii) vacunas como vacunas de terapia genética, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® y VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; un inhibidor de la topoisomerasa 1 como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes anti-angiogénicos; y (x) sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

Los anticuerpos monoclonales humanizados con potencial terapéutico como agentes en combinación con los inhibidores de Janus quinasas de la invención incluyen: adalimumab, etanercept, infliximab, alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bevacizumab, bivatuzumab mertansine, cantuzumab mertansine, cedelizumab, certolizumab pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, gemtuzumab ozogamicin, inotuzumab ozogamicin, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pecfusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resyvizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, siplizumab, sontuzumab, tacatuzumab tetraxetan, tadocizumab, talizumab, tefibazumab,

tocilizumab, toralizumab, trastuzumab, tucotuzumab celmoleukin, tucusituzumab, umavizumab, urtoxazumab, ustekinumab, visilizumab y la anti–interleucina-12 (ABT-874/J695, Wyeth Research y Abbott Laboratories) que es un anticuerpo recombinante exclusivamente de secuencia humana, de longitud completa $IgG_1 \lambda$ genéticamente modificado para reconocer la proteína interleucina -12 p40.

El término "profármaco" según se usa en esta solicitud se refiere a un precursor o forma derivada de una sustancia farmacéuticamente activa que es menos eficaz para el paciente o citotóxica para las células tumorales en comparación con el medicamento base y es capaz de activarse de modo enzimático o hidrolítico o convertirse en una forma base más activa. Véase, *p. ej.*, 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, entre otros, 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 sustituidos o profármacos que contienen fenilacetamida opcionalmente sustituidos, 5-fluorocitosina y otros profármacos de 5-fluorouridina que pueden convertirse en el fármaco libre citotóxico más activo. Los ejemplos de fármacos citotóxicos que pueden derivatizarse en una forma de profármaco para el uso en esta invención incluyen, entre otros, los agentes quimioterapéuticos descritos arriba.

"Liposoma" se refiere a una vesícula compuesta por uno o más lípidos, fosfolípidos y/o surfactantes, que es útil para la administración de un fármaco (como compuesto de Fórmula I y, opcionalmente, un agente quimioterapéutico) a un mamífero. Los componentes del liposoma pueden estar en formación de bicapas, similar a la distribución de lípidos de las membranas biológicas.

El término "folleto" se usa para referirse a las instrucciones que normalmente se incluyen en los paquetes comerciales de productos terapéuticos, que contienen información acerca de las indicaciones, uso, dosis, administración, contraindicaciones y/o advertencias respecto del uso de dichos productos terapéuticos.

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponibilidad del compañero especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles sobre el compañero especular.

El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen idéntica constitución química, pero difieren respecto de la distribución 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 reflejos una de la otra. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, p. ej., puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse bajo procedimientos analíticos de alta resolución como electroforesis y cromatografía.

"Enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son reflejos no superponibles entre sí.

Las definiciones y convenciones estereoquímicas que se usan aquí de manera general observan S. P. Parker, Ed., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; y Eliel, E. y Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compuestos", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de luz polarizado en el plano. Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, o *R* y *S*, se usan para denotar la configuración absoluta de la molécula respecto de su centro quiral. Los prefijos d y l ó (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, con (-) ó 1 indicando que el compuesto es levorrotatorio. Un compuesto con prefijo (+) o d es dextrorrotatorio. Para una determinada estructura química, estos estereoisómeros son idénticos salvo que son reflejos entre sí. Un estereoisómero específico puede mencionarse también como enantiómero, y la mezcla de tales isómeros se denomina a menudo mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, que puede ocurrir cuando no ha habido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. Los términos "mezcla racémmica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovistas de actividad óptica.

La frase "sal farmacéuticamente aceptable", según se usa aquí, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de

Fórmula I. las sales de muestra incluyen, entre otros, sales de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, ioduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato, y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Una sal farmacéuticamente aceptable puede involucrar la inclusión de otras molécula como un ión de acetato, un ión de succinato u otro contra ión. El contra ión puede ser cualquier fracción orgánica o inorgánica que estabilice la carga en el compuesto base. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Las instancias en que múltiples átomos cargados son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contra iones. Por lo tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contra iones.

Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas solventes y un compuesto de Fórmula I. Ejemplos de solventes que forman solvatos incluyen, entre otros, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula solvente es agua.

El término "grupo protector" o "Pg" se refiere a un sustituyente que se emplea comúnmente para bloquear o proteger una funcionalidad particular mientras reactiva otros grupos funcionales del compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de aminos" es un sustituyente ligado a un grupo de aminos que bloquea o protege la funcionalidad de los aminos en el compuesto. Los grupos protectores de aminos apropiados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, ftalimido, t-butoxicarbonilo (BOC), benziloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo (Fmoc). De igual modo, un "grupo protector de hidroxi" se refiere a un sustituyente de un grupo de de hidroxi que bloquea o protege la funcionalidad de los hidroxi. Los grupos protectores de hidroxi adecuados incluyen acetilo, trialquilsililo, dialquilfenilsililo, benzoilo, bencilo, benciloximetilo, metilo, metoximetilo, triarilmetilo, y tetrahidropiranilo. Un "grupo protector de carboxi" se refiera a un sustituyente de un grupo de carboxi que bloquea o protege la funcionalidad de los carboxi. Los grupos protectores de carboxim comunes incluyen -$CH_2CH_2SO_2Ph$, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(p-toluenesulfonil)etilo, 2-(p-

nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)-etilo, nitroetilo y similares. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene y 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 (p. ej., perros, gatos y caballos), animales de fuente alimentaria, animales de zoológico, animales marinos, aves y otras especies animales similares.

La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser química y/o toxicológicamente compatible con los demás ingredientes que comprenden una fórmulación y/o el mamífero que se trata con ella.

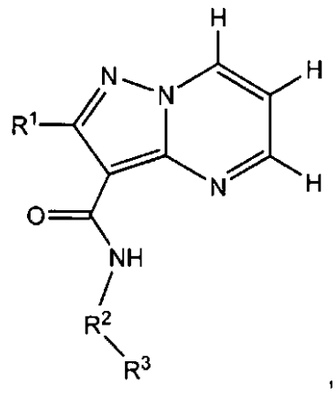
Los términos "JAK quinasa" y "Janus quinasa" se refieren a las proteínas quinasas JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2.

Los términos "compuesto de la invención" y "compuestos de la presente invención" y "compuestos de Fórmula I", salvo que se indique lo contrario, incluyen compuestos de Fórmula I, fórmulas 1a-1n y estereoisómeros, tautómeros, solvatos, metabolitos, sales (p. ej., sales farmacéuticamente aceptables) y profármacos de los mismos. Salvo que se indique lo contrario, las estructuras que aquí se muestran incluyen también compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I y fórmulas 1a-1n, donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por deuterio o tritio, o uno o más átomos de carbono se reemplazan por carbono enriquecido con ^{13}C- o ^{14}C están dentro del alcance de la invención.

COMPUESTOS INHIBIDORES DE JANUS QUINASAS DE PIRAZOLOPIRIMIDINA

En una modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula I y fórmulaciones farmacéuticas del mismo que son útiles en el tratamiento de enfermedades, condiciones y/o desórdenes susceptibles a la inhibición de una o más Janus quinasas.

Otra modalidad incluye compuestos de Fórmula I:



I

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

R^1 es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, $-OR^6$, $-NR^6R^7$ o halógeno;

R^2 es heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde R^2 se sustituye opcionalmente con 1-3 R^4;

R^3 es fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, C_3-C_6 cicloalquilo o heterociclilo de 3-10 miembros, donde R^3 se sustituye opcionalmente con 1-5 R^5;

R^4 es independientemente C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, halógeno, $-(C_0$-C_6 alquilo)CN, $-(C_0$-C_6 alquilo)OR^6, $-(C_0$-C_6 alquilo)SR^6, $-(C_0$-C_6 alquilo)NR^6R^7, $-(C_0$-C_6 alquilo)CF_3, $-(C_0$-C_6 alquilo)$C(O)R^6$, $-(C_0$-C_6 alquilo)$C(O)OR^6$, $-(C_0$-C_6 alquilo)$C(O)NR^6R^7$, $-(C_0$-C_6 alquilo)$NR^6C(O)R^7$, $-(C_0$-C_6 alquilo)C(O)heterociclilo de 3-6 miembros, $-(C_0$-C_6 alquilo)(C_3-C_6 cicloalquilo), $-(C_0$-C_6 alquilo)fenilo, $-(C_0$-C_6 alquilo)heteroarilo de 5-6 miembros o $-(C_0$-C_6 alquilo)(heterociclilo de 3-6 miembros), donde R^4 se sustituye opcionalmente de manera independiente con R^{15};

R^5 es independientemente C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, oxo, halógeno, $-(C_0$-C_3 alquilo)CN, $-(C_0$-C_3 alquilo)OR^{11}, $-(C_0$-C_3 alquilo)SR^{11}, $-(C_0$-C_3 alquilo)$NR^{11}R^{12}$, $-(C_0$-C_3 alquilo)OCF_3, $-(C_0$-C_3 alquilo)CF_3, $-(C_0$-C_3 alquilo)NO_2, $-(C_0$-C_3 alquilo)$C(O)R^{11}$, $-(C_0$-C_3 alquilo)$C(O)OR^{11}$, $-(C_0$-C_3 alquilo)$C(O)NR^{11}R^{12}$, $-(C_0$-C_3 alquilo)$NR^{11}C(O)R^{12}$, $-(C_0$-C_3 alquilo)$S(O)_{1\text{-}2}R^{11}$, $-(C_0$-C_3 alquilo)$NR^{11}S(O)_{1\text{-}2}R^{12}$, $-(C_0$-C_3 alquilo)$S(O)_{1\text{-}2}NR^{11}R^{12}$, $-(C_0$-C_3 alquilo)(C_3-C_6 cicloalquilo), $-(C_0$-C_3 alquilo)(heterociclilo de 3-6 miembros), $-(C_0$-C_3 alquilo)C(O)(heterociclilo de 3-6 miembros), $-(C_0$-C_3 alquilo)(heteroarilo de 5-6 miembros) o $-(C_0$-C_3 alquilo)fenilo, donde R^5 se sustituye opcionalmente de manera independiente con halógeno, C_1-C_3 alquilo, oxo, $-CF_3$, $-(C_0$-C_3 alquilo)OR^{13} o $-(C_0$-C_3 alquilo)$NR^{13}R^{14}$; o

dos R^5 se toman juntos para formar$-O(CH_2)_{1\text{-}3}O-$;

R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, –CN, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^9$, $-NR^8C(O)OR^9$, $-OC(O)NR^8$,$-S(O)_{1-2}R^8$, $-NR^8S(O)_{1-2}R^9$, $-S(O)_{1-2}NR^8R^9$, C_3-C_6 cicloalquilo, fenilo, heterociclilo de 3-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, donde dichos R^6 y R^7 se sustituyen opcionalmente de manera independiente con R^{20}, o

R^6 y R^7 se toman juntos con el átomo al que están ligados para formar un heterociclilo de 3-6 miembros, opcionalmente sustituido con halógeno, oxo, $-CF_3$ o C_1-C_3 alquilo;

R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno o C_1-C_3 alquilo; o

R^8 y R^9 se toman juntos con el átomo al que están ligados para formar un heterociclilo de 3-6 miembros, opcionalmente sustituido con halógeno, oxo, $-CF_3$ o C_1-C_3 alquilo;

R^{11} es independientemente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, heterociclilo de 3-6 miembros, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-S(O)_{1-2}R^{13}$, $-NR^{13}S(O)_{1-2}R^{14}$ o $-S(O)_{1-2}NR^{13}R^{14}$, donde dicho alquilo, cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente de manera independiente con oxo, C_1-C_3 alquilo, OR^{13}, $NR^{13}R^{14}$ o halógeno;

R^{12} es independientemente hidrógeno o C_1-C_3 alquilo, donde dicho alquilo se sustituye opcionalmente de manera independiente con halógeno o oxo; o

R^{11} y R^{12} se toman juntos con el átomo al que están ligados para formar un heterociclilo de 3-6 miembros, opcionalmente sustituido con halógeno, oxo, $-CF_3$ o C_1-C_3 alquilo;

R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno o C_1-C_3 alquilo opcionalmente sustituido con halógeno o oxo; o

R^{13} y R^{14} se toman juntos con el átomo al que están ligados para formar un heterociclilo de 3-6 miembros, opcionalmente sustituido con halógeno, oxo, $-CF_3$ o C_1-C_3 alquilo;

R^{15} es C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, oxo, halógeno, –CN, $-OR^{16}$, $-SR^{16}$, $-NR^{16}R^{17}$, $-OCF_3$, $-CF_3$, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-C(O)NR^{16}R^{17}$, $-NR^{16}C(O)R^{17}$, $-NR^{16}C(O)OR^{17}$, $-OC(O)NR^{16}$, C_3-C_6 cicloalquilo, heterociclilo de 3-6 miembros, –C(O)(heterociclilo de 3-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros o fenilo, donde R^{15} se sustituye opcionalmente de manera independiente con halógeno, C_1-C_3 alquilo, oxo, –CN, $-CF_3$, $-OR^{18}$, $-NR^{18}R^{19}$;

R^{16} y R^{17} son independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido por oxo o halógeno; o

R^{16} y R^{17} se toman juntos con el átomo al que están ligados para formar un heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido por oxo, halógeno o C_1-C_3 alquilo;

R^{18} y R^{19} son independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido por oxo o halógeno; o

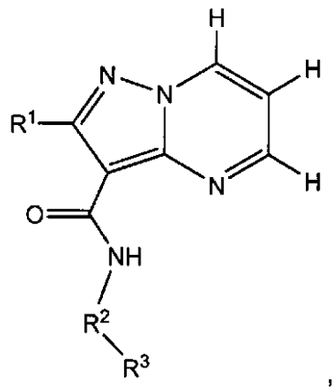
R^{18} y R^{19} se toman juntos con el átomo al que están ligados para formar un heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido por oxo, halógeno o C_1-C_3 alquilo;

R^{20} es C_1-C_6 alquilo, oxo, halógeno, $-OR^{21}$, $-NR^{21}R^{22}$, –CN, C_3-C_6 cicloalquilo, fenilo, heterociclilo de 3-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, donde R^{20} es opcionalmente sustituido por oxo, halógeno o C_1-C_3 alquilo; y

R^{20} y R^{21} son independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido por oxo o halógeno; o

R^{20} y R^{21} se toman juntos con el átomo al que están ligados para formar un heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido por oxo, halógeno o C_1-C_3 alquilo.

Otra modalidad incluye compuestos de Fórmula I:



I

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

R^1 es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, $-OR^6$, $-NR^6R^7$ o halógeno;

R^2 es heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde R^2 es opcionalmente sustituido con 1-3 R^4;

R^3 es fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde R^3 es opcionalmente sustituido por 1-5 R^5;

R^4 es independientemente C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, halógeno, –(C_0-C_6 alquilo)OR^6, –(C_0-C_6 alquilo)SR^6, –(C_0-C_6 alquilo)NR^6R^7, –(C_0-C_6 alquilo)CF_3, –(C_0-C_6 alquilo)$C(O)R^6$, –(C_0-C_6 alquilo)$C(O)OR^6$, –(C_0-C_6 alquilo)$C(O)NR^6R^7$, –(C_0-C_6 alquilo)(C_3-C_6 cicloalquilo) o –(C_0-C_6 alquilo)(heterociclilo de 3-6 miembros), donde R^4 se sustituye opcionalmente de manera independiente con C_1-C_3 alquilo, oxo, halógeno, $–CF_3$, $–OR^8$ o $–NR^8R^9$;

R^5 es independientemente C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, halógeno, –(C_0-C_3 alquilo)CN, –(C_0-C_3 alquilo)OR^{11}, –(C_0-C_3 alquilo)SR^{11}, –(C_0-C_3 alquilo)$NR^{11}R^{12}$, –(C_0-C_3 alquilo)OCF_3, –(C_0-C_3 alquilo)CF_3, –(C_0-C_3 alquilo)NO_2, –(C_0-C_3 alquilo)$C(O)R^{11}$, –(C_0-C_3 alquilo)$C(O)OR^{11}$, –(C_0-C_3 alquilo)$C(O)NR^{11}R^{12}$, –(C_0-C_3 alquilo)$NR^{11}C(O)R^{12}$, –(C_0-C_3 alquilo)$S(O)_{1\text{-}2}R^{11}$, –(C_0-C_3 alquilo)$NR^{11}S(O)_{1\text{-}2}R^{12}$, –($C_0$-$C_3$ alquilo)$S(O)_{1\text{-}2}NR^{11}R^{12}$, –($C_0$-$C_3$ alquilo)(C_3-C_6 cicloalquilo), –(C_0-C_3 alquilo)(heterociclilo de 3-6 miembros), –(C_0-C_3 alquilo)C(O)(heterociclilo de 3-6 miembros), –(C_0-C_3 alquilo)(heteroarilo de 5-6 miembros) o –(C_0-C_3 alquilo)fenilo, donde R^5 se sustituye opcionalmente de manera independiente con halógeno, C_1-C_3 alquilo, oxo, $–CF_3$, –(C_0-C_3 alquilo)OR^{13} o –(C_0-C_3 alquilo)$NR^{13}R^{14}$; o
dos R^5 se toman juntos para formar$–O(CH_2)_{1\text{-}3}O–$;

R^6 es independientemente hidrógeno, C_1-C_3 alquilo, $–C(O)R^8$, $–C(O)OR^8$, $–C(O)NR^8R^9$, $–NR^8C(O)R^9$, $–S(O)_{1\text{-}2}R^8$, $–NR^8S(O)_{1\text{-}2}R^9$ o $–S(O)_{1\text{-}2}NR^8R^9$, donde dicho alquilo se sustituye opcionalmente de manera independiente con oxo, OH o halógeno;

R^7 es independientemente hidrógeno o C_1-C_3 alquilo, donde dicho alquilo se sustituye opcionalmente de manera independiente con halógeno; o

R^6 y R^7 se toman juntos con el átomo al que están ligados para formar un heterociclilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido por halógeno, oxo, $–CF_3$ o C_1-C_3 alquilo;

R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno o C_1-C_3 alquilo; o

R^8 y R^9 se toman juntos con el átomo al que están ligados para formar un heterociclilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido por halógeno, oxo, $–CF_3$ o C_1-C_3 alquilo;

R^{11} es independientemente hidrógeno, C_1-C_3 alquilo, $–C(O)R^{13}$, $–C(O)OR^{13}$, $–C(O)NR^{13}R^{14}$, $–NR^{13}C(O)R^{14}$, $–S(O)_{1\text{-}2}R^{13}$, $–NR^{13}S(O)_{1\text{-}2}R^{14}$ o $–S(O)_{1\text{-}2}NR^{13}R^{14}$, donde dicho alquilo se sustituye opcionalmente de manera independiente con oxo, OH o halógeno;

R^{12} es independientemente hidrógeno o C_1-C_3 alquilo, donde dicho alquilo se sustituye opcionalmente de manera independiente con halógeno; o

R^{11} y R^{12} se toman juntos con el átomo al que están ligados para formar un heterociclilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido por halógeno, oxo, $-CF_3$ o C_1-C_3 alquilo; y

R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno o C_1-C_3 alquilo; o

R^{13} y R^{14} se toman juntos con el átomo al que están ligados para formar a heterociclilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido por halógeno, oxo, $-CF_3$ o C_1-C_3 alquilo.

Otra modalidad incluye compuestos de Fórmula I que no son:

N-(5-metil-4-(4-propilfenil)tiazol-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;

N-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida; o

N-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidine-3-carboxamida.

En ciertas modalidades, R^2 se selecciona de piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piridazinilo, triazinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo o furazanilo, y donde R^2 es opcionalmente sustituido con 1-3 R^4. En una modalidad, R^2 se selecciona de piridinilo o pirazolilo, opcionalmente sustituido con 1-3 R^4.

En ciertas modalidades, R^2 se selecciona de tiazolilo, piridinilo o pirazolilo, opcionalmente sustituido con 1-3 R^4.

En ciertas modalidades, R^4 es independientemente C_1-C_6 alquilo, $-(C_0$-C_6 alquilo)OR^6, $-(C_0$-C_6 alquilo)SR^6, $-(C_0$-C_6 alquilo)NR^6R^7, $-(C_0$-C_6 alquilo)CF_3, $-(C_0$-C_6 alquilo)$C(O)R^6$, $-(C_0$-C_6 alquilo)$C(O)OR^6$, $-(C_0$-C_6 alquilo)$C(O)NR^6R^7$, $-(C_0$-C_6 alquilo)(C_3-C_6 cicloalquilo) o $-(C_0$-C_6 alquilo)(heterociclilo de 3-6 miembros), donde R^4 se sustituye opcionalmente de manera independiente con C_1-C_3 alquilo, oxo, halógeno, $-CF_3$, $-OR^8$ o $-NR^8R^9$.

En ciertas modalidades, R^4 es C_1-C_6 alquilo, halógeno, $-(C_0$-C_6 alquilo)CN, $-(C_0$-C_6 alquilo)OR^6, $-(C_0$-C_6 alquilo)NR^6R^7, $-(C_0$-C_6 alquilo)CF_3, $-(C_0$-C_6 alquilo)$C(O)R^6$, $-(C_0$-C_6 alquilo)$C(O)OR^6$, $-(C_0$-C_6 alquilo)$C(O)NR^6R^7$, $-(C_0$-C_6 alquilo)$NR^6C(O)R^7$, $-(C_0$-C_6 alquilo)C(O)heterociclilo de 3-6 miembros, $-(C_0$-C_6 alquilo)(C_3-C_6 cicloalquilo), $-(C_0$-C_6 alquilo)fenilo, $-(C_0$-C_6 alquilo)heteroarilo de 5-6 miembros o $-(C_0$-C_6 alquilo)(heterociclilo de 3-6 miembros), donde R^4 se sustituye opcionalmente de manera independiente con R^{15}.

En ciertas modalidades, R^3 es fenilo, piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piridazinilo, triazinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo o furazanilo, y donde R^3 es opcionalmente sustituido por 1-5 R^5. En una modalidad, R^3 es fenilo, opcionalmente sustituido por 1-3 R^5.

En ciertas modalidades, R^3 es fenilo, piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piridazinilo, triazinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo ciclohexenilo, dihidrobenzofuranilo, piperidinilo, piridinonilo, pirrolidinilo o furazanilo, y donde R^3 es opcionalmente sustituido por 1-5 R^5.

En ciertas modalidades, R^5 es independientemente C_1-C_6 alquilo, halógeno, –CN, –(C_0-C_3 alquilo)OR^{11}, –(C_0-C_3 alquilo)SR^{11}, –(C_0-C_3 alquilo)$NR^{11}R^{12}$, –(C_0-C_3 alquilo)OCF_3 o –CF_3, donde dicho alquilo se sustituye opcionalmente de manera independiente con halógeno, C_1-C_3 alquilo, oxo, –CF_3, –(C_0-C_3 alquilo)OR^{13} o –(C_0-C_3 alquilo)$NR^{13}R^{14}$.

En ciertas modalidades, R^3 es fenilo, opcionalmente sustituido por 1-3 R^5; y R^5 es independientemente C_1-C_6 alquilo, halógeno, –CN, –(C_0-C_3 alquilo)OR^{11}, –(C_0-C_3 alquilo)SR^{11}, –(C_0-C_3 alquilo)$NR^{11}R^{12}$, –(C_0-C_3 alquilo)OCF_3 o –CF_3, donde dicho alquilo se sustituye opcionalmente de manera independiente con halógeno, C_1-C_3 alquilo, oxo, –CF_3, –(C_0-C_3 alquilo)OR^{13} o –(C_0-C_3 alquilo)$NR^{13}R^{14}$.

En ciertas modalidades, R^3 es fenilo, piridinilo, dihidrobenzofuranilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piridinonilo, imidazolilo o isoxazolilo, donde R^3 es opcionalmente sustituido por 1-3 R^5; y R^5 es independientemente oxo, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, halógeno, –CN, –O(C_1-C_6 alquilo), –S(C_1-C_6 alquilo), –O(C_3-C_6 cicloalquilo), –S(C_3-C_6 cicloalquilo), –(C_0-C_3 alquilo)$NR^{11}R^{12}$, –OCF_3, –$OCHF_2$, o –CF_3, donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo son de manera independiente opcionalmente sustituido por halógeno, C_1-C_3 alquilo, OH, OCH_3, NH_2, NMe_2, oxo o –CF_3.

En ciertas modalidades, R^1 es hidrógeno, OR^8 o –NR^6R^7. En una modalidad, R^1 es hidrógeno. En una modalidad, R^1 es –NH_2.

En ciertas modalidades, R^2 es pirazolilo, opcionalmente sustituido por R^4, donde R^4 es –(C_0-C_6 alquilo)OR^6 o –(C_0-C_6 alquilo)SR^6, y donde R^4 se sustituye opcionalmente de manera independiente con C_1-C_3 alquilo, $–OR^8$ o –NR^8R^9. En una modalidad, R^2 es pirazolilo, opcionalmente sustituido por R^4, donde R^4 es –(C_0-C_6 alquilo)OR^6 o –(C_0-C_3 alquilo)SR^6, y donde R^4 se sustituye opcionalmente

de manera independiente con C_1-C_3 alquilo, $-OR^8$ o $-NR^8R^9$, R^3 es fenilo, opcionalmente sustituido por 1-3 R^5, y R^5 es independientemente C_1-C_6 alquilo, halógeno, –CN, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$ o $-CF_3$, donde dicho alquilo se sustituye opcionalmente de manera independiente con halógeno, $-CF_3$, $-OR^{13}$ o $-NR^{13}R^{14}$.

En ciertas modalidades, R^2 es pirazolilo, opcionalmente sustituido por R^4, donde R^4 es $-(C_0$-C_6 alquilo)CF_3, y donde R^4 se sustituye opcionalmente de manera independiente con C_1-C_3 alquilo, $-OR^8$ o $-NR^8R^9$. En una modalidad, R^2 es pirazolilo, opcionalmente sustituido por R^4, donde R^4 es $-(C_0$-C_6 alquilo)CF_3, y donde R^4 se sustituye opcionalmente de manera independiente con C_1-C_3 alquilo, $-OR^8$ o $-NR^8R^9$, R^3 es fenilo, opcionalmente sustituido por 1-3 R^5, y R^5 es independientemente C_1-C_6 alquilo, halógeno, –CN, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$ o $-CF_3$, donde dicho alquilo se sustituye opcionalmente de manera independiente con halógeno, $-CF_3$, $-OR^{13}$ o $-NR^{13}R^{14}$.

En ciertas modalidades, R^2 es pirazolilo, opcionalmente sustituido por R^4, donde R^4 es $-(C_0$-C_6 alquilo)NR^6R^7 o $-(C_0$-C_6 alquilo)(heterociclilo de 3-6 miembros), y donde R^4 se sustituye opcionalmente de manera independiente con C_1-C_3 alquilo, $-OR^8$ o $-NR^8R^9$. En una modalidad, R^2 es pirazolilo, opcionalmente sustituido por R^4, donde R^4 es $-(C_0$-C_6 alquilo)NR^6R^7 o $-(C_0$-C_6 alquilo)(heterociclilo de 3-6 miembros), y donde R^4 se sustituye opcionalmente de manera independiente con C_1-C_3 alquilo, $-OR^8$ o $-NR^8R^9$, R^3 es fenilo, opcionalmente sustituido por 1-3 R^5, y R^5 es independientemente C_1-C_6 alquilo, halógeno, –CN, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$ o $-CF_3$, donde dicho alquilo se sustituye opcionalmente de manera independiente con halógeno, $-CF_3$, $-OR^{13}$ o $-NR^{13}R^{14}$.

En ciertas modalidades, R^2 es pirazolilo, opcionalmente sustituido por R^4, donde R^4 es $-(C_0$-C_6 alquilo)(C_3-C_6 cicloalquilo), y donde R^4 se sustituye opcionalmente de manera independiente con C_1-C_3 alquilo, $-OR^8$ o $-NR^8R^9$. En una modalidad, R^2 es pirazolilo, opcionalmente sustituido por R^4, donde R^4 es $-(C_0$-C_6 alquilo)(C_3-C_6 cicloalquilo), y donde R^4 se sustituye opcionalmente de manera independiente con C_1-C_3 alquilo, $-OR^8$ o $-NR^8R^9$, R^3 es fenilo, opcionalmente sustituido por 1-3 R^5, y R^5 es independientemente C_1-C_6 alquilo, halógeno, –CN, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$ o $-CF_3$, donde dicho alquilo se sustituye opcionalmente de manera independiente con halógeno, $-CF_3$, $-OR^{13}$ o $-NR^{13}R^{14}$.

En ciertas modalidades, R^2 es pirazolilo, opcionalmente sustituido por R^4, donde R^4 es $-(C_0$-C_6 alquilo)$C(O)OR^6$ o $-(C_0$-C_6 alquilo)$C(O)NR^6NR^7$, y donde R^4 se sustituye opcionalmente de manera independiente con C_1-C_3 alquilo, $-OR^8$ o –

NR^8R^9. En una modalidad, R^2 es pirazolilo, opcionalmente sustituido por R^4, donde R^4 es $-(C_0\text{-}C_6$ alquilo)$C(O)OR^6$, y donde R^4 se sustituye opcionalmente de manera independiente con $C_1\text{-}C_3$ alquilo, $-OR^8$ o $-NR^8R^9$, R^3 es fenilo, opcionalmente sustituido por 1-3 R^5, y R^5 es independientemente $C_1\text{-}C_6$ alquilo, halógeno, –CN, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$ o $-CF_3$, donde dicho alquilo se sustituye opcionalmente de manera independiente con halógeno, $-CF_3$, $-OR^{13}$ o $-NR^{13}R^{14}$.

En ciertas modalidades, R^2 es pirazolilo, opcionalmente sustituido por R^4, donde R^4 es $C_0\text{-}C_6$ alquilo, y donde R^4 se sustituye opcionalmente de manera independiente con halógeno, $-OR^8$ o $-NR^8R^9$. En una modalidad, R^2 es pirazolilo, opcionalmente sustituido por R^4, donde R^4 es $C_0\text{-}C_6$ alquilo, y donde R^4 se sustituye opcionalmente de manera independiente con halógeno, $-OR^8$ o $-NR^8R^9$, R^3 es fenilo, opcionalmente sustituido por 1-3 R^5, y R^5 es independientemente $C_1\text{-}C_6$ alquilo, halógeno, –CN, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$ o $-CF_3$, donde dicho alquilo se sustituye opcionalmente de manera independiente con halógeno, $-CF_3$, $-OR^{13}$ o $-NR^{13}R^{14}$.

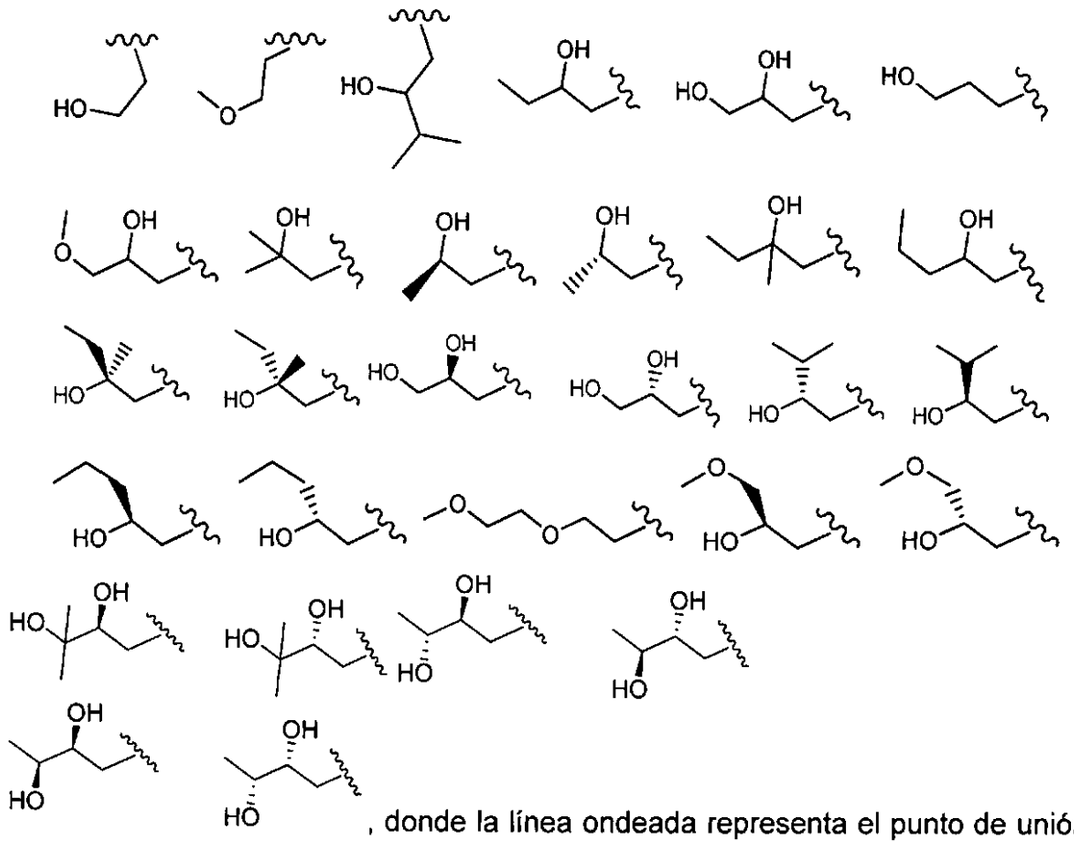
En ciertas modalidades, R^2 es pirazolilo, opcionalmente sustituido por R^4, donde R^4 es $-(C_0\text{-}C_6$ alquilo)CN, y donde R^4 se sustituye opcionalmente de manera independiente con halógeno, $-OR^8$ o $-NR^8R^9$. En una modalidad, R^2 es pirazolilo, opcionalmente sustituido por R^4, donde R^4 es $-(C_0\text{-}C_6$ alquilo)CN, y donde R^4 se sustituye opcionalmente de manera independiente con halógeno, $-OR^8$ o $-NR^8R^9$, R^3 es fenilo, opcionalmente sustituido por 1-3 R^5, y R^5 es independientemente $C_1\text{-}C_6$ alquilo, halógeno, –CN, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$ o $-CF_3$, donde dicho alquilo se sustituye opcionalmente de manera independiente con halógeno, $-CF_3$, $-OR^{13}$ o $-NR^{13}R^{14}$.

En ciertas modalidades, R^2 es pirazolilo, opcionalmente sustituido por R^4, donde R^4 es $C_1\text{-}C_6$ alquilo opcionalmente sustituido por oxo, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, –CN, halógeno, $C_3\text{-}C_6$ cicloalquilo, o heterociclilo de 5-6 miembros, heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido por $-OR^8$, $-NR^8R^9$, –CN, halógeno o oxo, $-CH_2C(O)NR^6NR^7$ opcionalmente sustituido por $-OR^8$, $-NR^8R^9$, –CN, halógeno o $C_3\text{-}C_6$ cicloalquilo, o $-CH_2$(heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido por oxo, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, –CN, halógeno o $C_1\text{-}C_3$ alquilo, y R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por 1-3 R^5.

En ciertas modalidades, R^2 es pirazolilo, opcionalmente sustituido por R^4, donde R^4 es $-CH_2C(OH)(C_1\text{-}C_3$ alquilo opcionalmente sustituido por halógeno), $-CH_2C(O)NR^6NR^7$ o $-CH_2C(O)$(heterociclilo de 4-6 miembros), donde R^4 es opcionalmente sustituido por oxo, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, –CN, halógeno, $C_1\text{-}C_6$ alquilo o $C_3\text{-}C_6$ cicloalquilo, y R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por 1-3 R^5.

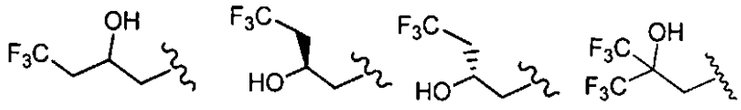
En ciertas modalidades, R^2 es piridinilo, opcionalmente sustituido por C_1-C_6 alquilo y dicho alquilo es opcionalmente sustituido por halógeno. En una modalidad, R^2 es piridinilo, opcionalmente sustituido por C_1-C_6 alquilo y dicho alquilo es opcionalmente sustituido por halógeno, R^3 es fenilo, opcionalmente sustituido por 1-3 R^5, y R^5 es independientemente C_1-C_6 alquilo, halógeno, –CN, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$ o $-CF_3$, donde dicho alquilo se sustituye opcionalmente de manera independiente con halógeno, $-CF_3$, $-OR^{13}$ o $-NR^{13}R^{14}$.

En ciertas modalidades, R^4 es $-(C_0$-C_6 alquilo$)OR^6$ o $-(C_0$-C_6 alquilo$)SR^6$, donde dicho alquilo se sustituye opcionalmente de manera independiente con halógeno, C_1-C_3 alquilo, oxo, $-OR^8$ o $-NR^8R^9$. En una modalidad, R^4 se selecciona de:



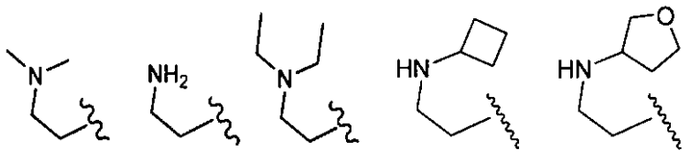
, donde la línea ondeada representa el punto de unión con R^2.

En ciertas modalidades, R^4 es $-(C_0$-C_6 alquilo$)CF_3$, donde dicho alquilo se sustituye opcionalmente de manera independiente con halógeno, C_1-C_3 alquilo, oxo, $-OR^8$ o $-NR^8R^9$. En una modalidad, R^4 se selecciona de:



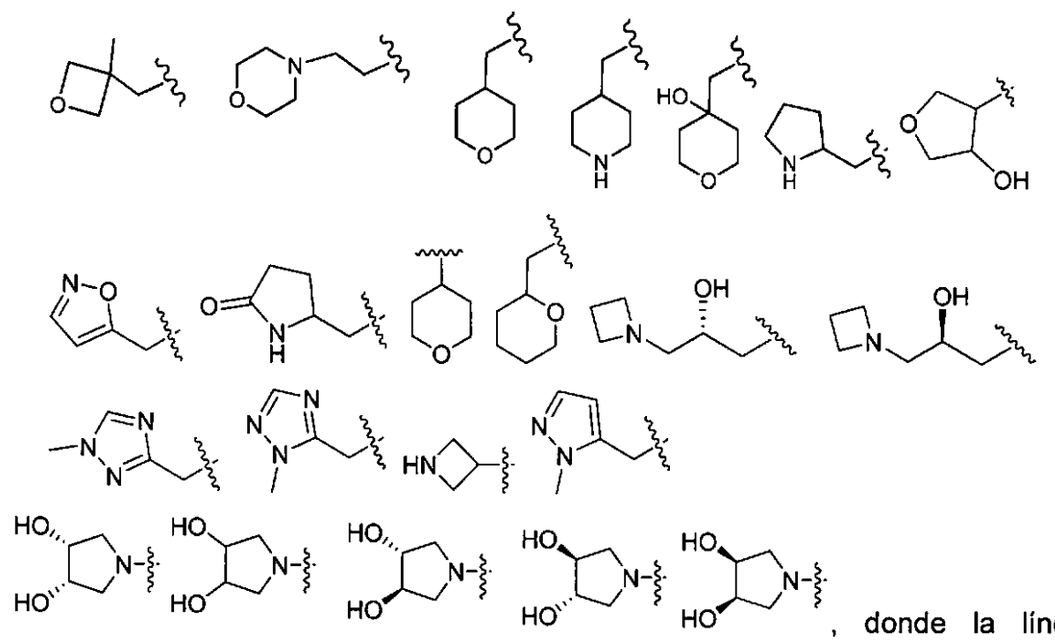
, donde la línea ondeada representa el punto de unión con R^2.

En ciertas modalidades, R^4 es $-(C_0\text{-}C_6$ alquilo$)NR^6R^7$, donde dicho alquilo se sustituye opcionalmente de manera independiente con halógeno, $C_1\text{-}C_3$ alquilo, oxo, $-OR^8$ o $-NR^8R^9$. En una modalidad, R^4 se selecciona de:



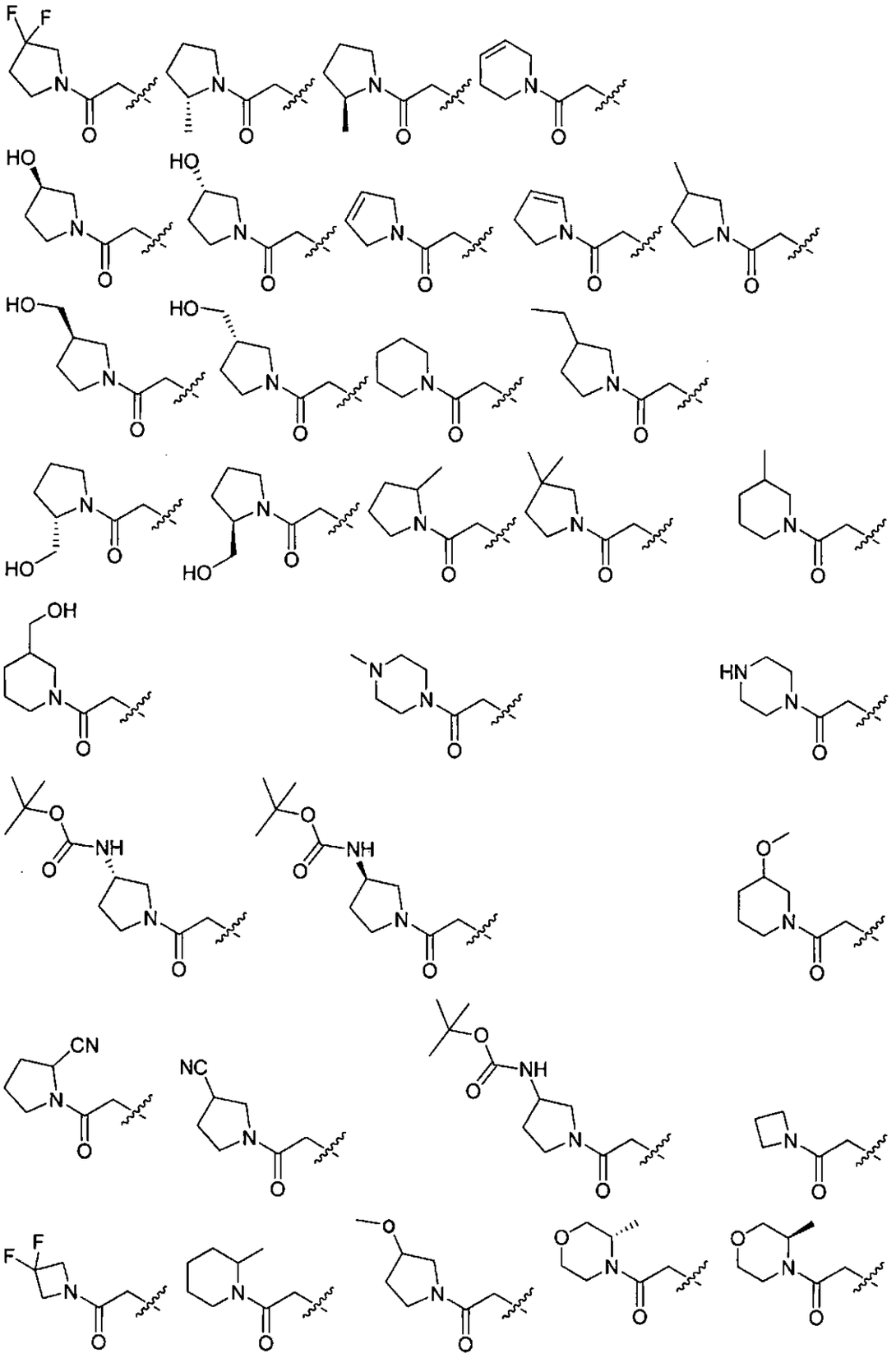
, donde la línea ondeada representa el punto de unión con R^2.

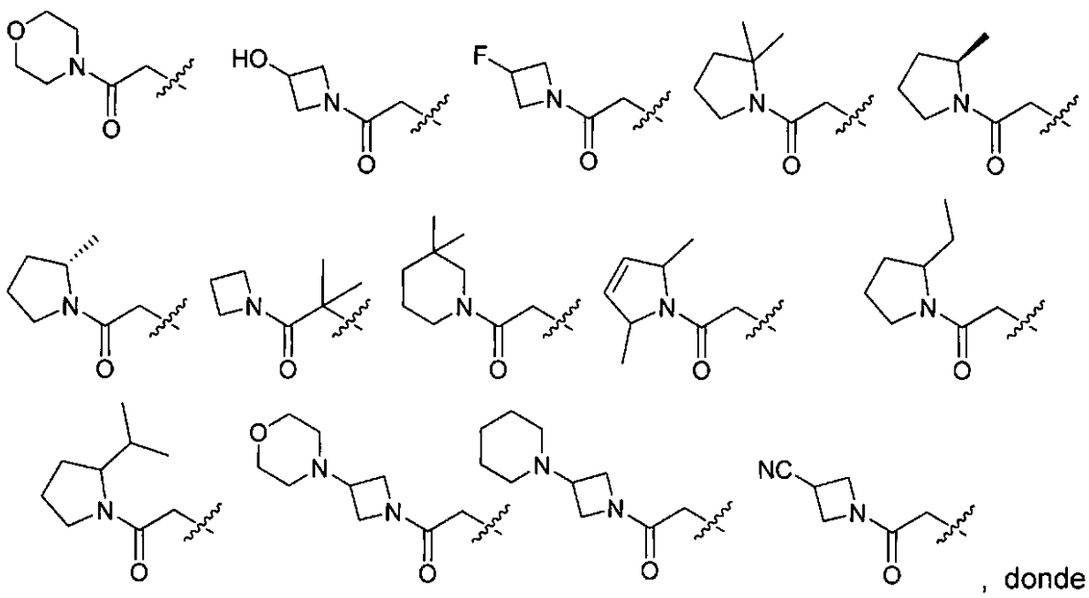
En ciertas modalidades, R^4 es $-(C_0\text{-}C_6$ alquilo)(heterociclilo de 3-6 miembros), donde dicho alquilo y heterociclilo are independientemente opcionalmente sustituido por halógeno, $C_1\text{-}C_3$ alquilo, oxo, $-OR^8$ o $-NR^8R^9$. En una modalidad, dicho heterociclilo de 3-6 miembros es oxetanilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, tetrahidrofuranilo, oxazolilo, isoxazolilo y tetrahidropiranilo, opcionalmente sustituido por halógeno, $C_1\text{-}C_3$ alquilo, oxo, $-OR^8$ o $-NR^8R^9$. En una modalidad, R^4 se selecciona de:



, donde la línea ondeada representa el punto de unión con R^2.

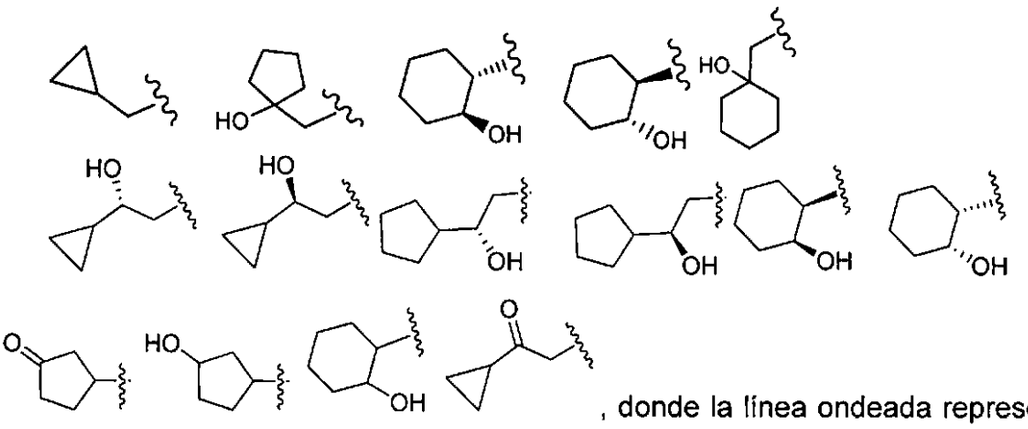
En ciertas modalidades, R^4 es $-(C_0\text{-}C_6$ alquilo$)C(O)$(heterociclilo de 3-6 miembros), donde dicho alquilo y heterociclilo are independientemente opcionalmente sustituido por halógeno, $C_1\text{-}C_3$ alquilo, oxo, $-OR^8$ o $-NR^8R^9$. En una modalidad, dicho heterociclilo de 3-6 miembros es oxetanilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, oxazolilo, isoxazolilo, dihidropirrolilo y tetrahidropiranilo, opcionalmente sustituido por halógeno, $C_1\text{-}C_3$ alquilo, oxo, $-OR^8$ o $-NR^8R^9$. En una modalidad, R^4 se selecciona de:





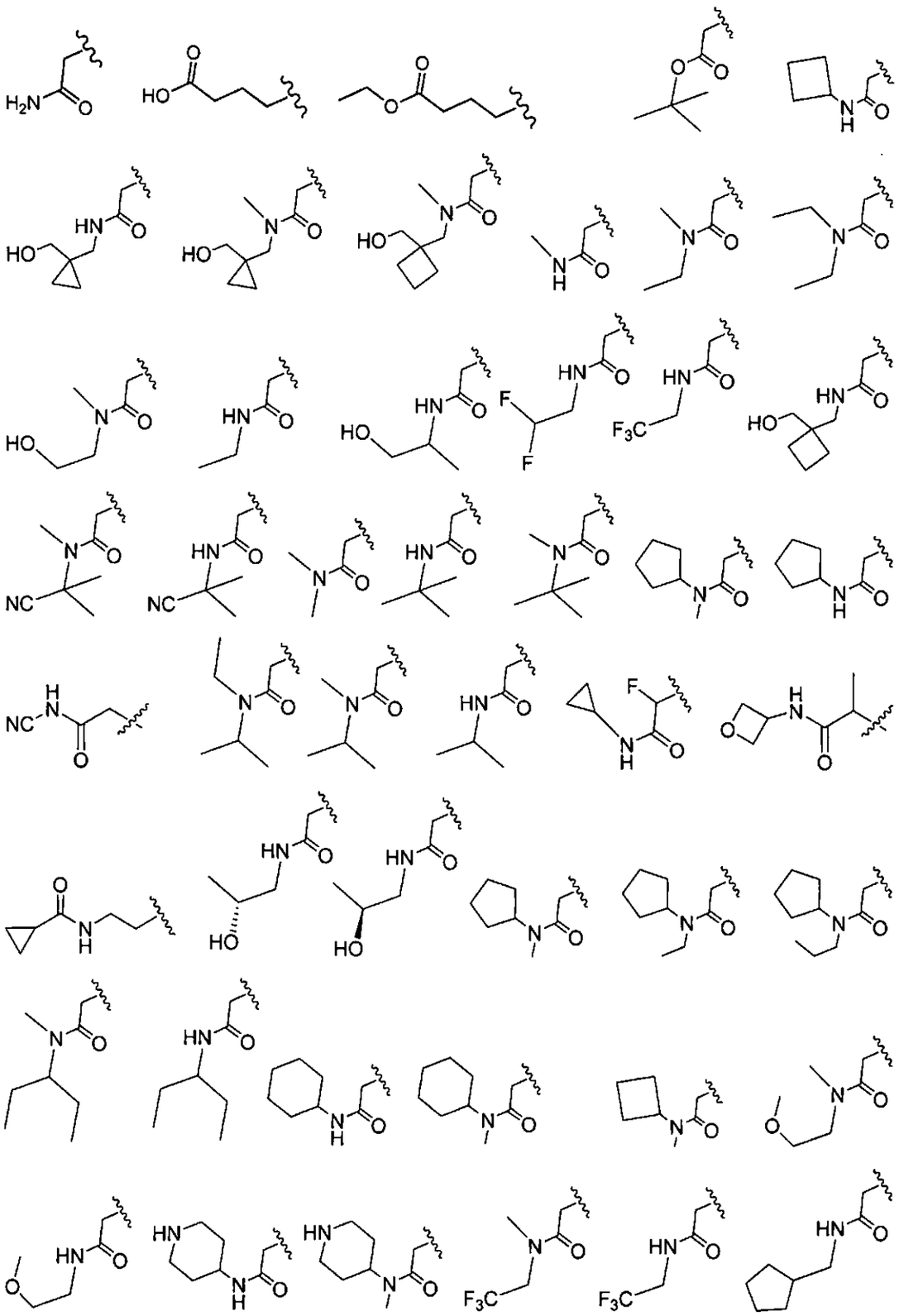
, donde la línea ondeada representa el punto de unión con R^2.

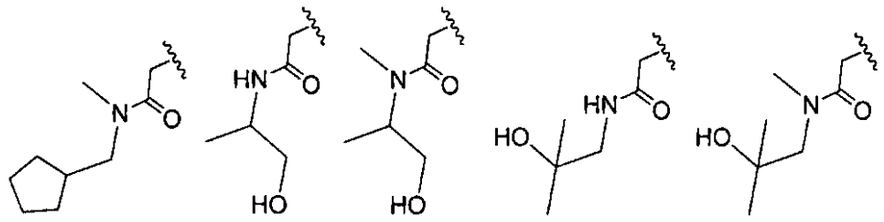
En ciertas modalidades, R^4 es $-(C_0\text{-}C_6$ alquilo)$(C_3\text{-}C_6$ cicloalquilo), donde dicho alquilo y cicloalquilo are independientemente opcionalmente sustituido por halógeno, $C_1\text{-}C_3$ alquilo, oxo, $-OR^8$ o $-NR^8R^9$. En ciertas modalidades, R^4 es $-(C_0\text{-}C_6$ alquilo)$(C_3\text{-}C_6$ cicloalquilo), donde dicho cicloalquilo es ciclopentilo o ciclohexilo opcionalmente sustituido por $C_1\text{-}C_3$ alquilo, $-OR^8$ o $-NR^8R^9$. En una modalidad, R^4 se selecciona de:



, donde la línea ondeada representa el punto de unión con R^2.

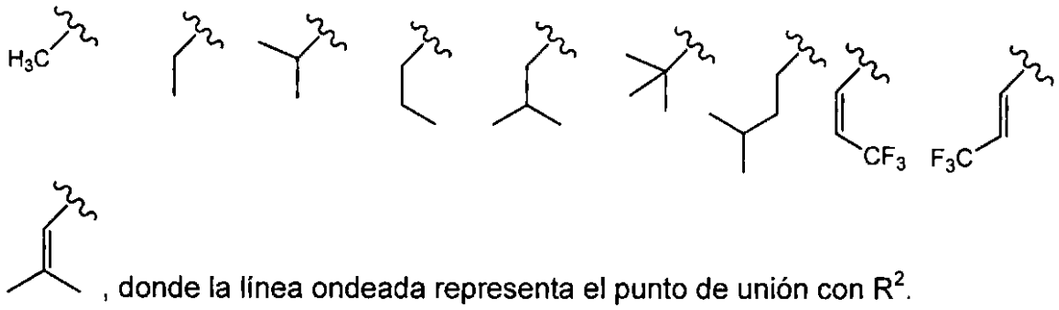
En ciertas modalidades, R^4 es $-(C_0\text{-}C_6$ alquilo)$C(O)OR^6$, $-(C_0\text{-}C_6$ alquilo)$C(O)NR^6NR^7$, $-(C_0\text{-}C_6$ alquilo)$OC(O)NR^6$, $-(C_0\text{-}C_6$ alquilo)$NR^6C(O)OR^7$, $-(C_0\text{-}C_6$ alquilo)$NR^6C(O)NR^7$ o $-(C_0\text{-}C_6$ alquilo)$NR^6C(O)R^7$, donde dicho alquilo se sustituye opcionalmente de manera independiente con halógeno, $C_1\text{-}C_3$ alquilo, oxo, $-OR^8$ o $-NR^8R^9$. En una modalidad, R^4 se selecciona de:





, donde la línea ondeada representa el punto de unión con R^2.

En ciertas modalidades, R^4 es C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo o C_2-C_6 alquinilo opcionalmente sustituido por halógeno, oxo, $-OR^8$ o $-NR^8R^9$. En una modalidad, R^4 se selecciona de:

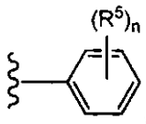


, donde la línea ondeada representa el punto de unión con R^2.

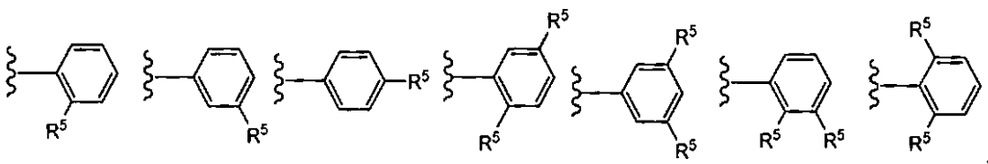
En ciertas modalidades, R^4 es $-(C_0$-C_6 alquilo)CN, donde dicho alquilo es opcionalmente sustituido por halógeno, oxo, $-OR^8$ o $-NR^8R^9$. En una modalidad, R^4 es $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2CN$ o $-CH(CH_3)CN$.

En ciertas modalidades, R^4 es halógeno. En una modalidad, R^4 es F, Cl, Br o I. En una modalidad, R^4 es F o Cl.

En ciertas modalidades, R^3 es:



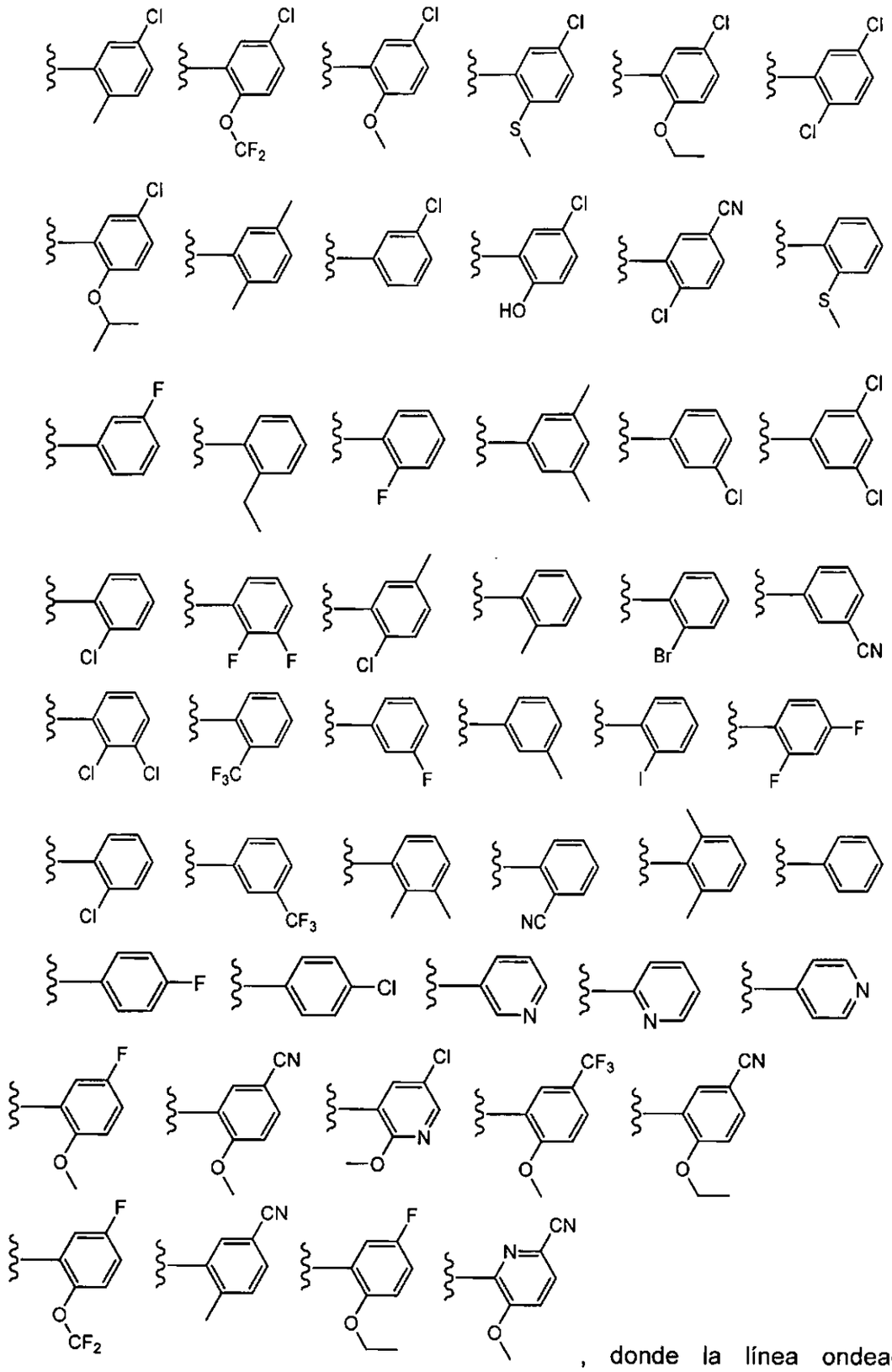
, donde n es 0, 1, 2 o 3 y la línea ondeada representa el punto de unión con R^2. En una modalidad, n es 2. En una modalidad, R^3 se selecciona de:



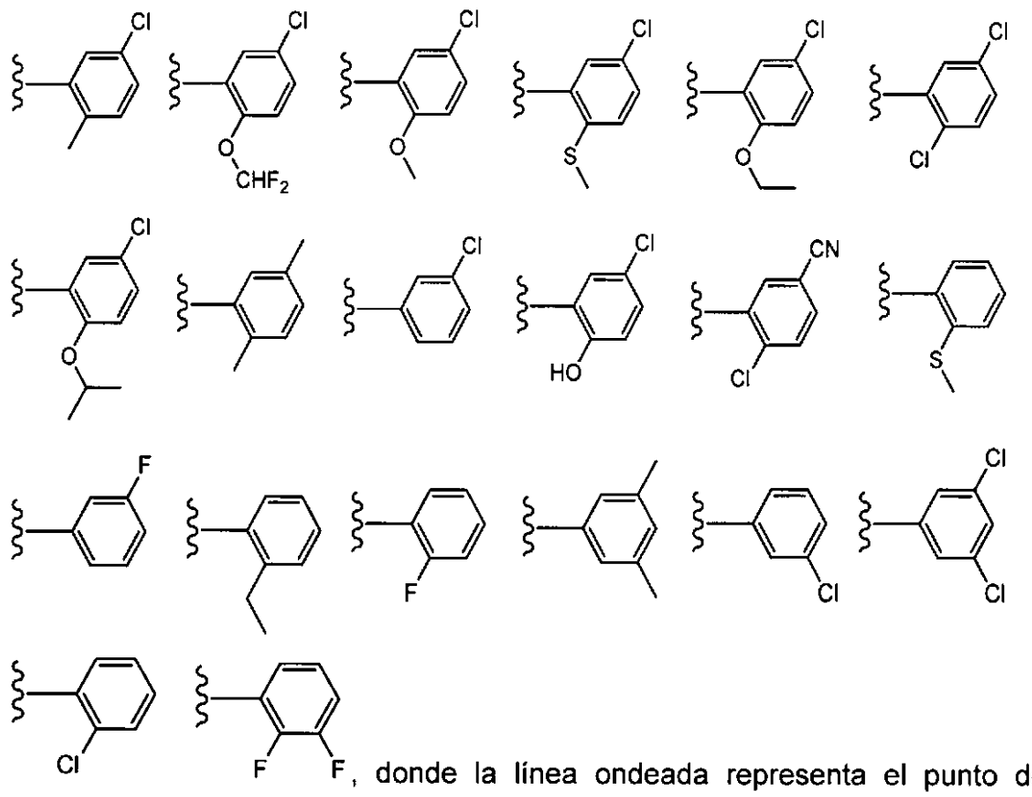
donde la línea ondeada representa el punto de unión con R^2.

En ciertas modalidades, R^3 es fenilo o piridinilo, opcionalmente sustituido por C_1-C_6 alquilo, halógeno, –CN, $-(C_0$-C_3 alquilo)OR^6, $-(C_0$-C_3 alquilo)SR^6, $-(C_0$-C_3 alquilo)NR^6R^7, $-(C_0$-C_3 alquilo)OCF_3 o $-CF_3$, donde dicho alquilo se sustituye opcionalmente de manera independiente con halógeno, C_1-C_3 alquilo, oxo, $-CF_3$, –

(C_0-C_3 alquilo)OR^8 o –(C_0-C_3 alquilo)NR^8R^9. En una modalidad, R^3 se selecciona de:

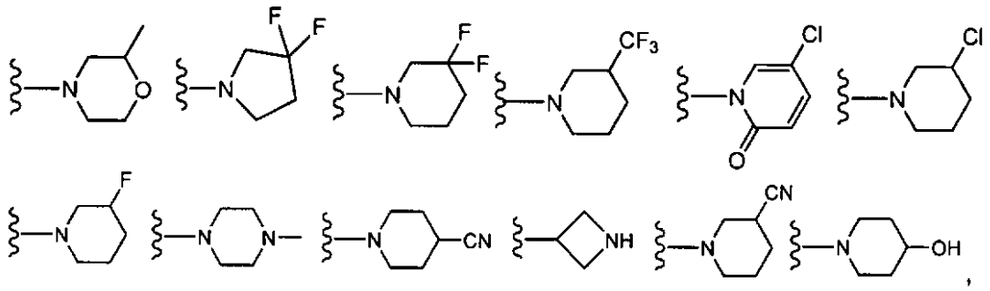


, donde la línea ondeada representa el punto de unión con R^2. En una modalidad, R^3 se selecciona de:



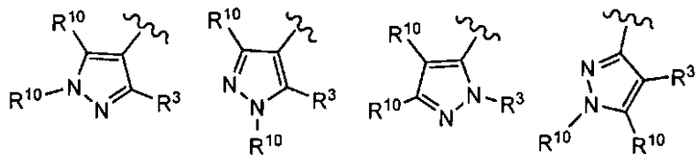
, donde la línea ondeada representa el punto de unión con R^2.

En ciertas modalidades, R^3 es heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido por C_1-C_6 alquilo, halógeno, –CN, –(C_0-C_3 alquilo)OR^6, –(C_0-C_3 alquilo)SR^6, –(C_0-C_3 alquilo)NR^6R^7, –(C_0-C_3 alquilo)OCF_3 o $–CF_3$, donde dicho alquilo se sustituye opcionalmente de manera independiente con halógeno, C_1-C_3 alquilo, oxo, $–CF_3$, –(C_0-C_3 alquilo)OR^8 o –(C_0-C_3 alquilo)NR^8R^9. En ciertas modalidades, dicho heterociclilo se selecciona de azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiridinilo, y piridinonilo. En ciertas modalidades, R^3 se selecciona de:

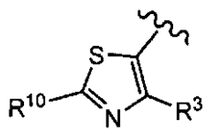


, donde la línea ondeada representa el punto de unión con R^2.

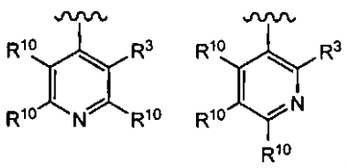
En ciertas modalidades, R^2 se selecciona de:


, donde R^{10} es independientemente seleccionado de hidrógeno o R^4, y la línea ondeada representa el punto de unión con Fórmula I.

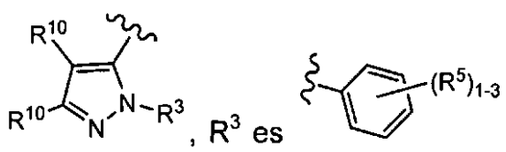
En ciertas modalidades, R^2 se selecciona de:

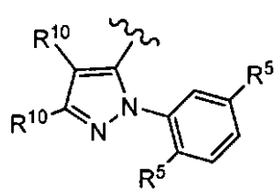

, donde R^{10} es independientemente seleccionado de hidrógeno o R^4, y la línea ondeada representa el punto de unión con Fórmula I.

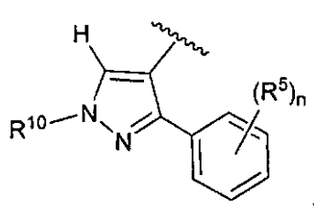
En ciertas modalidades, R^2 se selecciona de:


, donde R^{10} es independientemente seleccionado de hidrógeno o R^4, y la línea ondeada representa el punto de unión con Fórmula I.

En ciertas modalidades, R^2 se selecciona de:


, R^3 es o piridinilo, R^{10} es hidrógeno o R^4, y la línea ondeada representa el punto de unión con Fórmula I y R^2, respectivamente.

En ciertas modalidades, $-R^2-R^3$ in Fórmula I es 
, donde , R^{10} es hidrógeno o R^4, y la línea ondeada representa el punto de unión con Fórmula I.

En ciertas modalidades, $-R^2-R^3$ in Fórmula I es 
, donde n es 0, 1, 2 o 3, R^{10} es hidrógeno o R^4, y la línea ondeada represente el punto de unión de R^2 con Fórmula I.

Otra modalidad incluye un compuesto de Fórmula I que tiene K_i y/o EC_{50} que es al menos 15 veces, alternativamente 10 veces, o 5 veces o más selectivo al inhibir una actividad de Janus quinasas respecto de inhibir una o más de las otras actividades de Janus quinasas.

Los compuestos de Fórmula I pueden contener centros asimétricos o quirales, y, por ende, existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de Fórmula I, incluidos, entre otros: diastereómeros, enantiómeros, y atropisómeros además de mezclas de ellos como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula I incorpora un enlace doble o un anillo fusionado, tanto las formas cis- como trans-, junto con las mezclas, se incluyen en el alcance de la invención. Los isómeros posicionales individuales y la mezcla de isómeros posicionales, p. ej., que derivan de la N-oxidación de anillos de pirimidinilo y pirrozolilo, o las formas E y Z de compuestos de Fórmula I (por ejemplo fracciones de oximas), están también dentro del alcance de la presente invención.

En las estructuras que aquí se muestran, donde la estereoquímica de un átomo quiral particular no se especifica, entonces todos los estereoisómeros se contemplan e incluyen como compuestos de la invención. Donde la estereoquímica se especifica mediante una cuña sólida o línea de puntos que representa una configuración particular, entonces ese estereoisómero se especifica y define.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma no solvatada y solvatada con solventes farmacéuticamente aceptables como agua, etanol, y similares, y se pretende que la invención, según se define en las reivindicaciones, incluya ambas formas.

En una modalidad, los compuestos de Fórmula I pueden existir en diferentes formas tautoméricas, y todas esa formas se incluyen en el alcance de la invención, según se define en las reivindicaciones. El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles vía una barrera de energía baja. Por ejemplo, los tautómeros de protones (conocidos también como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones vía la migración de un protón, como las isomerizaciones de keto-enol y imina-enamina. Los tautómeros de valencias incluyen

interconversiones mediante reorganización de algunos de los electrones vinculantes.

La presente invención incluye también compuestos etiquetados isotópicamente de Fórmula I, que son idénticos a los enumerados aquí, pero por el hecho que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de de masa que se encuentra normalmente en la naturaleza. Todos los isótopos de un átomo o elemento particular según se especifica están contemplados en el alcance de la invención. Los isótopos de muestra que pueden incorporarse en los compuestos de Fórmula I incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, y yodo, como ^{2}H, ^{3}H, ^{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 etiquetas isotópicamente de Fórmula I (p. ej., aquellos etiquetados con ^{3}H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución de compuestos y/o tejidos de sustratos. Los isótopos tritiados (es decir, ^{3}H) y de carbono-14 (es decir, ^{14}C) son útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados como deuterio (es decir, ^{2}H) puede aportar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica (p. ej., mayores requisitos de dosis reducida o vida media in vivo) y por ende pueden preferirse en ciertas circunstancias. Los isótopos que emiten positrones como ^{15}O, ^{13}N, ^{11}C, y ^{18}F son útiles para los estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores de sustratos. Los comuestos etiquetados isotópicamente de Fórmula I pueden por lo general prepararse mediante los siguientes procedimientos análogos a los divulgados en los Esquemas y/o en los Ejemplos que aparecen a continuación, sustituyendo un reactivo etiquetado isotópicamente por un reactivo etiquetado no isotópicamente.

SÍNTESIS DE COMPUESTOS INHIBIDORES DE JAK DE PIRAZOLOPIRIMIDINA

Los compuestos de Fórmula I pueden sintetizarse mediante rutas sintéticas aquí descritas. En ciertas modalidades, pueden usarse procesos bien conocidos en la técnica química, además de, o en vista de, la descripción aquí contenida. Los materiales de inicio están disponibles por lo general en fuentes comerciales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, Wis.) o son fáciles de preparar usando métodos conocidos para los expertos en la técnica (p. ej., mediante métodos descritos de modo general en Louis F. Fieser y 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, Berlin, incluidos suplementos (disponibles también vía la base de datos Beilstein en línea)), o *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Editors Katrizky y Rees, Pergamon Press, 1984.

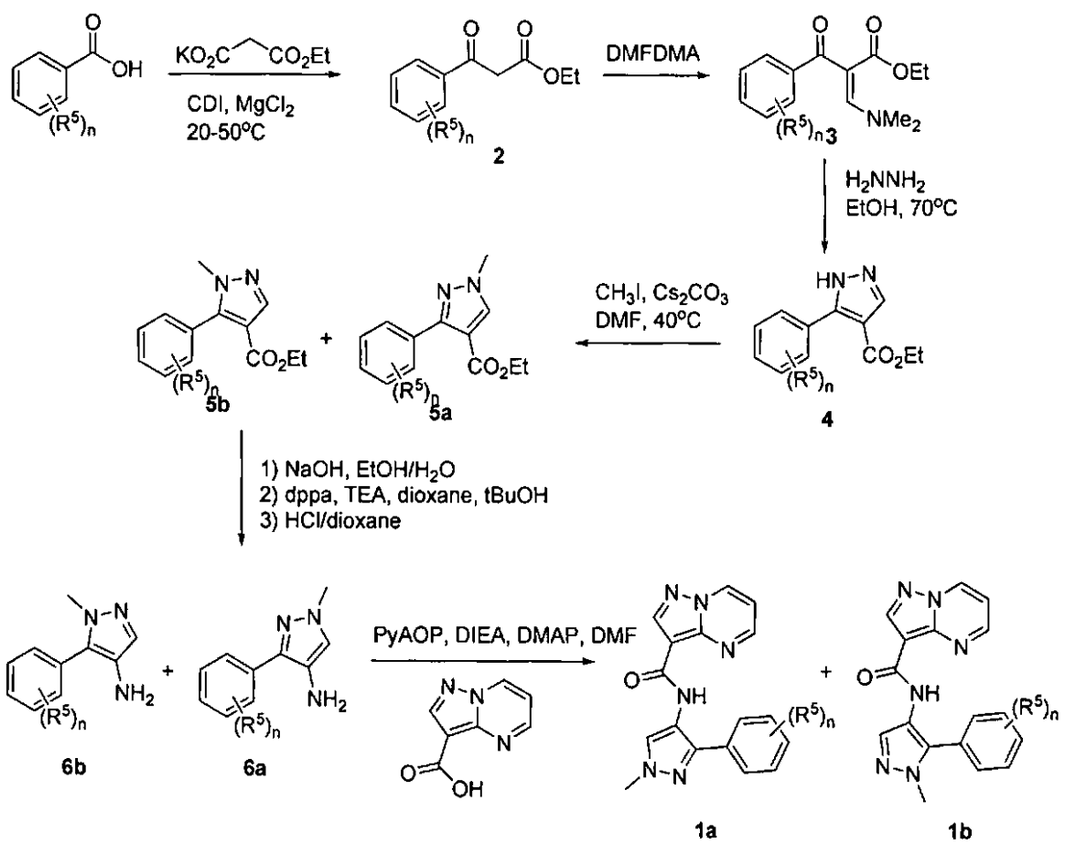
Los compuestos def Fórmula I pueden prepararse individualmente o como bancos de compuestos que comprenden al menos 2, por ejemplo 5 a 1.000 compuestos, o 10 a 100 compuestos de Fórmula I. Los bancos de compuestos de Fórmula I pueden prepararse mediante un enfoque combinatorio de `dividir y mezclar` o a través de múltiples síntesis paralelas usando química de fase de solución o fase sólida, mediante procedimientos conocidos para los expertos en la técnica. Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto de la invención, existe un banco de compuestos que comprende al menos 2 compuestos de Fórmula I, enantiómeros, diasteriómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Para efectos ilustrativos, los Esquemas de reacción 1-13 que aparecen abajo entregan rutas para sintetizar los compuestos de la presente invención e intermedios clave. Para una descripción detallada de los pasos de reacción individuales, vea los Ejemplos en la sección siguiente. Los expertos en la técnica valorarán el poder usar otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos inventivos. Si bien se muestran reactivos y materiales de inicio específicos en los Esquemas y se analizan a continuación, otros reactivos y materiales de inicio pueden sustituirse fácilmente para entregar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados según los métodos descritos abajo pueden también modificarse a la luz de esta divulgación usando química convencional conocida para el experto.

En la preparación de los compuestos de la presente invención, la protección de la funcionalidad remota (p. ej., amina primaria o secundaria) de los intermedios puede ser necesaria. La necesidad de tal protección variará según la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los métodos de preparación. Los grupos adecuados de protección de aminos (NH-Pg) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetileneoxicarbonilo (Fmoc). La necesidad de tal protección es fácil de determiner por el experto. Para una descripción general de los grupos protectors y su uso, vea 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 inicio de fácil disponibilidad usando los métodos generales ilustrados en los Esquemas de reacción 1-21 abajo.

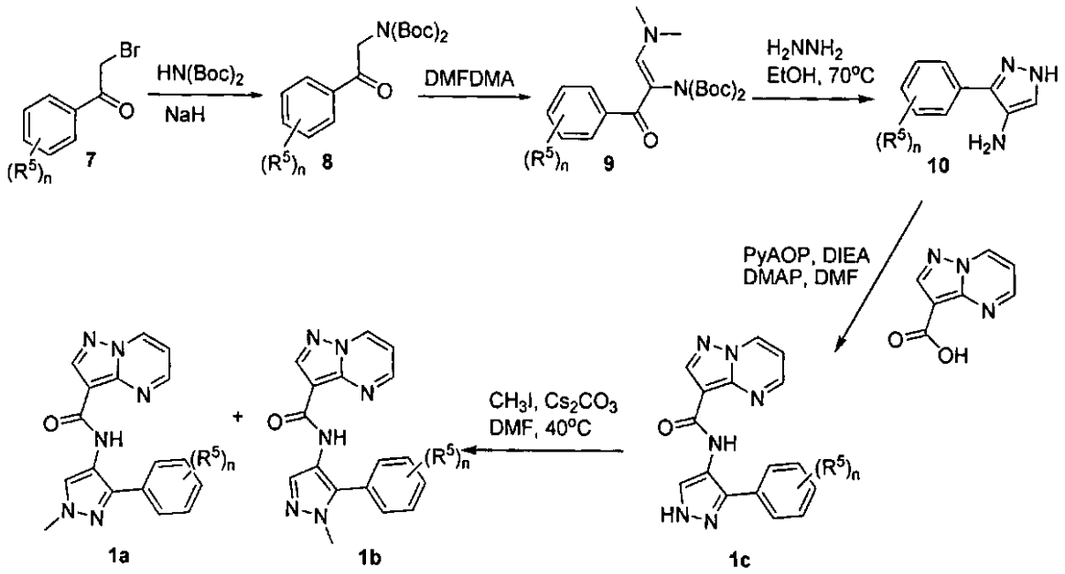
Esquema de reacción 1



Los compuestos de Fórmula I pueden sintetizarse según se muestra en el esquema de reacción 1. Por ejemplo, los ácidos benzoicos disponibles comercialmente pueden reactivarse con 3-etoxi-3-oxopropanoato de potasio en presencia de carbonildiimidazol (CDI) y cloruro de magnesio para producir β-keto-éster 2. El compuesto 2 puede calentarse con 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (DMFDMA) para producir el compuesto 3. La ciclización del compuesto 3 con hidrazina en etanol proporciona el compuesto 4 de pirazol. La metilación del compuesto 4 con iodometano en presencia de una base como carbonato de cesio permite una mezcla de los regioisómeros 5a y 5b. La hidrolisis del éster de etilo, seguido de la redistribución del curtio utilizando azida difenilofosfónica (dppa) y t-butanol proporciona el amino-pirazol protegido por t-butilcarbamato, que se expone con HCl para producir los compuestos de amino-pirazol 6a y 6b. Los regioisómeros 6a y 6b pueden separarse en esta etapa usando cromatografía de sílice. El acoplamiento de cada regioisómero por

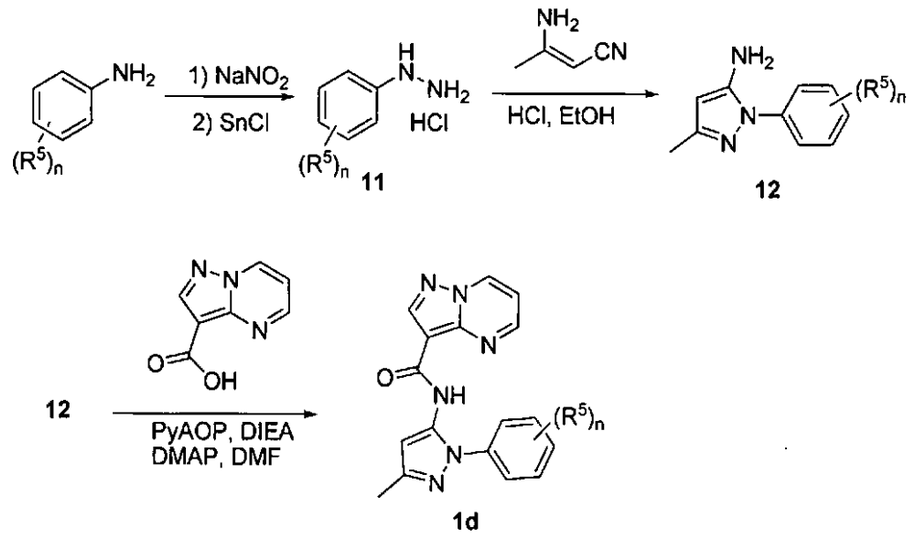
separado con ácido pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico disponible comercialmente en presencia de hexafluorofosfato de 7-azabenzotriazol-1-iloxi-tris-(pirrolidino)fosfonio (PyAOP), diisopropiletilamina (DIEA), y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) proporciona los compuestos de Fórmula 1a y 1b.

Esquema de reacción 2



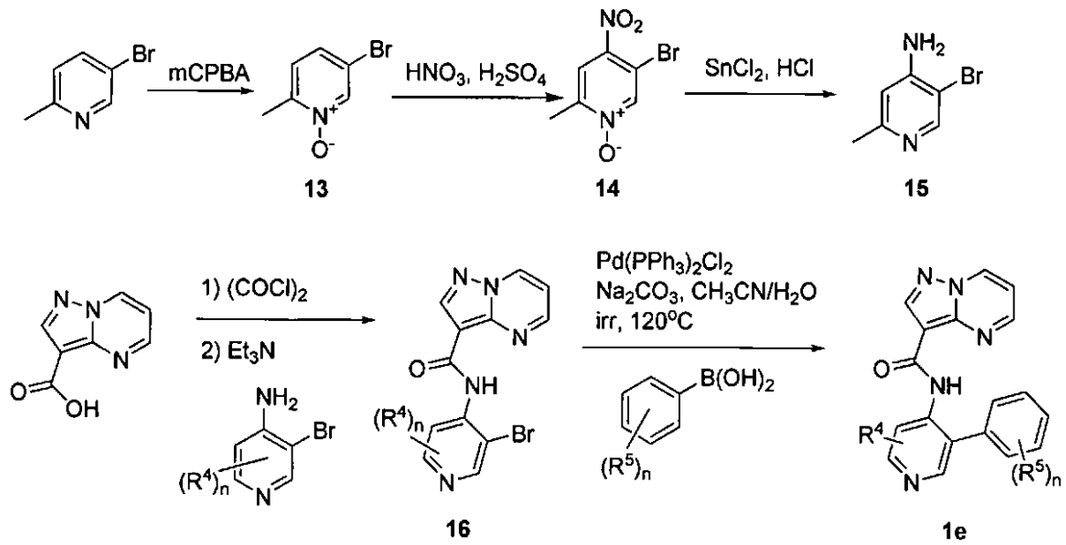
Un método alternativo para la síntesis de los compuestos de Fórmula I se ilustra en el esquema de reacción 2. La alquilación de di-tert-butil iminodicarbonato con hidruro de sodio y varias α-bromoquetonas 7 genera el compuesto 8. El compuesto 8 puede calentarse con DMFDMA para producir el compuesto 9. La ciclización del compuesto 9 con hidrazina en etanol proporciona el compuesto 10 de pirazol. El acoplamiento del compuesto 10 con ácido pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico en presencia de PyAOP, DIEA, y DMAP proporciona compuestos de Fórmula 1c. Loc compuestos de Fórmula 1c puede someterse a la alquilación con iodometano en presencia de carbonato de cesio para producir los compuestos de Fórmula 1a y 1b.

Esquema de reacción 3



El esquema de reacción 3 ilustra la síntesis de los compuestos de Fórmula 1d. La sumisión de anilinas disponibles comercialmente a diazotización y reducción mediada con cloruro de estaño proporciona el compuesto 11. La condensación del compuesto 11 con 3-aminocrotonitrilo en ácido clorhídrico etanólico genera el compuesto 12 de amino-pazol. El acoplamiento del compuesto 12 con ácido pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico en presencia de PyAOP, DIEA, y DMAP proporciona los compuestos de Fórmula 1d.

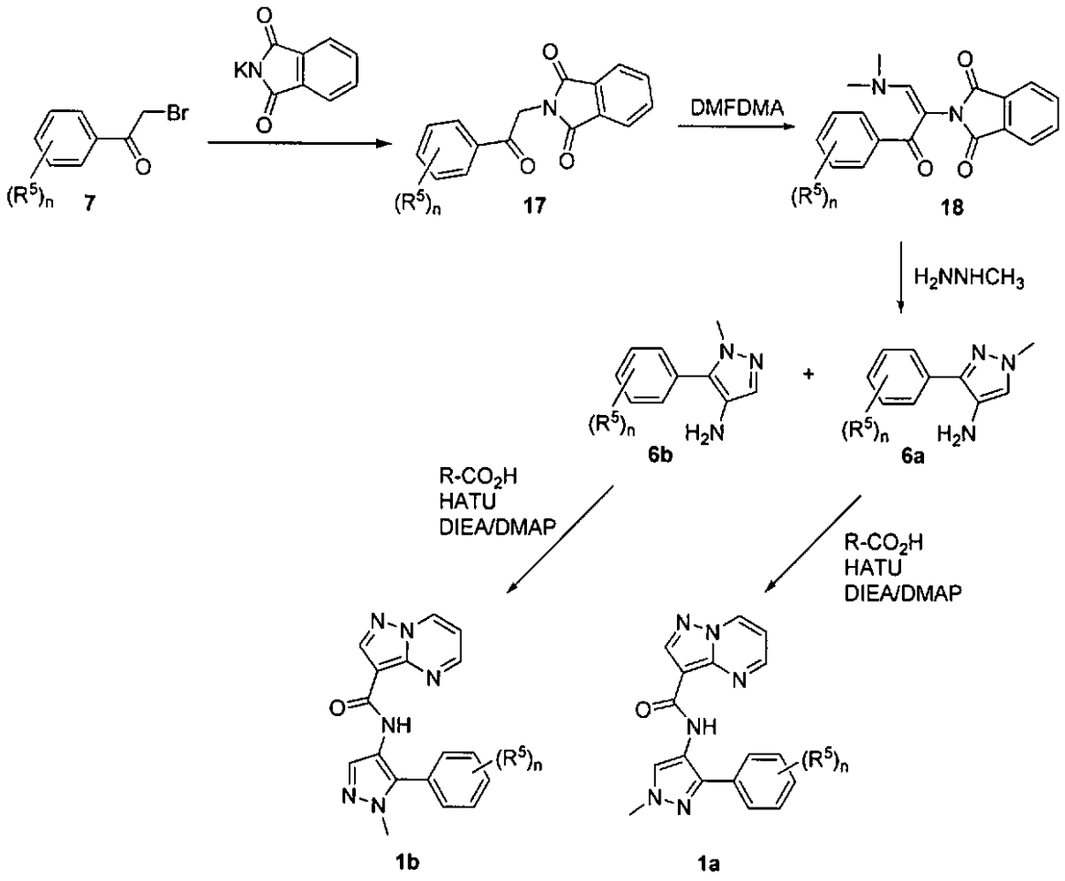
Esquema de reacción 4



El esquema de reacción 4 ilustra la síntesis de los compuestos de Fórmula 1e. La 5-bromo-2-metilpiridina puede oxidarse con ácido *m*-cloroperoxibenzoico para

producir el compuesto 13. La nitración del compuesto 13 para producer el compuesto 14, seguido de la reducción con cloruro de estaño, produce amino-piridina 15. El ácido pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico puede convertirse en el correspondiente cloruro ácido con cloruro de oxalilo, y luego reactivarse con el compuesto 15 u otras amino piridinas disponibles comercialmente para formar el compuesto 16. Estos compuestos puede someterse a condiciones de acoplamiento cruzado Suzuki con ácidos borónicos de arilo para proporcionar los compuestos de Fórmula 1e.

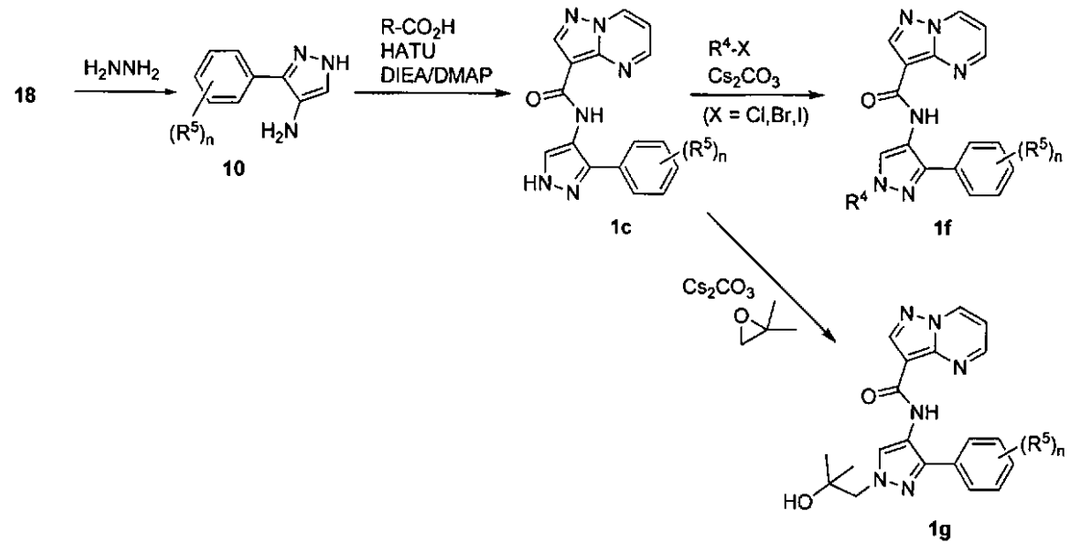
Esquema de reacción 5



Un método alternativo para la síntesis de los compuestos de Fórmula 1 se describe en el esquema de reacción 5. La alquilación de la ftalimida de potasio con α-bromoquetonas 7 genera el compuesto 17. La condensación con DMFDMA produce los compuestos 18. Los compuestos de Fórmula 18 pueden ciclizarse con N-metilhidrazina para producir una mezcla separable de los regioisómeros 6a y 6b. El acoplamiento de cada regioisómero por separado conforme a métodos de formación de amidas usando hexafluorofosfato o-(7-azabenzo- triazol-1-il)-1,1,3,3-

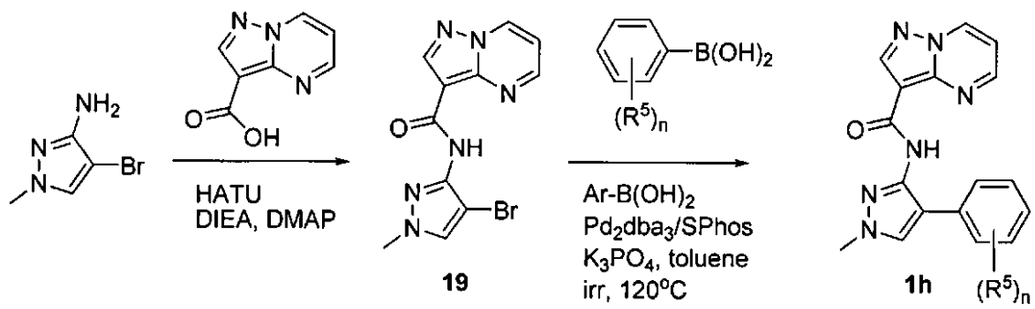
tetrametiluronio (HATU) con ácido pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico disponible comercialmente produce los compuestos de Fórmula 1a y 1b.

Esquema de reacción 6



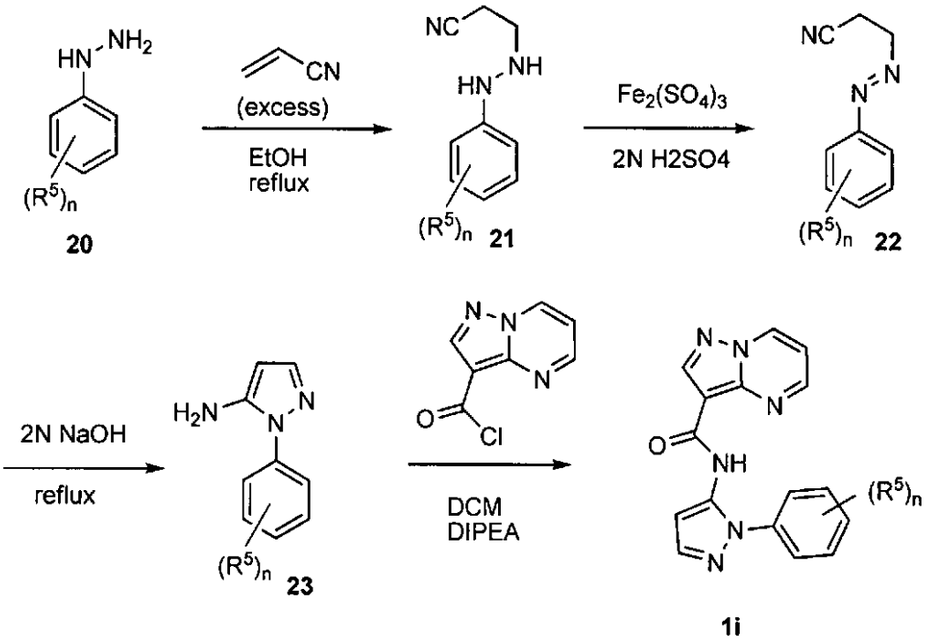
El esquema de reacción 6 ilustra un método para la síntesis de los compuestos de Fórmula 1g y 1f. El compuesto 18 puede ciclizarse con hidrazina para producer el compuesto 10, que puede luego acoplarse con ácido pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico en condiciones de formación de amidas usando HATU para producir los compuestos de Fórmula 1c. La alquilación del compuesto 1c con haluros de alquilo en presencia de carbonato de cesio produce los compuestos de Fórmula 1f. La reacción del compuesto 1c con 2,2-dimetiloxirano en presencia de carbonato de cesio produce los compuestos de Fórmula 1g.

Esquema de reacción 7



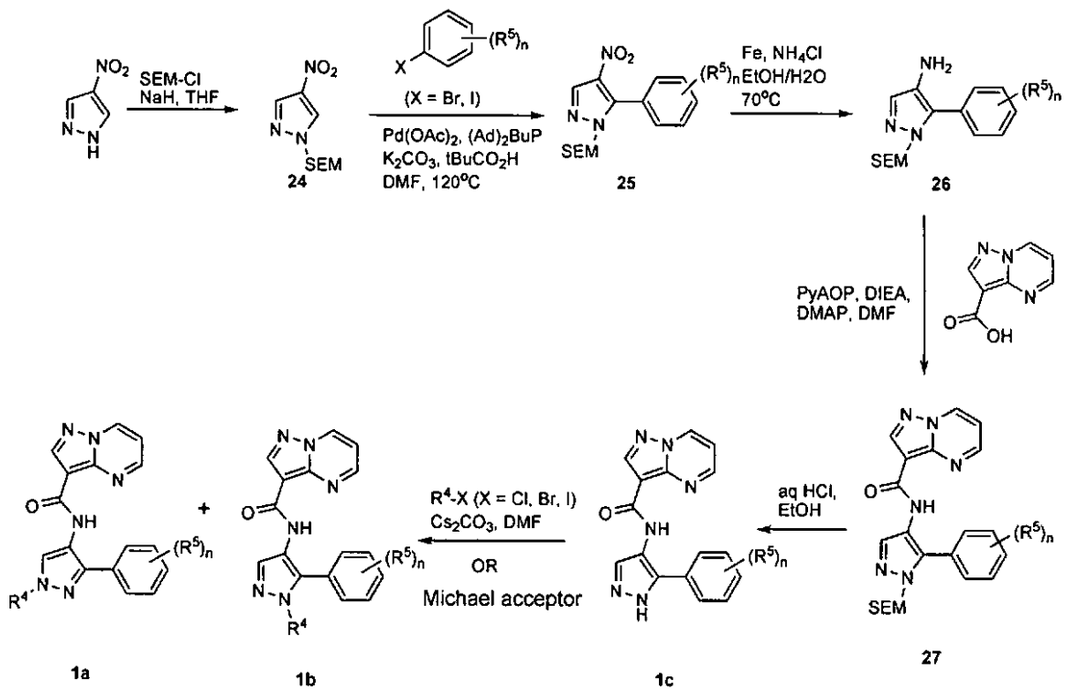
El esquema de reacción 7 ilustra la síntesis de los compuestos de Fórmula 1h. La formación de amidas usando HATU con 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-amina y ácido pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico produce el compuesto 19. El acoplamiento Suzuki catalizado con paladio del compuesto 19 con varios ácidos borónicos produce los compuestos de Fórmula 1h.

Esquema de reacción 8



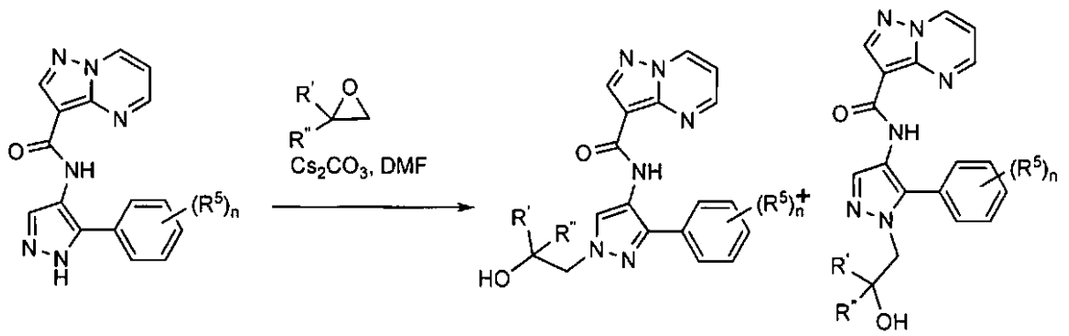
El esquema de reacción 8 ilustra la síntesis de los compuestos de Fórmula 1i. Una solución de la fenilohidrazina sustituida adecuadamente puede calentarse en reflujo con exceso de acrilonitrilo en un solvente como etanol para producir los compuestos of fórmula 21. Las hidrazinas 21 pueden ozidarse usando sulfato de hierro (III) en ácido sulfúrico diluido para producir los compuestos de fórmula 22. Los compuestos 22 pueden ciclizarse en solución de hidróxido de sodio diluido para producir los compuestos de fórmula 23. La reacción de 22 con cloruro de pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonilo previamente preparado produce los compuestos finales de fórmula 1i.

Esquema de reacción 9



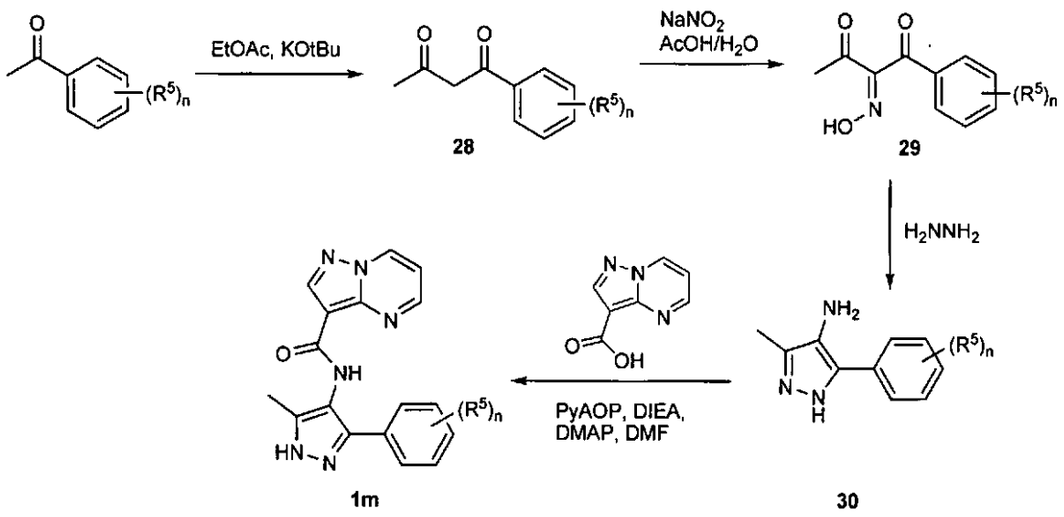
Un método alternative para la síntesis de los compuestos de Fórmula 1a y 1b aparece en el esquema de reacción 9. El 4-nitro-1H-pirazol disponible comercialmente puede protegerse con un grupo de [β-(trimetilsilil)etoxi]metilo (SEM) mediante tratamiento con hidruro de sodio y (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano. El compuesto 24 resultante puede arilarse con bromuros o yoduros de arilo en condiciones catalizadas con paladio para generar 4-nitro-5-aril-pirazoles de fórmula 25. El grupo nitro de compuestos 25 puede reducirse en presencia de cloruro de hierro y amonio para generar amino pirazoles 26. El acoplamiento de enlaces de amidas con ácido pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico disponible comercialmente en presencia de PyAOP, DIEA, y DMAP produce los compuestos 27. La remoción del grupo protector de SEM mediante HCl acuoso en etanol genera los compuestos 1c, que pueden alquilarse con haluros de alquilo en presencia de una base adecuada como carbonato de sodio o con aceptores Michael para producir compuestos de Fórmula 1a y 1b.

Esquema de reacción 10



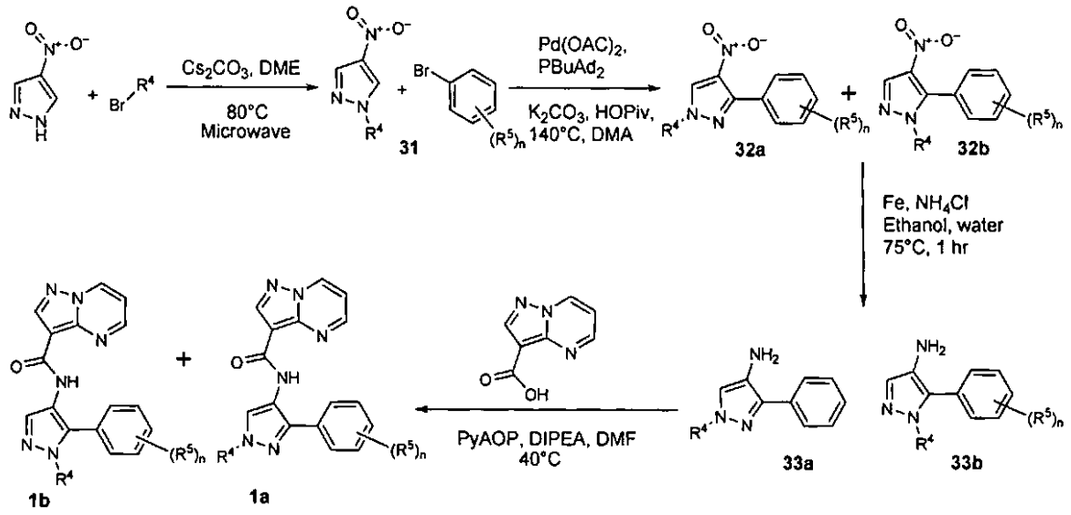
El esquema de reacción 10 ilustra la síntesis de los compuestos de Fórmula 1j y 1k. Los compuestos 1c de pirazol (preparado según se describe en el esquema de reacción Scheme 2 o esquema de reacción 9) pueden alquilarse con epóxidos sustituidos en presencia de carbonato de cesio para producir los compuestos regioisoméricos de Fórmula 1j y 1k.

Esquema de reacción 11



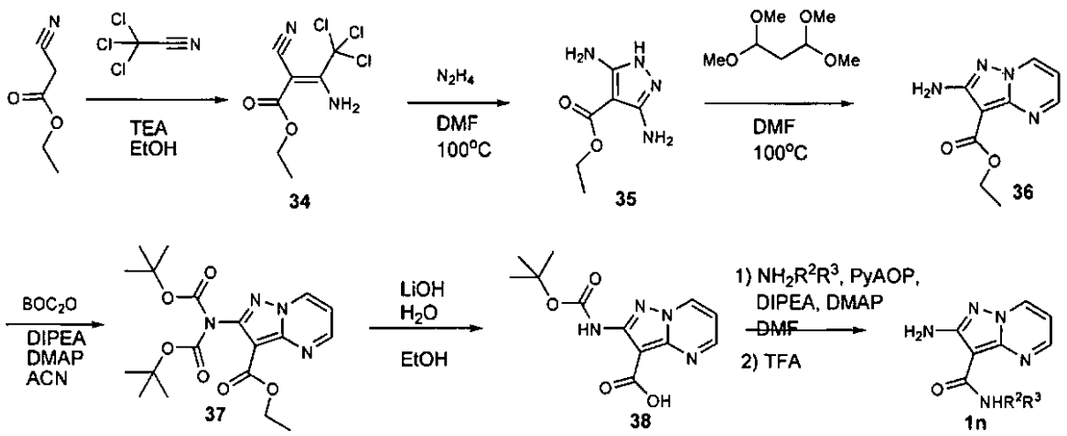
Los compuestos de Fórmula 1m pueden sintetizarse según se muestra en el esquema de reacción 11. Las acetofenonas disponibles comercialmente pueden acilarse con *tert*-butoxido de potasio y acetato de etilo para generar compuestos de di-quetona de fórmula 28. Los compuestos 28 pueden tratarse con nitrito de sodio en presencia de ácido acético y agua para producir compuestos 29 de hidroxiimino, que pueden ciclizarse posteriormente con hidrazina para producir compuestos 30 de amino-pirazol. El acomplamiento de enlace de amidas con ácido pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico disponible comercialmente en presencia de PyAOP, DIEA, y DMAP produce compuestos de Fórmula 1m.

Esquema de reacción 12



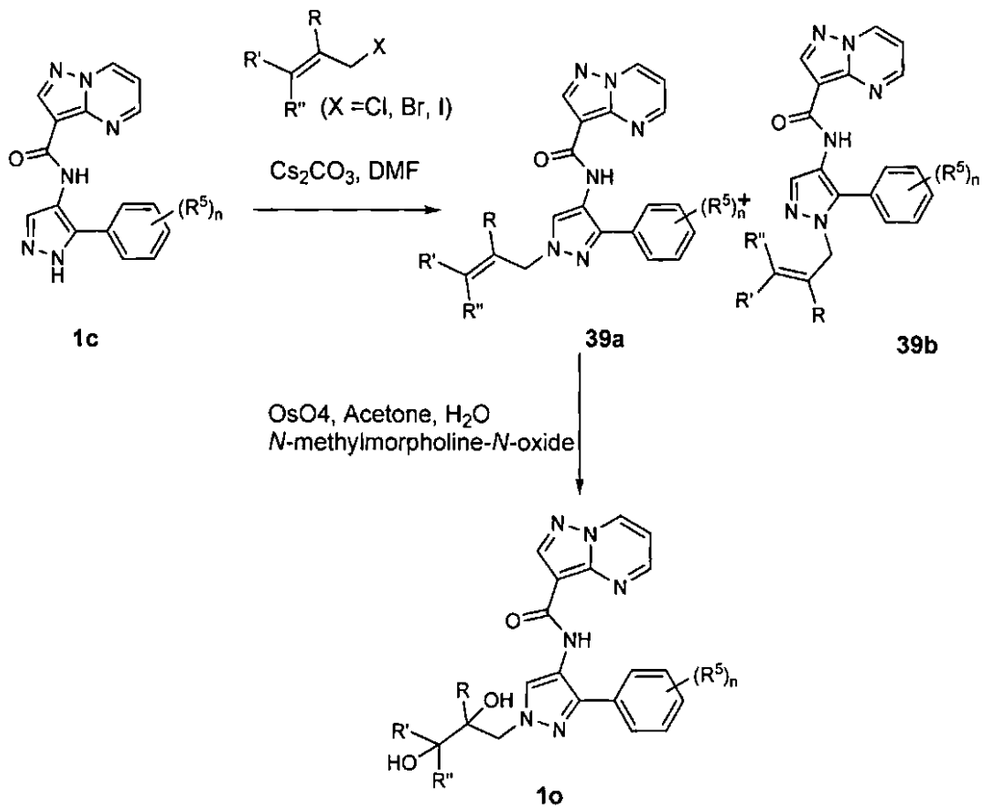
Un método alternativo para la síntesis de compuestos de Fórmula 1a y 1b aparece en el esquema de reacción 12. El 4-Nitro-1H-pirazol disponible comercialmente puede reactivarse con bromuros de alquilo en presencia de carbonato de cesio a 55°C por 12 horas para producir el compuesto 31. El compuesto 31 puede reactivarse con bromuros de arilo en N,N-dimetilacetamida en presencia de acetato de paladio (II), Di(1-adamntil)-n-butilfosfina, carbonato de potasio y ácido trimetilacético para producir los compuestos 32a y 32b. La relación de los productos 32a:32b varía según el sustituyente R1, pero la reacción generalmente favorece la formación del producto 32b. Los compuestos 32a y 32b pueden reducirse a compuestos 33a y 33b en presencia de cloruro de hiherro y amonio en etanol y agua. El acoplamiento de los compuestos 33a y 33b con ácido pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico en presencia de PyAOP, DIEA, y DMAP pueden producir los compuestos de Fórmula 1a y 1b.

Esquema de reacción 13



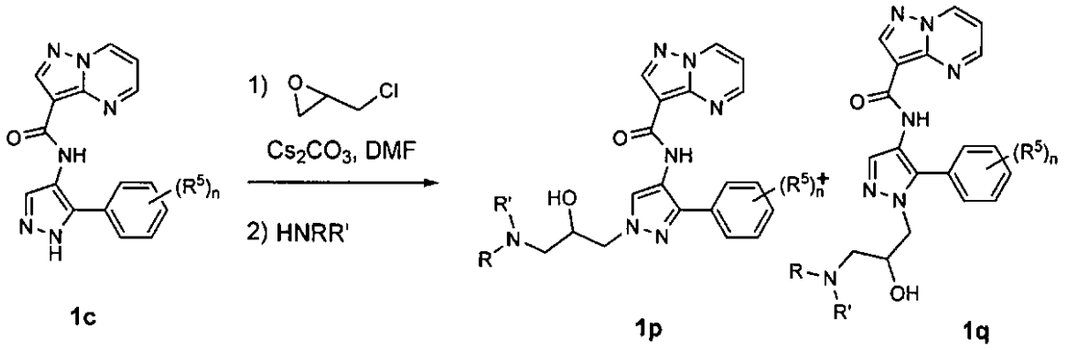
Los compuestos de fórmula 1n pueden sintetizarse según se muestra en el esquema de reacción 13. El tricloroacetonitrilo puede reactivarse con éster de etilo de ácido cianoacético para producir el compuesto 34. El compuesto 34 pueden condensarse con hidrazina para producir el compuesto 35, que luego puede condensarse con 1,1,3,3-tetrametoxipropano para producir el compuesto 36. La amina 36 puede protegerse doblemente con Boc para producir el compuesto 37, que luego puede hidrolizarse con hidróxido de litio para producir ácido carboxílico 38. El ácido carboxílico 38 puede luego acoplarse a varias aminas en presencia de PyAOP, DIEA, y DMAP para producir los compuestos of fórmula 1n.

Esquema de reacción 14



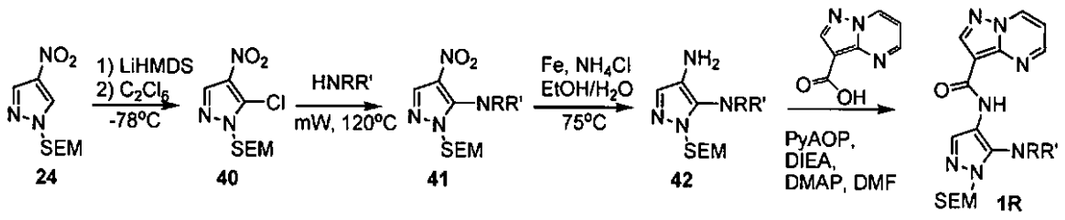
Los compuestos de fórmula 1o pueden sintetizarse según se muestra en el esquema de reacción 14. Los compuestos 1c de pirazol (preparados según se describe en el esquema d reacción 2 o esquema de reacción 9) pueden alquilarse con haluros de alilo en presencia de carbonato de sodio para producir los compuestos regioisoméricos de Fórmula 39a y 39b. Los compuestos regioisoméricos pueden separarse mediante cromatografía de gel de sílice y el isómero adecuado reactivarse con tetroxido de osmio en presencia de *N*-metilmorfolina-*N*-óxido para producir los compuestos of Fórmula 1o.

Esquema de reacción 15



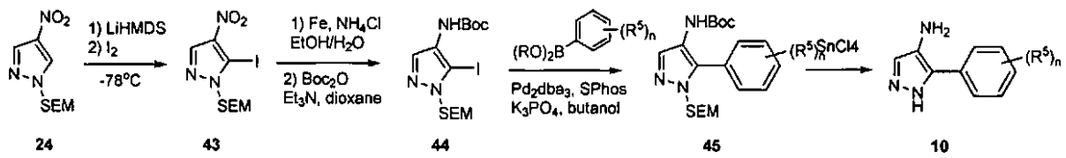
Los compuestos de fórmula 1p y 1q pueden sintetizarse según se muestra en el esquema de reacción 15. Los compuestos 1c de pirazol (preparados según se describe en el esquema de reacción 2 o esquema de reacción 9) pueden alquilarse con 2-(clorometil)oxirano en presencia de carbonato de cesio y luego tratarse con aminas para producir compuestos regioisoméricos de Fórmula 1p y 1q.

Esquema de reacción 16



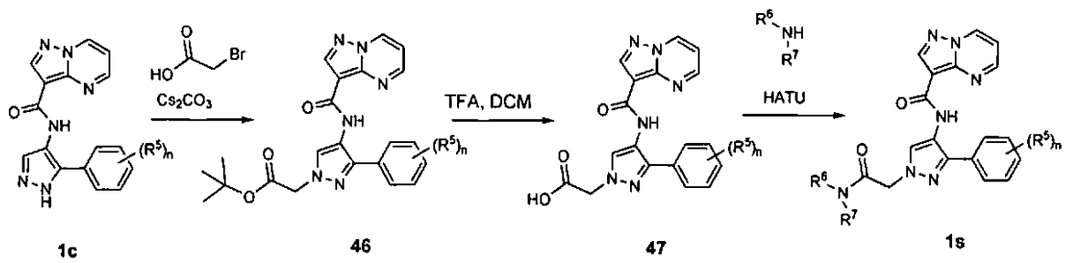
El esquema de reacción 16 ilustra la síntesis de los compuestos de fórmula 1R. El compuesto 24 de nitro-SEM pirazol, preparado según el esquema de reacción 9, puede deprotonarse regioselectivamente con hexametildisilazida de litio a temperatura baja y reducirse con hexacloroetano para producir 40. Una vez calentado en el microondas con una amina HNRR', donde RR' se toman juntos con nitrógeno al que están ligados para formar R^3 (por ejemplo, un grupo de heterociclilos de 3-10 miembros), este compuesto puede convertirse en 41. El grupo nitro de intermedio 41 puede reducirse en presencia de cloruro de hierro y amonio para generar amino pirazoles 42. El acoplamiento de enlace de amidas con ácido pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico disponible comercialmente en presencia de PyAOP, DIEA, y DMAP produce 1R. 1R puede luego elaborarse mediante la remoción del grupo SEM y funcionalización como en los esquemas de reacción 9, 10 14, 15, 18, o 19.

Esquema de reacción 17



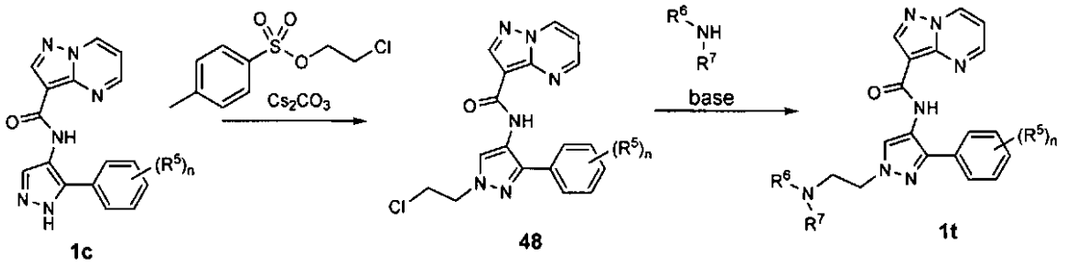
El esquema de reacción 17 ilustra una síntesis alternativa para compuestos de fórmula 10. El compuesto 24 de nitro-SEM pirazol, preparado según el esquema de reacción 9, puede deprotonarse regioselectivemente con hexametildisilazida de litio a temperatura baja y reducirse con yoduro para producir 43. El grupo nitro del compuesto 43 puede reducirse en presencia de cloruro de hierro y amonio, seguido de la protección de Boc para generar el compuesto 44. El compuesto 44 puede acoplarse en condiciones Suzuki con ácidos borónicos de arilo o boronatos de arilo para producir los compuestos 45. Tras la fractura del grupo de Boc con tetracloruro de estaño, se obtienen los compuestos de fórmula 10.

Esquema de reacción 18



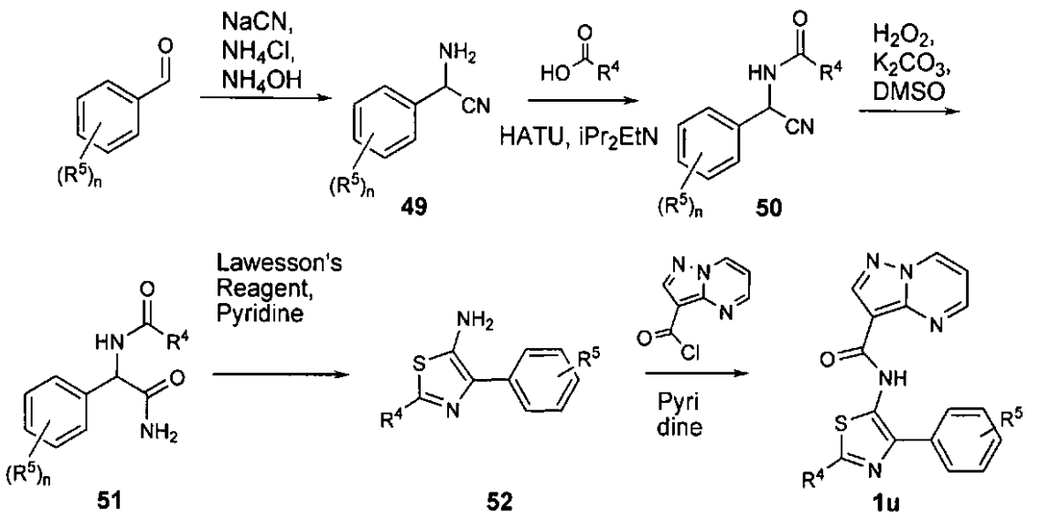
Los compuestos de fórmula 1s pueden sintetizarse según se muestra en el esquema de reacción 18. Los compuestos 1c de pirazol (preparados según se describe en el esquema de reacción 2 o esquema de reacción 9) pueden alquilarse con t-butil-bromoacetato en presencia de carbonato de cesio para producir el intermedio 46. 46 puede tratarse con ácido trifluoroacético para producir los ácidos 47, que luego pueden reactivarse con aminas primarias o secundarias en presencia de un reactivo de acoplamiento como hexafluorofosfato (HATU) de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uronio para producir los compuestos de fórmula 1s.

Esquema de reacción 19



Los compuestos de fórmula 1t pueden sintetizarse como se muestra en el esquema de reacción 19. Los compuestos 1c pirazol (preparado según se describe en el esquema de reacción 2 o esquema de reacción 9) pueden alquilarse con 2-cloroetil *para*-toluenesulfonato en presencia de carbonato de cesio para producir cloruros de alquilo 48. 48 puede luego reactivarse con aminas primarias o secundarias en presencia de una base adecuada como N,N-diisopropiletilamina para producir los compuestos of fórmula 1t.

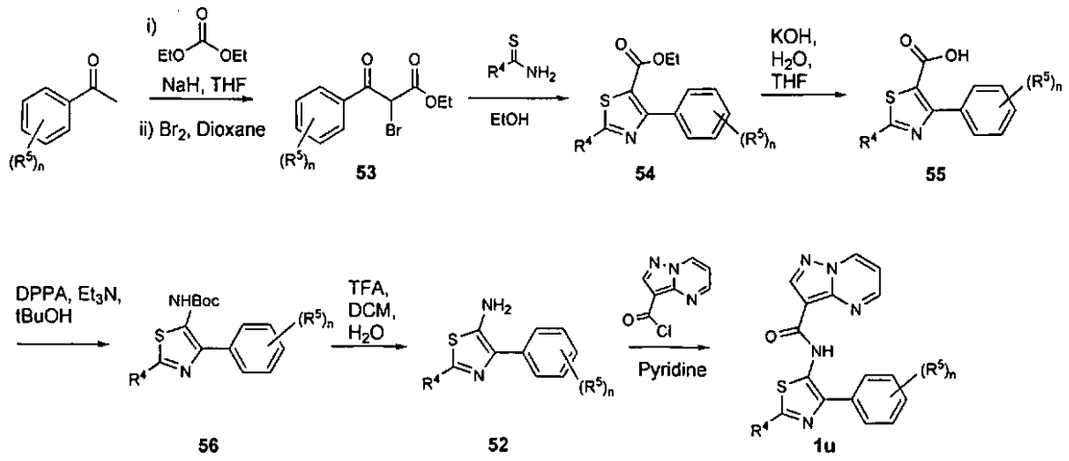
Esquema de reacción 20



Los compuestos de Fórmula 1u pueden sintetizarse como se muestra en el esquema de reacción 20. Por ejemplo, los benzaldehídos sustituidos disponibles comercialmente pueden convertirse en compuestos 49 mediante tratamiento con fuente de cianuro como cianuro de sodio en presencia de cloruro de amonio y hidróxido de amonio. Los compuestos 49 pueden acoplarse a ácidos carboxílicos para producir los compuestos 50 usando un reactivo de acoplamiento de amidas como HATU y una base como diisopropiletilamina. Los compuestos 50 pueden tratarse con peróxido de hidrógeno y carbonato de potasio para producir los compuestos 51. La ciclización de compuestos 51 de diamido usando reactivo de

Lawesson y piridina produce compuestos 52 de amino tiazolo. Los compuestos de fórmula 1u pueden prepararse mediante tratamiento de los compuestos 52 con cloruro de pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonilo previamente preparado en piridina.

Esquema de reacción 21



De manera alternativa, los compuestos de Fórmula 1u pueden sintetizarse según se muestra en el esquema de reacción 21. Por ejemplo, los compuestos 53 pueden prepararse mediante tratamiento de acetofenonas sustituidas disponibles comercialmente con carbonato de dietilo y bromination subsecuente usando por ejemplo bromo en dioxano. El tratamiento de los compuestos 53 con una tioamida o tiourea adecuadamente sustituida produce compuestos 54 de tiazol. Los compuestos 54 pueden hidrolizarse usando una base acuosa como hidróxido de potasio en un solvente compatible como THF para permitir compuestos 55 ácidos. Los compuestos 56 pueden prepararse mediante tratamiento de los compuestos 55 con difenilofosforil azida (DPPA) en tert-butanol. La desprotección de los compuestos 56 en condiciones ácidas produce compuestos 52 de aminos. Los compuestos de fórmula 1u pueden prepararse mediante tratamiento de los compuestos 52 con cloruro de pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonilo preparados previamente en piridina.

Se valorará que cuando existan grupos funcionales adecuados, los compuestos de diversas fórmulas o cualquier intermedio utilizados en su preparación pueden además derivarse mediante uno o más métodos sintéticos estándar empleando condensación, sustitución, oxidación, reducción o reacciones de fractura. Los enfoques de sustitución específicos incluyen procedimientos convencionales de alquilación, arilación, heteroarilación, acilación, sulfonilación, halogenación, nitración, formilación y acoplamiento.

En otro ejemplo, los grupos de aminas primarias o aminas secundarias pueden convertirse en grupos de amidas (-NHCOR' o –NRCOR') mediante acilación. La acilación puede lograrse mediante reacción con un cloruro de ácido adecuado en presencia de una base, como trietilamina, en un solvente adecuado, como diclorometano, o mediante reacción con un ácido carboxílico apropiado en presencia de un agente de acoplamiento adecuado como HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio) en un solvente adecuado como diclorometano. De igual manera, los grupos de aminas pueden convertirse en grupos de sulfonamidas (-$NHSO_2R'$ o –$NR''SO_2R'$) mediante reacción con un cloruro de sulfonilo apropiado en presencia de un base apropiada, como trietilamina, en un solvente adecuado como diclorometano. Los grupos de aminas primarias o secundarias pueden convertirse en grupos de ureas (-NHCONR'R'' o –NRCONR'R'') mediante reacción con un isocianato adecuado en presencia de una base apropiada como trietilamina, en un solvente adecuado, como diclorometano.

Una amina (-NH_2) puede obtenerse mediante reducción de un grupo nitro (-NO_2), por ejemplo mediante hidrigenación catalítica, usando por ejemplo hidrógeno en presencia de un catalizador metálico, por ejemplo paladio en un soporte como carbono en un solvente como acetato de etilo o un alcohol p. ej. metanol. De manera alternativa, la transformación puede realizarse mediante reducción química usando por ejemplo un metal, p. ej. estaño o hierro, en presencia de un ácido como ácido clorhídrico.

En otro ejemplo, los grupos de aminas (-CH_2NH_2) pueden obtenerse mediante reducción de nitrilos (-CN), por ejemplo mediante hidrogenación catalítica usando por ejemplo hidrógeno en presencia de un catalizador metálico, por ejemplo paladio en un soporte como carbono, o níquel de Raney, en un solvente como un éter p. ej. un éter cíclico como tetrahidrofurano, a temperatura apropiada, por ejemplo entre –78 °C y la temperature de reflujo del solvente.

En otro ejemplo, los grupos de aminas (-NH_2) pueden obtenerse a partir de grupos de ácidos carboxílicos (-CO_2H) mediante conversión a la correspondiente azida de acilo (-CON_3), redistribución de Curtius e hidrolisis del isocianato resultante (-N=C=O).

Los grupos de aldehídos (-CHO) pueden convertirse en grupos de aminas (-$CH_2NR'R''$)) mediante aminación reductiva empleando una amina y un borohidruro, por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, en un solvente como hidrocarburo halogenado, por ejemplo diclorometano, o un alcohol

como etanol, cuando sea necesario en presencia de un ácido como ácido acético a temperatura ambiente.

En otro ejemplo, los grupos de aldehídos pueden convertirse en grupos de alquenilos (-CH=CHR') mediante el uso de una reacción de Wittig o Wadsworth-Emmons usando un fosforano o fosfonato apropiado en condiciones estándar conocidas en la técnica.

Los grupos de aldehídos pueden obtenerse mediante reducción de grupos de esteres (como $-CO_2Et$) o nitrilos (-CN) usando hidruro de diisobutilaluminio en un solvente adecuado como tolueno. De manera alternativa, los grupos de aldehídos pueden obtenersemediante la oxidación de grupos de alcoholes usando cualquier agente oxidante apropiado conocido en la técnica.

Los grupos de esteres ($-CO_2R'$) pueden convertirse en el correspondiente grupos de ácidos ($-CO_2H$) mediante hidrólisis catalizada con ácidos o la base, según la naturaleza de R. Si R es *t*-butilo, la hidrólisis catalizada con ácidos puede lograrse por ejemplo mediante tratamiento con un ácido orgánico como ácido trifluoroacético en un solvente acuoso, o mediante tratamiento con un ácido inorgánico como ácido clorhídrico en un solvente acuoso.

Los grupos de ácidos carboxílicos ($-CO_2H$) pueden convertirse en amidas (CONHR' o –CONR'R") mediante reacción con una amina apropiada en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, como HATU, en un solvente apropiado como diclorometano.

En otro ejemplo, los ácidos carboxílicos pueden ser homologados por un carbono (es decir $-CO_2H$ a $-CH_2CO_2H$) mediante conversión al correspondiente cloruro ácido (-COCl) seguido de la síntesis de Arndt-Eistert.

En otro ejemplo, los grupos de -OH pueden generarse a partir del correspondiente éster (p. ej. $-CO_2R'$), o aldehído (-CHO) mediante reducción, usando por ejemplo un hidruro metálico complejo como hidruro de litio-aluminio en éter dietílico o tetrahidrofurano, o borohidruro de sodio en un solvente como metanol. De manera alternativa, puede prepararse un alcohol mediante reducción del correspondiente ácido ($-CO_2H$), usando por ejemplo hidruro de litio-aluminio en un solvente como tetrahidrofurano, o utilizando borano en un solvente como tetrahidrofurano.

Los grupos de alcoholes pueden convertirse en grupos de salida, como átomos de halógeno o grupos de sulfoniloxi como alquilsulfoniloxi, p. ej. trifluorometilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi, p. ej. un grupo de *p*-toluenesulfoniloxi usando condiciones conocidas en la técnica. Por ejemplo, un alcohol puede

reactivarse con cloruro de tioilo en un hidrocarburo halogenado (p. ej. diclorometano) para producir el correspondiente cloruro. Puede usarse una base (p. ej. trietilamina) en la reacción.

En otro ejemplo, los grupos de alcoholes, fenoles o amidas pueden alquilarse mediante el acoplamiento del fenol o la amida con un alcohol en un solvente como tetrahidrofurano en presencia de una fosfina, p. ej. trifenilofosfina y un activador como dietil-, diisopropil- o dimetilazodicarboxilato. De manera alternativa, la alquilación puede lograrse mediante deprotonación usando una base adecuada p. ej. hidruro de sodio seguido de la posterior adición de un agente alquilante, como un haluro de alquilo.

Los sustituyentes de halógeno aromático en los compuestos pueden someterse a intercambio halógeno-metal mediante tratamiento con una base, por ejemplo una base de litio como *n*-butil o *t*-butil litio, opcionalmente a temperatura baja, p. ej. unos –78 °C, en un solvente como tetrahidrofurano, y luego reducirse con un electrófilo para introducir un sustituyente deseado. Por lo tanto, por ejemplo, puede introducirse un grupo de formilos usando *N,N*-dimetilformamida como electrófilo. Los sustituyentes de halógeno aromático pueden alternativamente someterse a reacciones catalizadas con metal (p. ej. paladio o cobre), para introducir, por ejemplo, ácido, éster, ciano, amida, arilo, heterarilo, alquenilo, alquinilo, tio- o amino sustituyentes. Los procedimientos adecuados que pueden emplearse incluyen los descritos por Heck, Suzuki, Stille, Buchwald o Hartwig.

Los sustituyentes de halógeno aromático pueden someterse también a desplazamiento nucleofílico tras la reacción con un nucleófilo apropiado como una amina o un alcohol. De forma ventajosa, dicha reacción puede realizarse a temperatura elevada en presencia de radiación microondas.

MÉTODOS DE SEPARACIÓN

En cada uno de los esquemas de muestra puede ser ventajoso separar los productos de la reacción uno del otro y/o de los materiales. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o purifican (en adelante separan) al grado deseado de homogeneidad mediante las técnicas comunes en el arte. Por lo general, estas separaciones involucran la extracción multifásica, cristalización de un solvente o mezcla de solventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede involucrar cualquier número de métodos incluidos, por ejemplo: fase inversa y fase normal; exclusión de tamaño; intercambio de iones; métodos y aparato de cromatografía líquida de presión alta,

media y baja; análisis a pequeña escala; lecho móvil simulado (SMB) y cromatografía preparatoria de capa fina o gruesa, además de técnicas de cromatografía de pequeña escala de capa fina y flash.

Otra clase de métodos de separación involucra el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para ligar o separar un producto deseado, material de inicio sin reactivar, reacción por producto o similares. Estos reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes como carbono activado, tamices moleculares, medios de intercambio de iones o similares. De manera alternativa, los reactivos pueden ser ácidos en el caso del material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos vinculantes como anticuerpos, proteína vinculantes, quelatores selectivos como éteres de corona, reactivos de extracción de iones líquido/líquido (LIX) o similares.

La selección de los métodos apropiados de separación depende de la naturaleza de los materiales involucrados. Por ejemplo, punto de ebullición, y peso molecular en destilación y sublimación, presencia o ausencia de grupos funcionales polares en cromatografía, estabilidad de los materiales en medios ácidos y básicos en extracción multifásica y similares. El experto aplicará muy probablemente las técnicas para lograr la separación deseada.

Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereoisómeros individuales sobre la base de sus diferencias físicoquímicas mediante métodos conocidos en el arte, como mediante cromatografía y/o cristalización fraccional. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérico en una mezcla diastereomérica mediante reacción con un compuesto apropiado ópticamente activo (p. ej., auxiliar quiral como alcohol quiral o cloruro ácido de Mosher), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (p. ej., hidrolizando) los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropisómeros (p. ej., biarilos sustituidos) y se consideran parte de la invención. Los enantiómeros pueden separarse también mediante el uso de una columna HPLC quiral.

Un estereoisómero único, p. ej. un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero, puede obtenerse mediante resolución de la mezcla racémica utilizando un método como la formación de diastereómeros usando agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compuestos, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., J.

Chromatogr., 113(3):283-302 (1975)). Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención pueden separarse y aislarse mediante cualquier método adecuado, incluidos: (1) formación de saltes diastereoméricas iónicas con compuestos quirales y separación mediante cristalización fraccional u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos derivantes quirales, separación de los diastereómeros, y conversión a los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales. Vea: Drug Stereochemistry, Analytical Methods y Pharmacology, Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993).

Las sales diastereoméricas pueden formarse mediante reacción de bases quirales enantioméricamente puras como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α-metil-β-feniloetilamina (anfetamina), y similares con compuestos asimétricos que tienen funcionalidad ácida, como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diastereoméricas pueden ser inducidas a separarse mediante cristalización fraccional o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de los compuestos de aminos, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, como ácido camforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico puede resultar en la formación de las sales diastereoméricos.

De manera alternativa, el sustrato que se va a resolver se reactiva con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compuestos, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994, p. 322). Los compuestos diastereoméricos pueden formarse reactivando los compuestos asimétricos con reactivos derivantes quirales enantioméricamente puros, como derivados del mentilo, seguido de la separación de los diastereómeros y la hidrólisis para producir el enantiómero puro o enriquecido. Un método para determinar la pureza óptica involucra creando esteres quirales, como ester de mentilo, p. ej. (-) cloroformato de mentilo en presencia de base, o ester de Mosher, acetato de α-metoxi-α-(trifluorometil)fenilo (Jacob, J. Org. Chem. 47:4165 (1982)), de la mezcla racémica, y analizando el espectro NMR para la presencia de los dos enantiómeros o diastereómeros atropisoméricos. Los diastereómeros estables de compuestos atropisoméricos pueden separarse y aislarse mediante cromatografía de fase normal e inversa tras métodos para la separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (WO 96/15111). Según el método (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros

puede separarse mediante comatografía usando una fase estacionaria quiral (Chiral Liquid Chromatography W. J. Lough, Ed., Chapman y Hall, New York, (1989); Okamoto, J. of Chromatogr. 513:375-378 (1990)). Los enantiómeros enriquecidos o purificados pueden distinguirse mediante métodos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, como rotación óptica y dicroísmo circular.

Los isómeros posicionales, por ejemplo las formas E y Z, de los compuestos de Fórmula I, e intermedios para su síntesis, pueden observarse mediante métodos de caracterización como NMR y HPLC analítico. Para ciertos compuestos donde la barrera de energía para la interconversión es bastante alta, los isómeros E y Z pueden separarse, por ejemplo mediante HPLC preparatorio.

EVALUACIÓN BIOLÓGICA

Estudios previos han demostrado los dominios de quinasas aisladas de los sustratos de péptidos de fosforilato de JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2 humanas en ensayos de quinasas in vitro (Saltzman et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 246:627-633 (2004)). El dominio de quinassas catalíticamente activas de JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2 humanas se purificó a partir de extractos de células de insectos SF9 infectadas con un vector de expresión de baculovirus recombinante que codifica los dominios de quinasas JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2 humanas (residuos de aminoácidos N852-D1154 de JAK1 de acuerdo con la ordenación del número de adquisición de secuencia P23458 del GenBank, residuos de aminoácidos D812-G1132 de JAK2 de acuerdo con la ordenación del número de adquisición de secuencia NP_004963.1 del GenBank; residuos de aminoácidos S783-S1124 de JAK3 de acuerdo con ordenación del número de adquisición de secuencia P52333 del GenBank, y residuos de aminoácidos N873-C1187 de TYK2 de acuerdo con la ordenación del número de adquisición de secuencia P29597 del GenBank). La actividad de los dominios de quinasas JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2 puede medirse mediante un número de métodos directos e indirectos, incluidos cuantificación de la fosforilación de los sustratos de péptidos derivados de la proteína JAK3 humana (Saltzman et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 246:627-633 (2004)). La actividad de los dominios de quinasas JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2 se midió in vitro monitoreando la fosforilación de los péptidos derivados de JAK3 usando la tecnología Caliper LabChip (vea Ejemplos).

Los compuestos de la presente invención prueban su capacidad para inhibir la actividad y activación de las Janus quinasas (ensayos primarios) y sus efectos

biológicos en las células en crecimiento (ensayos secundarios) según se describe aquí. Los compuestos que tienen Ki de menos de 10 μM (de preferencia menos de 5 μM, de preferencia menos de 1 μM, de preferencia menos de 0,5 μM) en el ensayo de actividad y activación de las Janus quinasas apropiadas (vea Ejemplos A y B), y EC50 de menos de 20 μM (de preferencia menos de 10 μM, de preferencia menos de 5 μM, de preferencia menos de 1 μM) en los ensayos celulares adecuados (vea Ejemplo C) son útiles como inhibidores de las Janus quinasas.

ADMINISTRACIÓN DE LOS COMPUESTOS INHIBIDORES DE LAS JANUS QUINASAS

Otra modalidad incluye un método para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad o condición susceptible a la inhibición de una actividad de las Janus quinasas en un paciente. El método incluye la etapa de administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I. En una modalidad, la enfermedad es una enfermedad autoinmune.

Otra modalidad incluye el uso de un compuesto de Fórmula I para la terapia.

Otra modalidad incluye el uso de un compuesto de Fórmula I para prevenir, tratar o reducir la gravedad de una enfermedad. En una modalidad, la enfermedad es una enfermedad autoinmune.

Otra modalidad incluye el uso de un compuesto de Fórmula I en la fabricación de un medicamento para prevenir, tratar o reducir la gravedad de una enfermedad. En una modalidad, la enfermedad es una enfermedad autoinmune.

En una modalidad, un compuesto de Fórmula I se administra a un paciente en una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad o condición susceptible a la inhibición de una actividad de las Janus quinasas, y dicho compuesto es al menos 15 veces, alternativamente 10 veces, alternativamente 5 veces o más selectiva a la hora de inhibir una actividad de las Janus quinasas respecto de inhibir una o más actividades de otras Janus quinasas.

En una modalidad, la enfermedad o condición es cáncer, ataque, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad viral, enfermedades autoinmunes, aterosclerosis, reestenosis, psoriasis, desórdenes alérgicos, inflamación, desórdenes neurológicos, enfermedad relacionada con las hormonas, condiciones asociadas con el trasplante de órganos, desórdenes de inmunodeficiencia,

desórdenes óseos destructivos, desórdenes proliferativos, enfermedades infecciosas, condiciones asociadas con la muerte celular, agregación plaquetaria inducida por la trombina, enfermedad del hígado, condiciones inmunes patológicas que involucran la activación de las células T, desórdenes CNS o desorden mieloproliferativo.

En una modalidad, la enfermedad o condición es cáncer.

En una modalidad, la enfermedad es un desorden mieloproliferativo.

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

En una modalidad, el cáncer es de mama, de ovarios, del cuello uterino, a la próstata, de testículos, de pene, del tracto genitourinario, seminoma, de esófago, de laringe, gástrico, de estómago, gastrointestinal, de piel, queratoacantoma, carcinoma folicular, melanoma, de pulmón, carcinoma pulmonar microcelular, carcinoma pulmonar no microcelular (NSCLC), adenocarcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar escamoso, de colon, de páncreas, de tiroides, papilar, de vejiga, de hígado, pasaje biliar, de riñón, óseo, desórdenes myeloides, desórdenes linfoides, tricoleucitos, cavidad bucal y faringe (oral), labios, lengua, boca, glándula salival, faringe, intestino delgado, colon, recto, anal, renal, a la próstata, vulvar, de tiroides, intestino grueso, endometrial, uterino, de cerebro, del sistema nervioso central, cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, de Hodgkin o leucemia.

En una modalidad, la enfermedad cardiovascular es reestenosis, cardiomegalia, aterosclerosis, infarto al miocardio o falla 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 enfermedad neurodegenerativa ocasionada por lesión traumática, neurotoxicidad del glutamato o hipoxia.

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

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

En una modalidad, la enfermedad autoinmune es enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, colitis de colágeno, colitis linfocítica, colitis isquémica, colitis de desvío, síndrome de Behçet, colitis infectiva y colitis indeterminada.

La evaluación de la inmunosupresión inducida por fármacos por los compuestos de la invención puede realizarse usando pruebas funcionales in vivo, como modelos de roedores de artritis inducida y tratamiento terapéutico o profiláctico para evaluar la puntuación de la enfermedad, respuesta a los anticuerpos dependientes de las células T (TDAR), e hipersensibilidad del tipo retardada (DTH). Otros sistemas in vivo incluidos modelos de murinas de defensa huésped contra infecciones o resistencia al tumor (Burleson GR, Dean JH, y Munson AE. Methods in Immunotoxicology, Vol. 1. Wiley-Liss, New York, 1995) pueden considerarse para aclarar la naturaleza o mecanismos de la inmunosupresión observada. Los sistemas de prueba in vivo pueden complementarse con ensayos funcionales in vitro o ex vivo bien establecidos para la evaluación de la competencia inmune. Estos ensayos pueden comprender la proliferación de células B o T en respuesta a mitógenos o antígenos específicos, medición de la señalización a través de una o más vías de Janus quinasas en células B o T o línea de células B o T inmortalizadas, medición de marcadores de superficie de la célula en respuesta a la señalización de células B o T, actividad de células asesinas naturales (NK), actividad de mastocitos, desgranulación de mastocitos, fagocitosis de macrófagos o actividad asesina, y explosión oxidativa y/o quimiotaxis de neutrófilos. En cada una de estas pruebas, puede incluirse la determinación de la producción de citocinas por células de efectores particulares (p. ej., linfocitos, NK, monocitos/macrófagos, neutrófilos). Los ensayos in vitro y ex vivo pueden aplicarse en las pruebas preclínicas y clínicas usando tejidos linfoides y/o sangre periférica (House RV. "Theory y practice of cytokine assessment in immunotoxicology" (1999) Methods 19:17-27; Hubbard AK. "Effects of xenobiotics on macrophage function: evaluation in vitro" (1999) Methods;19:8-16; Lebrec H, et al (2001) Toxicology 158:25-29).

Estudio detallado de 6 semanas sobre artritis inducida por el colágeno (CIA) usando un mecanismo autoinmune para simular la artritis humana; modelos de ratas y ratones (Ejemplo 68). La artritis inducida por el colágeno (CIA) es uno de los modelos animales más comúnmente usados de artritis reumatoide humana (RA). La inflamación de las articulaciones, que se desarrolla en los animales con CIA, se asemeja bastante a la inflamación observada en los pacientes con RA. El bloqueo del factor de necrosis del tumor (TNF) es un tratamiento eficaz de la CIA, al igual que una terapia altamente eficaz en el tratamiento de los pacientes con RA. La CIA es mediada por células T y anticuerpos (células B). Se cree que los

macrófagos juegan un papel importante al mediar el daño tisular durante el desarrollo de la enfermedad. La CIA se induce inmunizando a los animales con colágeno emulsionado en adyuvante complete de Freund (CFA). Se induce muy comúnmente en la raza DBA/1 de ratones, pero la enfermedad puede inducirse también en las ratas.

Hay buena evidencia de que las células B juegan un papel clave en la patogénesis de la enfermedad autoinmune y/o inflamatoria. Las terapias basadas en proteínas que reducen las células B como Rituxan son eficaces contra las enfermedades inflamatorias impulsadas por los autoanticuerpos como la artritis reumatoide (Rastetter et al. (2004) Annu Rev Med 55:477). El CD69 es el marcados de activación temprana en los leucocitos incluidas las células T, timocitos, células B, células NK, neutrófilos y eosinófilos. El ensayo de sangre humana entera CD69 (Ejemplo 69) determina la capacidad de los compuestos para inhibir la producción de CD69 por los linfocitos B en la sangre humana entera que se activa mediante el enlace cruzado de la IgM superficial con F(ab')2 IgM anti-humano caprino.

La respuesta de los anticuerpos dependiente de las células T (TDAR) es un ensayo predictivo para las pruebas de la función inmune cuando deben estudiarse los potenciales efectos inmunotóxicos de los compuestos. El ensayo de células de formación de placas IgM (PFC), usando células de sangre roja de ovejas (SRBC) como antígeno, es hoy una prueba estándar muy aceptada y validada. La TDAR ha probado ser un ensayo altamente predecible para la detección de la inmunotoxicidad por exposición en adultos en ratones basado en la base de datos del US National Toxicology Program (NTP) (M.I. Luster et al (1992) Fundam. Appl. Toxicol. 18:200–210). La utilidad de este ensayo proviene del hecho que es una medición holística que involucra varios componentes importantes de una respuesta inmune. Una TDAR depende de las funciones de los siguientes compartimientos celulares: (1) células que presentan el antígeno, como macrófagos o células dendríticas; (2) células T cooperadoras, que son elementos esenciales en la génesis de la respuesta, y en el intercambio de isotipos; y (3) células B, que son las células efectoras por defecto y responsables de la producción de anticuerpos. Los cambios inducidos químicamente en un compartimiento pueden ocasionar cambios importantes en toda la TDAR (M.P. Holsapple In: G.R. Burleson, J.H. Dean y A.E. Munson, Editors, Modern Methods in Immunotoxicology, Volume 1, Wiley-Liss Publishers, New York, NY (1995), pp. 71–108). Normalmente, este ensayo se realiza como un ELISA para la medición

de anticuerpos solubles (R.J. Smialowizc et al (2001) Toxicol. Sci. 61:164–175) o como un ensayo de células de formación de placas (o anticuerpos) (L. Guo et al (2002) Toxicol. Appl. Pharmacol. 181:219–227) para detectar células plasmáticas que secretan anticuerpos específicos para el antígeno. El antígeno de elección es células enteras (p. ej. eritrocitos de ovejas) o antígenos de proteínas solubles (T. Miller et al (1998) Toxicol. Sci. 42:129–135).

Un compuesto de Fórmula I puede administrarse mediante cualquier ruta apropiada para la enfermedad o condición a tratar. Las rutas adecuadas incluyen oral, parenteral (incluida subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (incluida bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar, e intranasal. Para el tratamiento inmunosupresivo local, los compuestos pueden administrarse por vía intralesional, incluido perfundir o entrar en contacto con el injerto con el inhibidor antes del trasplante. Se valorará que la ruta preferida pueda variar con, por ejemplo, la condición del receptor. Cuando el compuesto de Fórmula I se administra oralmente, puede formularse como píldora, cápsula, tableta, etc. con un medio o excipiente farmacéuticamente aceptable. Cuando el compuesto de Fórmula I se administra parenteralmente, puede formularse con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable y en forma inyectable de dosis por unidad, según los siguientes detalles.

Una dosis para tratar a pacientes humanos puede variar entre 10 mg y 1000 mg de un compuesto de Fórmula I. Una dosis típica puede ser entre 100 mg y mg de un compuesto de Fórmula I. La dosis puede administrarse una vez al día (QD), dos veces al día (BID), o con mayor frecuencia, según las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, incluido absorción, distribución, metabolismo, y excreción del compuesto particular. Además, los factores de toxicidad pueden influir en la dosis el régimen de administración. Cuando se administra oralmente, la píldora, cápsula o tableta puede ingerirse a diario o con menos frecuencia por un período especificado de tiempo. El régimen puede repetirse por un número de ciclos de terapia.

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS DE COMPUESTOS INHIBIDORES DE QUINASA JANUS

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

Enana modalidad, la composición farmacéutica incluye también un agente terapéutico adicional seleccionado de un agente anti-proliferativo, un agente anti-inflamatorio, un agente immunomodulatorio, un factor neutrópico, un agente para el tratamiento de enfermedad cardiovascular, un agente para el tratamiento de enfermedad hepática, un agente anti-viral, un agente para el tratamiento de desórdenes sanguíneos, un agente para el tratamiento de diabetes, o un agente para el tratamiento de desórdenes de inmunodeficiencia.

En una modalidad, un compuesto de la Formula I esta presente en una formulación farmacéutica enana cantidad tal como para inhibir detectablemente actividad de quinasa Janus y un portador, adyuvante o vehículo aceptable farmacéuticamente.

En una modalidad, un compuesto de Formula I esta presente un una formulación farmacéutica enana cantidad tal como para inhibir detectablemente actividad de quinasa Janus y es al menos 15 veces, alternativamente 10 veces o 5 veces o más selectivo en una actividad de quinasa Janus sobre la inhibidora o más de la otra actividad JAK1, JAK2, JAK3 y/o Tyk-2.

Una formulación típica se prepara mezclando un componente de la presente invención y un portador, diluyente o excipiente. Portadores, diluyentes y excipientes son bien conocidos par los peritos en el arte y se incluyen materiales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles en agua y/o hinchables, materiales hidrófilos o hidrofóbicos, gelatina, aceites, solventes, agua y similares. El portador, diluyente o excipiente particular usado dependerá de los medios y propósito en el cual la presente invención se esta aplicando. Los solventes se seleccionan generalmente en base a solventes reconocidos por personas peritas en el arte como seguros (GRAS) para administrarse a un mamífero. En general, los solventes seguros no son tóxicos como el agua u otros solventes no tóxicos que son solubles o miscibles en el agua. Solventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polietileno, glicol, glicoles polietilenos (por ejemplo, PEG400, PEG300), etc. Y sus mezclas. Las formulaciones pueden también incluir uno o más amortiguadores, agentes estabilizadores, surfactantes, agentes humedecedores, agentes lubricantes, emulstificantes agentes de suspensión, preservantes, antioxidantes, agentes opcantes, deslizantes, ayudas en procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes aromáticos, agentes saborizantes y otros aditivos conocidos para brindar una presentación elegante de la droga (es decir, a

compuesto de la presente invención o su composición farmacéutica) o ayuda en la manufactura del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

Las formulaciones se pueden preparar usando procedimientos de disolución y mezcla convencionales. Por ejemplo, la substancia de droga en general (es decir, compuesto de la presente invención o forma estabilizada del compuesto, como un complejo con un derivado de la ciclodextrina u otro agente conocido de complejación) se disuelve en un solvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes antes descritos. El compuesto de la presente invención es normalmente formulado en formas de dosificación farmacéuticas para brindar una dosificación controlable de la droga y permitir el cumplimiento del paciente con el régimen prescrito.

La composición farmacéutica (o formulación) a aplicarse se puede envasar de diferentes formas dependiendo del método usado para administrar la droga. En general, un artículo para distribución incluye un envase en el cual se ha depositado la formulación farmacéutica de una forma apropiada. Envases adecuados son bien conocidos para los peritos en el arte e incluyen materiales como botellas (plástico y vidrio), estuches, ampollas, bolsas plásticas, cilindros de metal y similares. El envase puede también incluir ensamblaje de seguridad para evitar acceso indiscreto al contenido del envase. Además el envase tiene depositada una etiqueta que describe el contenido en su interior. La etiqueta también puede incluir las advertencias adecuadas.

Las formulaciones farmacéuticas de un compuesto de la Formula I pueden también prepararse para diferentes rutas y tipos de administración. Un compuesto de Formula I con el gado de pureza deseado se mezcla opcionalmente con diluyentes, portadores, 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 se puede conducir mezclando a temperatura ambiente en pH adecuado, y en el grado de pureza deseado, con portadores fisiológicamente aceptables, es decir, portadores que no son tóxicos a los receptores en dosis y concentraciones empleadas. El pH de la formación depende principalmente del uso particular y la concentración del compuesto, pero puede variar de aproximadamente 3 a 8. La formulación en un amortiguador de acetato con pH 5 es una modalidad adecuada.

En una modalidad, el compuesto de Formula I para usarse en una composición farmacéutica es substancialmente estéril. El compuesto se almacenará normalmente como una composición sólida, aunque se aceptan formulaciones liofilizadas o soluciones acuosas.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se formularan, dosificarán y administrarán de una forma, es decir, cantidades, concentraciones, cronogramas, cursos y ruta de administración, consistente con la buena práctica médica. Los factores para consideración en este contexto incluyen el desorden particular que se trata, el mamífero particular siendo tratado, la condición clínica del paciente individual, la causa del desorden, el punto de administración del agente, el método de administración, la frecuencia de la administración y otros factores conocidos para los profesionales médicos. La "cantidad terapéuticamente efectiva" del compuesto que se ha de administrar se regulará por dichas consideraciones y es la cantidad mínima necesaria para ameliorar o tratar el desorden. Dicha cantidad es preferiblemente más baja que la cantidad que sea tóxica al anfitrión.

Como proposición general, la cantidad inicial farmacéuticamente efectiva del inhibidor administrado parentalmente por dosis estará en el rango de aproximadamente 0.01-100 mg/kg, es decir aproximadamente 0.1 a 20 mg/kg de cuerpo del paciente diario, con el rango inicial típico del compuesto usado es de 0.3 a 15 mg/kg/día.

Diluyentes, portadores, excipientes y estabilizadores aceptables no son tóxicos para receptores en las dosis y concentraciones empleadas, e incluyen amortiguadores como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes incluyendo ácido ascórbico y metionina; preservantes (como cloruro de amonio octadecildimetilbencilo; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; alcohol fenol, butil o bencil; paraben alquilo como paraben metilo o propilo; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos, proteínas de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 residuos) como suero, albúmina, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos como polivinilpirrolidona; amino ácidos como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina, o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos incluyendo glucosa, manosa, o dextrinas; agentes quelantes como EDTA; azúcares como sucrosa, manitol, trehalogenso o sorbitol; contra-iones de formación de sal como sodio; complejos metálicos (por ejemplo complejos proteínicos Zn); y/o surfactantes no iónicos como TWEEN™, PLURONICS™ o glicol polietileno (PEG).

Los ingredientes farmacéuticos activos puede también atraparse en micro cápsulas preparadas por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina y poli-(metilmetacilato) microcápsulas, respectivamente, en sistemas de administración de drogas coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nano-partículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Dichas técnicas se divulgan en *Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980).*

Se pueden hacer preparaciones de descarga sostenida. Ejemplos adecuados de preparaciones de descarga sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen un compuesto de Formula I, donde las matrices son en forma de artículos moldeados, por ejemplo películas o microcápsulas. Ejemplos de matrices de descarga sostenida incluyen poliésters, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato), o poli(vinilalcohol)), poliláctidos, copolímeros de ácido L-glutámico y gama-etil-L-glutamato, acetato no degradable etileno-vinilo, ácido láctico degradable – copolímeros de ácido glicólico como LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y leuprolida acetato), y poli-D-(-)-3-ácido hidroxibutírico.

Las formulaciones que se han de usar en administración *in vivo* deben ser estériles, que se logra fácilmente mediante filtración por membranas de filtración estériles.

Las formulaciones incluyen las adecuadas para las rutas de administración acá detalladas. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en el arte de la farmacia. Las técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Co., Easton, PA). Dichos métodos incluyen también el paso de asociar el ingrediente activo con el portador, que constituye uno o más de ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan mediante la asociación uniforme e íntima del ingrediente activo con portadores líquidos o portadores de sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si fuera necesario, modelación del producto.

Las formulaciones de un compuesto de la Formula I adecuado para administración oral se pueden preparar como unidades discretas como píldoras, cápsulas,

cachets o tabletas cada una conteniendo una cantidad predeterminada del compuesto de la Formula I.

Se pueden preparar tabletas comprimidas mediante compresión enana máquina adecuada del ingrediente activo en una forma de flujo libre como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un agente de unión, lubricante, diluyente inerte, preservante, agente activo de superficie o agente de dispersión. Las tabletas moldeadas se pueden lograr mediante moldeado en una máquina adecuada de una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Las tabletas, opcionalmente, se pueden revestir o ranurar, formuladas de esa forma para brindar una descarga lenta o controlada del su ingrediente activo.

Tabletas, trociscos, rombos o suspensiones acuosas o aceitosas, polvos dispersables o gránulos, emulsiones, cápsulas duras o blancas, por ejemplo, cápsulas de gelatina, jarabes o elixirs pueden preprarse para uso oral. Las formulaciones de un compuesto de la Formula I diseñados para uso oral se pueden preparar de acuerdo a cualquier método conocido en el arte para la manufactura de de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes incluyendo agentes de edulcorantes, saborizantes, colorantes y agentes preservantes, para brindar una preparación agradable al paladar. Las tabletas que contienen el ingrediente activo en mezcla con excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable que son adecuados para la manufactura de tabletas son aceptables. Estos excipientes puede ser, por ejemplo, diluyentes inertes como carbonato de calcio o sodio, lactosa, fosfato de calcio o sodio; agentes granuladores y desintegrantes como almidón de maíz o ácido algínico; agentes de unión, como almidón, gelatina o acacio; y agentes lubricantes como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden ser no revestidas o revestidas mediante técnicas conocidas incluyendo microencapsulación para retrasar la desintegración y la adsorción en el tracto intestinal y de ese modo brindar una acción sostenida en un periodo más extenso. Por ejemplo, se puede usar un material de retraso de tiempo como el monostearato gliceril o distearato gliceril solo o con una cera.

Para infecciones oculares u otros tejidos externos, por ejemplo, boca y piel se aplican preferiblemente como un ungüento o crema local conteniendo el ingrediente ingredientes activos en una cantidad de, por ejemplo, 0.075 a 20% w/w. Al formularse en un ungüento, los ingredientes activos pueden ser empleados con una base de ungüento de parafina o miscible en agua.

Alternativamente, los ingredientes activos pueden formularse 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 polihidrico alcohol, es decir un alcohol que tiene dos o más grupos hidrófilos como propileno glicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietileno glicol (incluyendo PEG 400) y sus mezclas. Las formulaciones tópicas pueden influir deseablemente un compuesto que ayuda en la absorción o penetración del ingrediente activo por la piel u otras áreas afectadas. Ejemplo de dichos ayudantes en la penetración dérmica incluyen al dimetil sulfóxido y análogos relacionados.

La fase aceitosa de las emulsiones de esta invención se puede constituir de ingredientes conocidos de una forma conocida. No obstante que la fase puede comprender solamente un emulsionante (de otra forma conocido como emulgente), deseablemente comprende una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con una grasa y un aceite. Preferiblemente, un se incluye un emulsionante hidrofílico junto con un emulsionante lipofílico que actúa como un estabilizador. También se prefiere incluir un aceite y una grasa. Juntos, el emulsionante(s) con o sin estabilizador(es) forman lo que se conoce como cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y grasa forman lo que se conoce como base de ungüento emulsionante que forma la fase dispersa aceitosa de las formulaciones de cremas. Los emulgentes y estabilizadores de emulsión adecuados para usar en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetostearilo, alcohol de bencilo, alcohol de miristilo, gliceril mono-estearato y sulfato de laurilo de sodio.

Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión tale como carboximetilcelulosa de sodio, croscarmelosa, povidona, metilcelulosa, metil celulosa de hidroxipropilo, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia, y agente de dispersión o de humectación tales como un fosfátido de ocurrencia natural (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 polipxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetoleneoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de u ácido graso y anhídrido de hexitol (por ejemplo,

polietilen sorbitan monooleato). La suspensión acuosa también puede contener uno o más preservantes tales como etil o n-propil p-hidroxi -benzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes endulzantes, tales como sucrosa o sacarina.

La composición farmacéutica de un compuesto de la Fórmula I puede estar en la forma de una preparación estéril inyectable, tal como una suspensión acuso o oleaginosa estéril inyectable. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con el arte conocido usando aquellos agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados mencionados más arriba. La preparación estéril inyectable también puede ser una solución o suspensión estéril inyectable en un diluente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butano-diol o preparado como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear se encuentra el agua, solución de Ringer, y solución de cloruro de sodio isotónico. Además, aceites fijos estériles se pueden emplear convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono y diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido olético pueden, de igual modo, ser usados en la preparación de inyectables.

La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con el material portador para producir una forma dosis individual variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación progresiva diseñada para ser administrada a humanos oralmente puede contener aproximadamente 1 a 1000 mg de active material compuesto con una cantidad adecuada y conveniente de material portador que puede variar desde cerca de 5 a cerca del 95% de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica se puede preparar para entregar cantidades fácilmente medibles para su administración. Por ejemplo, una solución acuosa preparada para infusión intravenosa puede contener desde cerca de 3 a 500 µg del ingrediente activo por mililitro de la solución para que pueda ocurrir una infusión de un volumen adecuado a una tasa de aproximadamente 30 mL/hora.

Formulaciones adecuadas para la administración parental incluyen soluciones acuosas y no acuosas de inyecciones estériles que pueden contener antioxidantes, buffers, bacteriostatos y solutos que rinden la formulación isotónica con la sangre del respectivo receptor; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes de engrosamiento.

Formulaciones adecuadas para administración tópica al ojo también incluyen gotas para los ojos en donde el ingrediente activo se disuelve o suspende en un portador adecuado, especialmente u solvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo está preferiblemente presente en tales formulaciones en una concentración de 0.5 a 20%, ventajosamente de 0.5 a 10%, particularmente por debajo de 1.5% p/p

Formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluye grageas que comprenden el ingrediente activo en una base con sabor, usualmente sucrosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sucrosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.

Formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una adecuada base que comprende, ejemplo, mantequilla de coco o un salicilato.

Formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partículas, por ejemplo, en le rango de 0.1 a 500 micrones (incluyendo tamaños de partículas en un rango entre 0.1 y 500 micrones en incrementos en micrones tales como 0.5, 1, 30 micrones, 35 micrones, etc.), que se administra mediante inhalació9n rápida a través del paso nasal o por inhalación a través de la boca de modo de alcanzar los sacos alveolares. Formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas o aceitosas del ingrediente activo. Formulaciones adecuadas para administración de aerosol o de polvo seco se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y se pueden entregar con otros agentes terapéuticos tales como compuestos usados en adelante en el tratamiento o profilaxis de infecciones de VIH descritas más adelante.

Formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como óvulos, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o sprays que contienen, además del ingrediente activo, tales portadores conocidos como adecuados en el arte.

Las formulaciones se pueden envasar en contenedores de una sola dosis o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas selladas, y se pueden almacenar bajo condiciones secas- congeladas (liofilizadas) que sólo requieren la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, agua, para ara inyección inmediatamente antes de su uso. Soluciones y suspensiones de inyecciones extemporáneas son preparadas de polvos, gránulos y tabletas estériles del tipo anteriormente

descritos. Formulaciones de dosis unitarias preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una sub-dosis unitaria diaria, como se divulga en la presente, o una fracción adecuada de la misma, del ingrediente activo.

La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo definido más arriba, junto con un correspondiente portador veterinario. Los portadores veterinarios son materiales útiles para el propósito de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que son, de otro modo, inertes o aceptables en el arte veterinario y son compatibles con el activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar de manera parenteral, oralmente, o por cualquiera otra ruta deseada.

TERAPIA DE COMBINACIÓN

Los compuestos de la Fórmula I se pueden emplear solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de una enfermedad o desorden descrito en la presente, tales como un desorden inmunológico (por ejemplo, psoriasis o inflamación) o un desorden hiperproliferativo (por ejemplo, cáncer). En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula I se combina en una formulación de combinación farmacéutica, o régimen de dosificación como terapia de combinación, con un segundo compuesto terapéutico con propiedades antiinflamatorias o anti-hiperprofiferativo o que es útil para tratar una inflamación, desorden de repuesta autoinmune, o desorden hiperproliferativo (por ejemplo, cáncer). El segundo agente terapéutico puede se un agente NSAID o otro antiinflamatorio. El segundo agente terapéutico puede ser un quimioagente terapéutico. El segundo agente terapéutico de la formulación de combinación farmacéutica o régimen de dosificación tuenen preferiblemente actividades para el compuesto de la Fórmula I de modo que no se afectan mutuamente de manera adversa. Tales compuestos están adecuadamente presentes en la combinación en cantidades que son efectivas el objetivo perseguido. En una modalidad, una composición de esta invención comprende un compuesto de la Fórmula I, o un estereoisómero, isómeero geométrico, tautóremo, solvato, metabolito, o una sal o predroga farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con un agente terapéutico tal como un NSAID.

Otra modalidad, por consiguiente, incluye un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad o condición en respuesta a la inhibición de una quinasa Janus en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una

cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I, y comprende, además, administrar un segundo agente terapéutico.

La terapia de combinación se puede administrar como un régimen simultáneo o secuencial. Al ser administrada secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones. La administración combinada incluye usar formulaciones separadas o una sola formulación farmacéutica, y administración consecutiva en cualquier orden, en donde existe preferentemente un período de tiempo mientras ambos agente activos (o todos) realizan simultáneamente sus actividades biológicas.

Dosis adecuadas para cualquier de los agentes coadministrados anteriores son aquellos actualmente usados y pueden reducirse debido a la acción combinada (sinergia) del agente recién identificado y otro quimioagente terapéutico o tratamientos.

La terapia de combinación puede brindar "sinergia" y mostrarse "sinérgico", es decir el efecto alcanzado cuando los ingredientes activos en conjunto son mayores que la suma de los efectos que resulta del uso de los compuestos de manera separada. Se puede lograr un efecto sinérgico cuando los ingredientes activos son: (1) co-formulados y administrados o entregados en formulación combinada y de dosis unitarias; (2) entregado por alternación o den paralelo como formulaciones separadas; ó (3) mediante algún otro régimen. Al ser entregado en terapia de alternación, se puede obtener un efecto sinérgico cuando los compuestos son administrados o entregados secuencialmente, por ejemplo, mediante diferentes inyecciones en jeringas separadas. En general, durante terapia de alternación, se administra secuencialmente una dosis efectiva de cada ingrediente activo, es decir, serialmente, mientras en la terapia de combinación, las dosis efectivas de dos o más ingredientes son administradas en conjunto.

En una modalidad particular de terapia, un compuesto de la Fórmula I, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal o predroga farmacéuticamente aceptable de los mismos, se pueden combinar con otros agentes terapéuticos, hormonales o de anticuerpos tales como aquellos descritos en la presente, así como también con terapia quirúrgica o radioterapia. Las terapias en combinación de acuerdo con la presente invención comprenden, así, la administración de al menos un compuesto de la Fórmula I, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal o predroga farmacéuticamente aceptable de los mismos, y el uso de al menos otro

método de tratamiento de cáncer, o método para tratar desordenes inmunológicos. Se seleccionarán las cantidades del compuesto(s) de la Fórmula I y de los otros quimioagentes terapéutico(s) o inmunológicos farmacéuticamente activos y los relativos tiempos de administración para lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

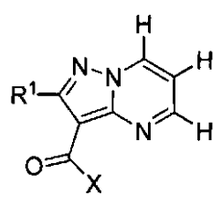
METABOLITOS DE LOS COMPUESTOS INHIBIDORES DE QUINASAS JANUS

Otra modalidad incluye productos metabólicos *in vivo* de un compuesto administrado de la Fórmula I. Tales productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, división enimática, y similares, del compuesto administrado.

Los productos de metabolitos generalmente se identifican preparando un isótopo radio-rotulado (por ejemplo, ^{14}C o ^{3}H) isótopo de un compuesto de la invención, administrándolo de manera parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, mayor a aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal tal como una rata, ratón, conejillo de indias, puerco, mono, o al hombre, permitiendo suficiente tiempo para que suceda el metabolismo (típicamente aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión desde la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos son fácilmente aislados puesto que son rotulados (otros son aislados mediante el uso de anticuerpos capaces de unir epítopos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras de metabolitos son determinadas de manera convencional, por ejemplo, por análisis MS, LC/MS o NMR. En general, el análisis de metabolitos se efectúa de la misma forma que estudios convencionales de metabolismo por drogas conocidos para peritos en el arte. Los productos de conversión, siempre que no se encuentren, de otro modo, *in vivo*, son útiles en ensayos diagnósticos para la dosificación terapéutica de un compuesto de la Fórmula I.

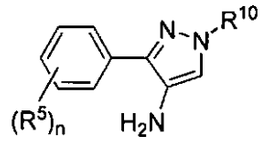
ARTÍCULOS DE ELABORACIÓN

Otra modalidad incluye un método de elaboración de un compuesto de la Fórmula I. El método incluye un compuesto de la Fórmula (i):

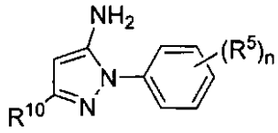


(i)

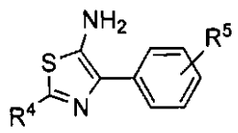
en donde R^1 es definido en la Fórmula I, y X es un grupo (de salida, por ejemplo, halógeno, -OH, -O(C_1-C_{12} alquilo); con un compuesto de la Fórmula (iia-c):



(iia)



(iib)



(iic)

en donde R^5 se define en la Fórmula I, y R^{10} es hidrógeno o R^4, y R^4 se define en la Fórmula I; bajo condiciones suficientes para formar un compuesto de la Fórmula I.

En una modalidad, dichas condiciones incluyen condiciones básicas, por ejemplo, ejecutar la reacción en la presencia de una base, tal como una base amina, por ejemplo piridina o un amino una amina aliquidado tal como dialquilo o amino trialquilo (por ejemplo, trimelamina, trietilamina, diisopropliamina o dietilamina).

En una modalidad, dichas condiciones incluyen condiciones de acoplamiento, por ejemplo, llevar a cabo la reacción en la presencia de PiAOP, DMAP y una amina alquiloado, por ejemplo, diisopropilamina.

Otra modalidad incluye un kit para tratar una enfermedad o desorden en respuesta a la inhibición de una quinasa Janus. El kit incluye:

una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I; e

instrucciones para su uso.

En otra modalidad, el kit además incluye:

una segunda composición farmacéutica, que incluye un agente quimoterapéutico.

En una modalidad, las instrucciones incluyen instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de dicha primera y segunda composiciones farmacéuticas a un paciente en necesidad de las mismas.

En una modalidad, la primera y segunda composiciones se encuentran en contenedores separados.

En una modalidad, la primera y segunda composiciones se encuentran en el mismo contenedor.

Los contenedores para usar incluyen, por ejemplo, botellas, ampollas, jeringas, set de envases de burbuja, etc. Los contenedores se pueden formar a una variedad de materiales, tales como vidrio o plástico. El contenedor incluye un compuesto de la Fórmula I o Formulación de la misma que sea efectiva para tratar la

condición y pueda tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el contenedor puede ser una bolsa de solución intravenosa o una ampolla que tenga un tapón perforable por una aguja para inyecciones hipodérmicas). El contenedor incluye una composición que comprende al un compuesto de la Fórmula I. El rótulo o inserción en el paquete indica que la composición se usa para tratar la condición de elección, tal como cáncer. En una modalidad, el rótulo o inserción en el paquete indica que la composición que comprende el compuesto de la Fórmula I puede usarse para tratar un desorden. Además, el rótulo o inserción en el paquete puede indicar que el paciente a tratar es uno que sufre un desorden caracterizado por actividad de quinasas exagerada o irregular. El rótulo o inserción en el paquete también puede indicar que la composición se puede usar para tratar otros desordenes.

El artículo de elaboración puede comprender (a) un primer contenedor con un compuesto de la Fórmula I contenido en el mismo; y (b) un segundo contenedor con una segunda formulación farmacéutica contenida en el mismo, en donde la segunda formulación farmacéutica comprende un agente quimoterapéutico. El artículo de elaboración en esta modalidad de la invención puede, además, comprender un inserto en el envase indicando que el primer y segundo compuestos se pueden usar para tratar pacientes en riesgo de apoplejía, trombos o desorden de trombosis. Alternativamente, o adicionalmente, el artículo de elaboración puede también comprender un segundo (o tercer) contenedor que comprenda un buffer farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacterioestática para inyección (BWFI), solución salina amortiguada de fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede también incluir otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros buffers, diluentes, filtros, agujar y jeringas.

Para ilustrar la invención, se incluyen los siguientes ejemplos. Sin embargo, se debe entender que estos ejemplos no limitan la invención y no tienen como fin sugerir un método para poner en práctica la invención. Los peritos en el arte reconocerán que las reacciones químicas descritas se podrán adaptar rápidamente para preparar otros de la Fórmula I, y métodos alternativos para preparar los compuestos de la Fórmula I están dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados, de acuerdo con la invención, se podrán realizar de manera exitosa mediante modificaciones evidentes para peritos en el arte, por ejemplo, protegiendo adecuadamente grupos

de interferencia, utilizando otros reactivos apropiados conocidos en el arte distintos a los descritos, y/o haciendo modificaciones rutinarias de condiciones de reacciones. Alternativamente, se reconocerán otras reacciones descritas en la presente o conocidas en el arte como posibles de aplicar para preparar otros compuestos de la invención.

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Compuestos de la Fórmula I pueden ser sometidos a ensayos para la habilidad para modular la actividad de quinasas de proteínas de Janus, quinasas tirosina, otras quinasas de serina/treonina, y/o quinasas de doble especificidad in vitro y en vivo. Los ensayos in vitro incluyen ensayos bioquímicos y basados en células que determinan la inhibición de la actividad de quinasas. Ensayos in vitro alternativos cuantifican la habilidad del compuesto de la Fórmula I para unirse a quinasas y pueden ser medidos radio-rotulando el compuesto de la Fórmula I antes de la unión, aislando el compuesto de la Fórmula I /complejo de quinasas y determinando la cantidad de unión por radio-rotulado, o ejecutando un experimento de competencia donde un compuesto de la Fórmula I es incubado con ligandos radio-rotulados conocidos. Estos y otros útiles en ensayos in vitro son bien conocidos para los peritos en el arte.

En una modalidad, los compuestos de la Fórmula I se pueden usar para controlar, modular o inhibir actividad de quinasas de turisina, por ejemplo actividad de quinasas de proteínas de Janus, otras quinadas de serina/ /treonina, y/o quinadas de doble especificidad. Así, estas son útiles como normas farmacéuticas para usar en el desarrollo de nuevas pruebas biológicas, ensayos y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos.

EJEMPLO A

Protocolo de Ensayo de Inhibición de JAK1, JAK2 y TYK2

La actividad del dominio quinasa JAK1, JAK2 o TYK2 aislado se midió mediante monitoreo de fosforilación de un péptido derivado de JAK3 (Val-Ala-Leu-Val-Asp-Gly-Tyr-Fe-Arg-Leu-Thr-Thr) rotulado en forma fluorescente en el N-terminal con 5-carboxifluoresceína usando la tecnología Caliper LabChip (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA). Para determinar las constantes de inhibición (Ki) de los Ejemplos 1-508, los compuestos se diluyeron serialmente en DMSO y se agregaron a reacciones de quinasa de 50 uL conteniendo 1.5 nM JAK1, 0.2 nM JAK2 ó 1 nM de enzima TYK2 purificada, 100 mM Hepes pH7.2, 0.015% Brij-35, substrato péptido de 1.5 uM, 25 uM ATP, 10 mM MgCl2, 4 mM DTT en una concentración

final DMSO de 2%. Las reacciones se incubaron a 22°C en placas microtituladoras de polipropileno de 384 pocillos por 30 minutos y luego se detuvieron mediante la adición de 25 uL de una solución conteniendo EDTA (100 mM Hepes pH 7.2, 0.015% Brij-35, 150 mM EDTA), resultando en una concentración final EDTA de 50 mM. Luego del término de la reacción de quinasa, la proporción de producto fosforilado se determinó como una fracción de substrato péptido total usando Caliper LabChip 3000 según especificaciones del fabricante. Los valores Ki se determinaron luego usando el modelo de enlace fuerte 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 B

JAK3 Protocolo de Ensayo de Inhibición

La actividad del dominio de quinasa JAK3 aislado se midió mediante monitoreo de fosforilación de un péptido derivado de JAK3 (Leu-Pro-Leu-Asp-Lys-Asp-Tyr-Tyr-Val-Val-Arg) rotulado en forma fluorescente en el N-terminal con 5-carboxifluoresceína usando la tecnología Caliper LabChip (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA). Para determinar las constantes de inhibición (Ki) de los Ejemplos 1-508, los compuestos se diluyeron serialmente en DMSO y se agregaron a reacciones de quinasa de 50 uL conteniendo 5 nM enzima JAK3 purificada, 100 mM Hepes pH7.2, 0.015% Brij-35, substrato péptido de 1.5 uM, 5 uM ATP, 10 mM $MgCl_2$, 4 mM DTT en una concentración final DMSO de 2%. Las reacciones se incubaron a 22 °C en placas microtituladoras de polipropileno de 384 pocillos por 30 minutos y luego se detuvieron mediante la adición de 25 uL de una solución conteniendo EDTA (100 mM Hepes pH 7.2, 0.015% Brij-35, 150 mM EDTA), resultando en una concentración final EDTA de 50 mM. Luego del término de la reacción de quinasa, la proporción de producto fosforilado se determinó como una fracción de substrato péptido total usando Caliper LabChip 3000 según especificaciones del fabricante. Los valores Ki se determinaron luego usando el modelo de enlace fuerte Morrison. Morrison, J.F., *Biochim. Biophys. Acta.* 185:269-296 (1969); William, J.W. y Morrison, J.F., *Meth. Enzymol.*, 63:437-467 (1979).

ENSAYO

EJEMPLO C

Ensayos de Farmacología en base a Células

Las actividades de los ejemplos 1-508 se determinaron en ensayos en base a células que están diseñados para medir señalización dependiente de quinasa Janus. Los compuestos se diluyeron serialmente en DMSO e incubaron con células Set-2 (Colección de Microorganismos y Cultivos Celulares Alemanes (DSMZ); Braunschweig, Alemania), que expresan la proteína mutante JAK2V617F, en placas microtituladoras de 96 pocillos por 1 hora a 37°C en un medio RPMI con una densidad celular final de 10^5 células por pocillo y una concentración DMSO final de 0.57%. Efectos mediados por compuestos en fosforilación STAT5 fueron luego medidos en los lisados de células incubadas usando la tecnología Meso Scale Discovery (MSD) (Gaithersburg, Maryland) de acuerdo al protocolo del fabricante y se determinaron los valores EC_{50}. Por otro lado, compuestos diluidos serialmente se agregaron a Células NK92 (Colección de Cultivo Tipo Americano (ATCC); Manassas, VA) en placas microtituladoras de 96 pocillos en un medio RPMI con una densidad celular final de 10^5 células por pocillo y una concentración DMSO final de 0.57%. Recombinante humano IL-2 o IL-12 (R&D Systems; Minneapolis, MN) se agregó luego a una concentración final de 10ng/mL o 30ng/mL, respectivamente, a las placas microtituladoras conteniendo las Células NK92 y compuesto y las placas se incubaron por 1 hora a 37°C. Efectos mediados por compuestos en fosforilación STAT5 (IL-2-mediados) o STAT4 (IL-12-mediados) se midieron luego en los lisados de células incubadas usando la Tecnología Meso Scale Discovery (MSD) (Gaithersburg, Maryland) de acuerdo al protocolo del fabricante y se determinaron los valores EC_{50}.

EJEMPLOS PREPARATORIOS

Abreviaturas

CD_3OD	Metanol deuterado
$CDCl_3$	Cloroformo deuterado
DAST	Trifluoruro dietilaminosulfuro
DCM	Diclorometano
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina

DMF Dimetilformamida

DMF-DMA N,N-Dimetilformamida Dimetilacetal

DMSO Dimetilsulfóxido

DMSO-*d6* DMSO deuterado

DME 1,2-Dimetoxietano

DMF Dimetilformamida

DPPA Difenilfosforil Azida

EtOAc Acetato de etilo

EtOH Etanol

HOAc Ácido acético

g gramo

HATU (O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato)

HCl Ácido clorhídrico

Hex Hexano

HM-N Isolute® HM-N es una forma modificada de tierra de diatomeas

IMS alcohol desnaturalizado industrial

L litro

MeOH Metanol

mg miligramo

mL mililitro

$POCl_3$ Oxicloruro de fósforo

NaH Hidruro de sodio

Na_2SO_4 Sulfato de sodio

$NaHCO_3$ Bicarbonato de sodio

NaOH Hidróxido de sodio

$Pd(PPh_3)_4$ Tetrakis(Trifenilfosfina)paladio(0)

PyAOP (7-Azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato

Reactivo de Lawesson 2,4-Bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano 2,4-disulfuro

NEt_3 Trietilamina

Pd_2dba_3 Tris-(dibenzilidenoacetona)dipaladio(0)

Si-SPE Cartucho decromatografía rápida de sílice Isolute® pre-envasado

Si-ISCO Cartucho decromatografía rápida de sílice ISCO® pre-envasado

THF Tetrahidrofurano

SEM 2-(trimetilsililo)etoximetilo

SEMCl 2-(trimetilsililo)etoximetilo cloruro

TEA Trietilamina

TFA Ácido trifluoroacético

Condiciones Experimentales Generales

Los espectros 1H NMR se registraron una temperatura ambiente usando a Espectrómetro Varian Unity Inova (400MHz) con una sonda de 5 mm de triple resonancia, un espectrómetro Bruker AVIII (400 MHz) usando una sonda de 5 mm Inversa de Banda Ancha BBI, un espectrómetro Bruker Avance DRX400 (400MHz) con una sonda de 5 mm de triple resonancia, o un espectrómetro Bruker AVIII (500 MHz) usando una sonda QNP (Quad Nucleus detect) de 5mm. Las desviaciones químicas se expresan en ppm relativo a tetrametilsilano. Se han usado las abreviaturas siguientes: br = señal amplia, s = singlete, d = doblete, dd = doble doblete, t = triplete, q = cuadruplete, m = multiplete.

Cromatografía de Líquidos de Alta Eficacia – experimentos de Espectrometría de Masa (LCMS) para determinar los tiempos de retención (RT) y iones de masa asociados se relanzaron usando uno de los métodos siguientes.

Método A: experimentos realizados en un espectrómetro de masa cuadrupolo ZQ de Waters Micromass conectado a un sistema Hewlett Packard HP1100 LC con un sistema de detección con diodos. Este sistema usa una columna Higgins Clipeus 5micron C18 100 x 3.0mm y una velocidad de flujo de 1 mL / minuto. El sistema solvente inicial era de 95% agua conteniendo 0.1% ácido fórmico (solvente A) y 5% acetonitrilo conteniendo 0.1% ácido fórmico (solvente B) para el primer minuto seguido por una gradiente de hasta 5% solvente A y 95% solvente B en los próximos 14 minutos. El sistema solvente final se mantuvo constante por otros 5 minutos.

Método B: Experimentos realizados en un espectrómetro de masa cuadrupolo LC de Plataforma Waters conectado a un sistema Hewlett Packard HP1100 LC con un dispositivo detector de diodos y autocargador de muestras de 100 posiciones usando a Columna Fenomenex Luna C18(2) 30 x 4.6mm y una velocidad de flujo de 2 ml / minuto. El sistema solvente fue 95% agua conteniendo 0.1% ácido fórmico (solvente A) y 5% acetonitrilo conteniendo 0.1% ácido fórmico (solvente B)

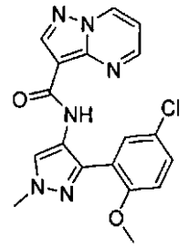
para los primeros 0.50 minutos seguidos por una gradiente de hasta 5% solvente A y 95% solvente B en los próximos 4 minutos. El sistema solvente final se mantuvo constante por otros 0.50 minutos.

Cromatografía Preparatoria de Líquidos de Alta Eficacia (HPLC) se usó para purificar ciertos compuestos. El sistema usado fue un Varian LC equipado con un recolector de fracción automatizado activado por UV y una columna Gemini NX (3 x 10 cm). La fase móvil era una gradiente de 5-85% acetonitrilo en agua, conteniendo 0.1% ácido fórmico o hidróxido de amonio, sobre 10 minutos.

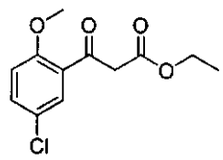
Se usó Cromatografía de Fluidos Supercríticos (SFC) para separar algunos compuestos racémicos en sus enantiómeros de componente. El sistema usado fue un Berger Pronto SFC equipado con un recolector de fracción automatizado activado por UV. Chiral Technologies AD, OD, OJ, o AS (21.2 x 250 mm) son ejemplos de las columnas usadas. Las extensiones de ejecución variaban de 5-10 minutos, y se usó una fase móvil isocrática consistente en 5-50% MeOH: dióxido de carbono.

Se realizaron experimentos con microondas usando un Iniciador Biotage 60™ que usa un resonador de modalidad individual y ajuste dinámico en terreno. Se puede lograr una temperatura de 40-250°C y lograrse presiones de hasta 30 bar.

EJEMPLO 1



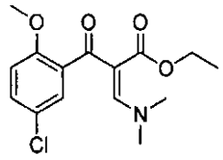
1. N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



etilo 3-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-oxopropanoato

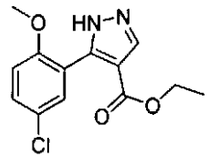
A una solución agitada de 5-cloro-2-ácido metoxibenzoico (1.87 g, 10.0 mmol, 1 eq) en 20 mL tetrahidrofurano se agregó N,N-carbonildiimidazol (1.64 g, 10.1 mmol, 1.01 eq), y la agitación se continuó por veinte minutos para generar el acilo-imidazol. Por otro lado, malonato de etilo de potasio (4.08 g, 24.0 mmol, 2.39 eq) y cloruro de magnesio (1.15g, 12.1 mmol, 1.20eq) se suspendieron en 20 mL

Tetrahidrofurano. A la mezcla de cloruro de magnesio mezcla se agregó la solución acilo-imidazol. Se continuó la agitación a 50°C por 1.5 horas. La mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo y agua, y la porción orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, filtrada con una almohadilla de Celite, y concentrada para proveer etilo 3-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-oxopropanoato, se usó sin más purificación. LCMS (ESI) m+H = 257.2



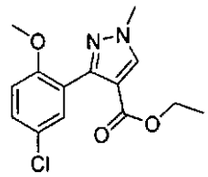
etilo 2-(5-cloro-2-metoxibenzoil)-3-(dimetiloamino)acrilato

Una mezcla agitada de etilo 3-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-oxopropanoato (10.02 mmol, 1 eq) y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilometanamina (3.0 mL, 22 mmol, 2.2 eq) se calentó a 90°C por 2 horas. Luego de la evaporación del exceso de 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilometanamina, el producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (0 a 80% acetato de etilo en diclorometano) para producir 2.493 g (80%) de etilo 2-(5-cloro-2-metoxibenzoil)-3-(dimetiloamino)acrilato. LCMS (ESI) m+H = 312.2.



etilo 5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazolo-4-carboxilato

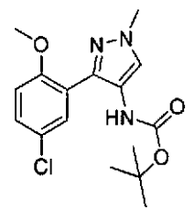
Una solución de etilo 2-(5-cloro-2-metoxibenzoil)-3-(dimetiloamino)acrilato (2.49 g, 8.00 mmol, 1 eq) y hidrazina (0.40 mL, 13 mmol, 1.6 eq) en 20 mL etanol se calentó a 70°C por 2 horas. El solvente y el exceso de hidrazina se evaporaron luego para generar etilo 5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazolo-4-carboxilato, se usó sin más purificación. LCMS (ESI) m+H = 281.3.



etilo 3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo-4-carboxilato

A una solución de etilo 5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazolo-4-carboxilato (2.24 g, 8.00 mmol, 1 eq) en 20 mL N,N-dimetilformamida se agregó carbonato de cesio (3.417 g, 10.49 mmol, 1.3 eq) y yodometano (0.60 mL, 9.6 mmol, 1.2 eq). La mezcla de la reacción se agitó a 40°C por 4 horas, luego se agregó una cantidad

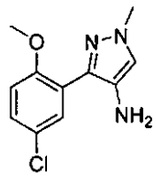
adicional de yodometano (0.20 mL, 3.2 mmol, 0.4 eq). Después de otras 2.5 horas, la mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La porción orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (0 a 35% acetato de etilo en diclorometano) para producir 2.18 g (92%) de una mezcla 1:1 de productos regioisomeros, etilo 3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo-4-carboxilato y etilo 5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo-4-carboxilato. LCMS (ESI) m+H = 295.1.



tert-butilo 3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamato

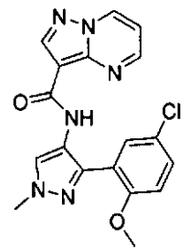
Una solución de etilo 3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo-4-carboxilato y etilo 5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo-4-carboxilato (1:1 mezcla de regioisomeros, 2.18 g, 7.40 mmol, 1 eq) en 15 mL etanol se trató con 1.0 M de hidróxido de sodio acuoso (12 mL, 0.020 mmol, 4.0 eq). La mezcla de la reacción calentó a 50°C por 14 horas. Luego de la evaporación del etanol, el residuo se diluyó en agua y se ajustó a pH 2 con 1.0 M de ácido fosfórico acuoso. Esta solución se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron para producir 1.79 g (91%) de los correspondientes ácidos carboxílicos que se llevaron a cabo de inmediato. LCMS (ESI) m+H = 267.2. A una solución de este material en 15 mL dioxano se agregó trietilamina (2.0 mL, 14 mmol, 4.3 eq) y azida difenilfosfina (1.6 mL, 7.4 mmol, 2.2 eq). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, cuando la reacción se calentó a 90°C y se agregó 15 mL de alcohol t-butílico. Luego de agitar a 90°C por 2.5 horas, el solvente se evaporó y el residuo se dividió entre acetato de etilo y agua. La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (0 a 50% acetato de etilo en diclorometano), separando los dos regioisomeros para obtener: 543.2 mg (48%) de tert-butilo 3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamato. LCMS (ESI) m+H = 338.3; ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.84 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.89 (traslapando s y s, 6H), 1.48 (s, 9H), y 773.7 mg (68%) de tert-butilo 5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamato. LCMS (ESI) m+H

= 338.3; ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.84 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 3.89 (traslapando s y s, 6H), 1.48 (s, 9H).



3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-amina

A una solución agitada de tert-butilo 3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamato (543.2 mg, 1.608 mmol, 1 eq) se agregó cloruro de hidrógeno (5.0 mL de una solución de 4.0 M en 1,4-dioxano, 0.020 mol, 12 eq). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 9 horas y luego se evaporó hasta secarse. El residuo sólido se dividió entre diclorometano y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La porción acuosa se extrajo una vez más con diclorometano, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y concentraron para dar 3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-amino, que se llevaron a cabo sin purificación. LCMS (ESI) m+H = 238.2; ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ:7.53 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 3.91 (d, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

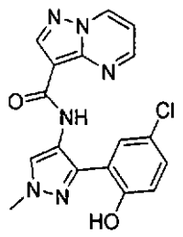


N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

A mezcla de 3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-amino (258 mg, 0.869 mmol, 1.00 eq), pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-Ácido carboxílico (157 mg, 0.961 mmol, 1.11 eq), 7-azabenzotriazol-1-iloxi-tris-(pirrolidina)fosfonio hexafluorofosfato (541 mg, 1.04 mmol, 1.20 eq), N,N-Diisopropiletilamina (0.40 mL, 2.3 mmol, 2.6 eq), y 4-dimetilaminopiridina (30.7 mg, 0.251 mmol, 0.29 eq) en 8.0 mL N,N-dimetilformamida se agitó a 50 °C por 3 horas. La mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo y agua, y la porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró para producir 232.3 mg (70%) del producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa y liofilizó para producir N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-

a]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) m+H = 383.0; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.66 (s, 1H), 9.32 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

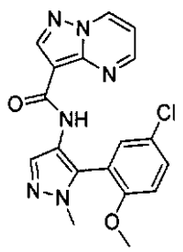
EJEMPLO 2



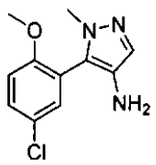
N-(3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

A una solución de N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (145 mg, 0.379 mmol, 1 eq) en 3.0 mL diclorometano se agregó tribromuro de boro (1.1 mL de una solución de 1.0 M en diclorometano, 1.1 mmol, 2.9 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla de la reacción fue luego enfriada con metanol, se diluyó en acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y concentró. El material sólido resultante se trituró con 2 mL DMSO, y los sólidos recolectados y se secó en vacío para producir 47.8 mg (34%) de N-(3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) m+H = 369.0; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ:10.45 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.33 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 3.92 (s, 3H).

EJEMPLO 3

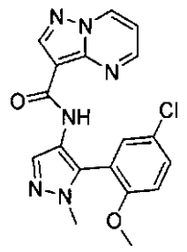


N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-amino

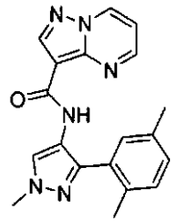
A una solución de tert-butilo 5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamato (774 mg, 2.29 mmol, 1 eq) se agregó cloruro de hidrógeno (6.0 mL de una solución de 4.0M en 1,4-dioxano, 24 mmol, 10 eq). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 horas y luego se evaporó hasta secarse. El residuo sólido se dividió entre diclorometano y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La porción acuosa se extrajo una vez más con diclorometano, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y concentró para producir 5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-amino, que se llevaron a cabo sin purificación. LCMS (ESI) m+H = 238.3; ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.35 (d, 1H), 7.22 (traslapando s y s, 2H), 6.94 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (d, 2H), 3.66 (s, 3H).



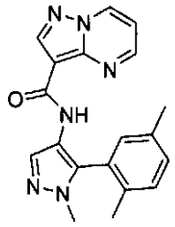
N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

A mezcla de 5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-amino (0.100 g, 0.421 mmol, 1 eq), pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-Ácido carboxílico (77.2 mg, 0.473 mmol, 1.12 eq), 7-azabenzotriazol-1-iloxi-tris-(pirrolidina)fosfonio hexafluorofosfato (269 mg, 0.519 mmol, 1.23 eq), N,N-Diisopropiletilamina (0.15 mL, 0.86 mmol, 2.0 eq), y 4-dimetilaminopiridina (20.1 mg, 0.164 mmol, 0.39 eq) en 5.0 mL N,N-dimetilformamida se agitó a 50 °C por 2 horas. La mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo y agua, y la porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa y liofilizó para producir 82.2 mg (51%) de N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) m+H = 383.0; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.51 (s, 1H), 9.31 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.28 (d de d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).

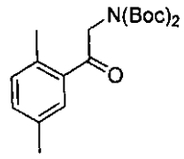
EJEMPLO 4 Y **EJEMPLO 5**



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

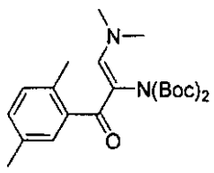


N-(5-(2,5-dimetilofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



di-tert-butilo 2-(2,5-dimetilofenil)-2-oxoetiloiminodicarbonato

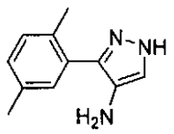
En un matraz secado en el horno, se combinó di-tert-butilo iminodicarboxilato (2.566 g, 11.81 mmol, 1.10 eq) con hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0.586 g, 14.6 mmol, 1.37 eq) y 30 mL N,N-dimetilformamida. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas, y luego 2-bromo-1-(2,5-dimetilofenil)etanona (2.432 g, 10.71 mmol, 1 eq) se agregó. La reacción se agitó a temperatura ambiente por otras 1.5 horas, y luego se dividió entre acetato de etilo y agua. La porción orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (0 a 40% acetato de etilo en heptanos) para obtener 3.008 g (77%) de di-tert-butilo 2-(2,5-dimetilofenil)-2-oxoetilo-iminodicarbonato. LCMS (ESI) m+Na = 386.2.



di-tert-butilo 1-(dimetiloamino)-3-(2,5-dimetilofenil)-3-oxoprop-1-en-2-iliminodicarbonato

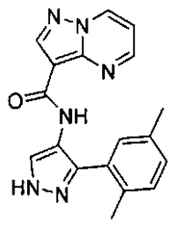
Una mezcla agitada de di-tert-butilo 2-(2,5-dimetilofenil)-2-oxoetiloiminodicarbonato (3.008 g, 8.275 mmol, 1 eq) y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilometanamina (6.0 mL, 45 mmol, 5.4 eq) se calentó a 70 °C por 17 horas y luego 100 °C por 24 horas. Luego de la evaporación del exceso 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilometanamina, el producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida

en gel de sílice (0 a 50% acetato de etilo en heptanos) para producir 1.305 g (38%) de di-tert-butilo 1-(dimetiloamino)-3-(2,5-dimetilofenil)-3-oxoprop-1-en-2-iliminodicarbonato. LCMS (ESI) m+H = 419.3.



3-(2,5-dimetilofenil)-1H-pirazol-4-amino

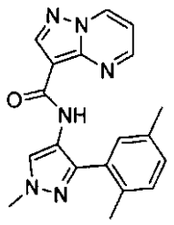
Di-tert-butilo 1-(dimetiloamino)-3-(2,5-dimetilofenil)-3-oxoprop-1-en-2-iliminodicarbonato (1.305 g, 3.118 mmol, 1 eq) y hidrazina (0.20 mL, 6.4 mmol, 2.0 eq) se disolvieron juntos en 15 mL etanol. La mezcla de la reacción se agitó a 70 °C por 1 hora y luego se evaporó hasta secarse en vacío. El residuo sólido se disolvió en 8 mL diclorometano y cloruro de hidrógeno (8.0 mL de una solución de 4.0 M en 1,4-dioxano, 0.10 mol, 40 eq) y agitó a temperatura ambiente por 3.5 horas. El solvente y exceso de cloruro de hidrógeno se evaporaron y el producto crudo se dividió entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y diclorometano. The capa acuosa se extrajo una vez más con diclorometano, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y concentraron para producir 3-(2,5-dimetilofenil)-1H-pirazol-4-amino, que se llevó a cabo sin purificación. LCMS (ESI) m+H = 188.3.



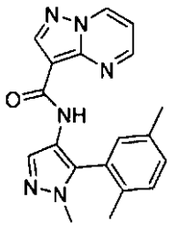
N-(3-(2,5-dimetilofenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

A mezcla de 3-(2,5-dimetilofenil)-1H-pirazol-4-amino (0.300 g, 1.60 mmol, 1 eq), pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-Ácido carboxílico (289.2 mg, 1.773 mmol, 1.11 eq), 7-azabenzotriazol-1-iloxi-tris-(pirrolidina)fosfonio hexafluorofosfato (1.087 g, 2.096 mmol, 1.31 eq), N,N-Diisopropiletilamina (1.0 mL, 5.7 mmol, 3.6 eq), y 4-dimetilaminopiridina (42.3 mg, 0.346 mmol, 0.22 eq) en 8.0 mL N,N-dimetilformamida se agitó a 50 °C por 3 horas. La mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo y agua, y la porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (40 a 100% acetato de etilo en diclorometano) para producir 299.8 mg (56%) de N-(3-(2,5-dimetilofenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) m+H = 333.3; ^{1}H

NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.67 (s, 0.7H), 9.55 (s, 0.3H), 9.32 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.22 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).



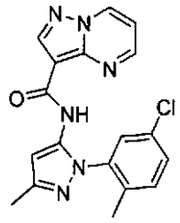
N-(3-(2,5-dimetilofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



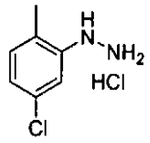
N-(5-(2,5-dimetilofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

A una solución de N-(3-(2,5-dimetilofenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (0.255 g, 0.767 mmol, 1 eq) en 10 mL N,N-dimetilformamida se le agrega yodometano (60.0 µL, 0.964 mmol, 1.26 eq) y carbonato de cesio (0.562 g, 1.72 mmol, 2.25 eq). La mezcla de la reacción se agita a 40 °C por 2.5 horas. La mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo y agua, y la porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró. La mezcla de productos regioisomeros se separó y purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (20 a 90% acetato de etilo en diclorometano) para producir: 84.3 mg (32%) de N-(3-(2,5-dimetilofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) m+H = 347.1; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.65 (s, 1H), 9.30 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.23-7.19 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), y 81.8 mg (31%) de N-(5-(2,5-dimetilofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) m+H = 347.1; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.42 (s, 1H), 9.30 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.30 (d, 1H) 7.20 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

EJEMPLO 6

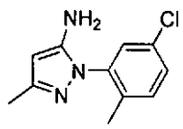


N-(1-(5-cloro-2-metilofenilo)-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



(5-cloro-2-metilofenilo)hidrazina hidrocloruro

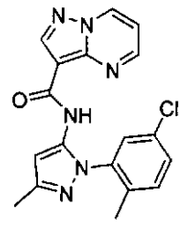
A una suspensión agitada de 5-cloro-2-metiloanilina (1.436 g, 10.14 mmol, 1. eq) en 10 mL agua a 0 °C se agregó 10 mL ácido clorhídrico concentrado. A esta mezcla de reacción se agregó gota a gota una solución de nitrito de sodio (0.791 g, 11.5 mmol, 1.13 eq) en 5 mL agua. La mezcla de la reacción se agitó a 0 °C por 2 horas mientras se agregó lentamente cloruro estanoso dihidratado (5.8826 g, 25.839 mmol, 2.55 eq), disuelto en 8 mL ácido clorhídrico concentrado.. Se agregó el agua necesaria para mantener la agitación mientras se formaban sólidos. La reacción se mantuvo a 0 °C por 45 minutos. Los sólidos blancos se filtraron y enjuagaron con dos porciones de 50 mL de éter etílico, luego se secaron en vacío para producir 1.49g (76%) de (5-cloro-2-metilofenilo)hidrazina hidrocloruro. ^{1}H 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-metilofenilo)-3-metil-1H-pirazol-5-amino

A una solución de (5-cloro-2-metilofenilo)hidrazina hidrocloruro (1.49 g, 7.72 mmol, 1 eq) en 8 mL etanol se agregó cloruro de hidrógeno (4.0 mL de una solución acuosa 5 M, 20 mmol, 2 eq) y 3-aminocrotonitrilo (0.664 g, 8.09 mmol, 1.05 eq). La mezcla de la reacción se agitó a 80 °C por 16 horas y luego se llevó a pH neutro usando bicarbonato de sodio acuoso saturado. La solución resultante se extrajo dos veces con diclorometano, y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y concentró para producir 1-(5-cloro-2-metilofenilo)-3-metil-1H-pirazol-5-amino, que se llevó a cabo sin más purificación. LCMS (ESI) m+H =

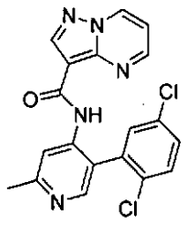
222.2; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 7.39 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.04 (traslapando s y s, 6H).



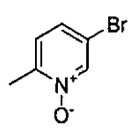
N-(1-(5-cloro-2-metilofenilo)-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Una mezcla de 1-(5-cloro-2-metilofenilo)-3-metil-1H-pirazol-5-amino (95.3 mg, 0.430 mmol, 1 eq), pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-Ácido carboxílico (79.5 mg, 0.487 mmol, 1.13 eq), 7-azabenzotriazol-1-iloxi-tris-(pirrolidina)fosfonio hexafluorofosfato (0.290 g, 0.558 mmol, 1.30 eq), N,N-Diisopropiletilamina (0.2 mL, 1.1 mmol, 2.7 eq), y 4-dimetilaminopiridina (11.0 mg, 0.09 mmol, 0.21 eq) en 4.0 mL N,N-dimetilformamida se agitó a 75 °C por 3 días. La mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo y agua, y la porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, filtrada mediante un tapón de gel de sílice, y así concentrada. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa y liofilizó para producir 50.0 mg (30%) de N-(1-(5-cloro-2-metilofenilo)-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) m+H = 367.0; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.03 (s, 1H), 9.32 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.27 (d de d, 1H), 6.53 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

EJEMPLO 7

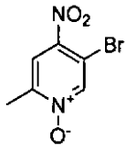


N-(5-(2,5-diclorofenilo)-2-metilo piridina-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



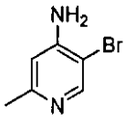
5-bromo-2-metilpiridina 1-óxido

Una solución de 5-bromo-2-metilpiridina (2.0 g, 12 mmol, 1.0 eq) y *m*-ácido cloroperoxibenzoico (70%, 2.89 g, 12.9 mmol, 1.1 eq) en 30 mL cloroformo se agitó a temperatura ambiente para 4 horas. La mezcla de la reacción fue luego se dividió entre diclorometano y 2 M de carbonato de sodio acuoso. La capa acuosa se extrajo una vez más con diclorometano, y las porciones orgánicas combinadas secadas sobre sulfato de magnesio y concentrada para producir 5-bromo-2-metilpiridina 1-óxido. LCMS (ESI) m+H = 189.0; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 8.57 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 2.30 (s, 3H).



5-bromo-2-metil-4-nitropiridina 1-óxido

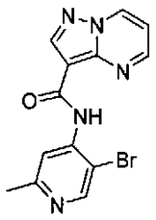
5-bromo-2-metilpiridina 1-óxido (2.269 g, 12.07 mmol, 1 eq) se disolvió en ácido sulfúrico (4 mL, 80 mmol, 6 eq) y enfrió a 0 °C. El ácido nítrico fumante (3 mL, 60 mmol, 5 eq) se agregó gota a gota. Luego de completar la adición de ácido nítrico, la mezcla de la reacción se entibió primero a temperatura ambiente y luego a 90 °C. Después de 2 horas la reacción se enfrió en un baño de hielo y se ajustó lentamente a pH 10 con 2 M de carbonato de sodio acuoso. Esta solución se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y concentró para producir 2.54 g (90%) de 5-bromo-2-metil-4-nitropiridina 1-óxido. LMCS (ESI) m+H = 233.0.



5-bromo-2-metilo piridina-4-amino

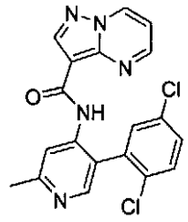
A una solución de 5-bromo-2-metil-4-nitropiridina 1-óxido (2.54 g, 10.9 mmol, 1 eq) en 10 mL ácido clorhídrico concentrado se agregó cloruro estanoso dihidratado (9.96 g, 43.8 mmol, 4.01 eq). La mezcla de la reacción se agitó a 90 °C por 24 horas, y luego se agregó el cloruro estanoso dihidratado (3.15 g, 13.8 mmol, 1.27 eq) y 5 mL ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de la reacción se mantuvo a 90 °C por otras 24 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente y se ajustó a pH neutro con 2 M de carbonato de sodio acuoso. La solución se extrajo tres veces con diclorometano, y los extractos orgánicos combinados secados sobre sulfato de magnesio y se concentró para producir 5-bromo-2-metilo piridina-4-

amino. LCMS (ESI) m+H = 187.2; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 8.07 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.13 (s, 2H), 2.22 (s, 3H).



N-(5-bromo-2-metilo piridina-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

A una suspensión de pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-Ácido carboxílico (165.0 mg, 1.011 mmol, 1.2 eq) en 6 mL diclorometano se agregó cloruro de oxalilo (0.90 mL de una solución de 2.0 M en diclorometano, 1.8 mmol, 2.1 eq) y tres gotas de N,N-dimetilformamida. Luego de agitar a temperatura ambiente por 1 hora, la mezcla de la reacción se concentró y se secó en vacío para producir el cloruro de acilo. El residuo sólido se volvió a disolver en 6 mL de diclorometano, y a esta solución se agregó 5-bromo-2-metilo piridina-4-amino (157.6 mg, 0.8426 mmol, 1.0 eq) y Trietilamina (0.50 mL, 3.6 mmol, 4.2 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente por una hora y luego concentró con sílice. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (0 a 100% acetato de etilo en diclorometano) para producir 197.5 mg (71%) de N-(5-bromo-2-metilo piridina-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) m+H = 332.2.

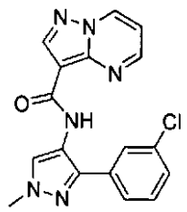


N-(5-(2,5-diclorofenilo)-2-metilo piridina-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

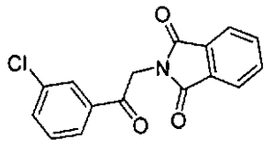
N-(5-bromo-2-metilo piridina-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (82.2 mg, 0.247 mmol, 1 eq), 2,5-ácido diclorofeniloborónico (122.1 mg, 0.6399 mmol, 2.59 eq), y bis(Trifenilfosfina)paladio(II) cloruro (15.4 mg, 0.0219 mmol, 0.09 eq) se combinaron en un tubo para microondas. A estos sólidos se agregó carbonato de sodio (1.0 mL de una solución acuosa de 1.0 M, 1.0 mmol, 4.0 eq) y 3.0 mL acetonitrilo. El tubo se selló y sometió a irradiación de microondas (120°C, 30 W) por 30 minutos. La reacción se dividió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa y liofilizó para producir 45.3 mg (46%) de

N-(5-(2,5-diclorofenilo)-2-metilo piridina-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) m+H = 398.0; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.75 (s, 1H), 9.32 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.26 (d de d, 1H), 2.55 (s, 3H).

EJEMPLO 8

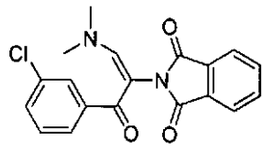


N-(3-(3-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



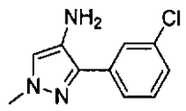
2-(2-(3-clorofenil)-2-oxoetilo)isoindolina-1,3-dieno

A mezcla de 2-bromo-3'-cloroacetofenona (0.927 g, 3.97 mmol, 1 eq) y ftalimida de potasio (0.813 g, 4.39 mmol, 1.1 eq) en 15 mL N,N-dimetilformamida se agitó a 50 °C por una hora. El solvente se retiró en vacío. Los sólidos resultantes se trituraron con acetato de etilo y filtraron. Los sólidos recolectados se secaron en vacío para producir 2-(2-(3-clorofenil)-2-oxoetilo)isoindolina-1,3-dieno, que se llevó a cabo sin purificación. ^{1}H NMR (400MHz, 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).



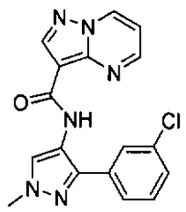
2-(3-(3-clorofenil)-1-(dimetiloamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)isoindolina-1,3-dieno

Una mezcla agitada de 2-(2-(3-clorofenil)-2-oxoetilo)isoindolina-1,3-dieno (782.2 mg, 2.610 mmol, 1 eq) y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilometanamina (1.5 mL, 11 mmol, 4.3 eq) se calentó a 100 °C por 18 horas. El exceso de 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilometanamina se retiró en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (50 a 100% acetato de etilo en heptanos) para producir 740 mg (80%) de 2-(3-(3-clorofenil)-1-(dimetiloamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)isoindolina-1,3-dieno. LCMS (ESI) m+H = 355.2; ^{1}H 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 (traslapando d y s, 2H), 7.31 (t, 1H), 3.00 (s, 6H).



3-(3-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-amino

A una solución de 2-(3-(3-clorofenil)-1-(dimetiloamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)isoindolina-1,3-dieno (2.30 g, 6.48 mmol, 1 eq) en 50 mL etanol se agregó N-metilohidrazina (1.4 mL, 26 mmol, 4.0 eq). La mezcla de la reacción se agitó a 80 °C por 2 horas y luego se concentró sobre gel de sílice. La mezcla cruda de regioisomeros se separó y purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (0 a 80% acetato de etilo en diclorometano) para producir: 715 mg (53%) de 3-(3-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-amino. LCMS (ESI) m+H = 208.2; ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.78 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.25 (traslapando 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-amino. LCMS (ESI) m+H = 208.2; ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.43 (t, 1H), 7.38 (traslapando d y s, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.76 (s, 3H).

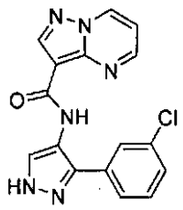


N-(3-(3-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

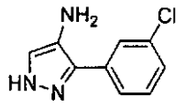
A mezcla de 3-(2,5-dimetilofenil)-1H-pirazol-4-amino (400.0 mg, 1.926 mmol, 1 eq), pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-Ácido carboxílico (342.9 mg, 2.102 mmol, 1.09 eq), 7-azabenzotriazol-1-iloxi-tris-(pirrolidina)fosfonio hexafluorofosfato (1.205 g, 2.324 mmol, 1.21 eq), N,N-Diisopropiletilamina (0.80 mL, 4.6 mmol, 2.4 eq), y 4-dimetilaminopiridina (43.4 mg, 0.355 mmol, 0.18 eq) en 15.0 mL N,N-dimetilformamida se agitó a 50 °C por 15 horas. La mezcla de la reacción se dividió entre diclorometano y agua, y la capa acuosa se extrajo una vez más con diclorometano. The porciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y concentró sobre el gel de sílice. El producto crudo se separó bycromatografía rápida en gel de sílice (0 a 70% acetato de etilo (conteniendo 2% metanol) en diclorometano). El material sólido resultante se trituró con acetato de etilo. Luego de la sonicación los sólidos se recolectaron mediante filtración y se secó en vacío para producir 0.502 g (74%) de N-(3-(3-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) m+H = 353.0; ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 10.00 (s, 1H), 9.38 (d, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.70 (s, 1H),

8.33 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.34 (d de d, 1H), 3.93 (s, 3H).

EJEMPLO 9

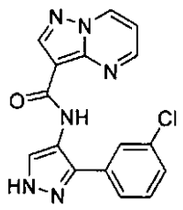


N-(3-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



3-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-amino

A mezcla de 2-(3-(3-clorofenil)-1-(dimetiloamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)isoindolina-1,3-dieno (255 mg, 0.719 mmol, 1 eq) y hidrazina (0.15 mL, 4.8 mmol, 6.6 eq) en 10 mL etanol se agitó bajo reflujo por 2 horas. El etanol y el exceso de hidrazina se retiraron en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (50 a 100% acetato de etilo en heptanos) para producir 111.4 mg (80%) de 3-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-amino. LCMS (ESI) m+H = 194.0; ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 7.75 (ancho, 1H), 7.65 (ancho, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.32 y 7.30 (traslapando s y s, 2H).

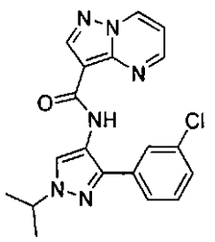


N-(3-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

A mezcla de 3-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-amino (95.3 mg, 0.492 mmol, 1 eq), pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-ácido carboxílico (90.6 mg, 0.555 mmol, 1.13 eq), N,N,N',N'-tetrametilo-O-(7-azabenzotriazol-1-il)hexafluorofosfato de uranio (247.3 mg, 0.6504 mmol, 1.32 eq), N,N-Diisopropiletilamina (0.20 mL, 1.1 mmol, 2.3 eq), y 4-dimetilaminopiridina (24.1 mg, 0.197 mmol, 0.40 eq) en 5.0 mL N,N-dimetilformamida se agitó a 50 °C por 3 horas. La mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo y agua, y la porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa y liofilizó para producir 33.8 mg (20%) de N-(3-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) m+H = 339.0;

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 13.05 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.38 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.34 (d de d, 1H).

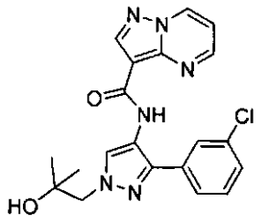
EJEMPLO 10



N-(3-(3-clorofenil)-1-isopropilo-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

N-(3-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (68.9 mg, 0.203 mmol, 1 eq) se disolvió en 4 mL N,N-dimetilformamida. A esta solución se agregó carbonato de cesio (148 mg, 0.454 mmol, 2.23 eq) y yoduro de isopropilo (23.0 µL, 0.230 mmol, 1.13 eq). La mezcla de la reacción se agitó a 50 °C por 2 horas. La mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo y agua, y la porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa y liofilizó para producir 47.2 mg (61%) de N-(3-(3-clorofenil)-1-isopropilo-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) m+H = 381.1; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.99 (s, 1H), 9.37 (d, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.34 (d de d, 1H), 4.59 (d de q, 1H), 1.48 (d, 6H).

EJEMPLO 11

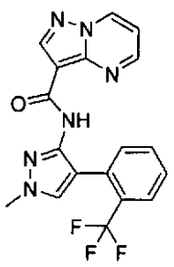


N-(3-(3-clorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilopropilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

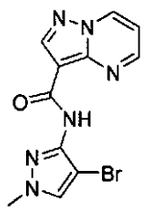
N-(3-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (58.9 mg, 0.174 mmol, 1 eq) se disolvió en 5 mL N,N-dimetilformamida. A esta solución se agregó óxido de isobutileno (0.5 mL, 6 mmol, 30 eq) y carbonato de cesio (56.4 mg, 0.173 mmol, 1.0 eq). La mezcla de la reacción se agitó a 50 °C por 7.5 horas. La mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo y agua, y la porción

orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa y liofilizó para producir 33.1 mg (46%) de N-(3-(3-clorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilopropilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) m+H = 411.1; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.02 (s, 1H), 9.36 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.33 (d de d, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 1.13 (s, 6H).

EJEMPLO 12

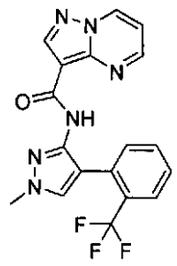


N-(1-metil-4-(2-(trifluorometilo)fenilo)-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



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

Una solución de pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-Ácido carboxílico (165.5 mg, 1.014 mmol, 1.01 eq), 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-amino (177.4 mg, 1.008 mmol, 1.0 eq), N,N,N',N'-tetrametilo-O-(7-azabenzotriazol-1-il)hexafluorofosfato de uranio (497 mg, 1.31 mmol, 1.30 eq), N,N-Diisopropiletilamina (0.25 mL, 1.4 mmol, 1.4 eq), y 4-dimetilaminopiridina (33.8 mg, 0.277 mmol, 0.27 eq) en 5 mL N,N-dimetilformamida se calentó a 50 °C por 4 días. La mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo y agua, y la porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (20 a 80% acetato de etilo en diclorometano (conteniendo 5% metanol)) para producir 203.6 mg (63%) de N-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) m+H = 321.1; ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 9.16 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.28 (d de d, 1H), 3.88 (s, 3H).

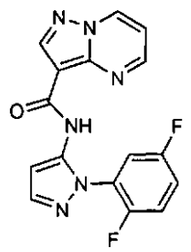


N-(1-metil-4-(2-(trifluorometilo)fenilo)-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

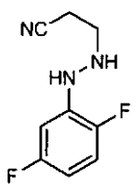
A un tubo de microondas equipado con barra se agitación se agregó: N-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (101 mg, 0.313 mmol, 1 eq), 2-trifluorometilofenilo ácido borónico (126.6 mg, 0.6666 mmol, 2.13 eq), bis(Trifenilfosfina)paladio(II) cloruro (26.8 mg, 0.0382 mmol, 0.12 eq), carbonato de sodio (1.0 mL de una solución acuosa de 2.0 M, 2 mmol, 6 eq), y 3 mL acetonitrilo. La mezcla de la reacción se sometió a irradiación de microondas a 130 °C por 30 minutos. La mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo y agua, y la porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa y liofilizó para producir 4.7 mg (4%) de N-(1-metil-4-(2-(trifluorometilo)fenilo)-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida.

LCMS (ESI) m+H = 387.1; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.58 (s, 1H), 9.32 (d, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.28 (d de d, 1H), 3.87 (s, 3H).

EJEMPLO 13



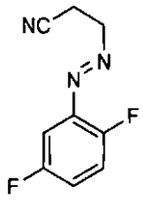
N-(1-(2,5-difluorofenil)-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



3-(2-(2,5-difluorofenil)hidrazinilo)propanonitrilo

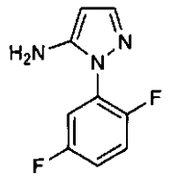
Una solución de acrilonitrilo (10 mL), etanol (20 mL) y 2,5-difluorofenilhidrazina (790 mg) se calentó a reflujo por 2 días. La reacción se concentró en vacío y el

producto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice con cloruro de metileno para producir 790 mg (73%) 3-(2-(2,5-difluorofenil)hidrazinilo)propanonitrilo. LCMS (ESI) m+H = 198.2; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.99 (ddd, 1H), 6.89 (ddd, 1H), 6.38 (tt, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.19 (td, 2H), 2.61 (t, 2H).



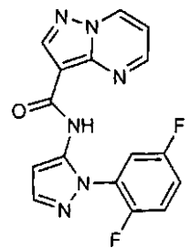
(E)-3-((2,5-difluorofenil)diazenilo)propanonitrilo

A una solución de 3-(2-(2,5-difluorofenil)hidrazinilo)propanonitrilo (790 mg) en 15 mL de 2N ácido sulfúrico se agregó 2.0 g de hidrato de sulfato de hierro (III). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos a medida que se disolvía lentamente el sulfato de hierro y a se precipitaba un aceite amarillo. La mezcla de la reacción se extrajo con éter, y los extractos se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron con un tapón de gel de sílice y concentraron para producir 710 mg (91%) de (E)-3-((2,5-difluorofenil)diazenilo)propanonitrilo. LCMS (ESI) m+H = 196.2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 – 7.08 (m, 3H), 4.54 – 4.31 (m, 2H), 2.99 (t, 2H).



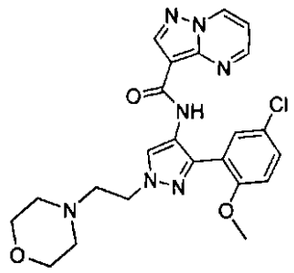
1-(2,5-difluorofenil)-1H-pirazol-5-amino

A mezcla de (E)-3-((2,5-difluorofenil)diazenilo)propanonitrilo (710 mg) y 20 mL de 1N NaOH se calentó a reflujo con agitación por 30 min. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y extrajo con éter. La fase de éter se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y filtró por un tapón de gel de sílice. La concentración en vacío produjo 630 mg (88%) de 1-(2,5-difluorofenil)-1H-pirazol-5-amino. LCMS (ESI) m+H = 196.0; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 – 7.43 (m, 1H), 7.35 – 7.00 (m, 3H), 5.63 (d, 1H), 3.96–3.71 (m, 2H).

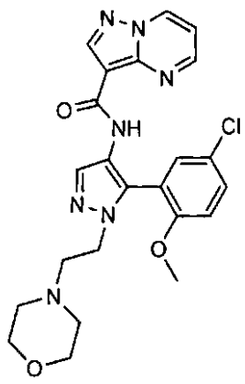


N-(1-(2,5-difluorofenil)-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida Pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-Ácido carboxílico (0.020 g, 0.12 mmol), 3 mL de cloruro de fosforilo y 32 µL de N,N-Diisopropiletilamina se calentaron a 120 °C por 2 horas evaporándose hasta secarse. El residuo se colocó en diclorometano y se agregó a una mezcla de 1-(2,5-difluorofenil)-1H-pirazol-5-amino (18 mg), N,N-diisopropiletilamina (32 µL) y diclorometano (1 mL) y se agitó toda la noche. La mezcla de la reacción se concentró y el producto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (95/5 diclorometano / 7M NH3 en MeOH) para producir 8.0 mg (20%) de N-(1-(2,5-difluorofenil)-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) m+H = 341.2; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.14 (s, 1H), 8.80 (dd, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.38 (ddd, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 7.22 (ddd, 1H), 7.03 – 6.99 (m, 1H), 6.88 (d, 1H).

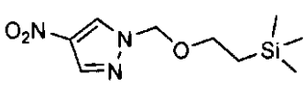
Ejemplo 14 **y** **Ejemplo 15**



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

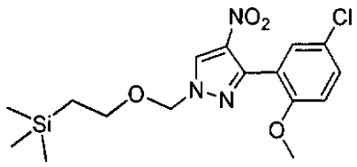


N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-morfolinoetilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



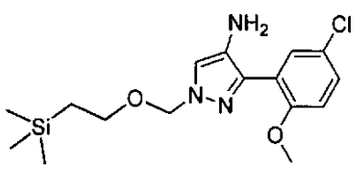
4-nitro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazolo

En un matraz secado en el horno equipado con barra de agitación, 4-nitro-1H-pirazolo (6.598 g, 58.35 mmol) se disolvió en 50 mL THF. Hidruro de sodio (4.83 g de a 60% dispersión con aceite mineral, 121 mmol) se agregó mientras se enfriaba en un baño de hielo, y la reacción luego se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. [β-(trimetilsilil)etoxi]metilo cloruro (12.0 mL, 67.8 mmol) se agregó luego, y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas. La reacción se remojó con 50 mL agua, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio y concentró. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (0 a 30% acetato de etilo en heptanos) para obtener 14.1 g (99%) de 4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metilo)-1H-pirazolo. LCMS (ESI) m+H = 244.2; ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.28 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.61 (t, 2H), 0.92 (t, 2H).



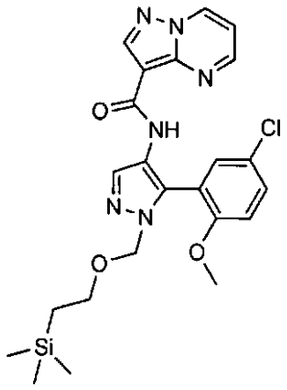
3-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metilo)-1H-pirazolo

A una solución de 4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metilo)-1H-pirazolo (4.26g, 17.5 mmol) en 40mL N,N-dimetil acetamida se agregó 2-bromo-4-cloroanisol (3.35 mL, 24.6 mmol), paladio (II) acetato (197.2 mg, 0.878 mmol), di(1-adamantilo)-n-butilfosfina (469.5 mg, 1.309 mmol), carbonato de potasio (7.27 g, 52.6 mmol), y ácido trimetilacético (0.452 g, 4.43 mmol). Mientras se agita a temperatura ambiente, se hizo burbujear gas de nitrógeno por la mezcla de la reacción por 10 minutos, y la reacción luego se calentó a 120°C por 6 horas. La reacción fue luego se enfrió a temperatura ambiente, diluyó en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (0 a 25% acetato de etilo en heptanos) para obtener 6.719 g (89%) de 3-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metilo)-1H-pirazolo. LCMS (ESI) m+H = 384.2; ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.22 (s, 1H), 7.46 (d de d, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.23 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 0.87 (m, 2H).



3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metilo)-1H-pirazol-4-amino

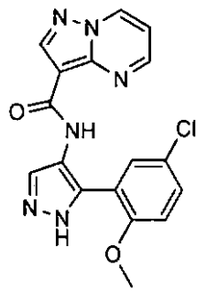
A una solución de 3-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-nitro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazolo (5.97 g, 15.6 mmol) en 25 mL etanol se agregó 50 mL agua, cloruro de amonio (3.37 g, 62.9 mmol), y polvo de hierro (4.367 g, 78.2 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 75°C por 1.5 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la reacción was diluyó con diclorometano y se filtró por una almohadilla de celite, enjuagando con más diclorometano. El filtrado se agregó a 150 mL de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y concentró para producir 5.50g (100%) de 3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazol-4-amino, que se llevó a cabo sin purificación. LCMS (ESI) m+H = 354.3; ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.44 (d, 1H), 7.34 (d de d, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.52 (t, 2H), 0.85 (t, 2H), -0.04 (s, 9H).



N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

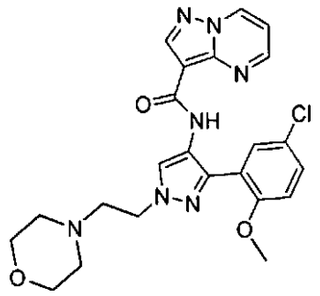
A mezcla de 3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazol-4-amino (179.6 mg, 0.5075 mmol), pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-Ácido carboxílico (91 mg, 0.560 mmol), 7-azabenzotriazol-1-iloxi-tris-(pirrolidina)fosfonio hexafluorofosfato (326 mg, 0.630 mmol), N,N-Diisopropiletilamina (0.25 mL, 1.4 mmol), y 4-dimetilaminopiridina (11.5 mg, 0.094 mmol) en 5.0 mL N,N-dimetilformamida se agitó a 40°C por 1.5 horas. La mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo y agua, y la porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró con una almohadilla de gel de sílice, y concentró para producir 0.212 g (84%) de N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, que se llevó a cabo sin purificación. LCMS (ESI) m+H = 499.2; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.56 (s, 1H), 8.76 (d, J = 7.0, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.50 (d, J = 4.1, 1H),

8.39 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.6, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.8, 2.6, 1H), 7.04 – 6.92 (m, 2H), 5.35 (d, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.57 (m, 2H), 0.86 (m, 2H), -0.04 (s, 9H).

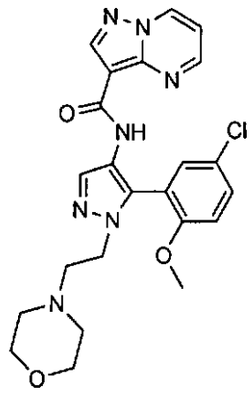


N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

A una solución de N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (2.75 g, 5.51 mmol) en 105 mL etanol se agregó HCl (8.0 mL de una solución de 5 M en agua, 40 mmol). La mezcla de la reacción fue luego agitada a 70°C por 2 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el producto se filtró como un sólido de amarillo claro, enjuagándose con metanol y éter etílico. El filtrado se redujo en volumen, y más producto sólido filtrado. Los sólidos combinados recolectados se secaron en vacío para producir 1.81 g (89%) de N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) m+H = 369.2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.66 (s, 1H), 9.33 (dd, *J* = 7.0, 1.6, 1H), 8.78 (dd, *J* = 4.2, 1.6, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.8, 2.7, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.7, 1H), 7.29 (dd, *J* = 7.8, 4.8, 2H), 3.86 (s, 3H).



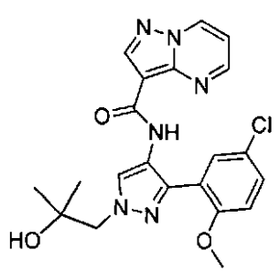
N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-morfolinoetilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



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

A una solución de N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (39.1 mg, 0.106 mmol) en 3 mL DMF se agregó carbonato de cesio (109.7 mg, 0.3367 mmol) y 4-(2-cloroetilo)morfolina HCl. La mezcla de la reacción se agitó a 50°C por 5 horas. La mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo y agua, y la porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró. La mezcla de productos regioisomeros se separó y purificó mediante HPLC de fase inversa y liofilizó para producir 19.4 mg (38%) N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-morfolinoetilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida; LCMS (ESI) m+H = 482.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.50 (s, 1H), 9.31 (dd, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.23 (m, 4H); y 9.3 mg (18%) de N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-morfolinoetilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida; LCMS (ESI) m+H = 482.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.67 (s, 1H), 9.31 (dd, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 4.29 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.58 (t, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.46 (m, 4H).

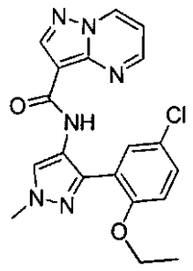
Ejemplo 16



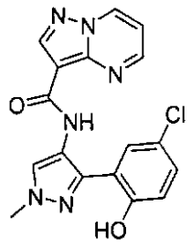
N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-hidroxi-2-metilopropilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

A una solución de N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (102.7 mg, 0.279 mmol) en 3 mL DMF se agregó óxido de isobutileno (0.20 mL, 2.2 mmol) y carbonato de cesio (180.0 mg, 0.5524 mmol). La reacción se agitó a 40°C por 15 horas. La mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo y agua, y la porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa y liofilizó para producir 49.3 mg (40%) de N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-hidroxi-2-metilopropilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) m+H = 441.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.68 (s, 1H), 9.32 (dd, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.12 (s, 6H).

Ejemplo 17



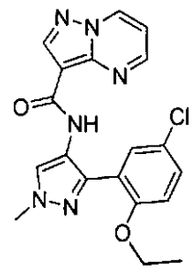
N-(3-(5-cloro-2-etoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



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

A una solución de N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (sintetizada siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 14) (193.9 mg, 0.5065 mmol) en 8.0 mL diclorometano se agregó tribromuro de boro (1.50 mL de una solución de 1.0M en diclorometano, 1.5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La reacción luego fue remojada con 1 mL metanol, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con

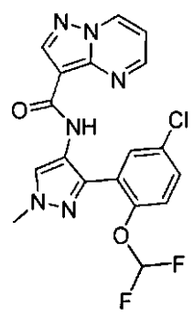
bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró para producir 191.5 mg (100%) de N-(3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, que se llevó a cabo sin purificación. LCMS (ESI) m+H = 369.1.



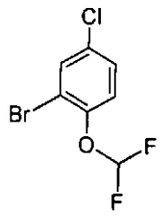
N-(3-(5-cloro-2-etoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

A una solución de N-(3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (61.1 mg, 0.166 mmol) en 3.0 mL acetona se agregó yodoetano (26.0 µL, 0.325 mmol) y carbonato de potasio (70.6 mg, 0.511 mmol). La reacción se agitó a 45°C por 3 horas. La mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo y agua, y la porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa y liofilizó para producir 34.8 mg (54%) N-(3-(5-cloro-2-etoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) m+H = 397.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.68 (s, 1H), 9.33 (dd, J = 7.0, 1.6, 1H), 8.73 (dd, J = 4.2, 1.6, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 8.8, 2.7, 1H), 7.38 (d, J = 2.7, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 2H), 4.12 (q, J = 6.9, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.04 (t, J = 6.9, 3H).

Ejemplo 18

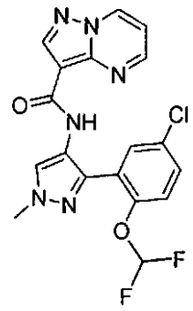


N-(3-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenilo)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



2-bromo-4-cloro-1-(difluorometoxi)benceno

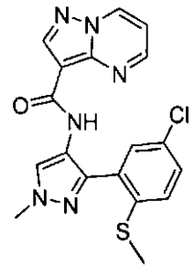
A una solución de 2-bromo-4-clorofenol (4.98 g, 24.0 mmol) en 25 mL DMF se agregó sodio clorodifluoroacetato (8.42 g, 55.2 mmol), carbonato de cesio (10.97 g, 33.67 mmol) y 2.5 mL agua. La reacción se agitó a 100°C por 16 horas. La mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo y agua, y la porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (0 a 20% acetato de etilo en heptanos) para producir 2.98 g (48%) de 2-bromo-4-cloro-1-(difluorometoxi)benceno como un aceite transparente e incoloro. LCMS (ESI) sin señal m/z; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.90 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.28 (t, 1H).



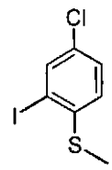
N-(3-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenilo)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Usando 2-bromo-4-cloro-1-(difluorometoxi)benceno, el compuesto base se sintetizó siguiendo procedimientos sintéticos descritos, por Ejemplo 14. LCMS (ESI) m+H = 419.0; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.71 (s, 1H), 9.34 (dd, J = 7.0, 1.6, 1H), 8.67 (dd, J = 4.7, 2.0, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 8.8, 2.7, 1H), 7.59 (d, J = 2.6, 1H), 7.45 (d, J = 8.7, 1H), 7.29 (dd, J = 7.0, 4.2, 1H), 7.23 (t, 1H), 3.93 (s, 3H).

Ejemplo 19

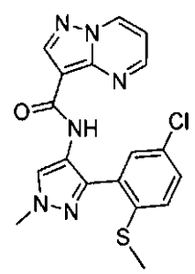


N-(3-(5-cloro-2-(metiltio)fenilo)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



(4-cloro-2-yodofenil)(metilo)sulfano

A una solución de 0°C de ácido sulfúrico concentrado (0.3 mL, 5.0 mmol) en 5.0 mL agua y 5.0 mL acetonitrilo se agregó 5-cloro-2-(metiltio)anilina (472 mg, 2.72 mmol), seguido por una adición lenta de nitrito de sodio (210 mg, 3.0 mmol) como una solución en 1 mL agua. La mezcla de la reacción se agitó a 0°C por 30 minutos. Esta mezcla luego se agregó lentamente a una solución de 0°C de yoduro de potasio (691.7 mg, 4.167 mmol) en 5 mL agua. La reacción se agitó por 1 hora, permitiendo que el baño de hielo suba a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción fue luego se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó con salmuera y sulfato de magnesio y concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (0 a 30% acetato de etilo en diclorometano) para producir 598.4 mg (77%) de (4-cloro-2-yodofenil)(metilo)sulfano. LCMS (ESI) sin señal m/z; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.87 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 2.47 (s, 3H).

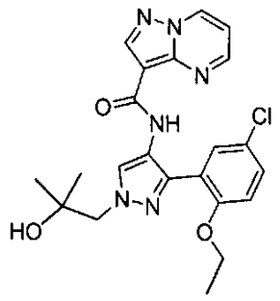


N-(3-(5-cloro-2-(metiltio)fenilo)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

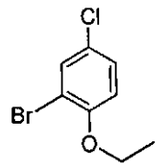
Usando (4-cloro-2-yodofenil)(metilo)sulfano, el compuesto base se preparó siguiendo procedimientos sintéticos descritos para el Ejemplo 14. LCMS (ESI)

m+H = 399.0; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.69 (s, 1H), 9.32 (dd, J = 7.0, 1.6, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.57 (dd, J = 4.2, 1.6, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 8.6, 2.4, 1H), 7.45 (d, J = 8.6, 1H), 7.40 (d, J = 2.4, 1H), 7.25 (dd, J = 7.0, 4.2, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

Ejemplo 20

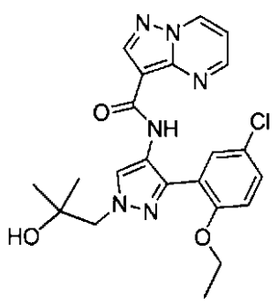


N-(3-(5-cloro-2-etoxifenil)-1-(2-hidroxi-2-metilopropilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



2-bromo-4-cloro-1-etoxibenceno

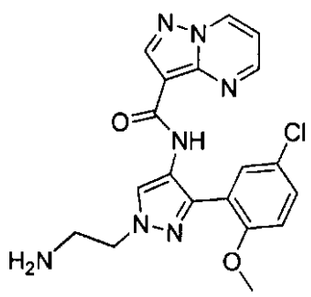
A una solución de 2-Bromo-4-clorofenol (2.12 g, 10.2 mmol) en 25 mL acetona se agregó yodoetano (0.850 mL, 10.6 mmol) y carbonato de cesio (4.08 g, 12.5 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 50°C por 2 horas. La mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo y agua, y la porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró para producir 2.37 g (98%) de 2-bromo-4-cloro-1-etoxibenceno como un aceite amarillo, que se llevó a cabo sin más purificación. LCMS (ESI) sin señal m/z; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.67 (d, J = 2.6, 1H), 7.39 (dd, J = 8.8, 2.6, 1H), 7.12 (d, J = 8.9, 1H), 4.11 (q, J = 7.0, 2H), 1.35 (t, J = 7.0, 3H).



N-(3-(5-cloro-2-etoxifenil)-1-(2-hidroxi-2-metilopropilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Usando 2-bromo-4-cloro-1-etoxibenceno, el compuesto base se preparó usando procedimientos sintéticos descritos para los Ejemplos 14 y 16. LCMS (ESI) m+H = 455.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.71 (s, 1H), 9.33 (dd, J = 7.0, 1.6, 1H), 8.73 (dd, J = 4.2, 1.6, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 8.8, 2.7, 1H), 7.38 (d, J = 2.7, 1H), 7.28 (m, 2H), 4.73 (s, 1H), 4.12 (q, J = 6.9, 2H), 4.07 (s, 2H), 1.13 (s, 6H), 1.03 (t, J = 6.9, 3H).

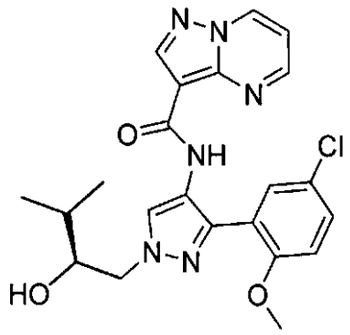
Ejemplo 21



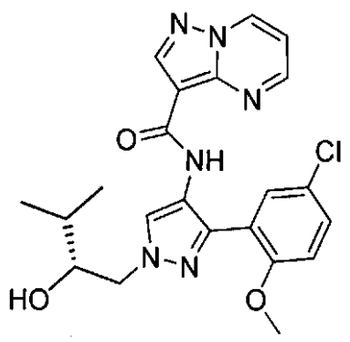
N-(1-(2-aminoetilo)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

A una solución de N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(1,3-dioxoisoindolina-2-il)etilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (preparada siguiendo procedimientos sintéticos descritos para Ejemplo 14) (104.1 mg, 0.192 mmol) en 8 mL etanol se agregó hidrazina (78µL, 2.5 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 horas, y luego se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa y liofilizó para producir 17.7 mg (15.4%) de N-(1-(2-aminoetilo)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) m+H = 412.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.68 (s, 1H), 9.33 (dd, J = 7.0, 1.6, 1H), 8.77 (dd, J = 4.2, 1.6, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 8.8, 2.7, 1H), 7.42 (d, J = 2.7, 1H), 7.29 (m, 2H), 4.14 (t, J = 6.2, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.99 (t, J = 6.2, 2H).

Ejemplo 22 y Ejemplo 23



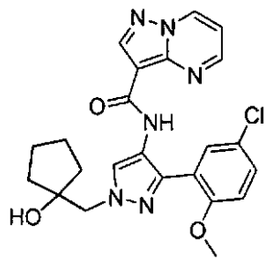
(S)-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-hidroxi-3-metilobutilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



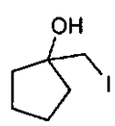
(R)-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-hidroxi-3-metilobutilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Racémico N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-hidroxi-3-metilobutilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (preparado como se describe por ejemplo 16) se sometió una cromatografía SFC quiral para producir los compuestos base. LCMS (ESI) m+H = 455.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.67 (s, 1H), 9.33 (dd, J = 7.0, 1.6, 1H), 8.77 (dd, J = 4.2, 1.6, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 8.8, 2.8, 1H), 7.40 (d, J = 2.7, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 2H), 4.86 (d, J = 5.8, 1H), 4.19 (dd, J = 13.8, 3.7, 1H), 4.04 (dd, J = 13.8, 8.1, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.64 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 0.93 (t, J = 7.2, 6H).

Ejemplo 24



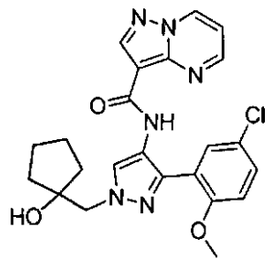
N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((1-hidroxiciclopentil)metilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



1-(yodometilo)ciclopentanol

En un matraz de 100mL se colocó samario en polvo (malla de 40, 3.07 g, 2.02 mmol), y este matraz se enfrió con nitrógeno en un baño de hielo. Se cargó un

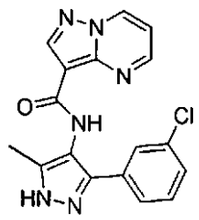
embudo de adición con una solución de ciclopentanona (0.90 mL, 10.1 mmol) y diodometano (2.40 mL, 29.8 mmol) en 50 mL tetrahidrofurano, y esta solución se agregó en gotas a el samario en polvo agitado por 1 hora. Luego de completarse la adición, la reacción se agitó por otra hora a 0°C. La reacción se trató con 40 mL de 1N de HCl acuoso y se extrajo con 100 mL éter etílico. La capa de éter se lavó con 4% $Na_2S_2O_3$ acuoso y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (0 a 30% acetato de etilo en heptano) para producir 1.17g (51%) de 1-(yodometilo)ciclopentanol como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 3.47 (s, 2H), 1.70-1.92 (m, 8H).



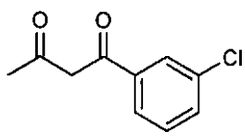
N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((1-hidroxiciclopentil)metilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

A una solución de N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (preparado como se describe para el Ejemplo 14, 115.4 mg, 0.313 mmol) en 3 mL DMF se agrega 1-(yodometilo)ciclopentanol (195.4 mg, 2.762 mmol) y carbonato de cesio (339.2 mg, 3.327 mmol). La reacción se agitó en un envase cerrado a 140°C por 18 horas. La mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo y agua, y la porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró. El producto crudo se separó del otro producto regioisomero y purificó mediante HPLC de fase inversa y liofilizó para producir 32.1 mg (22%) de N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((1-hidroxiciclopentil)metilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida.
LCMS (ESI) m+H = 467.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.68 (s, 1H), 9.33 (dd, J = 7.0, 1.6, 1H), 8.77 (dd, J = 4.2, 1.6, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 8.9, 2.7, 1H), 7.39 (d, J = 2.7, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.61 (m, 8H).

Ejemplo 25

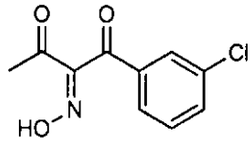


N-(3-(3-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



1-(3-clorofenil)butano-1,3-dieno

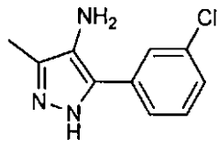
A una solución de 3-cloroacetofenona (1.30 mL, 10.0 mmol) en 20 mL THF se agregó potasio *tert*-butóxido (11.0 mL de una solución de 1.0 M en THF, 11.0 mmol) y luego acetato anhídrido de etilo (1.05 mL, 10.7 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas y luego a 50°C por 15 horas. La mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo y agua, y la porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (0 a 50% acetato de etilo en heptanos) para producir 0.75 g (38%) de 1-(3-clorofenil)butano-1,3-dieno. LCMS (ESI) m+H = 197.2.



1-(3-clorofenil)-2-(hidroxiimino)butano-1,3-dieno

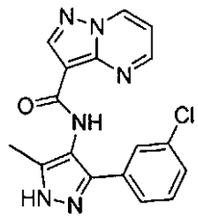
A una solución de 0°C de 1-(3-clorofenil)butano-1,3-dieno (0.75 g, 3.8 mmol) en 15 mL ácido acético se agregó lentamente nitrito de sodio (0.560 g, 8.11 mmol) como una solución en 1.5 mL agua. La reacción se agitó a 0°C por 30 minutos y luego se entibió a temperatura ambiente. Después de otras 4 horas, la reacción se vació en bicarbonato de sodio saturado acuoso y se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y concentró para producir 765.7 mg (89%) de 1-(3-clorofenil)-2-(hidroxiimino)butano-1,3-dieno, que se llevó a cabo sin más purificación. LCMS (ESI) m+H = 226; ^{1}H

NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.81 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.48 (s, 3H).



5-(3-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-amino

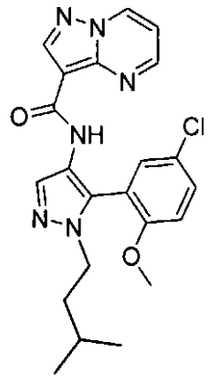
A una solución a 0°C de 1-(3-clorofenil)-2-(hidroxiimino)butano-1,3-dieno (224.8 mg, 0.996 mmol) en 5 mL de etanol se agregó hidrazina por gotas (0.30 mL, 9.6 mmol). La reacción se entibió a temperatura ambiente y agitó por 15 horas. La mezcla de reacción cruda se concentró y purificó por cromatografía rápida en gel de sílice (20 a 100% acetato de etilo en diclorometano) para producir 113.3 mg (55%) de 5-(3-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-amino. LCMS (ESI) m+H = 208.2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.20 (s, 1H), 7.94 – 7.57 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.27 (d, J = 9.1, 1H), 2.12 (s, 3H).



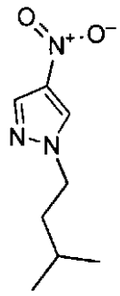
N-(3-(3-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

A mezcla de 5-(3-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-amino (113.3 mg, 0.546 mmol), pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-Ácido carboxílico (109.5 mg, 0.6712 mmol), 7-azabenzotriazol-1-iloxi-tris-(pirrolidina)fosfonio hexafluorofosfato (338.2 mg, 0.652 mmol), N,N-Diisopropiletilamina (0.30 mL, 1.7 mmol), y 4-dimetilaminopiridina (19.1 mg, 0.156 mmol) en 8.0 mL N,N-dimetilformamida se agitó a 50°C por 15 horas. La mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo y agua, y la porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa y liofilizó para producir 86.9 mg (45%) de N-(3-(3-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) m+H = 353.0; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.90 (s, 1H), 9.37 (d, J = 7.0, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.86 (dd, J = 4.1, 1.3, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.80 (d, J = 12.1, 1H), 7.72 (d, J = 7.6, 1H), 7.37 (t, J = 7.8, 1H), 7.32 (dd, J = 6.9, 4.4, 2H), 2.18 (s, 3H).

Ejemplo 26

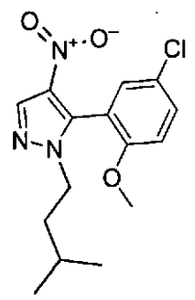


N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-isopentilo-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



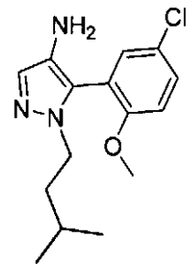
1-isopentilo-4-nitro-1H-pirazolo

A mezcla de 4-Nitro-1H-pirazolo (234 mg, 2.06 mmol, 1.0 eq), 1-Bromo-3-metilobutano (0.30 ml, 2.48 mmol, 1.2 eq), y carbonato de cesio (1.01 g, 3.10 mmol, 1.5 eq) en 5.0 mL 1,2-Dimetoxietano se agitó a 55°C por 12 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 25 mL de acetato de etilo y se filtró. El filtrado luego se concentró y el residuo se disolvió en 5 mL diclorometano y purificó mediante cromatografía de columna flash (sílice, 0-80% acetato de etilo en heptano en 30 minutos) para producir 357.6 mg (94.32%) de Isopentilo-4-nitro-1H-pirazolo como un sólido blanco. LCMS (ESI) m+H = 184.1^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 4.20 – 4.14 (m, 2H), 1.80 (dd, *J* = 14.8, 7.1, 2H), 1.60 (dp, *J* = 13.4, 6.7, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.6, 6H).



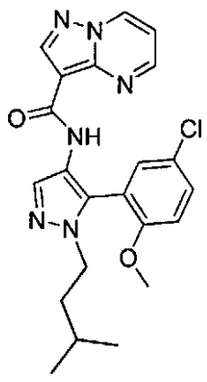
N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-isopentilo-4-nitro-1H-pirazolo

A mezcla de 1-Isopentilo-4-nitro-1H-pirazolo (356.9 mg, 1.95 mmol, 1.00 eq), 2-Bromo-4-cloroanisol (0.37 ml, 2.72 mmol, 1.40 eq), Paladio (II) acetato (88 mg, 0.39 mmol, 0.20 eq), Di(1-adamantilo)-n-butilfosfina (209 mg, 0.58 mmol, 0.30 eq), carbonato de potasio (807 mg, 5.84 mmol, 3.00 eq) y ácido trimetilacético (52 mg, 0.50 mmol, 0.26 eq) en 5.0 mL N,N-Dimetil acetamida se agitó a 120°C por 12 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y diluyó con 20 mL acetato de etilo y filtró. El filtrado luego se concentró y usó igual que en el paso siguiente. LCMS (ESI) m+H = 324.3



N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-isopentilo-1H-pirazolo-4-amino

A mezcla de 5-(5-Cloro-2-metoxifenil)-1-isopenil-4-nitro-1H-pirazolo (632 mg, 1.95 mmol, 1.00 eq), fierro (642.5 mg, 11.50 mmol, 5.90 eq), y cloruro de amonio (500.7 mg, 9.36 mmol, 4.80 eq) en 5.0 mL etanol y 10 mL agua se agitó a 75°C por 2 horas. La mezcla de la reacción se concentró, 10 mL de solución de bicarbonato saturada se agregó, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (20 mL * 3). Las capas de diclorometano combinadas se secaron con sulfato de magnesio, filtró y concentró. El aceite amarillo rojizo se usó igual que en el paso siguiente LCMS (ESI) m+H = 293.8.

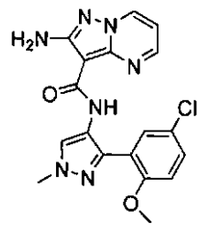


N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-isopentilo-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

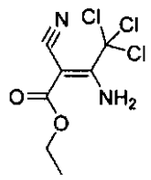
A mezcla de 5-(5-Cloro-2-metoxifenil)-1-isopentilo-1H-pirazolo-4-amino (573.0 mg, 1.95 mmol, 1.00 eq), pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-Ácido carboxílico (349.9 mg, 2.145

mmol, 1.10 eq), 7-azabenzotriazol-1-iloxi-tris-(pirrolidina)fosfonio hexafluorofosfato (1.25 g, 2.42 mmol, 1.24 eq), y N,N-Diisopropiletilamina (0.95 mL, 5.5 mmol, 2.8 eq) en 5.0 mL N,N-dimetilformamida se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La mezcla de la reacción se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa y liofilizó para producir 105.2 mg (12.3%) de N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-isopentilo-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) m+H = 439.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.50 (s, 1H), 9.32 (dd, *J* = 7.0, 1.6, 1H), 8.73 – 8.57 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.9, 2.7, 1H), 7.48 (d, *J* = 2.7, 1H), 7.33 (d, *J* = 9.0, 1H), 7.27 (dd, *J* = 7.0, 4.2, 1H), 3.97 (dq, *J* = 16.6, 6.8, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.54 (q, *J* = 7.1, 2H), 1.45 – 1.31 (m, 1H), 0.75 (dd, *J* = 12.0, 6.6, 6H).

Ejemplo 27



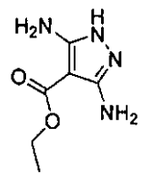
2-amino-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



(Z)-etilo 3-amino-4,4,4-tricloro-2-cianobut-2-enoato

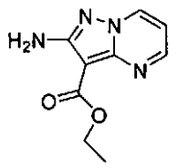
A una mezcla de tricloroacetonitrilo (38 mL, 0.38 mol) y cianoácido acético etilo ester (20 mL, 0.2 mol) en etanol (63 mL) se agregó Trietilamina (1 mL, 7 mmol). La mezcla de la reacción empezó a volverse roja y una exoterma luego de aproximadamente 1 minuto. La mezcla de la reacción se enfrió a 0 °C, luego se agitó por dos horas mientras se entibia lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se concentró en vacío a un aceite rojo, que se colocó en DCM, se filtró mediante un tapón de gel de sílice, y concentró en vacío para proporcionar 44.95g (90%) de (Z)-etilo 3-amino-4,4,4-tricloro-2-cianobut-2-enoato como un aceite incoloro que se solidificó lentamente a un blanco sólido. ^{1}H NMR

(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.19 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.31 (q, *J* = 7.1, 1H), 1.37 (t, *J* = 7.1, 3H).



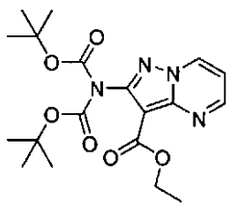
etilo 3,5-diamino-1H-pirazolo-4-carboxilato

Hidrazina (2.19 mL, 70 mmol) se agregó a (Z)-etilo 3-amino-4,4,4-tricloro-2-cianobut-2-enoato (15.0 g, 58 mmol) en DMF (50 mL). La mezcla de la reacción se calentó a 100 °C por 1 hora, luego se enfrió a temperatura ambiente. Se retiró DMF en vacío, luego el residuo se licuó en una mezcla 95:5 de Solución de amoniaco metanólico DCM:2M . El precipitado resultante se filtró, lavó con una mezcla 95:5 de DCM:MeOH, y se secó en vacío para proporcionar 5.72g (58%) de etilo 3,5-diamino-1H-pirazolo-4-carboxilato como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.53 (s, 1H), 5.28 (br, 4H), 4.14 (q, *J* = 7.1, 2H), 1.33 – 1.15 (t, *J* = 7.1, 3H).



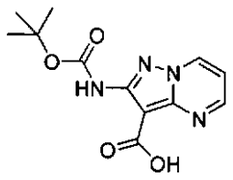
etilo 2-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato

A mezcla de etilo 3,5-diamino-1H-pirazolo-4-carboxilato (1.0 g, 5.9 mmol), 1,1,3,3-tetrametoxipropano (2.9 mL, 18 mmol), Trietilamina (2 mL, 10 mmol), y DMF (15 mL) se calentó a 100 °C por 14 horas, luego se agregó una cantidad adicional de 2 mL de 1,1,3,3-tetrametoxipropano. Luego de agregar la cantidad adicional de 1,1,3,3-tetrametoxipropano, se observó un significativo sub-producto y el calentamiento se detuvo de inmediato. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el DMF se retiró en vacío. El residuo se dividió entre DCM y agua, luego la capa orgánica se concentró y el residuo purificó mediante cromatografía de sílice, eluyendo con solución de amoniaco metanólico 95:5 DCM: 2M para proporcionar 420 mg (35%) de etilo 2-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (dd, *J* = 4.3, 1.6, 1H), 8.43 (dd, *J* = 6.7, 1.6, 1H), 6.84 (dd, *J* = 6.7, 4.4, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.48 (q, *J* = 7.1, 2H), 1.45 (t, *J* = 7.1, 3H).



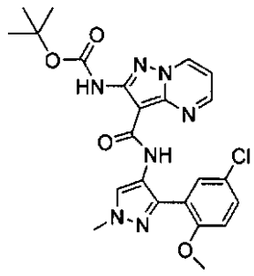
etilo 2-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato

Di-tert-butilodicarbonato (1.30g, 5.9 mmol) se agregó a una solución de etilo 2-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato (810 mg, 3.9 mmol), 4-dimetilaminopiridina (96 mg, 0.78 mmol), y *N,N*-Diisopropiletilamina (1.4 mL, 7.8 mmol) en acetonitrilo (100 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 horas, concentrándose luego en vacío. El residuo se dividió entre EtOAc y agua, luego se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4, filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice, eluyendo con a 97:3 mezcla de DCM: 2M solución de amoniaco metanólico para proporcionar 370 mg (31%) de etilo 2-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (dd, *J* = 4.2, 1.8, 1H), 8.69 (dd, *J* = 7.0, 1.8, 1H), 7.05 (dd, *J* = 7.0, 4.2, 1H), 4.40 (q, *J* = 7.1, 2H), 1.43 (s, 18H), 1.38 (t, *J* = 7.1, 3H).



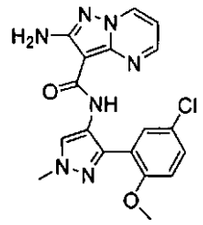
2-(tert-butoxicarbonilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-Ácido carboxílico

A una solución de 2-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato (220 mg, 0.54 mmol) en etanol (15 mL) se agregó 4 mL de una solución hidróxida de litio acuosa de 10%. La mezcla de la reacción se calentó a 70 °C por 18 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente. 15 mL de una solución acuosa de 10% de ácido cítrico se agregó y la mezcla de la reacción se concentró en vacío. El residuo se dividió entre EtOAc y una solución acuosa saturada de ácido cítrico, luego la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4, filtró y concentró en vacío para proporcionar 150 mg de 2-(tert-butoxicarbonilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-Ácido carboxílico. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.34 (s, 1H), 9.12 (dd, *J* = 6.9, 1.7, 1H), 8.71 (dd, *J* = 4.3, 1.7, 1H), 7.20 (dd, *J* = 6.9, 4.3, 1H), 1.49 (s, 9H).



tert-butilo 3-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-ilcarbamato

A una solución de 2-(tert-butoxicarbonilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-Ácido carboxílico (88 mg, 0.32 mmol), 5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-amino (75 mg, 0.32 mmol), 4-dimetilaminopiridina (7.7 mg, 0.063 mmol), y *N,N*-Diisopropiletilamina (0.16 mL, 0.95 mmol) en DMF (3 mL) se agregó PyAOP (200 mg, 0.38 mmol). La mezcla de la reacción se agitó por 14 horas a 50 °C, luego diluyó con EtOAc. La capa orgánica was lavó dos veces con agua, y once con salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4, filtró y concentró. El residuo se purificó mediante gel de cromatografía de sílice, eluyendo con EtOAc para proporcionar 98 mg (62%) de tert-butilo 3-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-ilcarbamato. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.85 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.76 (dd, *J* = 6.8, 1.7, 1H), 8.44 (dd, *J* = 4.3, 1.7, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.7, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.8, 2.7, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.9, 1H), 6.90 (dd, *J* = 6.9, 4.3, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 1.56 (s, 9H).



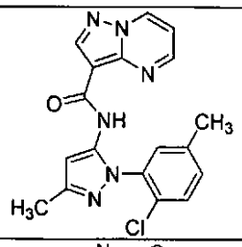
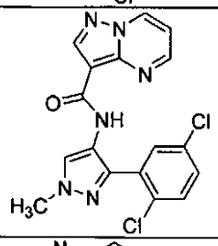
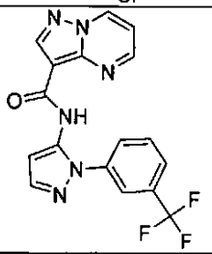
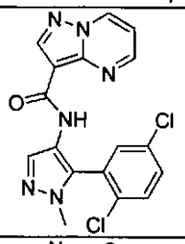
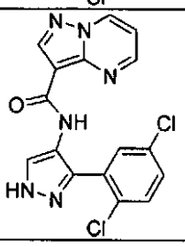
2-amino-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

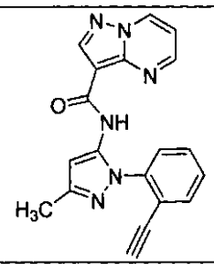
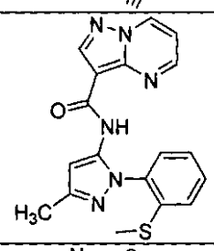
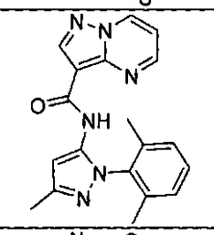
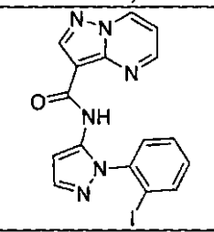
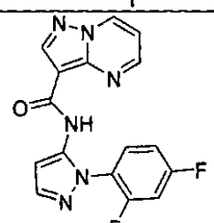
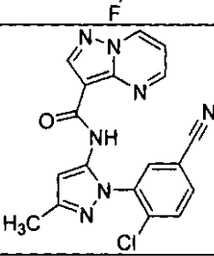
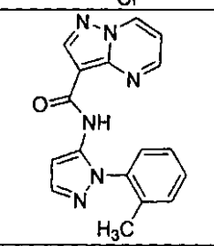
TFA (0.5 mL) se agregó a una solución de tert-butilo 3-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-ilcarbamato (80 mg, 0.2 mmol) en DCM (10 mL). La mezcla de la reacción se agitó por 3 horas a temperatura ambiente, concentrándose luego en vacío. El residuo se purificó mediante gel de cromatografía de sílice para proporcionar 55mg (90%) de 2-amino-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida como un sólido blanco. LCMS (ESI) m+H = 398.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.46 (s, 1H), 8.91 (dd, *J* = 6.7, 1.6, 1H), 8.44 (dd, *J* = 4.5, 1.6, 1H),

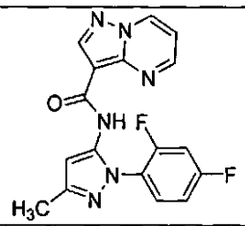
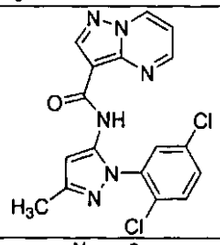
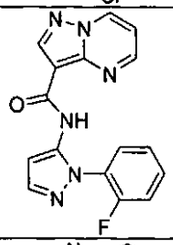
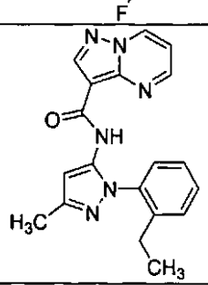
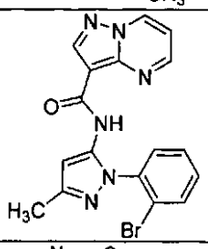
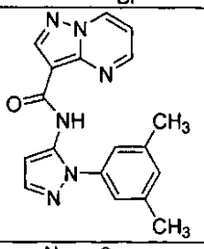
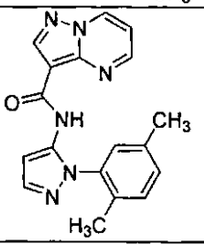
8.21 (s, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.9, 2.7, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.7, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.9, 1H), 6.99 (dd, *J* = 6.7, 4.5, 1H), 6.56 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).

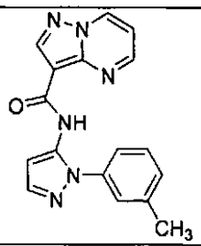
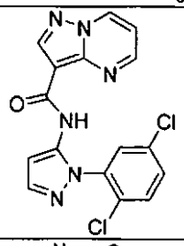
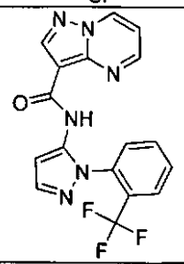
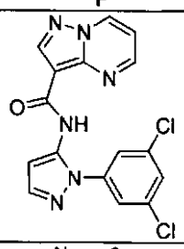
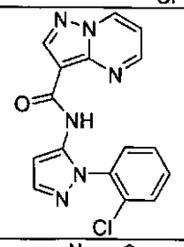
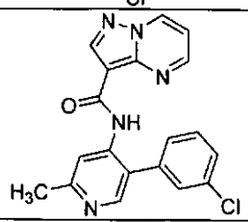
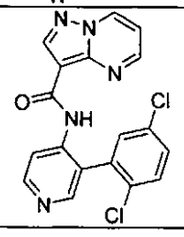
Ejemplos 28-131 mostrados en la Tabla 1 se prepararon en general siguiendo los ejemplos antes descritos. Para cada compuesto mostrado en la Tabla 1, el número de ejemplo seguido se entrega en la columna Método.

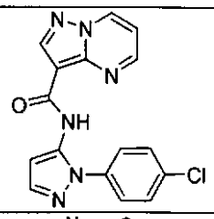
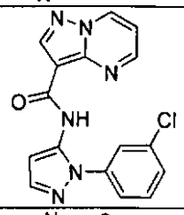
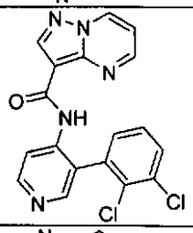
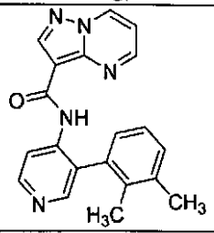
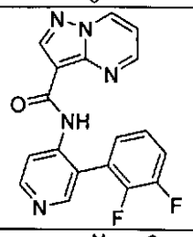
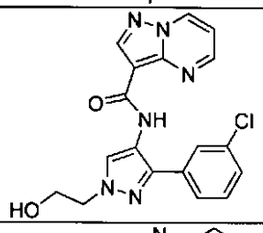
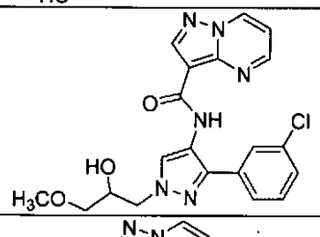
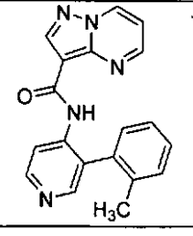
TABLA 1

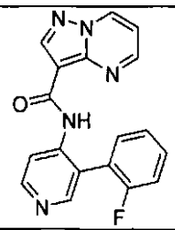
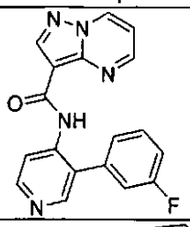
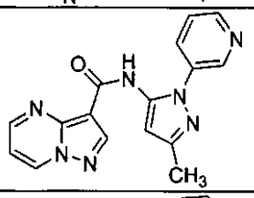
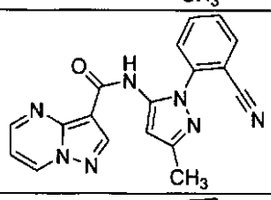
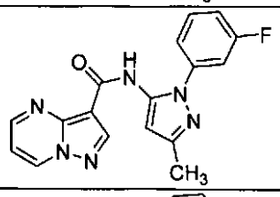
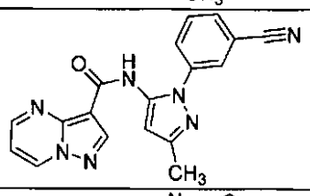
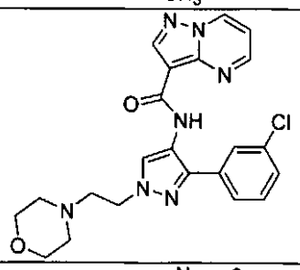
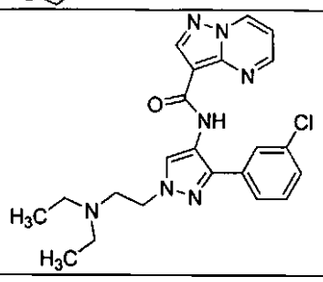
Ej.	Estructura	Nombre	Método	LCMS (ESI) *m/z*
28		N-(1-(2-cloro-5-metilofenilo)-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	6	367.0
29		N-(3-(2,5-diclorofenilo)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	4	387.0
30		N-(3-(2,5-diclorofenilo)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	13	373.2
31		N-(5-(2,5-diclorofenilo)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	5	387.0
32		N-(3-(2,5-diclorofenilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	4	373.2

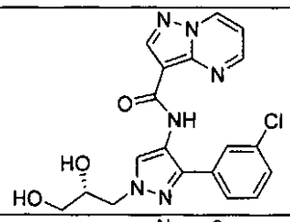
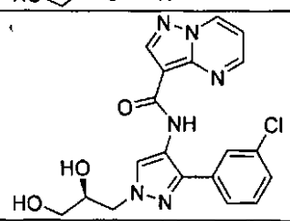
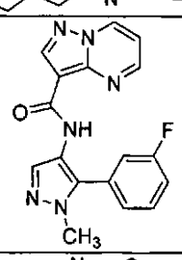
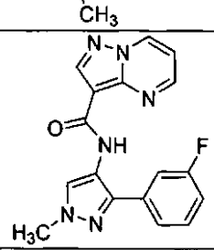
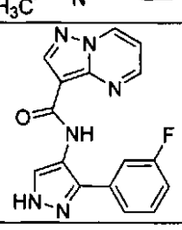
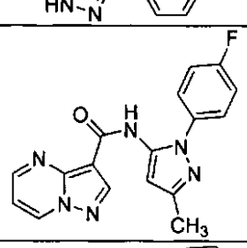
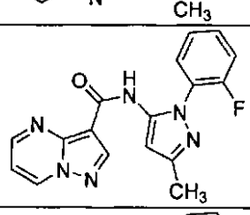
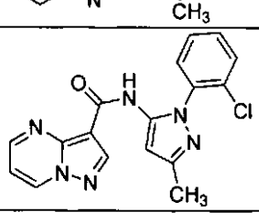
33		N-(1-(2-etinilfenilo)-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	6	342.9
34		N-(3-metil-1-(2-(metiltio)fenilo)-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	6	364.9
35		N-(1-(2,6-dimetilofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	6	346.9
36		N-(1-(2-yodofenil)-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	13	430.8
37		N-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	13	340.9
38		N-(1-(2-cloro-5-cianofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	6	377.8
39		N-(1-o-tolil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	13	318.9

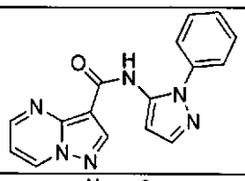
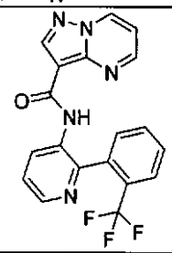
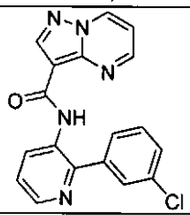
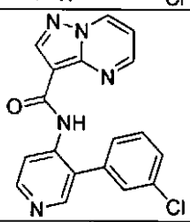
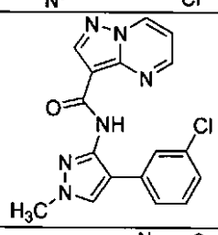
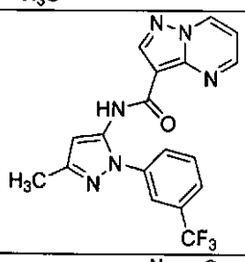
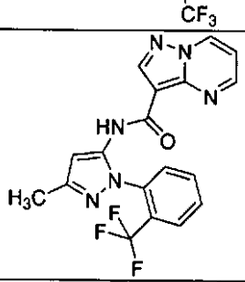
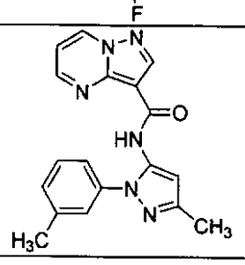
40		N-(1-(2,4-difluorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	6	355.2
41		N-(1-(2,5-diclorofenilo)-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	6	387.1
42		N-(1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	13	323.2
43		N-(1-(2-etilofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	6	347.2
44		N-(1-(2-bromofenilo)-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	6	397.2
45		N-(1-(3,5-dimetilofenil)-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	13	333.2
46		N-(1-(2,5-dimetilofenil)-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	13	333.2

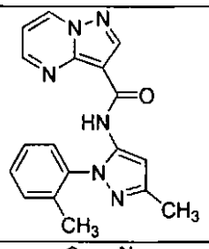
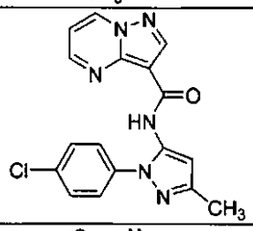
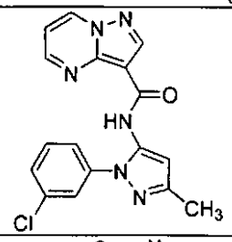
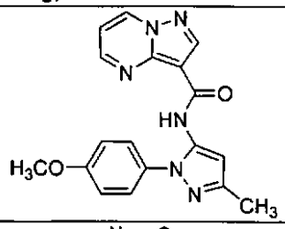
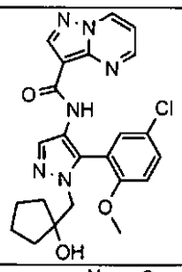
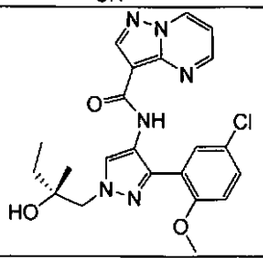
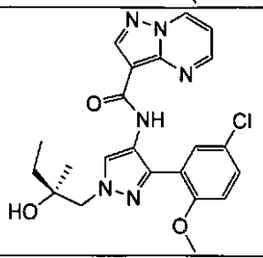
47		N-(1-m-tolil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	13	319.2
48		N-(1-(2,5-diclorofenilo)-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	13	373.0
49		N-(1-(2-(trifluorometilo)fenil)-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	13	373.1
50		N-(1-(3,5-diclorofenilo)-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	13	373.0
51		N-(1-(2-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	13	338.9
52		N-(5-(3-clorofenil)-2-metilo piridina-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	7	364.0
53		N-(3-(2,5-diclorofenilo)piridina-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	7	384.3

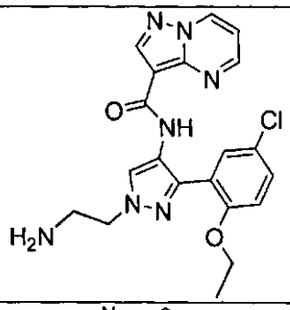
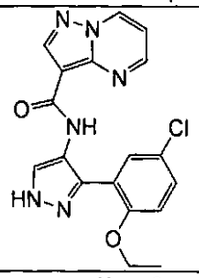
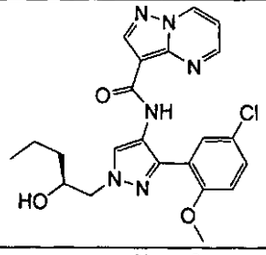
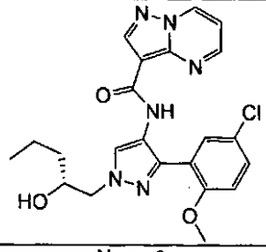
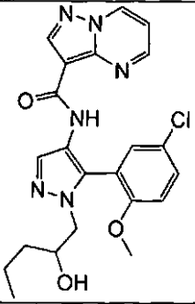
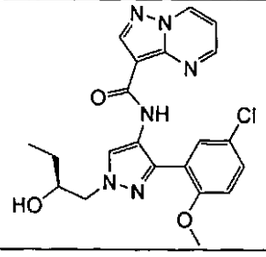
54		N-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	13	338.9
55		N-(1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	13	338.9
56		N-(3-(2,3-diclorofenilo)piridina-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	7	384.0
57		N-(3-(2,3-dimetilofenil)piridina-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	7	344.1
58		N-(3-(2,3-difluorofenil)piridina-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	7	352.0
59		N-(3-(3-clorofenil)-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	10	383.1
60		N-(3-(3-clorofenil)-1-(2-hidroxi-3-metoxipropilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	10	427.1
61		N-(3-o-tolilpiridina-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	7	330.0

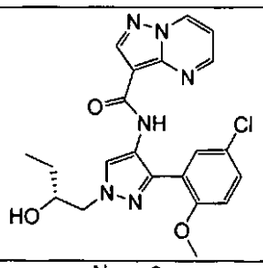
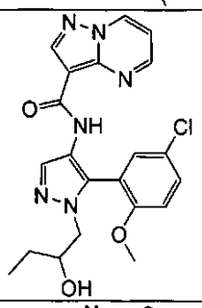
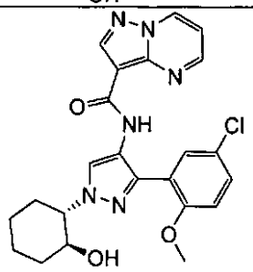
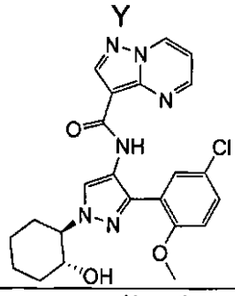
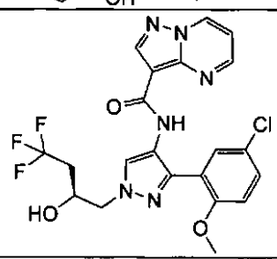
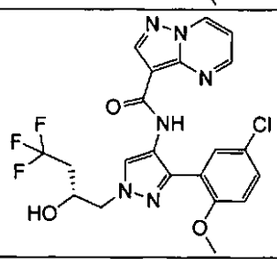
62		N-(3-(2-fluorofenil)piridina-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	7	334.1
63		N-(3-(3-fluorofenil)piridina-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	7	334.1
64		N-(3-metil-1-(piridina-3-il)-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	6	319.8
65		N-(1-(2-cianofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	6	344.1
66		N-(1-(3-fluorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	6	336.9
67		N-(1-(3-cianofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	6	344.0
68		N-(3-(3-clorofenil)-1-(2-morfolinoetilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	10	452.1
69		N-(3-(3-clorofenil)-1-(2-(dietiloamino)etilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	10	438.1

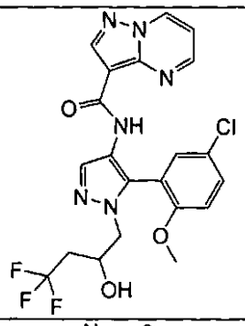
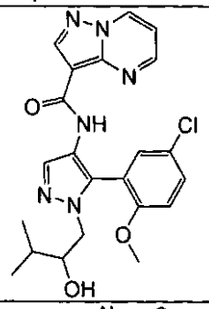
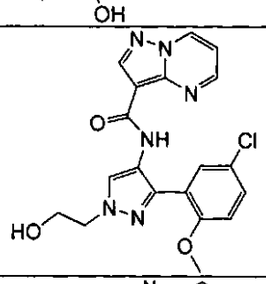
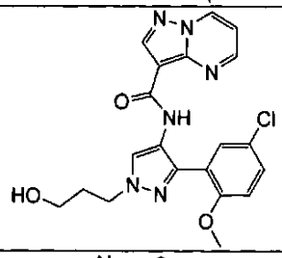
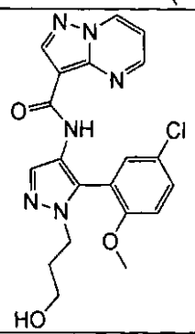
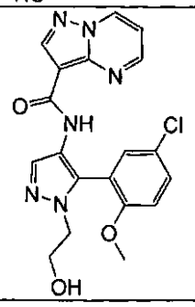
70		(R)-N-(3-(3-clorofenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	10	413.1
71		(S)-N-(3-(3-clorofenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	10	413.1
72		N-(5-(3-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	8	337.3
73		N-(3-(3-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	8	337.3
74		N-(3-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	9	323.0
75		N-(1-(4-fluorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	6	337.1
76		N-(1-(2-fluorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	6	337.0
77		N-(1-(2-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	6	353.1

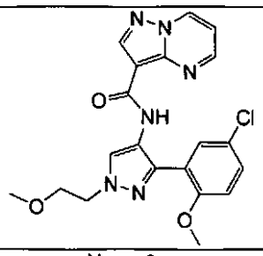
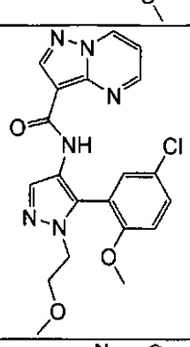
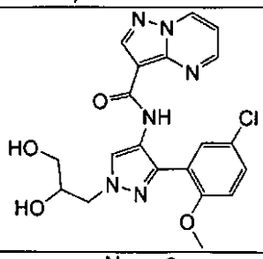
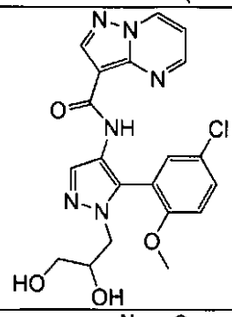
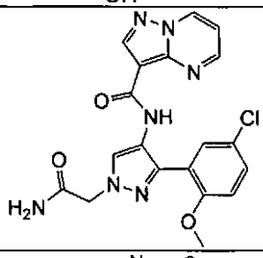
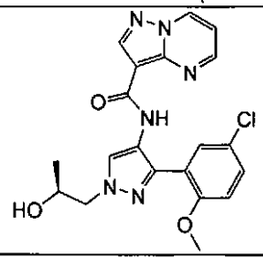
78		N-(1-fenilo-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	13	305.0
79		N-(2-(2-(trifluorometilo)fenilo)piridina-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	7	384.1
80		N-(2-(3-clorofenil)piridina-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	7	350.0
81		N-(3-(3-clorofenil)piridina-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	7	350.0
82		N-(4-(3-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	12	353.0
83		N-(3-metil-1-(3-(trifluorometilo)fenilo)-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	6	386.8
84		N-(3-metil-1-(2-(trifluorometilo)fenilo)-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	6	387.2
85		N-(3-metil-1-m-tolil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	6	333.2

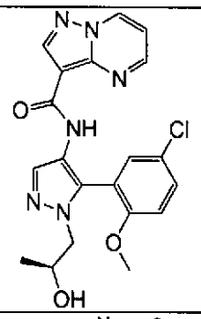
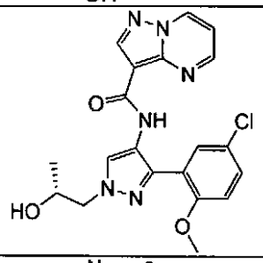
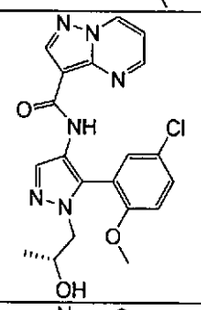
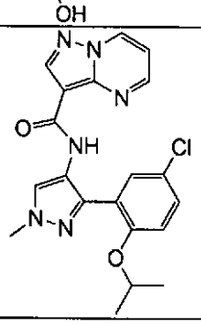
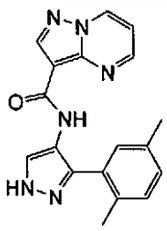
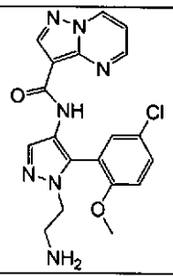
86		N-(3-metil-1-o-tolil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	6	332.9
87		N-(1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	6	353.1
88		N-(1-(3-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	6	353.1
89		N-(1-(4-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	6	349.2
90		N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((1-hidroxiciclopentil)metilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	24	467.1
91		(R)-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-hidroxi-2-metilobutilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	22	455.1
92		(S)-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-hidroxi-2-metilobutilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	22	455.1

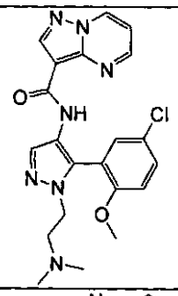
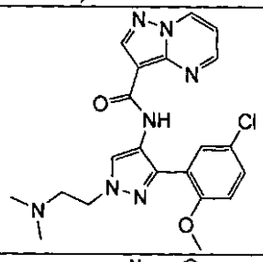
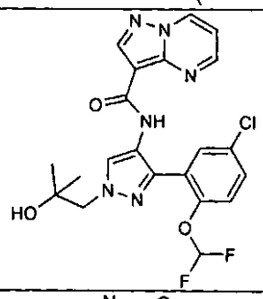
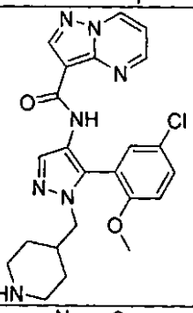
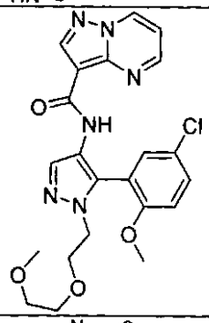
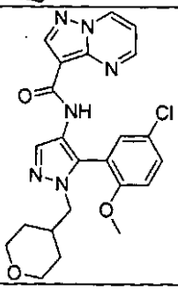
93		N-(1-(2-aminoetilo)-3-(5-cloro-2-etoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	20, 21	426.1
94		N-(3-(5-cloro-2-etoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	20	383.0
95		(S)-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-hidroxipentilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	22	455.1
96		(R)-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-hidroxipentilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	22	455.1
97		N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-hidroxipentilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	16	455.1
98		(S)-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-hidroxibutil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	22	441.1

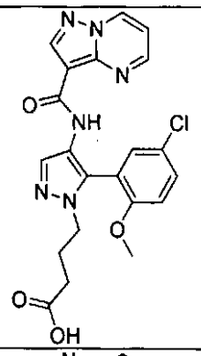
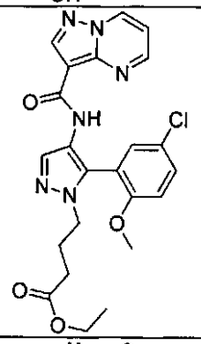
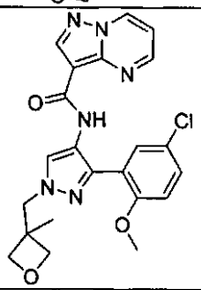
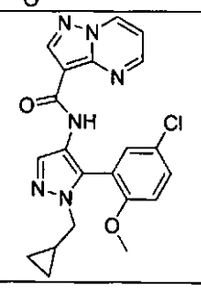
99		(R)-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-hidroxibutil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	22	441.1
100		N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-hidroxibutil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	16	441.1
101	 Y 	N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida Y N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	16	467.1
102		(S)-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(4,4,4-trifluoro-2-hidroxibutil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	22	495.1
103		(R)-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(4,4,4-trifluoro-2-hidroxibutil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	22	495.1

104		N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(4,4,4-trifluoro-2-hidroxibutil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	16	495.1
105		N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-hidroxi-3-metilobutilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	16	455.1
106		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	14	413.1
107		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(3-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	14	427.1
108		N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(3-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	15	427.1
109		N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	15	413.1

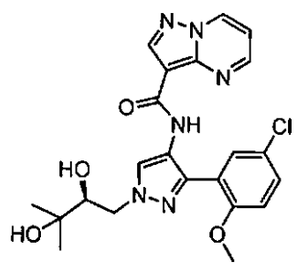
110		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-metoxietilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	14	427.0
111		N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-metoxietilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	15	427.1
112		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	16	443.1
113		N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	16	443.1
114		N-(1-(2-amino-2-oxoetilo)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	14	426.1
115		(S)-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	16	427.1

116		N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((S)-2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	16	427.1
117		(R)-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	16	427.1
118		N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((R)-2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	16	427.1
119		N-(3-(5-cloro-2-isopropoxifenilo)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	17	411.1
120		N-(3-(2,5-dimetilofenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	4	333.1
121		N-(1-(2-aminoetilo)-5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	21	412.1

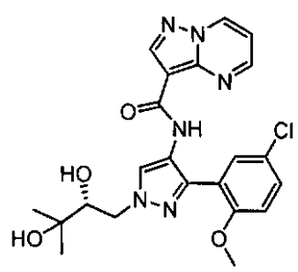
122		N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(dimetiloamino)etilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	15	440.1
123		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(dimetiloamino)etilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	14	440.1
124		N-(3-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenilo)-1-(2-hidroxi-2-metilopropilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	16 y 18	477.1
125		N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(piperidina-4-ilmeti)metilo) -1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	26	466.1
126		N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-(2-metoxietoxi)etilo) -1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	26	471.1
127		N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo) -1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	26	467.1

128		4-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-(pirazolo-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida)-1H-pirazol-1-il)ácido butanoico	26	455.1
129		Etilo-4-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-(pirazolo-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida)-1H-pirazol-1-il)butanoato	26	483.1
130		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(3-metilooxetano-3-il)metilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	26	453.1
131		N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(ciclopropilmetilo) -1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	26	423.1

Ejemplo 132



(S)-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxi-3-metilobutilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-

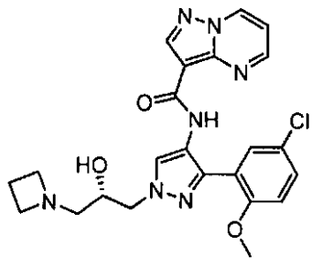


(R)-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxi-3-metilobutilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-

a]pirimidina-3-carboxamida a]pirimidina-3-carboxamida

A una suspensión de N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (114.0 mg, 0.31 mmol) y carbonato de cesio (201.4 mg, 0.62 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL), se agregó 4-bromo-2-metil-2-buteno (53 □L, 0.46 mmol). La mezcla de la reacción se agitó por 3 horas a temperatura ambiente, luego EtOAc se agregó. La capa orgánica se lavó 1x cada una con agua y solución de salmuera saturada. La capa orgánica se separó, luego se secó sobre Na_2SO_4 y concentró en vacío. El residuo se purificó mediante gel de cromatografía de sílice (20-100% EtOAc:Hex) para proporcionar N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(3-metilobut-2-enil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida como una espuma amarilla clara (67 mg, 0.15 mmol). Acetona y agua (1 mL cada cual) se agregaron luego, seguidos por tetraóxido de osmio (1.89 mg, 0.0074 mmol), y N-metilomorfolina-N-óxido en agua (1:1, N-metilomorfolina-N-óxido:Agua, 37 mg). La mezcla de la reacción se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. Se agregó celite y la mezcla se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante gel de cromatografía de sílice (50-100 % EtOAc*:Hex, *EtOAc también contenía 10% MeOH), y luego mediante SFC quiral para separar enantiómeros para producir 11.2 mg y 15.8 mg de los compuestos base como sólidos blancos. LCMS (ESI) m+H = 471.1; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.69 (s, 1H), 9.34 (d, *J* = 6.9, 1H), 8.78 (d, *J* = 4.0, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.8, 2.6, 1H), 7.42 (d, *J* = 2.6, 1H), 7.29 (dd, *J* = 10.0, 4.6, 2H), 5.05 (d, *J* = 6.3, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.43 (d, *J* = 13.5, 1H), 3.95 (dd, *J* = 13.5, 10.1, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (s, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.10 (s, 3H).

Ejemplo 133

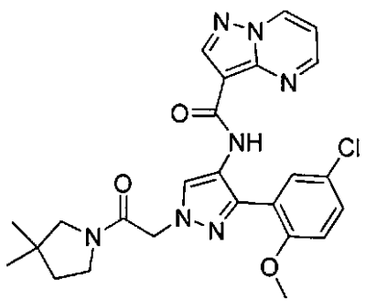


(S)-N-(1-(3-(azetidina-1-il)-2-hidroxipropil)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

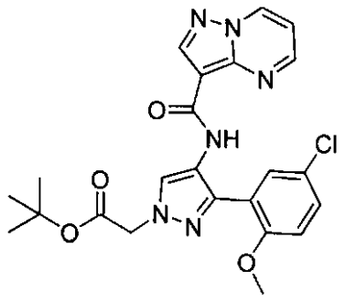
A una suspensión de N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (60 mg, 0.16 mmol) y carbonato de cesio (212 mg, 0.65 mmol) en N,N-Dimetilformamida (1 mL) se agregó (S)-2-(clorometilo)oxirano

(26.3 mg, 0.28 mmol). La mezcla de la reacción se agitó por 8 horas a temperatura ambiente, momento cuando el análisis de LCMS demostró un consumo completo de material de inicio. Azetidina (44 uL, 0.65 mmol) se agregó y la mezcla de la reacción se agitó por otras 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se filtró y purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto base como un sólido blanco (7.8 mg). LCMS (ESI) m+H = 482.2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.69 (s, 1H), 9.34 (dd, *J* = 7.0, 1.6, 1H), 8.78 (dd, *J* = 4.2, 1.6, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.9, 2.7, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.7, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 4.94 (d, *J* = 5.4, 1H), 4.21 (dd, *J* = 13.7, 3.8, 1H), 3.99 (dd, *J* = 13.8, 7.8, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 1H), 3.17 (t, *J* = 6.9, 4H), 2.39 (qd, *J* = 12.0, 5.9, 2H), 2.02 – 1.93 (m, 2H).

Ejemplo 134



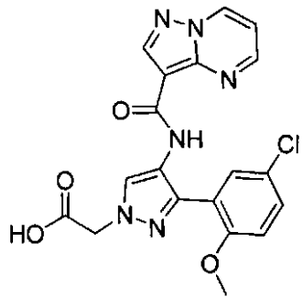
N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(3,3-dimetilopirrolidina-1-il)-2-oxoetilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



tert-butilo 2-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida)-1H-pirazol-1-il)acetato

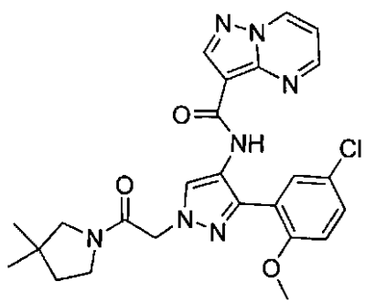
N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (2.0 g, 5.4 mmol), t-butil-bromoacetato (0.88 mL, 6.0 mmol), y carbonato de cesio (2.1 g, 6.5 mmol) se combinaron y agitaron a 30 °C toda la noche. La mezcla se calentó a 65 °C momento cuando se agregó una cantidad adicional de carbonato y t-butilbromoacetato y se agitó 8 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó toda la noche, luego se dividió EtOAc/agua. La fase orgánica

se separó, lavó con salmuera, secó (Na_2SO_4), filtró mediante gel de sílice, y se concentró en un sólido. El sólido se lavó con 1:1 EtOAc/hexanos para producir 1.85 g (71%) de tert-butilo 2-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida)-1H-pirazol-1-il)acetato como cristales amarillos. LCMS (ESI) m+H = 483.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.74 (s, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.51 (m, 1H0, 8.38 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).



2-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida)-1H-pirazol-1-il)ácido acético

Al tert-butilo 2-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida)-1H-pirazol-1-il)acetato (1.85 g, 3.83 mmol) en 50 mL diclorometano se agregó 30 ml de TFA. La mezcla se agitó 2 horas a temperatura ambiente, luego se concentró y recristalizó a partir de EtOAc para proporcionar 1.4g (86%) de 2-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida)-1H-pirazol-1-il)ácido acético como un sólido incoloro. LCMS (ESI) m+H = 427.1. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.95 (s, 1H), 9.08 (m, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).

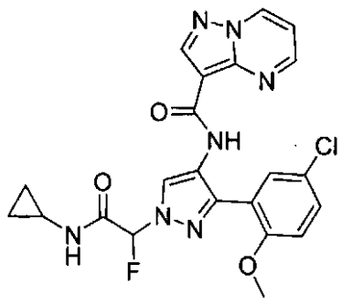


N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(3,3-dimetilopirrolidina-1-il)-2-oxoetilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

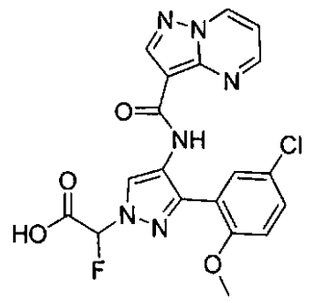
A 2-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida)-1H-pirazol-1-il)ácido acético (31.9 mg, 0.075 mmol) en 1 mL DMF se agregó 3,3-dimetilopirrolidina HCl (15 mg, 0.11 mmol) seguidos por N,N,N',N'-tetrametilo-O-(7-

azabenzotriazol-1-il)hexafluorofosfato de uranio (43 mg, 0.11 mmol), luego Trietilamina (42 uL, 0.30 mmol) y todo agitado 30 minutos. La mezcla cruda se purificó mediante HPLC de fase inversa y liofilizó para proporcionar 28.9 mg (76%) como un sólido incoloro. LCMS (ESI) m+H = 508.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.72 (s, 1H), 9.34 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.30 (t, *J* = 9.3 Hz, 2H), 5.09 (d, *J* = 17.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.62 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.12 (s, 1H), 1.74 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.63 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.08 (d, *J* = 9.9 Hz, 6H).

Ejemplo 135



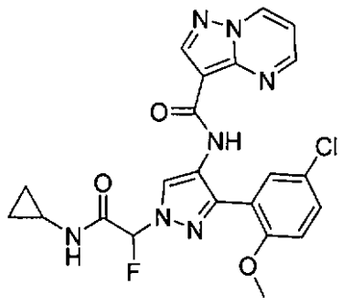
N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(ciclopropilamino)-1-fluoro-2-oxoetilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



2-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida)-1H-pirazol-1-il)-2-ácido fluoroacético

A N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (37.1 mg, 0.10 mmol) en 1.5 DMF se agregó hidruro de sodio (10 mg, 0.40 mmol) y la mezcla agitó por 5 minutos cuando se agregó etilo bromofluoroacetato (37 mg, 0.20 mmol). La mezcla se agitó toda la noche, luego purificó mediante HPLC de fase inversa y liofilizó para proporcionar 13.3 mg (30%) de 2-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida)-1H-pirazol-1-il)-2-ácido fluoroacético como un sólido incoloro. LCMS (ESI) m+H = 445.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.71 (s, 1H), 9.33 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.76 –

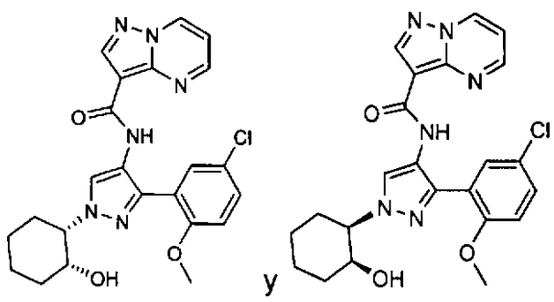
8.71 (m, 1H), 8.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.58 – 7.20 (m, 5H), 5.98 (d, *J* = 56.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H).



N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(ciclopropilamino)-1-fluoro-2-oxoetilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

A 2-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida)-1H-pirazol-1-il)-2-ácido fluoroacético (39.1 mg, 0.088 mmol) y ciclopropilamino (10 mg, 0.18 mmol) en 1.0 mL DMF se agregó (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato (91 mg, 0.18 mmol) y la mezcla agitó por 1 h. La mezcla cruda se purificó mediante HPLC de fase inversa y liofilizó para producir 9.1 mg (21%) de N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(ciclopropilamino)-1-fluoro-2-oxoetilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida como un sólido incoloro. LCMS (ESI) m+H = 484.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.77 (s, 1H), 9.34 (dd, *J* = 7.0, 1.4 Hz, 1H), 8.83 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.76 (dd, *J* = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.29 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 50.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.82 (dd, *J* = 7.3, 3.3 Hz, 1H), 0.70 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 0.64 – 0.57 (m, 2H).

EJEMPLO 136



N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((1S,2R)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

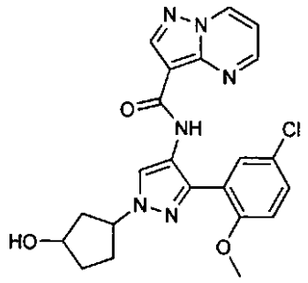
And

N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((1R,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

A una solución agitada de N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida y N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (mezcla de trans enantiómeros; 107 mg, 0.229 mmol), 4-ácido nitrobenzoico (50.6 mg, 0.303 mmol) y Trifenilfosfina (81.8 mg, 0.312 mmol) en 3.0 mL de tetrahidrofurano se agregó gota a gota dietiloazodicarboxilato (47.0 □L, 0.298 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por una hora y luego se calentó a 50°C por 2.5 horas. 4-Ácido nitrobenzoico (51 mg), Trifenilfosfina (86 mg), y dietiloazodicarboxilato (53 □L) se agregaron luego y la mezcla de la reacción se calentó a 50°C toda la noche. La mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo y agua, y la porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y evaporó en vacío. El producto crudo se sometió acromatografía rápida en gel de sílice (0 a 100% acetato de etilo en diclorometano) para producir la mezcla de enantiómeros (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida)-1H-pirazol-1-il)ciclohexilo 4-nitrobenzoato as a mezcla con trifenil óxido de fosfina. Este material fue elaborado sin más purificación.

El material crudo del paso anterior se disolvió en 3 mL Tetrahidrofurano con 5.0 M de hidróxido de sodio en agua (1.0 mL). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla de la reacción se vació en acetato de etilo y se lavó dos veces con 2M hidróxido de sodio acuoso. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y evaporó en vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa y liofilizó para producir 8.5 mg de la mezcla de enantiómeros N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((1S,2R)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida y N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((1R,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) m+H = 467.1; 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 9.68 (s, 1H), 9.33 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.78 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 4.84 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.16 (td, J = 12.4, 8.6 Hz, 1H), 1.81 (m, 3H), 1.62 (dt, J = 26.0, 13.0 Hz, 2H), 1.43 (d, J = 6.1 Hz, 2H).

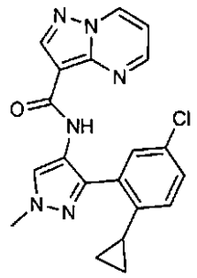
EJEMPLO 137



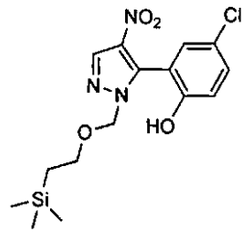
N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(3-hidroxiciclopentil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

A una solución de N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(3-hidroxiciclopentil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (171.1 mg, 0.3795 mmol) en 5.0 mL Tetrahidrofurano a -78°C se agregó 1.0 M de hidruro de litio tri-ter-butoxialuminio en Tetrahidrofurano (0.6 mL, 0.6 mmol). La mezcla de la reacción se mantuvo a -60°C por 4 horas, y luego 1.0 M de hidruro de litio tri-ter-butoxialuminio en Tetrahidrofurano (0.6 mL, 0.6 mmol) se agregó. La mezcla de la reacción se mantuvo a -25°C por 8 horas. 1.0 M de hidruro de litio tri-ter-butoxialuminio en Tetrahidrofurano (0.9 mL, 0.9 mmol) se agregó y la mezcla de la reacción se mantuvo a -25°C por otras 6 horas hasta la reducción de la cetona se considere completa según LCMS. La mezcla de la reacción fue luego se enfrió a -40°C y remojó con 3 mL cloruro de amonio acuoso saturado. Luego de calentar a temperatura ambiente, esta mezcla se extrajo con diclorometano, y el extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio y evaporó en vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa y liofilizó para producir 34 mg (20%) de N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(3-hidroxiciclopentil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) m+H = 453.1; 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 9.67 (s, 1H), 9.34 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.78 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 2H), 4.90 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.83 – 4.69 (m, 1H), 4.21 (dd, J = 10.2, 5.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.42 (ddd, J = 14.6, 8.7, 6.2 Hz, 1H), 2.21 – 2.04 (m, 2H), 2.00 – 1.87 (m, 1H), 1.86 – 1.70 (m, 2H).

EJEMPLO 138

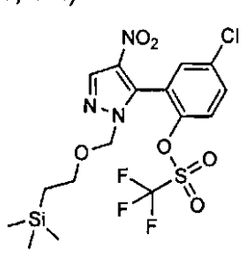


N-(3-(5-cloro-2-ciclopropilfenilo)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



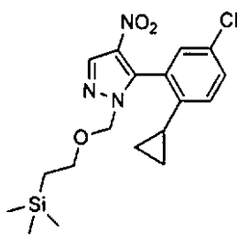
4-cloro-2-(4-nitro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazol-5-il)fenol

A una solución de 5-(5-cloro-2-(4-metoxibenziloxi)fenilo)-4-nitro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazolo (preparado según el procedimiento descrito para el ejemplo 14) (1.193 g, 2.434 mmol) en 17 mL diclorometano se agregó 3 mL agua seguidos por diclorodicianoquinona (1.2208 g). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 48 horas, y luego se agregó una cantidad adicional de diclorodicianoquinona (0.4946 g). Después de otras 24 horas, la reacción se vació en bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. La porción orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y evaporó en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (0 a 35% acetato de etilo en heptanos) para producir 745.2 mg (83%) de 4-cloro-2-(4-nitro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazol-5-il)fenol. LCMS (ESI) m+H = 270.2; 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 10.47 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.47 (d, J = 2.6, 1H), 7.43 (dd, J = 8.8, 2.7, 1H), 7.00 (d, J = 8.8, 1H), 5.30 (dd, J = 65.1, 10.8, 2H), 3.42 (t, J = 8.1, 2H), 0.74 (t, 2H), -0.08 (s, 9H).



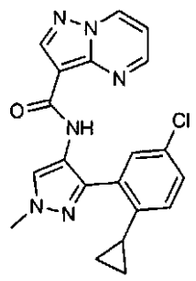
4-cloro-2-(4-nitro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazol-5-il)fenilo trifluorometanesulfonato

A una solución de 4-cloro-2-(4-nitro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazol-5-il)fenol (190.4 mg, 0.5148 mmol) en 8 mL diclorometano a -40°C se agregó Trietilamina (0.30 mL, 2.2 mmol) seguidos por anhídrido trifluorometansulfónico (0.15 mL, 0.89 mmol). Luego de 30 minutos a esta temperatura la mezcla de la reacción se entibió a temperatura ambiente. Luego de 3 horas, la mezcla de la reacción se vació en agua y se extrajo dos veces con diclorometano. Las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y evaporaron en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (0 a 30% acetato de etilo en heptanos) para producir 239.8 mg (93%) de 4-cloro-2-(4-nitro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazol-5-il)fenilo trifluorometanesulfonato. LCMS (ESI) m+Na = 524.0.



5-(5-cloro-2-ciclopropilfenilo)-4-nitro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazolo

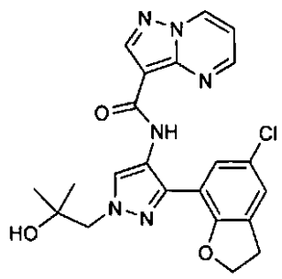
A una mezcla de 4-cloro-2-(4-nitro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazol-5-il)fenilo trifluorometanesulfonato (72.4 mg, 0.144 mmol), ácido ciclopropilborónico (55.0 mg, 0.640 mmol), tetrakis(Trifenilfosfina)paladio(0) (79.2 mg, 0.685 mmol), fosfato de potasio (152.7 mg, 0.7194 mmol), y bromuro de sodio (149.2 mg, 1.450 mmol) se agregó agua (13.0 □L, 0.722 mmol) y tolueno (3.0 mL). La mezcla de la reacción se calentó a 90°C por 72 horas. La mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y evaporó en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (0 a 30% acetato de etilo en heptanos) para producir 30.1 mg (53%) de 5-(5-cloro-2-ciclopropilfenilo)-4-nitro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazolo. LCMS (ESI) m+Na = 416.2.



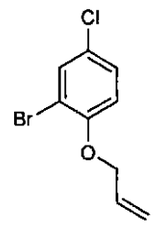
N-(3-(5-cloro-2-ciclopropilfenilo)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

El compuesto base se sintetizó a partir de 5-(5-cloro-2-ciclopropilfenilo)-4-nitro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazolo siguiendo los procedimientos descritos por Ejemplo 14. LCMS (ESI) m+H = 393.1; 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 9.66 (s, 1H), 9.31 (dd, J = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.54 – 8.50 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.98 (s, 1H), 0.79 (dt, J = 6.2, 4.3 Hz, 2H), 0.66 – 0.59 (m, 2H).

EJEMPLO 139



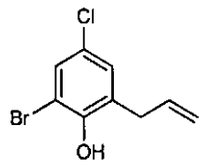
N-(3-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1-(2-hidroxi-2-metilopropilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



1-(alliloxi)-2-bromo-4-clorobenceno

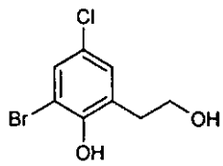
A una solución de 2-Bromo-4-clorofenol (7.7897 g, 37.549 mmol) en 20 mL DMF se agregó carbonato de potasio (5.784 g, 41.85 mmol) y bromuro de alilo (3.30 mL, 38.1 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 50°C por 15 horas. La mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y evaporó en vacío para

producir 9.4 g (100%) de 1-(alliloxi)-2-bromo-4-clorobenceno, que se llevó a cabo sin más purificación. 1H NMR (400MHz, CDCl3) δ: 7.54 (d, J = 2.5, 1H), 7.21 (dd, J = 8.8, 2.5, 1H), 6.81 (d, J = 8.8, 1H), 6.10-5.98 (m, 1H), 5.46 (dd, J = 17.3, 1.4, 1H), 5.31 (dd, J = 10.6, 1.3, 1H), 4.59 (d, J = 5.0, 2H).



2-alilo-6-bromo-4-clorofenol

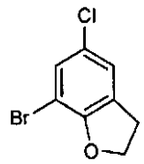
Una solución de 1-(alliloxi)-2-bromo-4-clorobenceno (4.122g, 16.65 mmol) en N,N-dietiloanilina (20 mL, 100 mmol) se calentó a 200°C por 15 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo y 1M de HCl acuoso, y la capa orgánica lavó con una porción adicional de 1M de HCl acuoso y luego salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y evaporada en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (0 a 20% acetato de etilo en heptanos) para producir 3.1761 g (77%) de 2-alilo-6-bromo-4-clorofenol como un aceite transparente e incoloro. 1H NMR (400MHz, CDCl3) δ: 7.33 (d, J = 2.4, 1H), 7.07 (d, J = 2.3, 1H), 5.94 (ddt, J = 16.8, 10.3, 6.6, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.18-5.06 (m, 2H), 3.40 (d, J = 6.6, 2H).



2-bromo-4-cloro-6-(2-hidroxietil)fenol

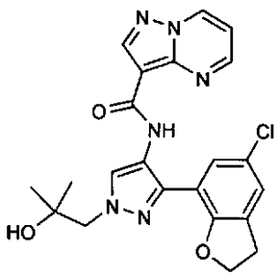
Una solución de 2-alilo-6-bromo-4-clorofenol (1.378 g, 5.567 mmol) en 20 mL diclorometano se enfrió a -78°C. Mientras se agita a esta temperatura, el ozono burbujeó a través de la solución de la reacción por 6.5 horas. Luego de purgar drenar el envase de la reacción con oxígeno, aún estando a -78°C, la reacción fue remojada con tetrahidroborato de sodio (1.064g, 28.12 mmol). La reacción fue luego entibió a temperatura ambiente y agitó toda la noche. La mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y evaporó en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (10 a 60% acetato

de etilo en heptanos) para producir 0.5911 g (42%) de 2-bromo-4-cloro-6-(2-hidroxietil)fenol. 1H NMR (400MHz, CDCl3) δ: 7.38 (d, J = 2.5, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.06 (d, J = 2.4, 1H), 3.96 (br s, 2H), 2.91 (t, J = 5.7, 2H), 1.98 (s, 1H).



7-bromo-5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran

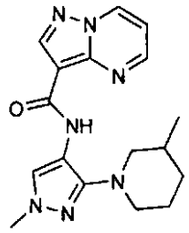
A una mezcla de 2-bromo-4-cloro-6-(2-hidroxietil)fenol (99.8 mg, 0.397 mmol), Trietilamina (0.40 mL, 2.9 mmol), y diclorometano (4 mL) a 0°C se agregó cloruro de metanosulfonilo (56.0 □L, 0.724 mmol). La reacción se agitó a 0°C por 1.5 horas, punto cuando el cloruro de metanosulfonil adicional (10□L) se agregó y la mezcla de la reacción entibió a temperatura ambiente. Luego de agitar toda la noche, la mezcla de la reacción se volvió a enfriar a 0°C y Se agregaron trietilamina (0.2 mL) y cloruro de metanosulfonilo (15□L). Luego de dos horas la mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y evaporó en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (0 a 30% acetato de etilo en heptanos) para producir 40.0 mg (40%) de 7-bromo-5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran. 1H NMR (400MHz, CDCl3) δ: 7.26 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.67 (t, J = 8.8, 2H), 3.30 (t, J = 8.8, 2H).



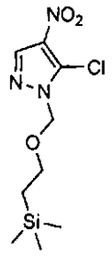
N-(3-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1-(2-hidroxi-2-metilopropilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

El compuesto base se preparó usando 7-bromo-5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran y siguiendo los procedimientos descritos para los Ejemplos 14 y 16. LCMS (ESI) m+H = 453.1; 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 9.72 (s, 1H), 9.33 (d, J = 7.0, 1H), 8.82 (dd, J = 4.2, 1.5, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.62 (t, J = 8.8, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.37 (t, J = 8.8, 2H), 1.12 (s, 6H).

EJEMPLO 140

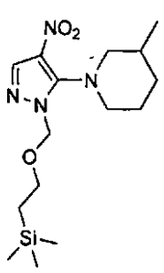


N-(1-metil-3-(3-metilopiperidina-1-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



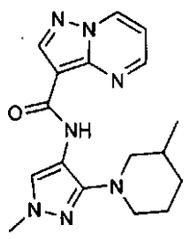
5-cloro-4-nitro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazolo

En un matraz secado en el horno, 4-nitro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazolo (412.4 mg, 1.695 mmol) se disolvió en 5 mL THF y se enfrió a -78°C. A esta solución se agregó lentamente 1.0M hexametildisilazida de litio en tetrahidrofurano (2.0 mL, 2.0 mmol). Luego de revolver por 30 minutos a -78°C, una solución de hexacloroetano (455.2 mg, 1.923 mmol) en 3 mL THF se agregó lentamente. La mezcla de la reacción se mantuvo a -78°C por otra hora, y luego remojó con cloruro de amonio acuoso saturado y entibió a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y evaporó en vacío para producir 0.4592 g (98%) de 5-cloro-4-nitro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazolo, que se llevó a cabo sin más purificación. LCMS (ESI) m+H = 220.2; 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 8.52 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.67-3.57 (m, 2H), 0.91-0.83 (m, 2H), -0.04 (s, 9H).



3-metil-1-(4-nitro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazol-5-il)piperidina

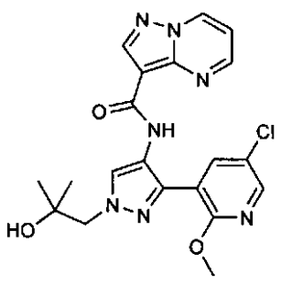
A una solución de 5-cloro-4-nitro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazolo (348.3 mg, 1.254 mmol) en 1 mL n-butanol se agregó 3-metil-piperidina (0.20 mL, 1.7 mmol). La mezcla de la reacción se sometió a irradiación de microondas a una temperatura de 120°C por 30 minutos. El solvente se evaporó en vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (0 a 40% acetato de etilo en heptanos) para producir 486.5mg de 3-metil-1-(4-nitro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazol-5-il)piperidina. LCMS (ESI) m+H = 341.4; 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 8.04 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.71 – 3.62 (m, 2H), 3.20 (m, 3H), 2.96-2.85 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 4H), 1.15 (m, 1H), 0.97 – 0.87 (m, 5H), 0.00 (s, 9H).



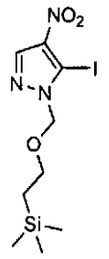
N-(1-metil-3-(3-metilopiperidina-1-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

El compuesto base se preparó usando 3-metil-1-(4-nitro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazol-5-il)piperidina y siguiendo los procedimientos descritos por Ejemplo 14. LCMS (ESI) m+H = 340.1; 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 9.59 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.5, 1H), 8.83 (dd, J = 4.2, 1.6, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 7.0, 4.2, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.25 (s, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.41 – 2.29 (m, 1H), 1.96 – 1.70 (m, 4H), 1.04 (s, 1H), 0.91 (d, J = 6.7, 3H).

EJEMPLO 141

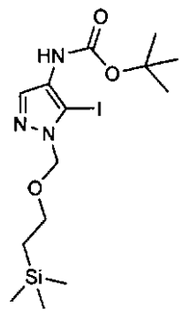


N-(3-(5-cloro-2-metoxipiridina-3-il)-1-(2-hidroxi-2-metilopropilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



5-yodo-4-nitro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazolo

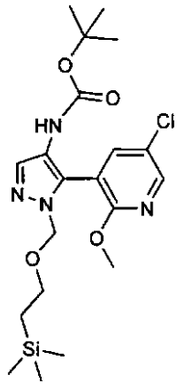
En un matraz secado en el horno, 4-nitro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazolo (1.5192 g, 6.2432 mmol) se disolvió en 20 mL THF y se enfrió a -78°C. A esta solución se agregó lentamente 1.0M hexametildisilazida de litio en Tetrahidrofurano (7.5 mL, 7.5 mmol). Luego de revolver por 40 minutos a -78°C, una solución de yodo (1.7602 g, 6.9351 mmol) en 8 mL THF se agregó lentamente. La mezcla de la reacción se mantuvo a -78°C por otras 1.5 horas, y luego se remojó con cloruro de amonio acuoso saturado y entibió a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo y Na2S2O3 acuoso a medio saturar. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, filtró, y evaporó en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (0 a 15% acetato de etilo en heptanos) para producir 2.2349 g (97%) de 5-yodo-4-nitro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazolo. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 8.48 (s, 1H), 5.59 (s, 2H), 3.61 (t, J = 8.0, 2H), 0.86 (t, J = 8.0, 2H), -0.04 (s, 9H).



tert-butilo 5-yodo-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazol-4-ilcarbamato

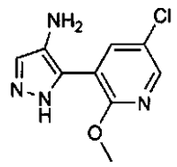
A una solución de 5-yodo-4-nitro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazolo (2.234 g, 6.050 mmol) en etanol (20 mL) se agregó cloruro de amonio (1.303 g, 24.36 mmol), polvo de hierro (1.695 g, 30.35 mmol), y agua (30 mL). La mezcla de la reacción fue luego se agitó a 70°C por 45 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente, diluyó con diclorometano, y filtró mediante celite, enjuagando con diclorometano adicional. Bicarbonato de sodio acuoso saturado se agregó al filtrado y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez más con

diclorometano, y las porciones orgánicas combinadas luego secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron, y evaporaron en vacío. Al residuo resultante se agregó dioxano (20 mL), Trietilamina (2.0 mL, 14 mmol) y di-tert-butilodicarbonato (1.513g, 6.932 mmol). Esta mezcla se agitó a 60°C por 4 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluyó en acetato de etilo, lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, filtró, y evaporó en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (0 a 40% acetato de etilo en heptanos) para producir 1.4353 g (54%) de tert-butilo 5-yodo-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazol-4-ilcarbamato. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 8.44 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.53 (t, J = 8.0, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.83 (t, J = 8.0, 2H), -0.04 (s, 9H).



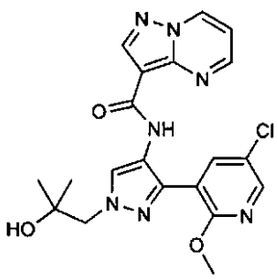
tert-butilo 5-(5-cloro-2-metoxipiridina-3-il)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazol-4-ilcarbamato

A mezcla de tert-butilo 5-yodo-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazol-4-ilcarbamato (390.7 mg, 0.8892 mmol), 5-cloro-2-metoxi-piridina-3- pinacol éster de ácido borónico (364.0 mg, 1.350 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaladio(0) aducto de cloroformo (48.5 mg, 0.0468 mmol), S-Phos (74.2 mg, 0.181 mmol), fosfato de potasio (597.1 mg, 2.813 mmol), y 1-butanol (10 mL) se desgasificó con nitrógeno y luego se agitó a 80°C por 15 horas. La mezcla de la reacción was diluyó en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, filtró, y evaporó en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (0 a 50% acetato de etilo en heptanos) para producir 212.3 mg (52%) de tert-butilo 5-(5-cloro-2-metoxipiridina-3-il)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazol-4-ilcarbamato. LCMS (ESI) m+H = 455.2; 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 8.53 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2.6, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.35 (t, 2H), 1.38 (s, 9H), 0.70 (t, J = 8.1, 2H), -0.10 (s, 9H).



5-(5-cloro-2-metoxipiridina-3-il)-1H-pirazol-4-amino

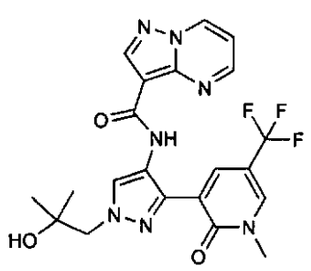
A una solución de tert-butilo 5-(5-cloro-2-metoxipiridina-3-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metilo)-1H-pirazol-4-ilcarbamato (211.7 mg, 0.4652 mmol) en 5 mL acetato de etilo se agregó tetracloruro de estaño (0.52 mL, 4.4 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas y luego se evaporó en vacío. El aceite residual se dividió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y evaporaron en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (0 a 20% metanol en diclorometano) para producir 32.4 mg (31%) de 5-(5-cloro-2-metoxipiridina-3-il)-1H-pirazol-4-amino. LCMS (ESI) m+H = 225.1.



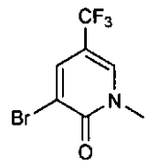
N-(3-(5-cloro-2-metoxipiridina-3-il)-1-(2-hidroxi-2-metilopropilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

El compuesto base se preparó usando 5-(5-cloro-2-metoxipiridina-3-il)-1H-pirazol-4-amino y siguiendo los procedimientos descritos para los Ejemplos 4 y 16. LCMS (ESI) m+H = 442.1; 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 9.72 (s, 1H), 9.34 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.13 (s, 6H).

EJEMPLO 142

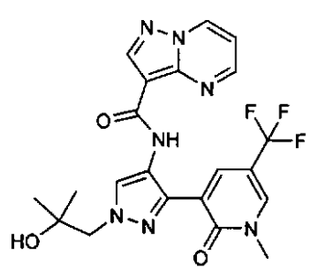


N-(1-(2-hidroxi-2-metilopropilo)-3-(1-metil-2-oxo-5-(trifluorometilo)-1,2-dihidropiridina-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



3-bromo-1-metil-5-(trifluorometilo)piridin-2(1H)-ona

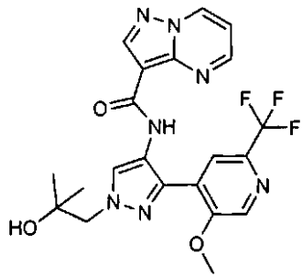
A una solución de 3-bromo-2-hidroxi-5-(trifluorometilo)piridina (1.0097 g, 4.1724 mmol) en cloroformo (20 mL) se agregó carbonato de plata (1.1964 g, 4.3388 mmol) y metilo yoduro (0.40 mL, 6.4 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por dos horas y luego en 40°C por 24 horas. Agregó una cantidad adicional de metilo yoduro (0.40 mL, 6.4 mmol) y la reacción se mantuvo a 40°C por otras 15 horas. La mezcla de la reacción fue luego diluyó con diclorometano, filtró con celite, y evaporó en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (0 a 80% acetato de etilo en heptanos) para producir 0.5297 g (50%) de 3-bromo-1-metil-5-(trifluorometilo)piridina-2(1H)-one. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 8.47 (d, J = 0.9, 1H), 8.22 (d, J = 2.5, 1H), 3.56 (s, 3H).



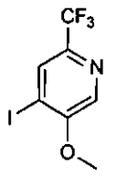
N-(1-(2-hidroxi-2-metilopropilo)-3-(1-metil-2-oxo-5-(trifluorometilo)-1,2-dihidropiridina-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

El compuesto base se preparó usando 3-bromo-1-metil-5-(trifluorometilo)piridina-2(1H)-ona y siguiendo los procedimientos como se describen para los Ejemplos 14 y 16. LCMS (ESI) m+H = 476.1; 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 10.23 (s, 1H), 9.31 (dd, J = 7.0, 1.5, 1H), 8.77 (dd, J = 4.1, 1.6, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.7, 1H), 7.27 (dd, J = 7.0, 4.2, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.11 (s, 6H).

EJEMPLO 143

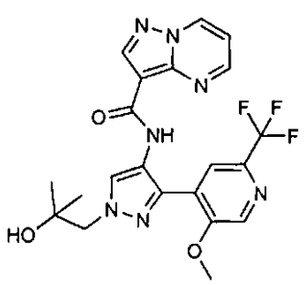


N-(1-(2-hidroxi-2-metilopropilo)-3-(5-metoxi-2-(trifluorometilo)piridina-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



4-yodo-5-metoxi-2-(trifluorometilo)piridina

En un matraz secado en el horno, 5-metoxi-2-(trifluorometilo)piridina se disolvió en THF (20 mL). Esta mezcla se enfrió a -78°C, y luego 2.5 M n-butil-litio en hexano (2.60 mL, 6.5 mmol) se agregó. Luego de agitar a esta misma temperatura por 40 minutos, 1-cloro-2-yodoetano (0.60 mL, 6.6 mmol) se agregó. La reacción se mantuvo a -78°C por otros 30 minutos, y luego se remojó con cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se entibió a temperatura ambiente, dividió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y evaporó en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (0 a 40% acetato de etilo en heptanos) para producir 0.3128 g (16%) de 4-yodo-5-metoxi-2-(trifluorometilo)piridina. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 8.38 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 4.05 (s, 3H).

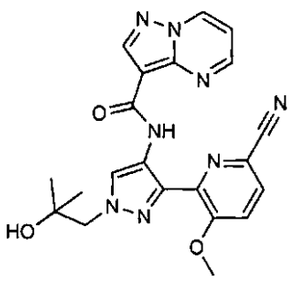


N-(1-(2-hidroxi-2-metilopropilo)-3-(5-metoxi-2-(trifluorometilo)piridina-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

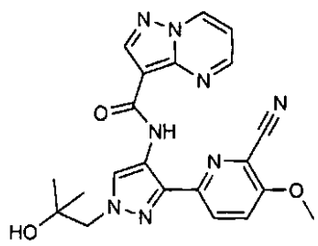
El compuesto base se preparó usando 4-yodo-5-metoxi-2-(trifluorometilo)piridina y siguiendo los procedimientos como se describen para los Ejemplos 14 y 16. LCMS

(ESI) m+H = 476.1; 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 9.71 (s, 1H), 9.36 (d, J = 6.9, 1H), 8.88 (d, J = 3.8, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 1.13 (s, 6H).

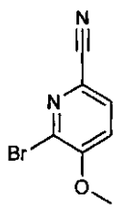
EJEMPLO 144



N-(3-(6-ciano-3-metoxipiridina-2-il)-1-(2-hidroxi-2-metilopropilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

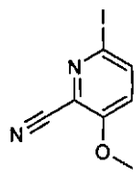


N-(3-(6-ciano-5-metoxipiridina-2-il)-1-(2-hidroxi-2-metilopropilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



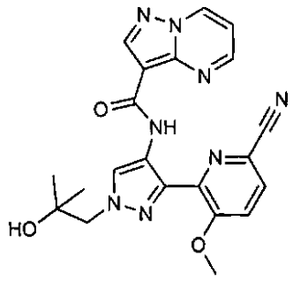
6-bromo-5-metoxipicolinonitrilo

y

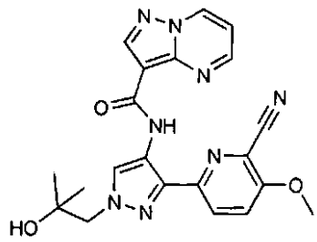


6-yodo-3-metoxipicolinonitrilo

A una solución de 2-bromo-6-yodo-3-metoxipiridina (627.4 mg, 1.999 mmol) en N-metilpirrolidinona (10 mL) se agregó cianuro de cobre (202.6 mg, 2.262 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 130°C por 3.5 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La reacción cruda se dividió entre acetato de etilo y agua, la capa orgánica se lavó con salmuera, secó con sulfato de magnesio, filtró, y evaporó en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (20 a 100% acetato de etilo en heptanos) para producir 157.8 mg (37%) de a mezcla de los dos productos regioisomeros 6-bromo-5-metoxipicolinonitrilo y 6-yodo-3-metoxipicolinonitrilo. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 0.75H), 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 0.75H), 3.98 (traslapando s y s, 6H).



N-(3-(6-ciano-3-metoxipiridina-2-il)-1-(2-hidroxi-2-metilopropilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

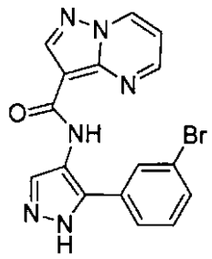


N-(3-(6-ciano-5-metoxipiridina-2-il)-1-(2-hidroxi-2-metilopropilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

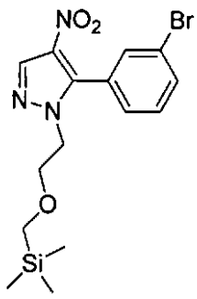
Los compuestos base se prepararon usando a mezcla de 6-bromo-5-metoxipicolinonitrilo y 6-yodo-3-metoxipicolinonitrilo y siguiendo los procedimientos descritos para los Ejemplos 14 y 16, separando los dos productos regioisomeros finales mediante HPLC de fase inversa para producir: N-(3-(6-ciano-3-metoxipiridina-2-il)-1-(2-hidroxi-2-metilopropilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida; LCMS (ESI) m+H = 433.1; 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 10.55 (s, 2H), 9.35 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 8.93 (s, 2H), 8.68 (s, 2H), 8.48 (s, 2H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 – 7.26 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.12 (s, 4H), 3.94 (s, 6H), 1.12 (s, 12H).

And N-(3-(6-ciano-5-metoxipiridina-2-il)-1-(2-hidroxi-2-metilopropilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida; LCMS (ESI) m+H = 433.1; 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 10.97 (s, 1H), 9.36 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.26 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.42 – 7.32 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 1.13 (s, 6H).

Ejemplo 145

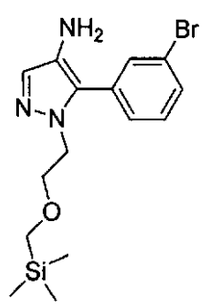


N-(5-(3-bromofenilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



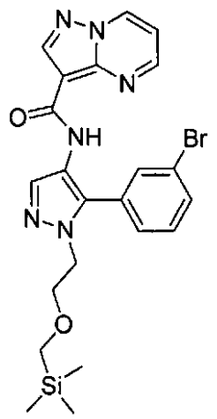
5-(3-bromofenilo)-4-nitro-1-(2-((trimetilsililo)metoxi)etilo)-1H-pirazolo

A una solución de 4-nitro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazolo (4 g, 16.4 mmol) en 40 mL de N,N-dimetil acetamida se agregó 1,3-dibromo-benceno (4.6 g, 19.7 mmol), paladio (II) acetato (242 mg, 1.08 mmol), di(1-adamantilo)-n-butil fosfina (565 mg, 1.58 mmol), carbonato de potasio (8.28 g, 60 mmol), y ácido trimetilacético (552 mg, 5.2 mmol). Mientras se agita a temperatura ambiente, se hizo burbujear gas de nitrógeno por la mezcla de la reacción por 10 minutos, y la reacción luego se calentó a 120 °C por 12 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, diluyó en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y concentrada. El material crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (0 a 25% acetato de etilo en hexanos) para obtener 800 mg (12%) de 5-(3-bromofenilo)-4-nitro-1-(2-((trimetilsililo)metoxi)etilo)-1H-pirazolo. LCMS (ESI) m+H = 398.0; ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.24 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (d, 1 H), 7.42 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 5.27 (s,1H), 3.72 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 0.00 (s,9H).



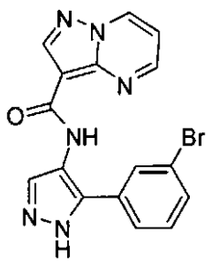
5-(3-bromofenilo)-1-(2-((trimetilsililo)metoxi)etilo)-1H-pirazol-4-amino

A una solución de 5-(3-bromofenilo)-4-nitro-1-(2-((trimetilsililo)metoxi)etilo)-1H-pirazolo (800 mg, 2.4 mmol) en 25 mL etanol se agregó 50 mL de agua, cloruro de amonio (636 mg, 12 mmol), y polvo de hierro (806 mg, 14 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 75°C por 6 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con diclorometano y filtró mediante una almohadilla de celite, enjuagó con más diclorometano. El filtrado se agregó a 150 mL de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y concentraron para producir 530 mg (71%) de 5-(3-bromofenilo)-1-(2-((trimetilsililo)metoxi)etilo)-1H-pirazol-4-amino, que se llevó a cabo sin purificación. LCMS (ESI) m+H = 368.0.



N-(5-(3-bromofenilo)-1-(2-((trimetilsililo)metoxi)etilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

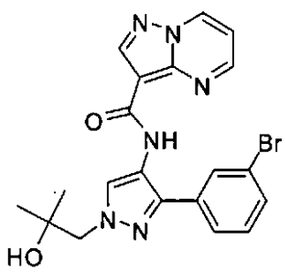
A mezcla de 5-(3-bromofenilo)-1-(2-((trimetilsililo)metoxi)etilo)-1H-pirazol-4-amino (533 mg, 1.45 mmol), en Tetrahidrofurano (5mL) se agregó de pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-cloruro de carbonilo (262 mg, 1.45 mmol) en tetrahidrofurano (5mL) a 0° C. Luego de la adición, la mezcla se entibió a temperatura ambiente, y luego se agitó toda la noche a esta temperatura. La mezcla se concentró para producir 742 mg (99%) de N-(5-(3-bromofenilo)-1-(2-((trimetilsililo)metoxi)etilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo [1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, que se llevó a cabo sin purificación. LCMS (ESI) m+H = 513.1.



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

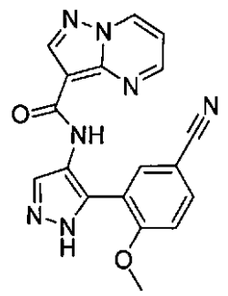
A una solución de N-(5-(3-bromofenilo)-1-(2-((trimetilsililo)metoxi)etilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (742 mg, 1.45 mmol) en 20 mL de etanol se agregó HCl (1.0 mL de una solución de 6 M en agua, 6 mmol). La mezcla de la reacción fue luego se agitó a 70°C para 6 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente se formó un precipitado amarillo claro, que se aisló mediante filtración, se lavó con metanol y éter etílico. El filtrado se redujo en volumen, y se filtró más producto sólido. Los sólidos combinados recolectados se secaron en vacío para producir 320 mg (58%) de N-(5-(3-bromofenilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) m+H = 383.0; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ13.01 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 9.33 (dd, 1H), 8.83 (dd, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.28 (dd, 1H).

Ejemplo 146

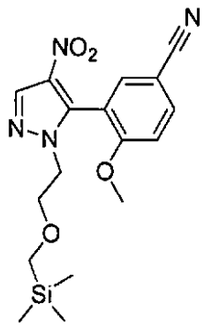


A una solución de N-(5-(3-bromofenilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (200mg, 0.523 mmol) en 20 mL DMF se agregó óxido de isobutileno (0.20 mL, 2.2 mmol) y carbonato de cesio (340 mg, 1.04 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 80°C por 6 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente, diluyó con acetato de etilo, y filtró. El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa y liofilizó para producir 14.2 mg (6%) de compuesto deseado. LCMS (ESI) m+H = 456.8. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ10.16 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.83 - 8.77 (m, 2H), 8.76 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.42 (s,1H), 8.03 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 3.6, 6.8Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 1.30 (s, 6H).

Ejemplo 147

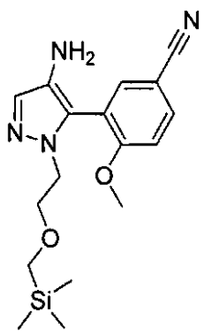


N-(5-(5-ciano-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



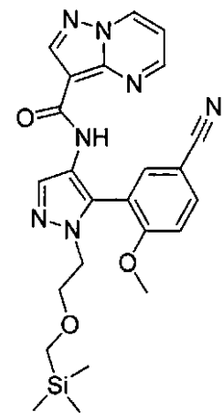
4-metoxi-3-(4-nitro-1-(2-((trimetilsililo)metoxi)etilo)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo

A una solución de 4-nitro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazolo (2 g, 8.2 mmol) en 50mL de N,N-dimetil acetamida se agregó 3-bromo-4-metoxibenzonitrilo(2.1 g, 9.8 mmol), paladio (II) acetato (120 mg, 0.54 mmol), di(1-adamantilo)-n-butilfosfina (250 mg, 0.7 mmol), carbonato de potasio (6.0 g, 43.3 mmol), y ácido trimetilacético (200 mg, 1.95 mmol). Mientras se agitaba a temperatura ambiente, se hizo burbujear gas de nitrógeno por la mezcla de la reacción por 10 minutos, y la mezcla de la reacción luego se calentó a 120°C por 12 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, diluyó en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (0 a 25% acetato de etilo en heptanos) para obtener 730 mg (12%) de 4-metoxi-3-(4-nitro-1-(2-((trimetilsililo)metoxi)etilo)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo LCMS (ESI) m+H = 375.1; ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.24 (d, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.12 (d, 1 H), 5.27 (q, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 0.89 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).



3-(4-amino-1-(2-((trimetilsililo)metoxi)etilo)-1H-pirazol-5-il)-4-metoxibenzonitrilo

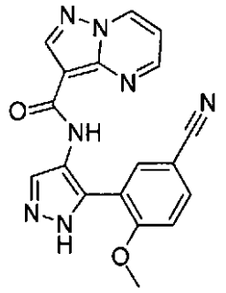
A una solución de 4-metoxi-3-(4-nitro-1-(2-((trimetilsililo)metoxi)etilo)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo(900 mg, 2.4 mmol) en 25 mL etanol se agregó 50 mL agua, cloruro de amonio (636 mg, 12 mmol), y polvo de hierro (806 mg, 14 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 75°C por 6 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la reacción was diluyó con diclorometano y filtró mediante una almohadilla de celite, enjuagando con más diclorometano. El filtrado se agregó a 150 mL bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y concentró para producir 717 mg (84%) de 3-(4-amino-1-(2-((trimetilsililo)metoxi)etilo)-1H-pirazol-5-il)-4-metoxibenzonitrilo, que se llevó a cabo sin purificación. LCMS (ESI) m+H = 375.1.



N-(5-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-(2-((trimetilsililo)metoxi)etilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

3-(4-amino-1-(2-((trimetilsililo)metoxi)etilo)-1H-pirazol-5-il)-4-metoxibenzonitrilo (717 mg, 2.08 mmol) en Tetrahidrofurano (20 mL) se agregó a pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-cloruro de carbonilo (262 mg, 1.45 mmol) en Tetrahidrofurano (5mL) a 0 °C. Luego de la adición, la mezcla se entibió a temperatura ambiente, y luego se agitó toda la noche a esta temperatura. La mezcla se concentró para producir 1.0 g (98%) de N-(5-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-(2-

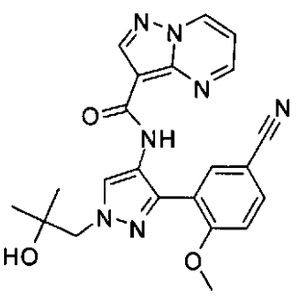
((trimetilsililo)metoxi)etilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, que se llevó a cabo sin purificación. LCMS (ESI) m+H = 490.1.



N-(5-(5-ciano-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

A una solución de N-(5-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-(2-((trimetilsililo) metoxi)etilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (1.0 g, 2.04 mmol) en 20 mL etanol se agregó HCl (2.0 mL de una solución de 6 M en agua, 12 mmol). La mezcla de la reacción fue luego se agitó a 70°C por 4 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se formó un precipitado amarillo claro, which se filtró y enjuagó con metanol y éter etílico. El filtrado se redujo en volumen para precipitar producto más sólido, el que se filtró. Los sólidos combinados recolectados se secaron en vacío para producir 530 mg (72%) de N-(5-(5-ciano-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) m+H = 360.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ12.98 (s, 1H), 9.59 (s,1H), 9.30 (dd, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.23 (s,1H), 8.22 (s,1H), 7.78 (s,1H), 7.43 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 3.9 (s,3H).

Ejemplo 148

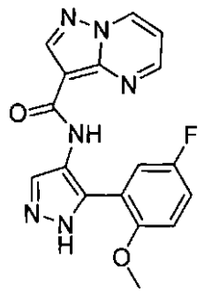


N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-(2-hidroxi-2-metilopropilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

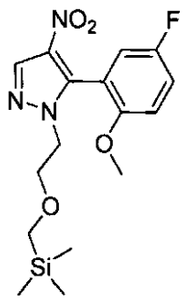
A una solución de N-(5-(5-ciano-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (200 mg, 0.557 mmol) en 20 mL DMF se agregó óxido de isobutileno (0.20 mL, 2.2 mmol) y carbonato de cesio (363 mg, 1.11 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 80°C por 6 horas, luego diluyó con acetato de

etilo y filtró, y la porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa y liofilizó para producir 27.2 mg (11%) de producto deseado. LCMS (ESI) m+H = 431.9. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) : δ9.68 (s, 1H), 8.78(dd, *J* = 2.0, 6.8 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.56 (q, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.37 (s,1H), 7.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.1 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 4.4, 7.2 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.23 (s, 6H).

Ejemplo 149



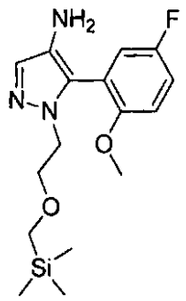
N-(5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-nitro-1-(2-((trimetilsilil)metoxi)etilo)-1H-pirazolo

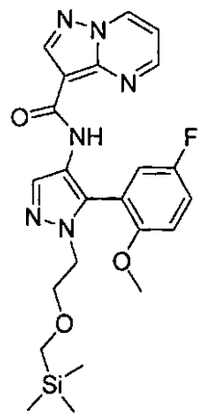
A una solución de 4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metilo)-1H-pirazolo (2.98 g, 12.28 mmol) en 25mL N,N-dimetil acetamida se agregó 2-bromo-4-fluoro-1-metoxibenceno (3.54 g, 17.35 mmol), paladio (II) acetato (144 mg,0.62 mmol), di(1-adamantilo)-n-butilfosfina (330 mg, 0.93 mmol), carbonato de potasio (5.1 g, 37.1 mmol), y ácido trimetilacético (330 mg, 2.68 mmol). Mientras se agitaba a temperatura ambiente, se hizo burbujear gas de nitrógeno por la mezcla de la reacción por 10 minutos, y la mezcla de la reacción luego se calentó a 120°C por 12 horas. La reacción fue luego se enfrió a temperatura ambiente, diluyó en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (0 a 25% acetato de etilo en heptanos) para obtener 1.0 g (22%) de 5-(5-

fluoro-2-metoxifenil)-4-nitro-1-(2-((trimetilsililo)metoxi)etilo)-1H-pirazolo. LCMS (ESI) m+H = 368.1; ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.25 (s, 1H), 7.29 (m, 1 H), 7.18 (dd, 1H), 7.01 (dd, 1H), 5.31(d, 2H), 3.77(s, 3H), 3.65 (t, 2H), 2.03(t, 2H), 0.92 (q, 2H), 0(s,9H).



5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1-(2-((trimetilsililo)metoxi)etilo)-1H-pirazol-4-amino

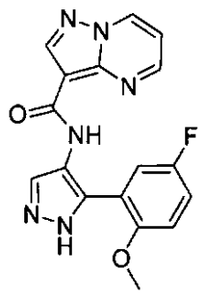
A una solución de 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-nitro-1-(2-((trimetilsililo) metoxi)etilo)-1H-pirazolo (1.0 g, 2.7 mmol) en 8 mL etanol se agregó 16 mL agua, cloruro de amonio (570 mg, 10.8 mmol), y polvo de hierro (760 mg, 13.5 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 75°C por 6 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la reacción was diluyó con diclorometano y filtró mediante una almohadilla de celite, enjuagando con más diclorometano. El filtrado se agregó a 150 mL de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y concentró para producir 640 mg (70%) de 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1-(2-((trimetilsililo)metoxi)etilo)-1H-pirazol-4-amino, que se llevó a cabo sin purificación. LCMS (ESI) m+H = 338.1. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.37 (m, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.04 (dd, 1H), 5.42 (t, 2H), 3.90(d, 3H), 3.65 (t, 2H), 0.96 (t, 2H), 0 (s, 9H).



N-(5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1-(2-((trimetilsililo)metoxi)etilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1-(2-((trimetilsililo)metoxi) etilo)-1H-pirazol-4-amino (580 mg, 1.72 mmol) en Tetrahidrofurano (40 mL) se agregó de pirazolo[1,5-

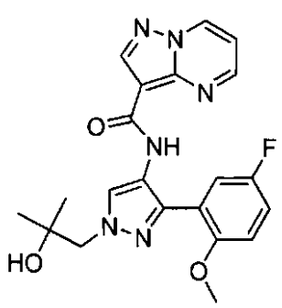
a]pirimidina-3-cloruro de carbonilo (320 mg, 1.72 mmol) en THF (5mL) a 0 °C. Luego de la adición, la mezcla se entibió a temperatura ambiente, y luego se agitó toda la noche a esta temperatura. La mezcla se concentró para producir 330 mg (40%) de N-(5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1-(2-((trimetilsilil)metoxi)etilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, que se llevó a cabo sin purificación. LCMS (ESI) m+H = 483.1. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 9.63 (s, 1H), 8.82 (m,1H), 8.76 (s, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.31(d, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 5.42 (d, 2H), 3.86(s, 3H), 3.72 (m, 2H), 0.92 (q, 2H), 0(s, 9H)



N-(5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

A una solución de N-(5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1-(2-((trimetilsilil)metoxi) etilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (330 mg, 0.68 mmol) en 14 mL etanol se agregó HCl (1.0 mL de una solución de 6 M en agua, 6.0 mmol). La mezcla de la reacción fue luego se agitó a 70°C por 6 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se formó un precipitado amarillo claro, el que se filtró y enjuagó con metanol y éter etílico. El filtrado se redujo en volumen para precipitar más producto, el que se filtró. Los sólidos combinados recolectados se secaron en vacío para producir 220 mg (92%) de N-(5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) m+H = 353.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.68 (s, 1H), 9.32 (dd, 1H), 8.77 (dd, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.30 (m, 4H), 3.82 (d, 3H).

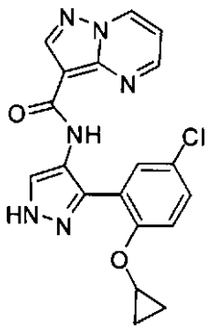
Ejemplo 150



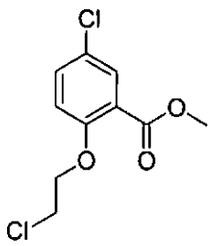
N-(3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1-(2-hidroxi-2-metilopropilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

A una solución de compuesto 8 (200mg, 0.57mmol) en 10mL DMF se agregó óxido de isobutileno (0.41g, 5.7mmol) y carbonato de cesio (560mg, 1.71mmol). La reacción se agitó a 80°C por 6 horas, luego diluyó con acetato de etilo y filtró, y la porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa y liofilizó para producir 69.5mg (29%) del compuesto deseado. LCMS (ESI) m+Na = 447.1. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 9.83 (s,1H), 8.80 - 8.78 (dd, *J* = 2.0, 6.8 Hz, 1H), 8.73(s, 1H), 8.56 - 8.54 (dd, *J* = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.3 6(s, 1H), 7.33 (dd, *J* = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 7.11 - 7.08 (m, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 2H), 4.12 (s,1H), 3.85 (s, 3H), 1.24 (s, 6H).

Ejemplo 151



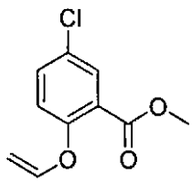
N-(3-(5-cloro-2-ciclopropoxifenilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



metilo 5-cloro-2-(2-cloroetoxi)benzoato

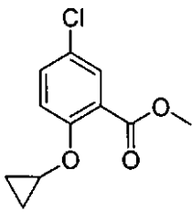
A una solución de metilo 5-cloro-2-hidroxibenzoato (54.06 g, 0.29 mol) en 300 mL de dimetilformamida anhidra se agregó 2-cloroetilo 4-metilobencenosulfonato(81.6 g,0.35 mol) y Cs2CO3 (142 g,0.44 mol). La mezcla se agitó a 60 – 70° C toda la noche, luego agua se agregó. Un sólido blanco se precipitó de la solución, que se recolectó mediante filtración y coevaporó con tolueno para proporcionar 76.1 g

(88%) de metilo 5-cloro-2-(2-cloroetoxi)benzoato. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.76 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.27 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (t, 2H).



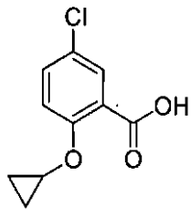
metilo 5-cloro-2-(viniloxi)benzoato

Potasio *tert*-butóxido (40.4g, 0.36 mol) se agregó de a poco a una solución de 5-cloro-2-(2-cloroetoxi)benzoato (76 g, 0.3 mol) en 600 mL de THF a 0° C. Luego de agitar a esa temperatura por 1 hora, TLC demostró un consumo completo de material de inicio y la mezcla se vació en agua con hielo. The capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (200 mL), y productos orgánicos combinados se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante columna de gel de cromatografía de sílice (Hexanos/ EtOAc = 50 : 1 ~ 30: 1) para proporcionar 22 g (34%) de metilo 5-cloro-2-(viniloxi)benzoato. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.76 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.52 (dd, 1H), 4.67 (dd, 1H), 4.44 (dd, 1H), 3.83 (s, 3H).



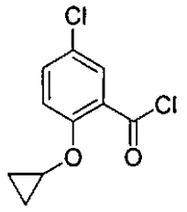
metilo 5-cloro-2-ciclopropoxibenzoato

A una solución de metilo 5-cloro-2-(viniloxi)benzoato en 100 mL diclorometano se agregó dietilozina (solución de hexano de 1 M) (200 mL, 0.2 mol) bajo atmósfera N2. La solución se enfrió en un baño de hielo y una solución de ácido trifluoroacético (16 mL) en diclorometano (100 mL) se añadió muy lentamente a la mezcla. Luego de revolver por 20 minutos, una solución de CH2I2 (16.4 mL, 0.2 mol) en diclorometano (100 mL) se agregó gota a gota. Luego de agitar por otros 20 minutos, se agregó una solución de metilo 5-cloro-2-(viniloxi)benzoato (21.3 g, 0.1 mol) en diclorometano (100 mL) y el baño de hielo se retiró. 8 horas después, la mezcla se remojó con una solución de NH4Cl saturada y se extrajo dos veces con diclorometano. Productos orgánicos combinados se secaron sobre Na2SO4, filtró y se evaporó hasta secarse para proporcionar 21 g (92%) de metilo 5-cloro-2-ciclopropoxibenzoato. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.75 (d, 1H), 7.43 (q, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 0.85 (m, 4H).



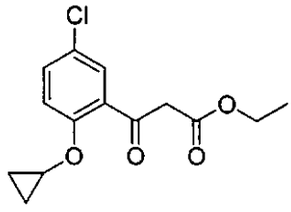
5-cloro-2-ácido ciclopropoxibenzoico

Metilo 5-cloro-2-ciclopropoxibenzoato se disolvió en THF/ H2O (1: 1, 400 mL), luego se agregó hidróxido de sodio (16 g, 0.4 mol). La mezcla se calentó a 60 °C y agitó por 1 hora. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego el pH se ajustó a 4 usando HCl acuoso 4N, resultando en precipitación del producto. El precipitado se recolectó mediante filtración y formó azeotropo con tolueno para proporcionar 19 g (96%) de 5-cloro-2-ácido ciclopropoxibenzoico. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 12.96 (br, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.43 (q, 1H), 3.91 (m, 1H), 0.81 (m, 4H).



5-cloro-2-cloruro de ciclopropoxibenzoil

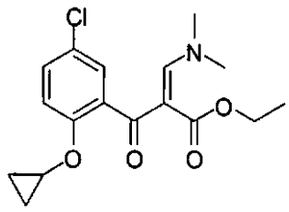
5-cloro-2-ácido ciclopropoxibenzoico (18.5 g, 87 mmol) se disolvió en $SOCl_2$ y la solución se sometió a reflujo por 4 horas. La mezcla de la reacción se concentró en vacío, luego coevaporó con tolueno para proporcionar el cloruro ácido deseado como un aceite incoloro que se usó directamente en el paso siguiente.



etilo 3-(5-cloro-2-ciclopropoxifenilo)-3-oxopropanoato

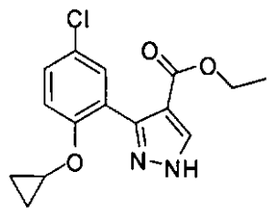
Acetonitrilo (200 mL) se agregó a potasio 3-etoxi-3-oxopropanoato (31.1 g, 182.7 mmol), en un matraz de 3 cuellos de 1000 mL bajo N_2 con agitación. La mezcla de la reacción se enfrió a 0 °C, luego Trietilamina (38.8 mL, 278.4 mmol) se agregó, seguidos por $MgCl_2$ (20.71 g, 217.5 mmol). La mezcla de la reacción se entibió a temperatura ambiente y agitó por otras 2.5 horas. El licuado resultante se enfrió a 0°C y 5-cloro-2-cloruro de ciclopropoxibenzoil (18.5 g, 87 mmol) se agregó gota a gota seguidos por la adición de más Trietilamina (3.9 mL, 28 mmol). La mezcla se

agitó a temperatura ambiente toda la noche, luego se concentró en vacío. 1 L de tolueno se agregó, la mezcla se enfrió a 0° C, luego 125 mL de HCl (13% solución acuosa) se agregó. El baño de hielo se retiró, la mezcla se agitó por 30 minutos, luego se separaron las capas y los productos orgánicos se lavaron con agua y se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante gel de cromatografía de sílice (Hexanos/ EtOAc= 3: 1) para proporcionar 21.8 g de etilo 3-(5-cloro-2-ciclopropoxifenilo)-3-oxopropanoato. LCMS (ESI) m+H = 283.0; ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.81 (t, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 4.24 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.78 (m, 1H), 1.23 (t, 2H), 0.85 (m, 4H).



etilo 2-(5-cloro-2-ciclopropoxibenzoil)-3-(dimetiloamino)acrilato

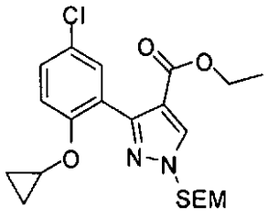
Etilo 3-(5-cloro-2-ciclopropoxifenilo)-3-oxopropanoato (21.8 g, 77 mmol) se disolvió en 150 mL de DMF-DMA. La mezcla se calentó a reflujo por 2 horas. La evaporación produjo un sólido amarillo que se usó en el paso siguiente sin más purificación. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.69 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.92 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.69 – 3.65 (m, 1H), 3.10 (br, 6H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.77 - 0.71 (m, 4H).



etilo 3-(5-cloro-2-ciclopropoxifenilo)-1H-pirazolo-4-carboxilato

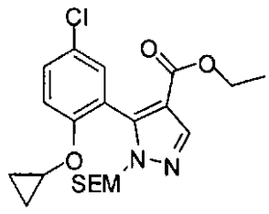
Etilo 2-(5-cloro-2-ciclopropoxibenzoil)-3-(dimetilo- amino)acrilato (24 g, 71 mmol) se disolvió en 150 mL de HOAc. La mezcla de la reacción se enfrió a 0° C luego 85% hidrazina en agua (25 mL) se agregó gota a gota. La mezcla se entibió a temperatura ambiente y agitó por 6 horas, concentrándose luego en vacío. El residuo se purificó mediante EtOAc/ Hexanos = 1 : 2 para proporcionar 24 g del compuesto base como un jarabe. ^{1}H NMR (DMSO- d_6, 400 MHz) δ: 13.41 (s, 1H),

8.26 (s, 0.5 H), 7.88 (s, 0.5 H), 7.49 - 7.24 (m, 3H), 4.07 – 3.99 (m, 2H), 3.82 – 3.74 (m, 1H), 1.17 – 1.10 (m, 3H), 0.73 – 0.46 (m, 4H)



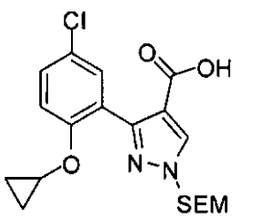
etilo 3-(5-cloro-2-ciclopropoxifenilo)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazolo-4-carboxilato

y



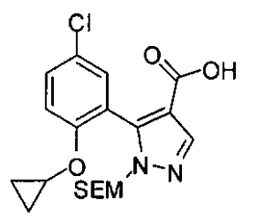
etilo 5-(5-cloro-2-ciclopropoxifenilo)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazolo-4-carboxilato

A una solución de etilo 3-(5-cloro-2-ciclopropoxifenilo)-1H-pirazolo-4-carboxilato (12 g, 39 mmol) en THF (200 mL) se agregó 60% hidruro de sodio en aceite mineral (1.72 g, 43 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó por 10 min. SEMCl (7.2 g, 43 mmol) se agregó y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se remojó con agua congelada y se extrajo con EtOAc (300 mL x 2). Los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y concentraron en vacío proporcionando 16 g de los compuestos base.



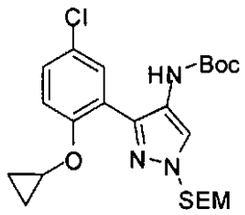
3-(5-cloro-2-ciclopropoxifenilo)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazolo-4-Ácido carboxílico

Y



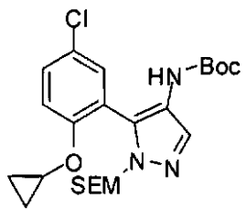
5-(5-cloro-2-ciclopropoxifenilo)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazolo-4-Ácido carboxílico

El éster crudo resultante del último paso se disolvió en 200 mL de agua. Se agregó NaOH (7.32 g, 0.18 mmol) en la solución y la mezcla se sometió a reflujo por 6 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente y neutralizó con 4 N HCl a pH~7. El precipitado resultante se recolectó mediante filtración, luego disuelto en MeOH. Los sólidos restantes se filtraron y desecharon y el filtrado se evaporó hasta secarse para proporcionar los compuestos base (11.9g) como un sólido amarillo.



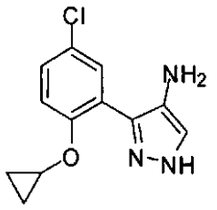
tert-butilo 3-(5-cloro-2-ciclopropoxifenilo)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazol-4-ilcarbamato

y



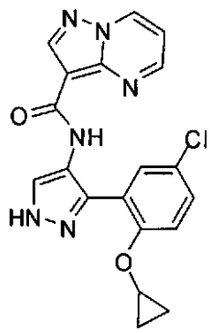
tert-butilo 5-(5-cloro-2-ciclopropoxifenilo)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazol-4-ilcarbamato

El producto del paso anterior (8.5 g, 20.8 mmol) se disolvió en tolueno. Se agregó DPPA (5.4 mL, 25 mmol) y TEA (3.5 mL, 25 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Tert-butilo alcohol (5.3 mL, 50 mmol) se agregó. La mezcla se calentó a 90 °C y agitó toda la noche. La mezcla de la reacción se concentró en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice con Hexanos / EtOAc = 10 : 1 para proporcionar 2.5 g de los compuestos base (sin dividir), que se usaron directamente en el paso siguiente.



3-(5-cloro-2-ciclopropoxifenilo)-1H-pirazol-4-amino

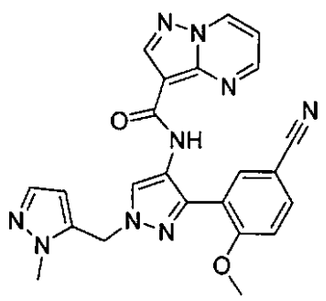
Tert-butilo 3-(5-cloro-2-ciclopropoxifenilo)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazol-4-ilcarbamato y tert-butilo 5-(5-cloro-2-ciclopropoxifenilo)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-pirazol-4-ilcarbamato se disolvieron en 50 mL de MeOH. 50 mL de 4 M HCl / MeOH se agregó gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla was se evaporó hasta secarse y purificó mediante gel de cromatografía de sílice, eluyendo con EtOAc para proporcionar 0.25 g de 3-(5-cloro-2-ciclopropoxifenilo)-1H-pirazol-4-amino. LCMS (ESI) m+H = 249.8. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 12.32 – 12.10 (br, 1H), 7.41-7.34 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 4.12 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 2.94 – 3.88 (m, 3H), 0.79- 0.74 (m, 4H)



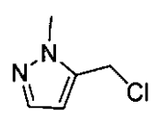
N-(3-(5-cloro-2-ciclopropoxifenilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

3-(5-cloro-2-ciclopropoxifenilo)-1H-pirazol-4-amino (0.2 g, 0.8 mmol) se disolvió en 15 mL de THF anhidro. Pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-cloruro de carbonilo (0.17 g, 0.96 mmol) se agregó seguidos por DIPEA (0.2 g, 1.6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, luego se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó mediante gel de cromatografía de sílice (EtOAc como eluyente) para proporcionar 0.3 g del compuesto base. Rendimiento: 95%. ^{1}H NMR (DMSO- d_6, 400 MHz) δ: 12.93 (d, 1H), 9.56 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 9.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.75 – 8.74 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.22 (s, 0.5 H), 8.05 (s, 0.5 H), 7.55 – 7.25 (m, 4H), 3.97 – 3.94 (m, 1H), 0.70 - 0.44 (m, 4H).

Ejemplo 152



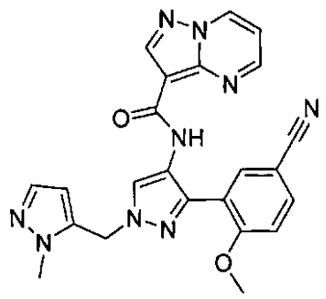
N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-((1-metil-1H-pirazol-5-il)metilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



5-(clorometilo)-1-metil-1H-pirazolo

A una solución agitada de (1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol (200 mg, 1.8 mmol) en 20 mL de DCM se agregó $SOCl_2$ (262 mg, 2.2 mmol). La mezcla de la reacción se

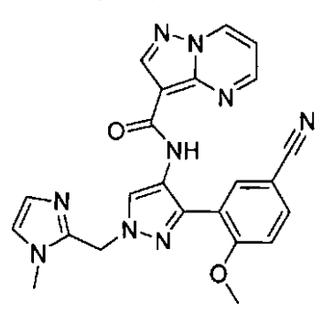
sometió a reflujo por 2 horas, luego el solvente se evaporó y el residuo co-evaporó con DCM. El residuo se dividió entre DCM y agua. La fase orgánica se separó se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, agua, y salmuera, luego se secó sobre sulfato de magnesio, filtró, y concentró para producir 93 mg de 5-(clorometilo)-1-metil-1H-pirazolo. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.40 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.92 (s, 3H).



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

A una solución de N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (144 mg, 0.40 mmol) en 3 mL de DMF se agregó 5-(clorometilo)-1-metil-1H-pirazolo (78 mg, 0.6 mmol) y carbonato de cesio (391 mg, 1.20 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 60°C por 6 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente, diluyó con acetato de etilo y filtró. El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa y liofilizó para producir 58.3 mg (32%) de N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-((1-metil-1H-pirazol-5-il)metilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) m+H = 454.1; ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ:9.58 (s, 1H), 8.74 (dd, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.48 (dd, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.31 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.86 (d, 6H).

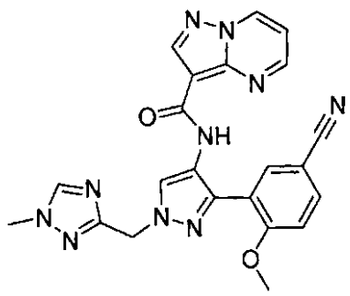
Ejemplo 153



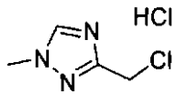
N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

A una solución de N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (200 mg, 0.56 mmol) en 3 mL de DMF se agregó 2-(clorometilo)-1-metil-1H-imidazol (109 mg, 0.84 mmol) y carbonato de cesio (547 mg, 1.68 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 horas, luego se diluyó con acetato de etilo y se filtro. El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa y liofilizó para producir 82.2 mg (32%) de N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metilo)-1H-pirazol-4-il) pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) m+H = 454.1; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.53 (s, 1H), 8.73 (dd, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.48 (dd, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.97 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.63 (s, 3H).

Ejemplo 154

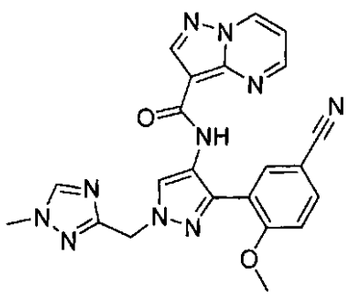


N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-((1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



3-(clorometilo)-1-metil-1H-1,2,4-triazol hidrocloruro

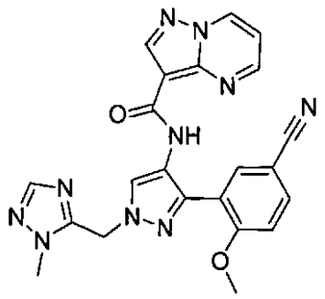
(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metanol (0.25 g, 2.2 mmol) se disolvió en 10 mL de $SOCl_2$ y con reflujo por 2 horas. La mezcla was se evaporó hasta secarse y coevaporó con tolueno. El sólido blanco resultante (0.2 g) se usó en el paso siguiente sin más purificación.



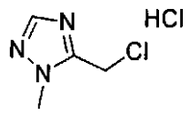
N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-((1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (0.15 g, 0.42 mmol) se disolvió en 10 mL de DMF, luego se agregó 3-(clorometilo)-1- metilo-1H-1,2,4-triazol hidrocloruro (82 mg, 0.63 mmol) y Cs_2CO_3 (0.41 g, 1.26 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, luego se filtró mediante celite y purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 44.8 mg (23%) de N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-((1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) m+H = 455.1; ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 9.64 (s, 1H), 9.34 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

Ejemplo 155

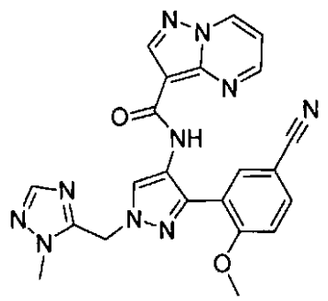


N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-((2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)metilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



5-(clorometilo)-1-metil-1H-1,2,4-triazol hidrocloruro

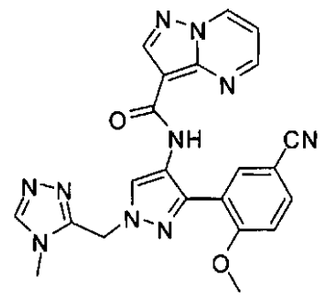
(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)metanol (0.1 g, 0.88 mmol) se disolvió en 10 mL de $SOCl_2$ y con reflujo por 2 horas. La mezcla se evaporó hasta secarse y coevaporó con tolueno. The sólido blanco resultante (alrededor 0.1 g) se usó en el paso siguiente sin más purificación



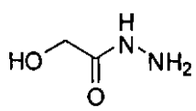
N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-((2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)metilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (0.21 g, 0.58 mmol) se disolvió en 10 mL de DMF. 5-(clorometilo)-1- metilo-1H-1,2,4-triazol hidrocloruro (alrededor 0.1 g, 0.88 mmol) y Cs_2CO_3 (0.57 g, 1.75 mmol) fueron agregados y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de la reacción se filtró mediante celite y purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar 60.8 mg (23%) de N-(3-(5-ciano-2-metoxi fenilo)-1-((2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)metilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo [1,5-a] piramidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) m+H = 455.1; ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 9.64 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.33 (dd, 1H), 8.74 (dd, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.89 (s ,1H), 7.74 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

Ejemplo 156



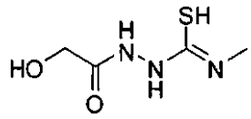
N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-((4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



2-hidroxiacetohidrazida

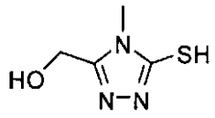
A Etilo-2-hidroxiacetato (6g, 0.12mol) se agregó gota a gota a una solución de hidrazina monohidrato (10.4g, 0.1mol) en EtOH (50ml) a 0° C. La mezcla se entibió a temperatura ambiente y agitó toda la noche. La mezcla se concentró en vacío para producir el producto deseado que se usó en el paso siguiente sin

purificación. Rendimiento: 97%. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 8.82 (s, 1H), 5.32 - 5.13 (m, 1H), 4.38 - 4.09 (m, 2H), 3.80 (s, 2H).



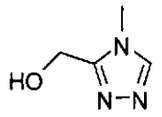
2-(2-hidroxi-acetil)-N-ácido metil hidracina carbimidotioico

A una solución de 2-hidroxiacetohidrazida (4.5 g, 50 mmol) en EtOH se agregó gota a gota metilo isotiocianato (3.7 g, 50 mmol) bajo enfriamiento por hielo. Luego de completarse la adición la mezcla de la reacción se llevó a temperatura ambiente y luego se agitó por 24 horas a 60°C. Luego se agregó agua con hielo y la agitación se continuó por 15 min. La mezcla de la reacción se concentró en vacío para producir el compuesto base. Rendimiento : 100%. LCMS (ESI) m+H = 164.0.



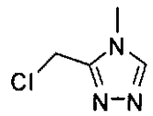
(5-mercapto-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metanol

5N NaOH (50 mmol) se agregó a una solución de 2-(2-hidroxi-acetilo)-N-acido metil hidracina carbimidotioico (8.15 g, 50 mmol) en EtOH, y luego la mezcla se agitó por 4 horas a 60°C. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y el pH se ajustó a ~5-6 con HCl concentrado. The sólido precipitado se filtró, lavó con EtOH, y se secó en vacío para producir el compuesto base. Rendimiento: 83%. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 5.64 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.44 (s, 3H).



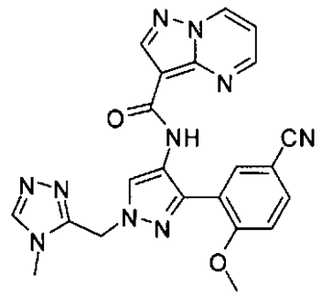
(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metanol

$NaNO_2$ (70 mg, 1 mmol) se agregó a 5N HNO_3 (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se enfrió en un baño de hielo, luego (5-mercapto-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metanol (360 mg, 2.5 mmol) se agregó. La mezcla de la reacción fue luego entibió a temperatura ambiente y agitó por one hora. Se agregó agua (30 mL), luego la mezcla resultante se neutralizó usando K_2CO_3 sólido hasta que el pH llegó a ~7–8. La mezcla de la reacción se concentró en vacío y el residuo se disolvió en DCM / MeOH (5:1), filtró, y concentró en vacío para proporcionar el compuesto base. Producción: 92%. ^{1}H NMR (DMSO- d_6, 400 MHz) δ: 8.38 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.56 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H).



3-(clorometilo)-4-metil-4H-1,2,4-triazol

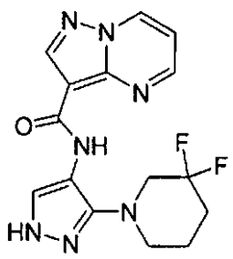
Una solución de (4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metanol (260 mg, 2.3 mmol) en $SOCl_2$ (10 mL) se sometió a reflujo por 1 hora, y luego se concentró en vacío para producir el compuesto deseado. Rendimiento: 100%. LCMS (ESI) m+H = 132.1.



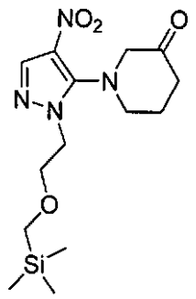
N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-((4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (120 mg, 0.334 mmol), 3-(clorometilo)-4-metil-4H-1,2,4-triazol (65 mg, 0.5 mmol) y Cs_2CO_3 (325 mg, 1 mmol) se suspendieron en DMF. La mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente, luego se filtró y concentró en vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparatorio para proporcionar N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-((4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metilo)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (23.2 mg, rendimiento: 15%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 9.59 (s, 1H), 8.77 (dd, J = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 2.0, 4.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (q, J = 4.4, 6.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.72 (s, 3H).

Ejemplo 157

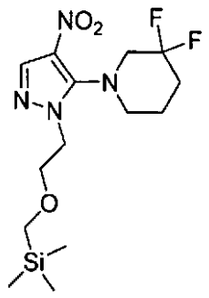


N-(3-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



1-(4-nitro-1-(2-((trimetilsilil)metoxi)etil)-1H-pirazol-5-il)piperidin-3-ona

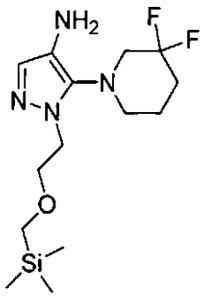
A una solución de cloruro de oxalilo (0,82 g, 6,44 mmol) y DMSO (1,07 g, 13,75 mmol) se agregó en forma de gotas en forma de gotas 1-(4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)piperidin-3-ol (2,0 g, 5,85 mmol) a -78° C. la mezcla de reacción se agitó a aquella temperatura por 15 minutos, luego se agregó Et_3N (4,1 mL, 29.25 mmol). La mezcla de reacción fue entibiada a temperatura ambiente y agitada por 90 minutos más. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo fue purificado mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexanos / EtOAc = 50 : 1) para producir 1,9 g (95%) de 1-(4-nitro-1-(2-((trimetilsilil) metoxi)etil)-1H-pirazol-5-il)piperidin-3-ona. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.09 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 0.93 (m, 2H), 0 (s, 9H).



3,3-difluoro-1-(4-nitro-1-(2-((trimetilsilil)metoxi)etil)-1H-pirazol-5-il)piperidina

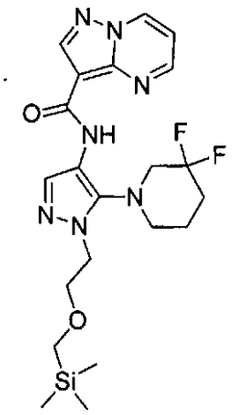
A una solución de 1-(4-nitro-1-(2-(trimetilsilil)metoxi)etil)-1H-pirazol-5-il)piperidin-3-ona (1,8 g, 5,28 mmol) en 20 mL de etanol se agregó DAST (1,3 g, 7,92 mmol). la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 horas, luego 100mL de agua se agregó a la mezcla. La mezcla fue extraída dos veces con diclorometano y los extractos orgánicos combinados fueron secados en sulfato de magnesio y concentrados para producir

1,4 g (73%) de 3,3-difluoro-1-(4-nitro-1-(2-((trimetilsilil)metoxi)etil)-1H-pirazol-5-il)piperidina. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.08 (s, 1H), 5.41 (m, 2H), 3.70 (m, 6H), 2.11 (m, 2H), 1.92 (s, 2H), 0.94 (m, 2H), 0 (s, 9H).



5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1-(2-((trimetilsilil)metoxi)etil)-1H-pirazol-4-amina

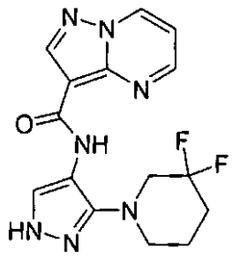
A una solución de 3,3-difluoro-1-(4-nitro-1-(2-((trimetilsilil)metoxi)etil)-1H-pirazol-5-il)piperidina (1,4 g, 3,86 mmol) en 20 mL de etanol se agregó 40 mL de agua, cloruro de amonio (0,82 mg, 15,44 mmol), y polvo de hierro (1,08 g, 19,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70° C por 1 hora. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue diluida con diclorometano y filtrada a través de una almohadilla Celite, enjuagando con más diclorometano. El filtrado fue extraído dos veces con diclorometano, luego los extractos orgánicos combinados fueron secados en sulfato de magnesio y concentrados para producir 1,2 g (93%) de 5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1-(2-((trimetilsilil)metoxi)etil)-1H-pirazol-4-amina. LCMS (ESI) m+H = 333.1; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.09 (s, 1H), 5.38 (m, 2H), 3.74 (m, 6H), 2.01 (s, 1H), 1.96 (s, 2H), 1.52 (m, 2H), 0.92 (m, 2H), 0 (s, 9H).



N-(5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1-(2-((trimetilsilil)metoxi)etil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida

A una solución de 5-(3,3-difluoropiperidin-1-Il)-1-(2-((trimetilsilil) metoxi) etil)-1H-pirazol-4-amina (1,2 g, 3,61 mmol) En 30 mL THF se agregó DIPEA (1,3 mL, 7,22 mmol) y pirazol[1,5-a]pirimidin-3-cloruro de carbonilo (720 mg, 3,97 mmol) en THF(50 mL) a 0° C. Una ven concluida la adición, la mezcla fue entibiada a temperatura ambiente, luego agitada durante toda la noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo fue purificado mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexanos: EtOAc = 3: 1 a 1: 1) para producir 1,0 g (60%) de N-(5-

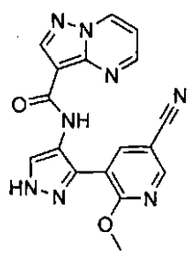
(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1-(2-((trimetilsilil)metoxi) etil)- 1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3- carboxamida. LCMS (ESI) m+H = 478.2; ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 9.49 (s, 1H), 8.87 (dd, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.71 (dd, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.10 (dd, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.67 (m, 6H), 2.06 (s, 2H), 1.93 (m, 2H),0.95 (m, 2H), 0 (s, 9H).



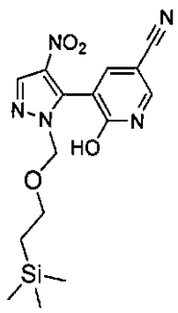
N-(3-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

A una solución de N-(5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1-(2-((trimetilsilil)metoxi) etil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (1,0 g, 2,1 mmol) en 50mL de etanol se agregó HCl (1,75 mL de una solución de 6 M en agua, 10,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C por 1 hora. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se formó un precipitado de amarillo claro, el cual se filtró y enjuagó con metanol y dietiléter. El filtrado luego fue reducido en volumen, y más producto sólido aislado mediante filtrado. Los sólidos recolectados combinados fueron secados en vacío para producir 0,77 g (94%) de N-(3-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) m+H = 348.1; ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 9.59 (s,1H), 9.37 (dd, 1H), 8.84 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.32 (dd, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.33 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.00 (m, 2H).

Ejemplo 158

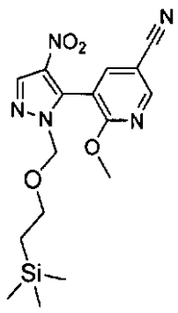


N-(3-(5-Ciano-2-metoxipiridin-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



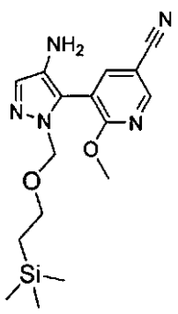
6-Hidroxi-5-(4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)nicotinonitrilo

El compuesto del título fue preparado siguiendo los procedimientos descritos para N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-isopentil-4-nitro-1H-pirazol.



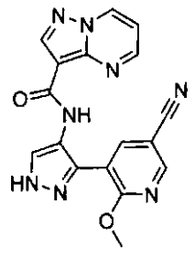
6-Metoxi-5-(4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)nicotinonitrilo

A una solución enfriada a temperatura de congelamiento de 6-metoxi-5-(4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)atoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)nicotinonitrilo (57 mg, 0.16 mmol, 1 equiv) en una solución 1:1 de metanol / tolueno (3 mL) se agregó trimetilsilildiazometano (0,8 mL, 1,6 mmol, solución de 2.0 M en dietiléter). La mezcla de reacción se entibió a 24 °C luego de 50 minutos y concentrada al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna rápida (1:1 heptano / acetato de etilo) proveyó el producto (3,3 mg, 5,6%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), □: 8.63 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 5.27 (m, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.63 (m, 2 H), 0.86 (m, 2 H), –0.02 (s, 9 H).



5-(4-Amino-1-((2-(trimetilsilil)atoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)-6-metoxinicotinonitrilo

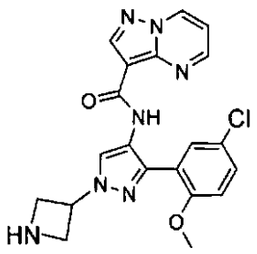
Se circuló una solución de 6-metoxi-5-(4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)atoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)nicotinonitrilo (11 mg, 0.029 mmol, 1 equiv) en metanol (4 mL) a través de un reactor de hidrogenación de flujo continuo H-Cube® (ThalesNano) con un paladio en cartucho catalizador de carbono a 30 °C. La solución resultante se concentró al vacío para proveer el producto (7,1 mg, 70% de producto crudo). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), □: 8.52 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.09 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 4.06 (s, 3 H), 3.58 (m, 2 H), 0.85 (m, 2 H), –0.04 (s, 9 H).



N-(3-(5-Ciano-2-metoxipiridin-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

A una suspensión de pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-ácido carboxílico (22,0 mg, 0,135 mmol, 6.56 equiv), 5-(4-amino-1-((2-(trimetilsilil)atoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)-6-metoxi-nicotinonitrilo (7,1 mg, 0,020 mmol, 1 equiv), y 2-cloro-2,4-dimetoxi-1,3,5-triazina (23,7 mg, 0,135 equiv, 6,56 equiv) en acetonitrilo (2 mL) se agregó 4-metilmorfolina (23 uL, 0,21 mmol, 10 equiv) a 24 °C. Luego de 2 días, la mezcla de reacción fue dividida entre una solución acuosa de bicarbonato de sodio (2 mL), una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 mL), y acetato de etilo (5 mL). Se separó la porción orgánica, y la porción acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 × 5 mL). La porción orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro, filtrada y concentrada. El material crudo fue disuelto en etanol (3 mL) y en ácido clorhídrico acuoso 6 N (1 mL) y calentado a 50 °C. Luego de 5 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío y purificada mediante HPLC preparativo para producir u sólido blanco (1,1 mg, 15% de producción). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), □: 9.72 (s, 1 H), 8.80 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.66 (m, 1 H), 8.54 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.22 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.04 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1 H), 4.11 (s, 3 H). LCMS (ESI): M+H = 361.1

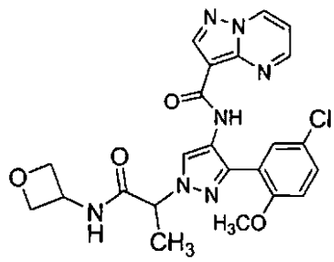
Ejemplo 159



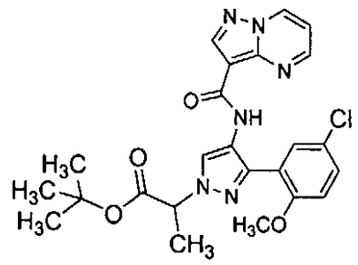
N-(1-(Azetidin-3-il)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Una suspensión de N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (50.0 mg, 0.136 mmol, 1 equiv), tert-butil 3-iodoazetidina-1-carboxilato (230,3 mg, 0,813 mmol, 6.00 equiv), y carbonato de cesio (177 mg, 0.542 mmol, 4.00 equiv) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se calentó a 50 °C. Luego de 5 horas, la mezcla de reacción se dividió entre una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (5 mL) y acetato de etilo (5 mL). La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 × 5 mL). La porción orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro, filtrada y concentrada. El residuo crudo fue disuelto en diclorometano (2 mL) y ácido trifluoroacético (2 mL) a 24 °C. Luego de 5 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío y purificada mediante HPLC preparativo para obtener el producto (12,7 mg, 22% de producto). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), □: 9.75 (s, 1 H), 9.36 (m, 1 H), 8.79 (m, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.46 (s, 1H), 7.53–7.56 (m, 2 H), 7.29–7.34 (m, 2 H), 5.45 (m, 1 H), 4.33 (m, 2 H), 4.23 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H). LCMS (ESI): M+H = 424.1.

Ejemplo 160

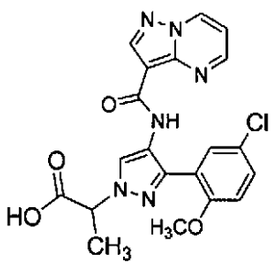


N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(1-(oxetan-3-ilamino)-1-oxopropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida



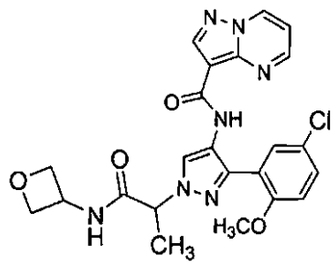
tert-Butil 2-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)-1H-pirazol-1-il)propanoato

Una suspensión de N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida (1.0 g, 2.7 mmol, 1 equiv), tert-butil 2-bromopropanoato (0.54 mL, 3.2 mmol, 1.2 equiv), y carbonato de cesio (1.1 g, 3.2 mmol, 1.2 equiv) en N,N-dimetilformamida (15 mL) fue calentada a 75 °C por 3 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo resultante se dividió entre una solución de cloruro de sodio acuoso medio saturado (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). La porción acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 x 50 mL). La porción orgánica recolectada fue secada en sulfato de sodio anhidro, filtrada y concentrada. La purificación por cromatografía en columna rápida (90% acetato de etilo en heptano) arrojó un producto (0.945 g, 70%). LCMS (ESI): M+H = 497.2.



2-(3-(5-Cloro-2-metoxifenil)-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)-1H-pirazol-1-il)ácido propanóico

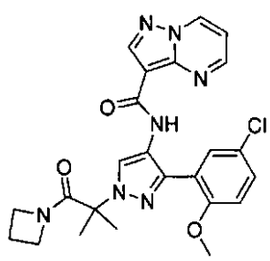
Se agregó Ácido trifluoroacético (10 mL) en forma de gotas a una solución de tert-butil 2-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)-1H-pirazol-1-il)propanoato (0,945 g, 1,90 mmol, 1 equiv) en diclorometano (10 mL). Luego de 2 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un producto crudo (cuantitativo) que se usó son otra purificación. LCMS (ESI): M+H = 441.1.



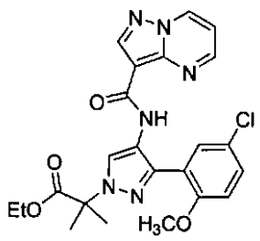
N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(1-(oxetan-3-ilamino)-1-oxopropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida

Una solución de 2-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)-1H-pirazol-1-il)ácido propanónico (66,0 mg, 0,150 mmol, 1 equiv), oxetan-3-hidrocloruro de amino (41,0 mg, 0,374 mmol, 2.50 equiv), N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il) hexafluorofosfato de uranio (114 mg, 0,299 mmol, 2.00 equiv), y N,N-diiopropiletilamina (522 □L, 2.99 mmol, 20.0 equiv) en N,N-dimetilformamida (1.0 mL) se calentó a 50 °C. Luego de 6 horas, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo resultante fue dividido entre bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL) y acetato de etilo (10 mL). La porción acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 x 5 mL). La porción orgánica combinada fue secada en sulfato de sodio anhidro, filtrada y concentrada. La purificación mediante HPLC preparativo dio el producto (39 mg, 51% de producto). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), □: 9.70 (s, 1 H), 9.33 (m, 1 H), 9.02 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 8.77 (dd, J = 4.2, 1.5 Hz, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.50 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.27–7.31 (m, 2 H), 5.06 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.80 (m, 1 H), 4.73 (m, 2 H), 4.44 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 1.66 (d, J = 7.1 Hz, 3 H). LCMS (ESI): M+H = 496.1.

Ejemplo 161

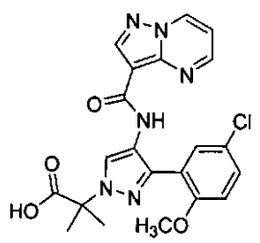


N-(1-(1-(azetidin-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-il)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida



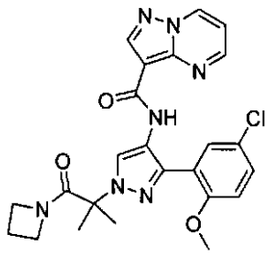
Etil 2-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanoato

Una suspensión de N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida (1,0 g, 2,7 mmol, 1 equiv), etil 2-bromoisobutirato (0,597 mL, 4,07 mmol, 1,50 equiv), y carbonato de cesio (1,77 g, 5,42 mmol, 2.00 equiv) en N,N-dimetilformamida (15 mL) fue calentada a 50 °C. Luego de 5 horas, la mezcla de reacción se concentró en vacío, y el residuo resultante se dividió entre una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (30 mL) y acetato de etilo (20 mL). La porción acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 x 20 mL). La porción orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro, filtrada y concentrada para arrojar un producto crudo (1,13 g, 84% de producto). LCMS (ESI): M+H = 483.2.



2-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)-1H-pirazol-1-il)-2-ácido metilpropanóico

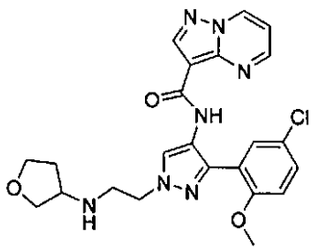
A una solución de etil 2-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanoato (0,918 g, 1,90 mmol, 1 equiv) se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 N (4 mL). Luego de 18 horas, se agregó una solución adicional de hidróxido de sodio acuoso 2 N (4 mL). Luego de 5 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo resultante fue disuelto en agua (15 mL). La solución acuosa se acidificó con ácido hidroclórico acuoso 6 N hasta pH = 2. La solución acuosa resultante fue extraída con acetato de etilo (3 x 30 mL). La porción orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro, filtrada y concentrada para entregar ácido crudo (cuantitativo). LCMS (ESI): M+H = 455.1.



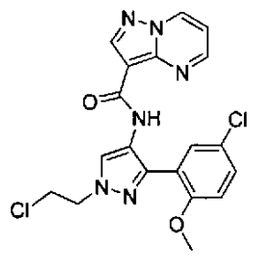
N-(1-(1-(azetidin-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-il)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida

Una solución de 2-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)-1H-pirazol-1-il)-2-ácido metilpropanóico (0,050 g, 0.11 mmol, 1 equiv), azetidina (18,5 □L, 0,275 mmol, 2.50 equiv), N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazolo-1-il)hexafluorofosfato de uranio (84 mg, 0,20 mmol, 2,00 equiv), y N,N-diiopropiletilamina (380 □L, 2,2 mmol, 20 equiv) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se calentó a 50 °C. Luego de 6 horas, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo resultante se dividió entre bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 mL) y acetato de etilo (5 mL). La porción acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 x 5 mL). La porción orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro, filtrada y concentrada. La purificación mediante HPLC preparativo arrojó el producto (32 mg, 60% producto). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), □: 9.70 (s, 1 H), 9.34 (m, 1 H), 8.77 (dd, J = 4.2, 1.5 Hz, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.52 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.28–7.32 (m, 2 H), 3.88 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.41 (m, 2 H), 2.04 (m, 2 H), 1.72 (s, 6 H). LCMS (ESI): M+H = 494.1.

Ejemplo 162

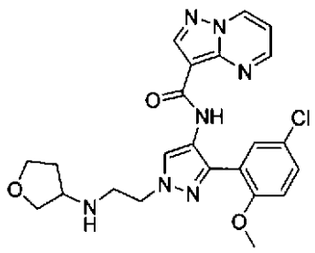


N-(3-(5-Cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(tetrahidrofuran-3-ilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida



N-(3-(5-Cloro-2-metoxifenil)-1-(2-cloroetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida

Una suspensión de N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida (1.0 g, 2.7 mmol, 1 equiv), 2-cloroetil *para*-toluenesulfonato (745 □L, 4.11 mmol, 1.5 equiv), y carbonato de cesio (2.16 g, 6.62 mmol, 2.4 equiv) en N,N-dimetilformamida (10 mL) fue calentada a 50 °C. Luego de 3 horas, la mezcla de reacción fue concentrada al vacío, y el residuo resultante fue dividido entre acetato de etilo (30 mL) y una solución de cloruro de sodio acuoso medio saturado (30 mL). La porción acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 x 20 mL). La porción orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro, filtrada y concentrada. La purificación mediante cromatografía en columna rápida (acetato de etilo) arrojo un producto (950 mg, 77% producto). LCMS (ESI): M+H = 432.1.

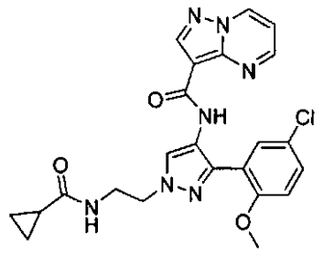


N-(3-(5-Cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(tetrahidrofuran-3-ilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida

Una solución de N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-cloroetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida (0,040 g, 0,090 mmol, 1 equiv), 3-hidrocloruro de aminotetrahidrofurano (29 mg, 0.23 mmol, 2.50 equiv), y N,N-diiopropiletilamina (73 □L, 0,42 mmol, 4,5 equiv) en N-metilpirrolidinona (1 mL) se calentó a 100 °C. Luego de 18 horas, la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (10 mL) y una solución de cloruro de sodio acuoso medio saturado (10 mL). La porción acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 x 10 mL). La porción orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro, filtró y concentró. La purificación por HPLC preparativo dio un producto (13,3 mg, 30% de producto).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), □: 9.67 (s, 1 H), 9.32 (dd, J = 7.0, 1.5 Hz, 1 H), 8.77 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.49 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.27–7.30 (m, 2 H), 4.21 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.60–3.76 (m, 4 H), 3.38 (m, 2 H), 2.96 (m, 2 H), 1.96 (m, 1 H), 1.62 (m, 1 H). LCMS (ESI): M+H = 482.2.

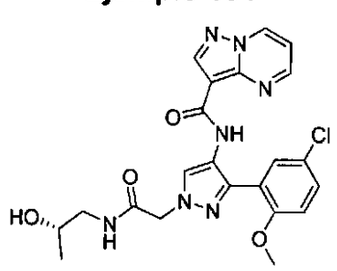
Ejemplo 163



N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(ciclopropanecarboxamido)etil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida

A una solución de N-(1-(2-aminoetil)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida (0,030 g, 0,073 mmol, 1 equiv) y N,N-diiopropiletilamina (51 □L, 0,29 mmol, 4,0 equiv) en diclorometano (1 mL) se agregó en forma de gotas cloruro de ciclopropanecarbonilo (0,020 mL, 0,22 mmol, 3,0 equiv) a 24 °C. Luego de 1 hora, la mezcla de reacción fue concentrada al vacío. La purificación por HPLC preparativo dio un producto (16.5 mg, 47% de producto). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), □: 9.69 (s, 1 H), 9.33 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1 H), 8.78 (dd, J = 4.1, 1.5 Hz, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.22 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.50 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1 H), 7.44 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.27–7.31 (m, 2 H), 4.22 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.52 (q, J = 6.0 Hz, 2 H), 1.55 (m, 1 H), 0.62–0.71 (m, 4 H). LCMS (ESI): M+H = 480.2.

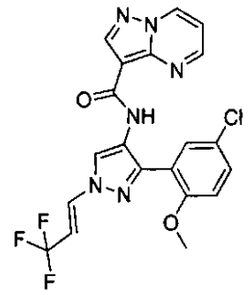
Ejemplo 164



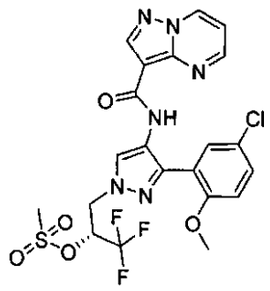
(S)-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(2-hidroxipropilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida

Una solución de 2-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)-1H-pirazol-1-il)ácido acético (51 mg, 0,12 mmol, 1 equiv), (2*S*)-1-aminopropan-2-ol (24 □L, 0,30 mmol, 2,5 equiv), trietilamina (20 □L), y N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il) hexafluorofosfato de uranio (91 mg, 0,24 mmol, 2,0 equiv) en N,N-dimetilformamida (1,2 mL) fue calentada a 80 °C. Luego de 6 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo resultante fue dividido entre bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 mL) y acetato de etilo (5 mL). La porción acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 x 5 mL). La porción orgánica combinada fue secada con sulfato de sodio anhidro, filtrada y concentrada. La purificación mediante HPLC preparativo dio el producto (17 mg, 29% de producto). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), □: 9.70 (s, 1 H), 9.35 (dd, J = 7.0, 1.5 Hz, 1 H), 8.70 (dd, J = 4.2, 1.5 Hz, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.11 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.50 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.27–7.32 (m, 2 H), 4.88 (s, 2 H), 4.74 (d, J = 4.7 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.68 (m, 1 H), 3.06 (m, 2 H), 1.04 (d, J = 6.2 Hz, 3 H). LCMS (ESI): M+H = 484.2.

Ejemplo 165

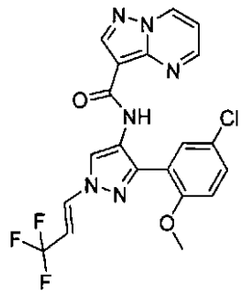


(*E*)-*N*-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(3,3,3-trifluoroprop-1-enil)-1*H*-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxiamida



(*R*)-3-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamido)-1*H*-pirazol-1-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-il metanesulfonato

Bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución de (*R*)-*N*-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxiamida (188,7 mg, 0,3724 mmol, una mezcla de mixture de regioisómeros de pirazol 88:12 determinada por ^{1}H NMR) en diclorometano anhidro (3,5 mL, 0,1 M) fue cargada con cloruro de mesilo (61 µL, 0,78 mmol), seguido de trietilamina desgasificada (164 µL, 1,18 mmol). Luego de agitar por 16,5 horas, la mezcla de reacción fue diluida con diclorometano y lavada con cloruro de amonio acuoso saturado. La porción orgánica fue secada en sulfato de magnesio. La concentración al vacío produjo un residuo cuya purificación mediante cromatografía en columna rápida (diclorometano / metanol, 100:0 - 96:4) dio el compuesto objetivo como un sólido amarillo (198,1 mg, 90%); R_F = 0.28 (CH_2Cl_2:MeOH, 95:5); Regioisómero mayor: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.75 (s, 1H), 8.79 (dd, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (dd, *J* = 4.0, 1.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.03 – 6.98 (m, 2H), 5.56 (m, 1H), 4.67 (dd, *J* = 14.7, 2.4 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 14.6, 10.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.76 (s, 3H).

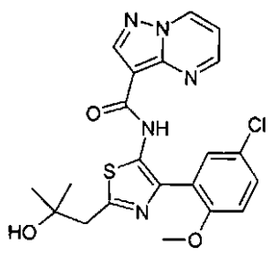


(*E*)-*N*-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(3,3,3-trifluoroprop-1-enil)-1*H*-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxiamida

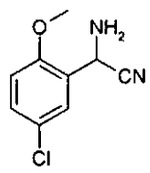
Una mezcla de (*R*)-3-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamido)-1*H*-pirazol-1-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-il metanesulfonato (35,4 mg, 0,0633 mmol), carbonato de cesio (310 mg, 0,950 mmol), y hidrocloruro de dimetilamina (155 mg, 1,90 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 mL, 0,06 M) fue sometida a irradiación de microondas (180 °C) por 45 minutos. Luego de la dilución con diclorometano y filtrado de sólidos, las porciones orgánicas fueron concentradas para sequedad. La purificación mediante cromatografía en columna rápida (diclorometano: metanol, 100:0 - 95:5) produjo el compuesto objetivo como

un sólido amarillo (18,8 mg, 58%). El regioisómero no deseado fue retirado mediante RP-HPLC, dejando 8,0 mg del producto; R_F = 0.36 (CH_2Cl_2:*i*PrOH, 90:10); LCMS (ESI) m+H = 463.1; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.82 (s, 1H), 8.80 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.52 (dd, *J* = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 14.0, 1.9 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.07 – 6.95 (m, 2H), 6.24 (m, 1H), 3.85 (s, 3H).

EJEMPLO 166

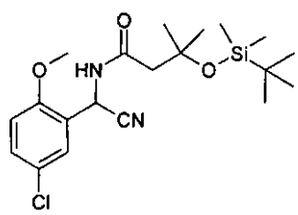


N-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida



2-amino-2-(5-cloro-2-metoxifenil)acetonitrilo

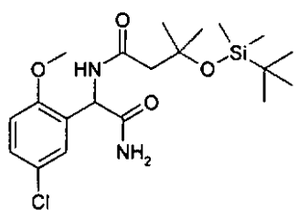
Una solución de 5-cloro-2-metoxi-benzaldehído (prepara de acuerdo con la patente US4602035) (2,04 g, 12,0 mmol) en metanol (80 mL) fue agregada a una solución agitada de cianuro sódico (0,90 g) y cloruro de amonio (1.50 g) en hidróxido de amonio acuoso (solución al 33%, 30 mL) a 0°C luego entibiada a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla fue evaporada al punto de sequedad, los residuos divididos entre DCM y agua, las porciones orgánicas separadas, lavadas con salmuera y evaporadas al vacío para producir 2,21 g (94%) de 2-amino-2-(5-cloro-2-metoxifenil)acetonitrilo como un aceite de color naranja. LCMS (ESI) m+H = 197.2.



3-(tert-butildimetilsililoxi)-N-((5-cloro-2-metoxifenil)(ciano)metil)-3-metilbutanamida

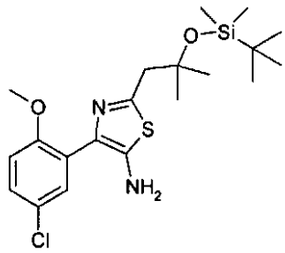
Se agregó 2-amino-2-(5-cloro-2-metoxifenil)acetonitrilo (500 mg, 2,54 mmol) en DMF (2 mL) a una solución de 3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-3-metil-ácido butírico

(preparado de acuerdo con la patente EP2025667) (590 mg, 2,54 mmol), diiopropiletilamina (0,87 mL, 5,08 mmol) y HATU (966 mg, 2,54 mmol) en DMF (5 mL) y agitó por 18 horas. Se agregó acetato de etilo, las porciones orgánicas fueron lavadas con carbonato de sodio hidrogenado (sat.aq.) y salmuera, y luego evaporadas al punto de sequedad. Luego los residuos se purificaron mediante cromatografía rápida en gel de sílice (0 a 5% de acetato de etilo en diclorometano) para producir 740 mg (73%) de 3-(tert-butildimetilsililoxi)-N-((5-cloro-2-metoxifenil)(ciano)metil)-3-metilbutanamida. LCMS (ESI) m+H = 411.4.



N-(2-amino-1-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-oxoetil)-3-(tert-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanamida

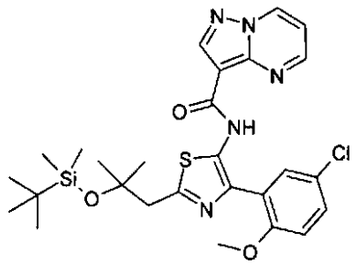
Se agregó peróxido de hidrógeno (50% ac., 413 µL) a una solución de 3-(tert-butildimetilsililoxi)-N-((5-cloro-2-metoxifenil)(ciano)metil)-3-metilbutanamida (740 mg, 1,80 mmol) y carbonato de potasio (609 mg, 4,41 mmol) en DMSO (4 mL) y agitó por 18 horas. Se agregó acetato de etilo, las porciones orgánicas fueron lavadas con agua y salmuera, luego evaporadas al punto de sequedad para producir 667 mg (86%) de N-(2-amino-1-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-oxoetil)-3-(tert-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanamida como un sólido blanco. LCMS (ESI) m+H = 429.3.



2-(2-(tert-butildimetilsililoxi)-2-metilpropil)-4-(5-cloro-2-metoxifenil)tiazol-5-amina

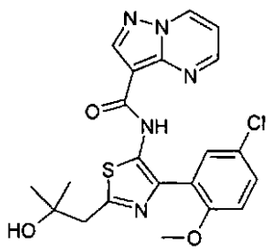
Una mezcla de N-(2-amino-1-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-oxoetil)-3-(tert-butildimetilsililoxi)-3-metilbutanamida (327 mg, 0,76 mmol), reactivo de Lawesson (308 mg, 0,76 mmol) y piridina (2,5 mL) se calentó a 95°C por 18 horas. Se agregó DCM, las porciones orgánicas fueron lavadas con carbonato de sodio hidrogenado (sat.aq.) y salmuera, luego evaporadas hasta el punto de sequedad. Los residuos fueron purificados mediante cromatografía rápida en gel de sílice (DCM) para

producir 107 mg (33%) de 2-(2-(tert-butildimetilsililoxi)-2-metilpropil)-4-(5-cloro-2-metoxifenil)tiazol-5-amina. LCMS (ESI) m+H = 427.3.



N-(2-(2-(tert-butildimetilsililoxi)-2-metilpropil)-4-(5-cloro-2-metoxifenil)tiazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida

Una solución de pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-cloruro de carbonilo (52,0 mg, 0,29 mmol), 2-(2-(tert-butildimetilsililoxi)-2-metilpropil)-4-(5-cloro-2-metoxifenil)tiazol-5-amina (103 mg, 0,24 mmol) y piridina (2 mL) se agitó a 60 °C por 2 horas, luego a temperatura ambiente por otras 72 horas. Se agregó DCM, las porciones fueron lavadas con agua, carbonato de sodio hidrogenado (sat.aq.) y salmuera; luego evaporadas hasta el punto de sequedad. Los residuos fueron purificados mediante cromatografía rápida en gel de sílice (0 a 20% de acetato de etilo en diclorometano) para producir 90,6 mg (66%) de N-(2-(2-(tert-butildimetilsililoxi)-2-metilpropil)-4-(5-cloro-2-metoxifenil)tiazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida como un sólido amarillo. LCMS (ESI) m+H = 572.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.45 (s, br, 1H); 9.38 (dd, 1H); 8.76 (s, 1H); 8.73-8.72 (m, 1H); 7.51 (dd, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.31 (d, 1H); 3.79 (s, 3H); 3.06 (s, 2H); 1.32 (s, 6H); 0.90 (s, 9H); 0.11 (s, 6H).

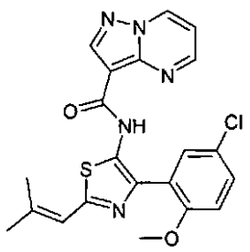


N-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida

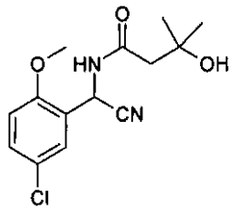
Una solución de N-(2-(2-(tert-butildimetilsililoxi)-2-metilpropil)-4-(5-cloro-2-metoxifenil)tiazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida (20 mg, 35,0 µmol) en ácido trifluoroacético (3 mL) se agitó por 7 días a temperatura ambiente. La reacción fue evaporada al vacío y el producto crudo purificado mediante HPLC de fase inversa HPLC, luego liofilizada para producir 11,3 mg (71%) de N-(4-(5-cloro-

2-metoxifenil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida como un sólido blanco. LCMS (ESI) m+H = 458.0; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.43 (s, br, 1H); 9.38 (dd, 1H); 8.74 (dd, 1H); 8.73 (s, 1H); 7.51 (dd, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.32-7.31 (m, 1H); 4.76 (s, 1H); 3.79 (s, 3H); 3.01 (s, 2H); 1.19 (s, 6H).

EJEMPLO 167

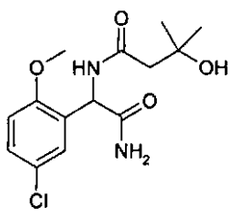


N-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-(2-metilprop-1-enil)tiazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida



N-((5-cloro-2-metoxifenil)(ciano)metil)-3-hidroxi-3-metilbutanamida

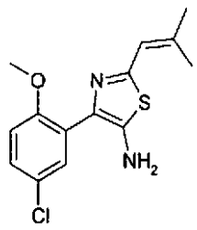
Usando amino-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-acetonitrilo y 3-hidroxi-3-metil-ácido butírico, el compuesto del título fue sintetizado siguiendo los procedimientos sintéticos descritos para 3-(tert-butildimetilsiloxi)-N-((5-cloro-2-metoxifenil)(ciano)metil)-3-metilbutanamida para producir N-((5-cloro-2-metoxifenil)(ciano)metil)-3-hidroxi-3-metilbutanamida. LCMS (ESI) m+H = 297.1.



N-(2-amino-1-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-oxoetil)-3-hidroxi-3-metilbutanamida

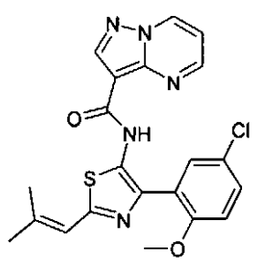
Usando N-((5-cloro-2-metoxifenil)(ciano)metil)-3-hidroxi-3-metilbutanamida el compuesto del título fue sintetizado siguiendo los procedimientos sintéticos descritos para N-(2-amino-1-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-oxoetil)-3-(tert-butildimetilsiloxi)-3-metilbutanamida para producir N-(2-amino-1-(5-cloro-2-

metoxifenil)-2-oxoetil)-3-hidroxi-3-metilbutanamida como una goma amarilla. LCMS (ESI) m+Na = 337.4.



4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-(2-metilprop-1-enil)tiazol-5-amina

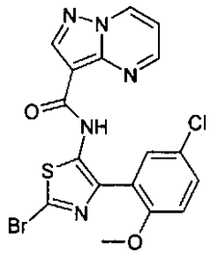
Una mezcla de N-(2-amino-1-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-oxoetil)-3-hidroxi-3-metilbutanamida (240 mg, 0.762 mmol), Reactivo de Lawesson (308 mg, 0.76 mmol) y piridina (2.5 mL) se calentó a 100 °C por 18 horas. Luego de enfriar, se agregó DCM y la mezcla se lavó con agua, carbamato de hidrógeno sódico (sat.aq.) y salmuera, y concentró al punto de sequedad. 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-(2-metilprop-1-enil)tiazol-5-amina (51.0 mg) se aisló como un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) m+H = 295.3; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.38 (d, 1H); 7.31 (dd, 1H); 7.09 (d, 1H); 6.24 (t, 1H); 5.50 (s, br, 2H); 3.83 (s, 3H); 2.02 (d, 3H); 1.89 (s, 3H).



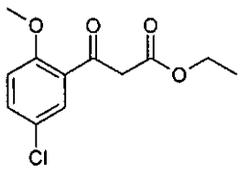
N-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-(2-metilprop-1-enil)tiazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida

Usando 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-(2-metilprop-1-enil)tiazol-5-amina y pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-cloruro de carbonilo el compuesto del título fue sintetizado siguiendo los procedimientos sintéticos descritos para N-(2-(2-(tert-butildimetilsiloxi)-2-metilpropil)-4-(5-cloro-2-metoxifenil)tiazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida con mayor purificación mediante HPLC de fase inversa y liofilizado para obtener N-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-(2-metilprop-1-enil)tiazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida. LCMS (ESI) m+H = 440.0; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.50 (s, br, 1H); 9.39 (dd, 1H); 8.74 (d, 1H); 8.73 (s, 1H); 7.54 (dd, 1H); 7.49 (d, 1H); 7.37 (d, 1H); 7.34 (dd, 1H); 6.47 (t, 1H); 3.80 (s, 3H); 2.16 (s, 3H); 1.97 (s, 3H).

EJEMPLO 168

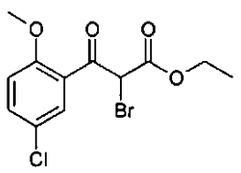


N-(2-bromo-4-(5-cloro-2-metoxifenil)tiazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida



etil 3-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-oxopropanoato

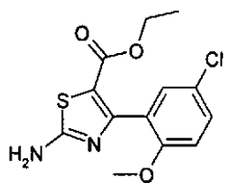
Se agregó hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral, 2,17 g, 54,2 mmol) en porciones a una solución agitada de 1-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-etanona (10,0 g, 54,2 mmol) en THF (100 mL) a 0°C. Luego la mezcla se agitó por 10 minutos antes de la adición de carbonato de dietilo (7,68 g, 65,0 mmol) y luego por 1 hora más. La mezcla fue entibiada a temperatura ambiente por 2 horas y luego calentada a 65°C por 2 horas. Se agregó dietiléter, las porciones orgánicas lavadas con agua y salmuera, y luego evaporadas hasta el punto de sequedad. Los residuos fueron purificados mediante cromatografía rápida en gel de sílice (50 a 100% de diclorometano en ciclohexano) para obtener 3,41 g de etil 3-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-oxopropanoato. LCMS (ESI) m+H = 257.2; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.59 (d, 1H); 7.38 (dd, 1H); 6.89 (d, 1H); 4.18 (q, 2H); 3.95 (s, 2H); 3.88 (s, 3H); 1.24 (t, 3H).



etil 2-bromo-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-oxopropanoato

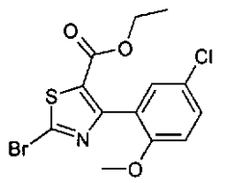
Se agregó bromo (0,70 mL, 13,6 mmol) a una solución de etil 3-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-oxopropanoato (3,39 g, 13,2 mmol) en dioxano (25 mL) y agitó por 1 hora. la reacción fue vertida a agua congelada, extraída con acetato de etilo, las porciones orgánicas lavadas con agua y salmuera y evaporadas hasta el puro de

sequedad para arrojar etil 2-bromo-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-oxopropanoato. LCMS (ESI) m+H = 337.2



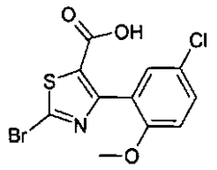
etil 2-amino-4-(5-cloro-2-metoxifenil)tiazolo-5-carboxilato

Una mezcla de etil 2-bromo-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-oxopropanoato (supuestamente 13.2 mmol) y tiurea (1,01 g, 13,3 mmol) en etanol (25 mL) fueron calentados para recircular por 3 horas, luego enfriados a temperatura ambiente por 18 horas. El sólido resultante fue extraído mediante filtrado y el filtrado fue evaporado al vacío. Se agregó DCM al residuo, las porciones orgánicas fueron lavadas con carbonato de sodio hidrogenado (sat.aq.), agua y salmuera, y evaporadas al punto de sequedad. El residuo fue triturado (DCM) para obtener 1,30 g (31%) de etil 2-amino-4-(5-cloro-2-metoxifenil)tiazolo-5-carboxilato como un sólido amarillo. LCMS (ESI) m+H = 313.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.77 (s, br, 2H); 7.39 (dd, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.05 (d, 1H); 4.00 (q, 2H); 3.70 (s, 3H); 1.04 (t, 3H).



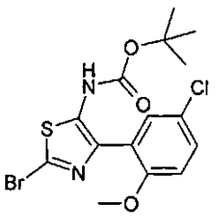
etil 2-bromo-4-(5-cloro-2-metoxifenil)tiazol-5-carboxilato

Bromuro de cobre (1,07 g, 4,79 mmol) en acetonitrilo (20 mL) fue desgasificado con nitrógeno y enfriado a 0 °C antes de la adición de tert-butil nitrito (0,80 mL, 6,00 mmol), luego se agregó una suspensión de etil 2-amino-4-(5-cloro-2-metoxifenil)tiazol-5-carboxilato (1,25 g, 3,99 mmol) en acetonitrilo (20 mL) y agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La reacción fue concentrada al vacío, se agregó acetato de etilo, las porciones orgánicas lavadas con carbonato de sodio hidrogenado (sat.aq.) y salmuera, luego evaporadas hasta el punto de sequedad para producir 1,40 g (93%) de etil 2-bromo-4-(5-cloro-2-metoxifenil)tiazol-5-carboxilato. LCMS (ESI) m+H = 378.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.50 (dd, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.14 (d, 1H) 4.16 (q, 2H); 3.73 (s, 3H); 1.12 (t, 3H).



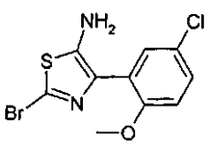
2-bromo-4-(5-cloro-2-metoxifenil)tiazol-5-ácido carboxílico

Una mezcla de etil 2-bromo-4-(5-cloro-2-metoxifenil)tiazol-5-carboxilato (1,40 g, 3,72 mmol), hidróxido de potasio (278 mg) en THF (40 mL) y agua (10 mL) fue agitada por 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla fue tratada con 1M HCl aq. (*ca.* 8 mL, 2 eq.), se agregó DCM, y las porciones orgánicas separadas y evaporadas hasta el punto de sequedad para arrojar 1,23 g (95%) de 2-bromo-4-(5-cloro-2-metoxifenil)tiazol-5-ácido carboxílico como un sólido amarillo. LCMS (ESI) m+H = 350.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.47 (dd, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.13 (d, 1H); 3.73 (s, 3H).



tert-butil 2-bromo-4-(5-cloro-2-metoxifenil)tiazol-5-ilcarbamato

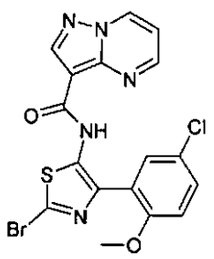
2-bromo-4-(5-cloro-2-metoxifenil)tiazol-5-ácido carboxílico (1,22 g, 3,50 mmol), difenilfosforil azida (963 mg, 3,50 mmol) y trietilamina (354 mg, 3,50 mmol) en tert-butanol (30 mL) se agitó a 85 °C por 4 horas. Luego de enfriar, la reacción fue dividida entre acetato de etilo y agua, las porciones orgánicas separadas y luego lavadas con salmuera, y evaporadas hasta el punto de sequedad. Los residuos resultantes fueron purificados por cromatografía rápida en gel de sílice (50 a 100% de diclorometano en ciclohexano) para arrojar 970 mg (66%) de tert-butil 2-bromo-4-(5-cloro-2-metoxifenil)tiazol-5-ilcarbamato. LCMS (ESI) m+H = 421.2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.43 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H); 7.11 (d, 1H); 3.77 (s, 3H); 1.45 (s, 9H).



2-bromo-4-(5-cloro-2-metoxifenil)tiazol-5-amina

Se agregó TFA (4,0 mL) a una solución de tert-butil 2-bromo-4-(5-cloro-2-metoxifenil)tiazol-5-ilcarbamato (360 mg, 0,86 mmol) en DCM (10 mL) y agua (3

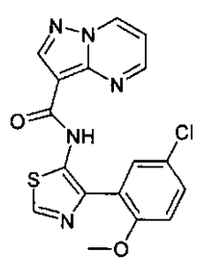
gotas). La mezcla de reacción se agitó por 1,5 horas a temperatura ambiente y luego fue evaporada a sequedad. El residuo fue llevado a DCM y lavado con carbonato de sodio hidrogenado (sat.aq.), agua y salmuera, y concentrado al vacío para producir 2-bromo-4-(5-cloro-2-metoxifenil)tiazol-5-amina como un residuo de color naranja. LCMS (ESI) m+H = 321.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.36 (d, 1H); 7.34-7.32 (m, 1H); 7.10 (d, 1H); 3.83 (s, 3H).



N-(2-bromo-4-(5-cloro-2-metoxifenil)tiazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida

Usando 2-bromo-4-(5-cloro-2-metoxifenil)tiazol-5-amina y pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-cloruro de carbonilo, el compuesto del título fue preparado siguiendo los procedimientos sintéticos descritos para N-(2-(2-(tert-butildimetilsiloxi)-2-metilpropil)-4-(5-cloro-2-metoxifenil)tiazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida con mayor purificación mediante cromatografía rápida en gel de sílice (0 a 40% acetato de etilo en DCM) para producir N-(2-bromo-4-(5-cloro-2-metoxifenil)tiazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida. LCMS (ESI) m+H = 465.8. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.68 (s, br, 1H); 9.41 (dd, 1H); 8.78 (s, 1H); 8.76 (dd, 1H); 7.57 (dd, 1H); 7.50 (d, 1H); 7.37-7.34 (m, 2H); 3.81 (s, 3H).

EJEMPLO 169

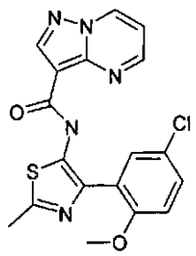


N-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)tiazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida

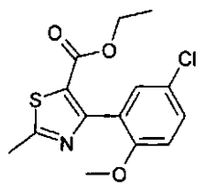
N-(2-bromo-4-(5-cloro-2-metoxifenil)tiazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida (50,0 mg, 0,11 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (6,20 mg, 5,35 µmol), formato de sodio (10,9 mg, 0,16 mmol) y DMF (0.5 mL) se sellaron, bajo nitrógeno, en una ampolla para microondas y calentados a 130°C por 10 minutos usando irradiación por microondas. la reacción fue enfriada, luego se agregó DCM y las porciones

orgánicas lavadas con carbonato de sodio hidrogenado (sat.aq.), agua y salmuera, secadas y evaporadas a sequedad. Los residuos se purificaron por medio de cromatografía rápida en gel de sílice (0 a 40% de acetato de etilo en DCM) luego sometidos a mayor purificación por medio de HPLC de fase inversa y liofilizados para producir 11,1 mg (27%) de N-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)tiazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida como un sólido de color beige. LCMS (ESI) m+H = 386.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.56 (s, 1H); 9.39 (dd, 1H); 8.74-8.73 (m, 3H); 7.55 (dd, 1H); 7.49 (d, 1H); 7.37 (d, 1H); 7.34 (dd, 1H); 3.80 (s, 3H).

EJEMPLO 170

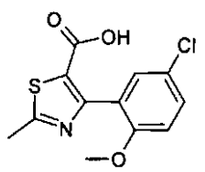


N-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-metiltiazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida



etil 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-metiltiazol-5-carboxilato

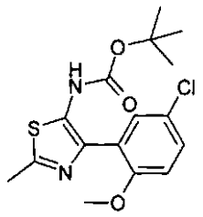
Usando 2-bromo-3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-3-oxo-ácido propiónico, etiléster y tiocetamida, el compuesto del título fue preparado siguiendo los procedimientos sintéticos descritos para etil 2-amino-4-(5-cloro-2-metoxifenil)tiazol-5-carboxilato con purificación adicional por medio de cromatografía rápida en gel de sílice (50 a 100% de DCM en ciclohexano) para producir etil 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-metiltiazol-5-carboxilato. LCMS (ESI) m+H = 321.4; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38 (d, 1H); 7.33 (dd, 1H); 6.87 (d, 1H); 4.20 (q, 2H); 3.75 (s, 3H); 2.76 (s, 3H); 1.20 (t, 3H).



4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-metiltiazol-5-ácido carboxílico

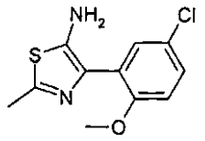
Una mezcla de etil 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-metiltiazol-5-carboxilato (520 mg, 1,67 mmol) e hidróxido de potasio (125 mg) en THF (18 mL) y agua (4.5 mL) se

agitó por 20 horas a temperatura ambiente y luego a 75°C por otras 8 horas. La solución fue tratada con 1M HCl aq. (pH 2) y extraída con DCM. Las porciones orgánicas fueron evaporadas a sequedad para producir 450 mg (95%) de 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-metiltiazol-5-ácido carboxílico como un sólido blanco. LCMS (ESI) m+H = 284.3; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.43 (dd, 1H); 7.31 (d, 1H); 7.10 (d, 1H); 3.71 (s, 3H); 2.69 (s, 3H).



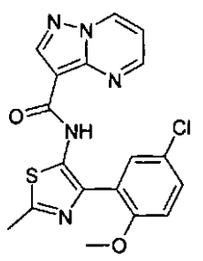
tert-butil 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-metiltiazol-5-ilcarbamato

Usando 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-metiltiazol-5-ácido carboxílico, el compuesto del título fue preparado siguiendo los procedimientos sintéticos descritos para tert-butil 2-bromo-4-(5-cloro-2-metoxifenil)tiazol-5-ilcarbamato para producir tert-butil 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-metiltiazol-5-ilcarbamato. LCMS (ESI) m+H = 355.3; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.40 (dd, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.11 (d, 1H); 3.77 (s, 3H); 2.55 (s, 3H); 1.42 (s, 9H).



4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-metiltiazol-5-amina

Se agregó TFA (4,0 mL) a una solución de tert-butil 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-metiltiazol-5-ilcarbamato (315 mg, 0,89 mmol) en DCM (10 mL) y agua (3 gotas). La mezcla de reacción se agitó por 1,5 horas a temperatura ambiente, luego evaporada a sequedad para producir 215 mg (95 %) de 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-metiltiazol-5-amina como un sólido amarillo. LCMS (ESI) m+H = 255.2.

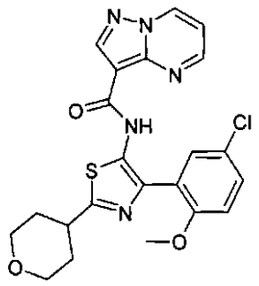


N-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-metiltiazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida

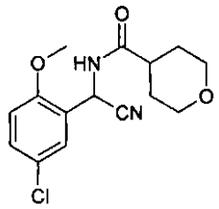
Usando 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-metiltiazol-5-amina y pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-cloruro de carbonilo, el compuesto del título fue sintetizado siguiendo los

procedimientos sintéticos descritos para N-(2-(2-(tert-butildimetilsiloxi)-2-metilpropil)-4-(5-cloro-2-metoxifenil)tiazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida con mayor purificación mediante cromatografía rápida en gel de sílice (0 a 100% de etil acetato en DCM) para producir N-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-metiltiazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida como un sólido de color naranja. LCMS (ESI) m+H = 400.0; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.43 (s, br, 1H); 9.38 (dd, 1H); 8.75-8.73 (m, 1H); 8.72 (s, 1H); 7.52 (dd, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.34-7.32 (m, 2H); 3.79 (s, 3H); 2.62 (s, 3H).

EJEMPLO 171

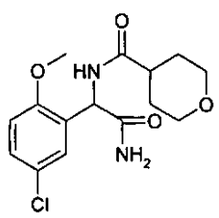


N-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida



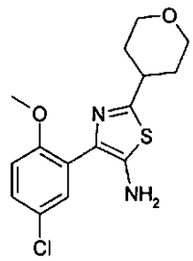
N-((5-cloro-2-metoxifenil)(ciano)metil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxiamida

Usando amino-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-acetonitrilo y tetrahidro-2H-piran-4-ácido carboxílico, el compuesto del título fue preparado siguiendo los procedimientos sintéticos descritos para 3-(tert-butildimetilsiloxi)-N-((5-cloro-2-metoxifenil)(ciano)metil)-3-metilbutanamida para producir N-((5-cloro-2-metoxifenil)(ciano)metil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxiamida como un sólido blanco. LCMS (ESI) m+H = 309.3.



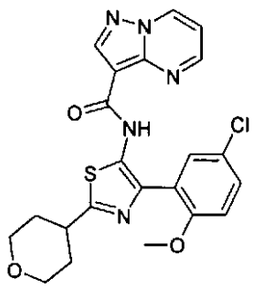
N-(2-amino-1-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-oxoetil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxiamida

Usando N-((5-cloro-2-metoxifenil)(ciano)metil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxiamida, el compuesto del título fue preparado siguiendo los procedimientos sintéticos descritos para N-(2-amino-1-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-oxoetil)-3-(tert-butildimetilsiloxi)-3-metilbutanamida para producir N-(2-amino-1-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-oxoetil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxiamida como un sólido blanco. LCMS (ESI) m+H = 327.3; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.30 (d, br, 1H); 7.31-7.31 (m, 2H); 7.24 (s, br, 1H); 7.13 (s, br, 1H); 7.05-7.01 (d, 1H); 5.62 (d, 1H); 3.91-3.81 (m, 2H); 3.79 (s, 3H); 3.30-3.24 (m, 2H); 2.55-2.54 (m, 1H); 1.56-1.55 (m, 4H).



4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-5-amina

Usando N-(2-amino-1-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-oxoetil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxiamida, el compuesto del título fue preparado siguiendo los procedimientos sintéticos descritos para 2-(2-(tert-butildimetilsiloxi)-2-metilpropil)-4-(5-cloro-2-metoxifenil)tiazol-5-amina para producir 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-5-amina como una goma blanca. LCMS (ESI) m+H = 325.2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.38 (d, 1H); 7.31 (dd, 1H); 7.09 (d, 1H); 5.31 (s, br, 2H); 3.90 (d, 2H); 3.84 (s, 3H); 3.43 (m, 2H); 3.04-2.99 (m, 1H); 1.90 (d, 2H); 1.66-1.66 (m, 2H).



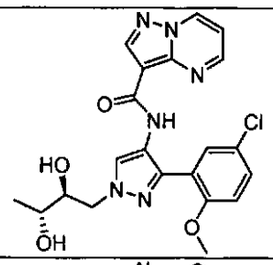
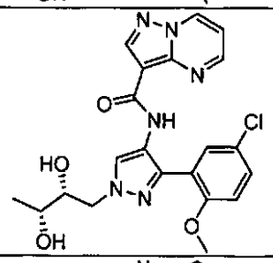
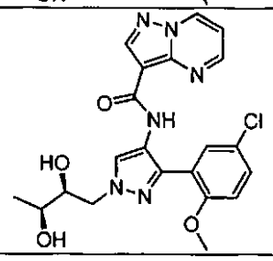
N-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida

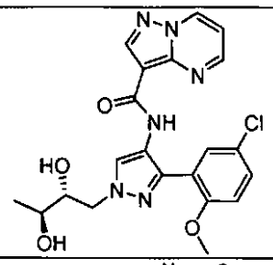
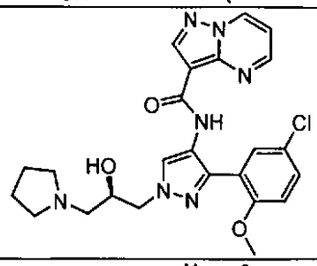
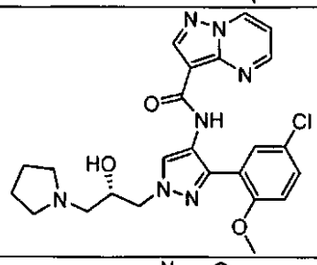
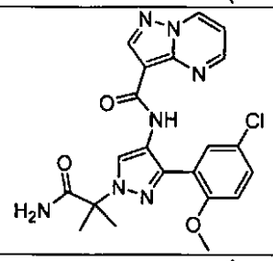
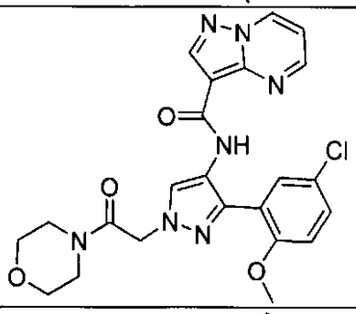
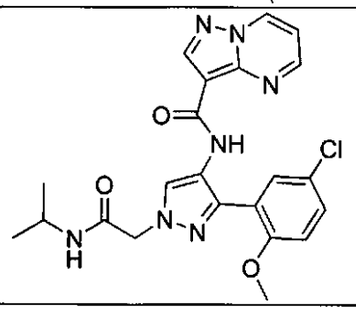
Usando N-(2-amino-1-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-oxoetil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxiamida, el compuesto del título fue preparado siguiendo los procedimientos

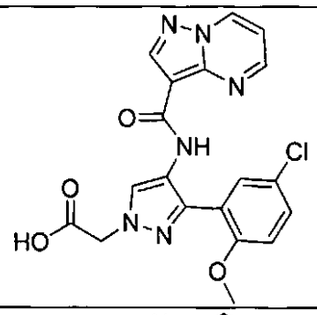
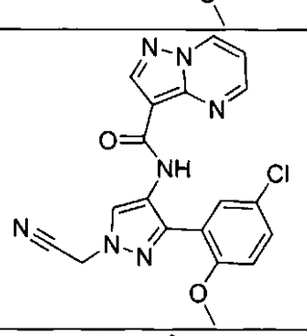
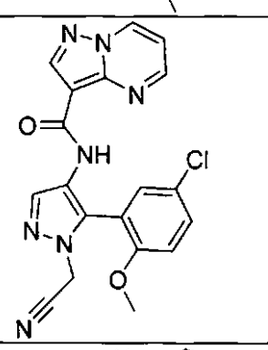
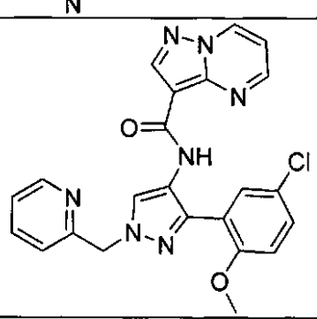
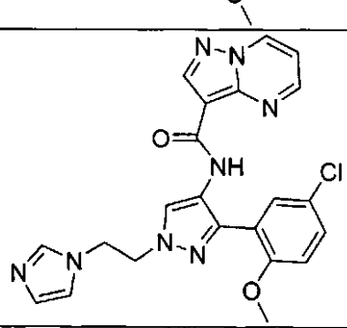
sintéticos descritos para N-(2-(2-(tert-butildimetilsiloxi)-2-metilpropil)-4-(5-cloro-2-metoxifenil)tiazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida con mayor purificación mediante trituración en dietiléter para producir N-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida. LCMS (ESI) m+H = 470.0; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.44 (s, br, 1H); 9.38 (dd, 1H); 8.75 (dd, 1H); 8.73 (s, 1H); 7.52 (dd, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.32-7.31 (m, 1H); 3.95-3.94 (m, 2H); 3.80 (s, 3H); 3.47 (m, 2H); 3.23 (m, 1H); 2.00 (dd, 2H); 1.77 (m, 2H).

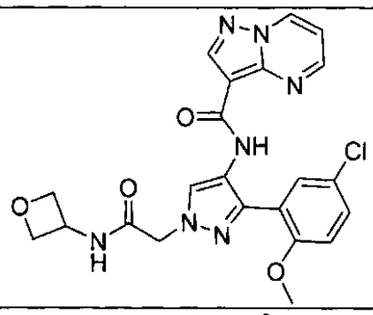
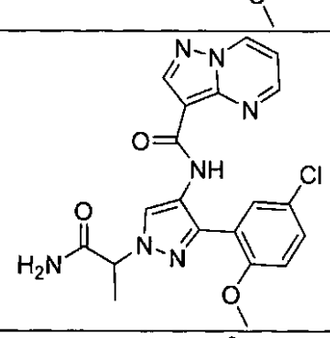
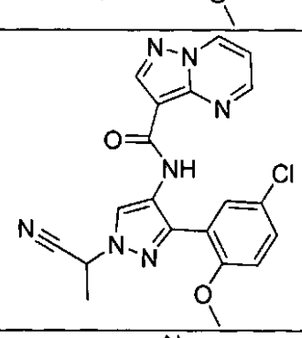
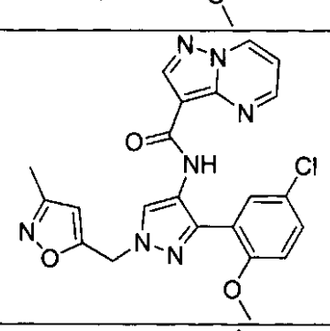
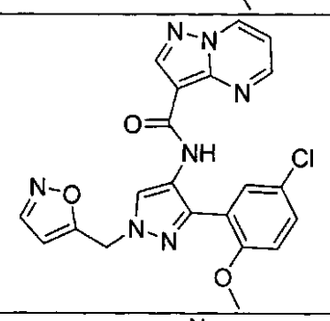
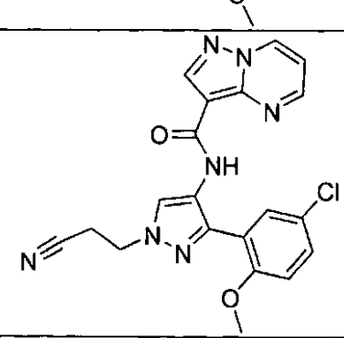
Los ejemplos 172-508 de la Tabla 2 fueron preparados, en general, siguiendo los ejemplos arriba descritos. Para cada compuesto mostrado en la tabla 2, el número de Ejemplo que sigue es dado en la columna Método.

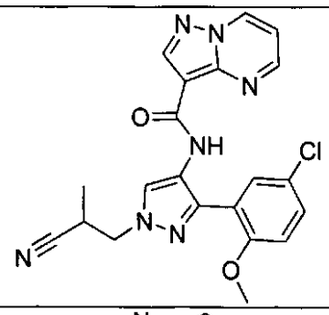
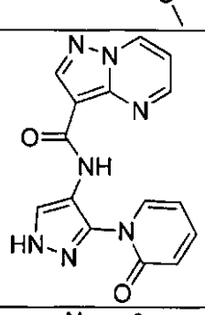
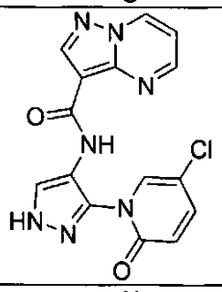
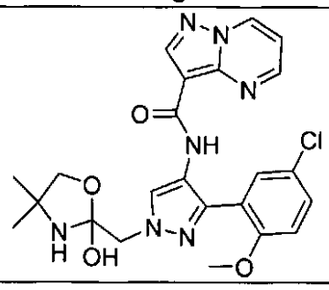
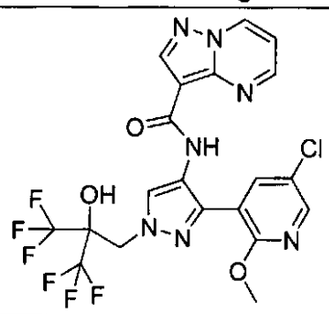
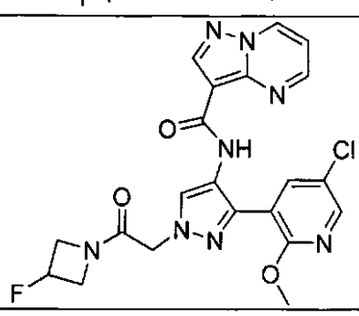
TABLA 2

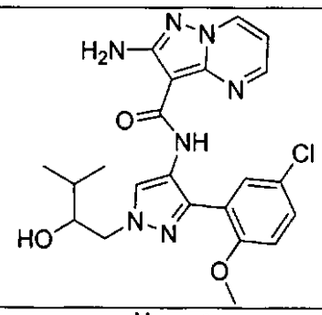
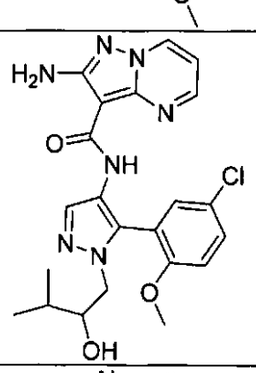
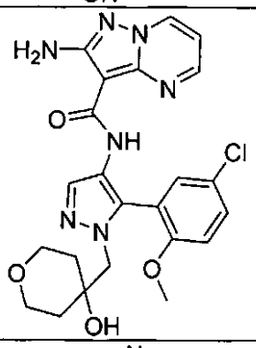
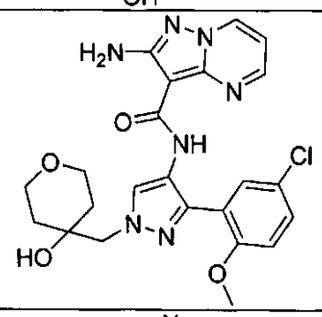
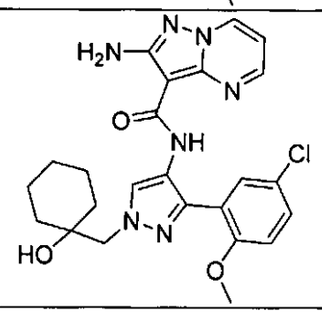
Ej.	Estructura	Nombre	Mét.	LCMS (ESI) *m/z*
172		*N*-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((2R,3R)-2,3-dihidroxibutil)-1*H*-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	132	457.1
173		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((2R,3R)-2,3-dihidroxibutil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	132	457.1
174		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((2S,3S)-2,3-dihidroxibutil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	132	457.1

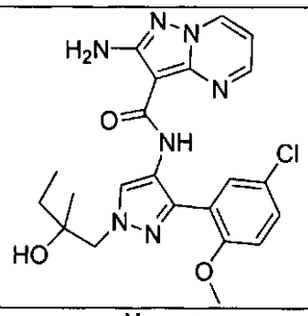
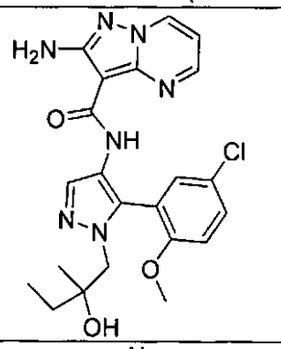
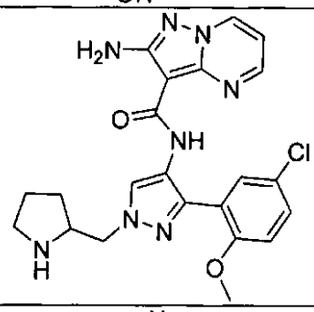
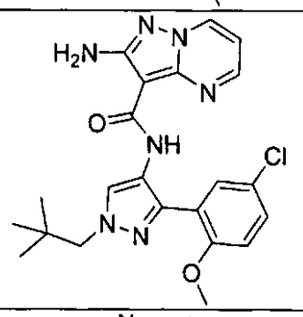
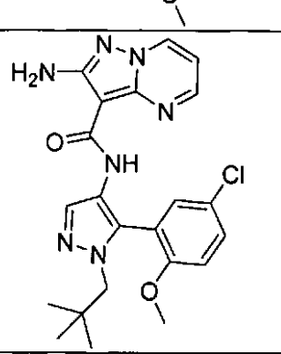
175		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((2R,3S)-2,3-dihidroxibutil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	132	457.1
176		(R)-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	133	496.2
177		(S)-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	133	496.2
178		N-(1-(1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-il)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	454.1
179		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	496.2
180		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(isopropilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	468.2

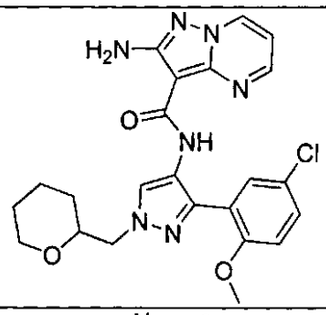
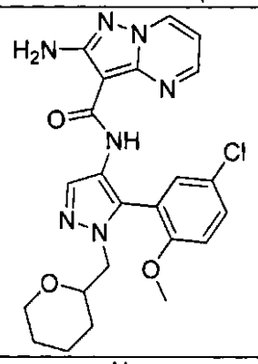
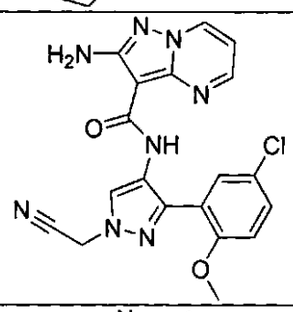
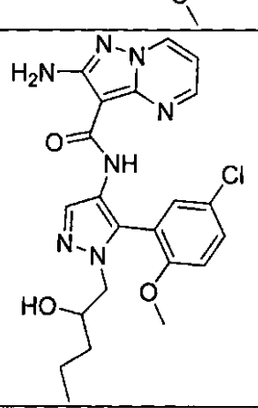
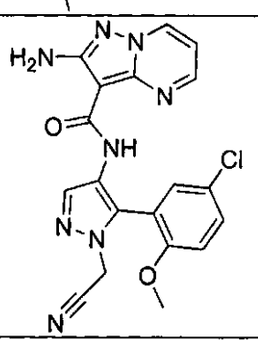
181		2-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)-1H-pirazol-1-il) ácido acético	134	427.1
182		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(cianometil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	408.0
183		N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(cianometil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	15	408.1
184		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	460.1
185		N-(1-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	463.2

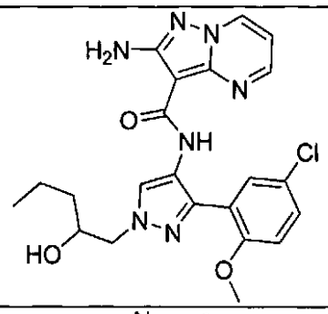
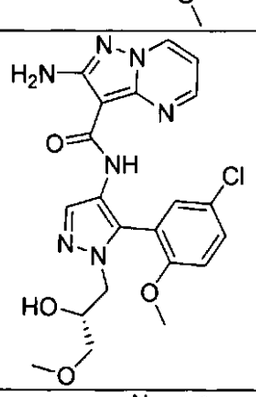
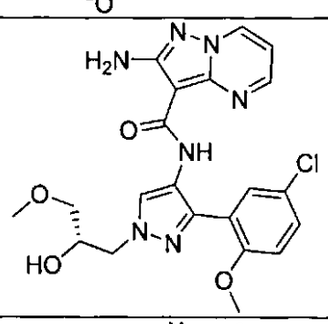
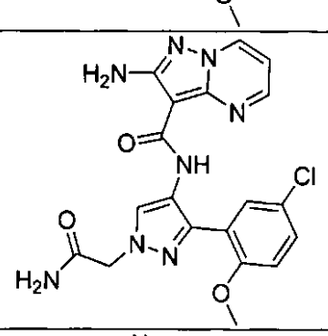
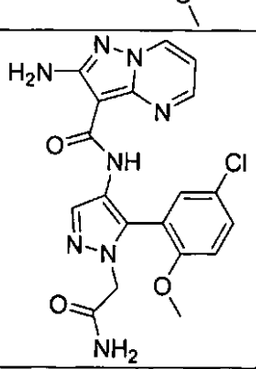
186		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(oxetan-3-ilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	482.1
187		N-(1-(1-amino-1-oxopropan-2-il)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	440.1
188		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(1-cianoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	422.1
189		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	464.1
190		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(isoxazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	450.1
191		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-cianoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	422.1

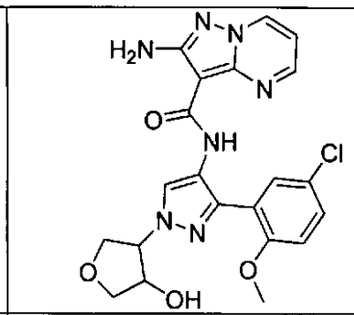
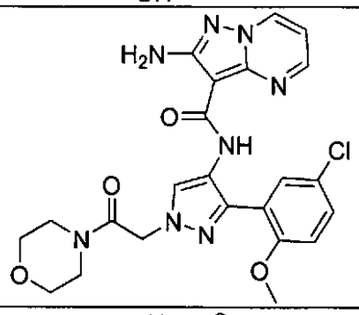
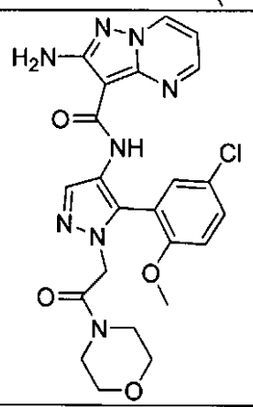
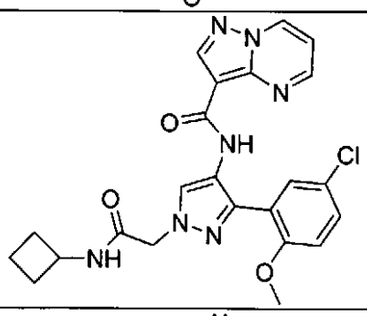
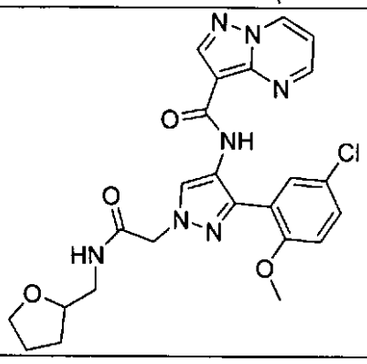
192		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-cianopropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	436.1
193		N-(3-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	140	322.0
194		N-(3-(5-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	140	356.0
195		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((2-hidroxi-4,4-dimetiloxazolidin-2-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	498.1
196		N-(3-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-1-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(trifluorometil)propil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	141, 16	550.1
197		N-(3-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-1-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	141, 134	485.1

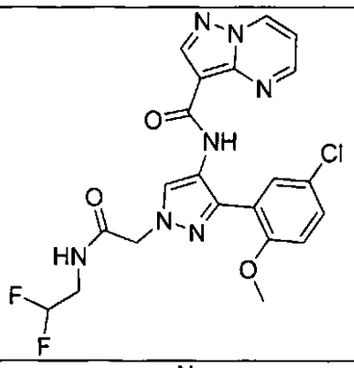
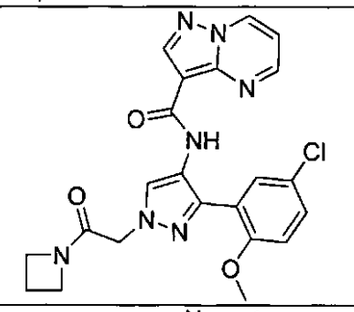
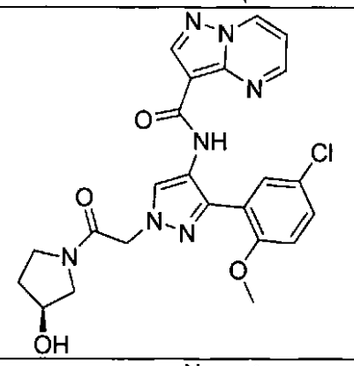
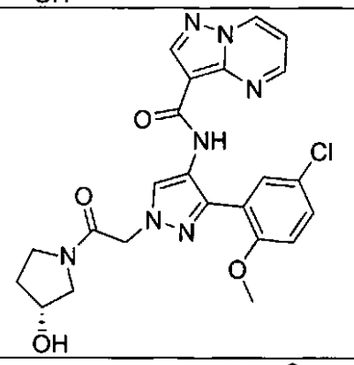
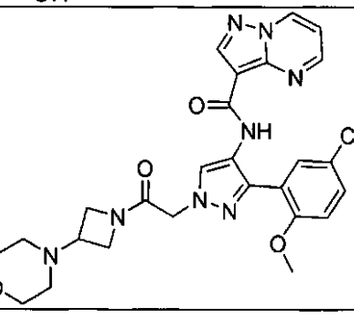
198		2-amino-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-hidroxi-3-metilbutil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	27,16	470.2
199		2-amino-N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-hidroxi-3-metilbutil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	27,16	470.2
200		2-amino-N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	27,16	498.2
201		2-amino-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	27,16	498.2
202		2-amino-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((1-hidroxiciclohexil)metil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	27,16	496.2

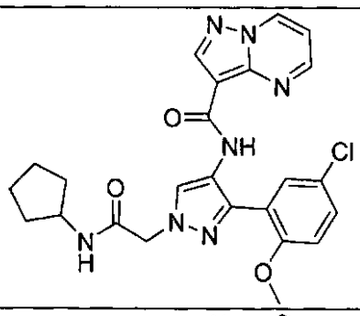
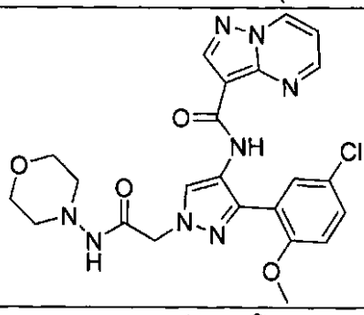
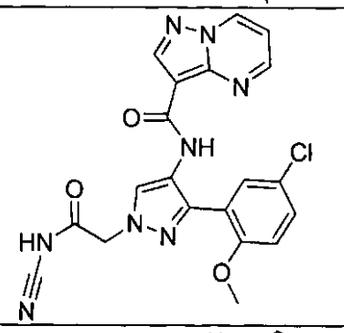
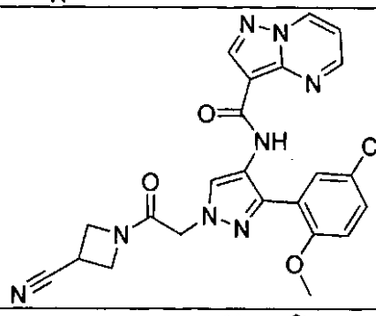
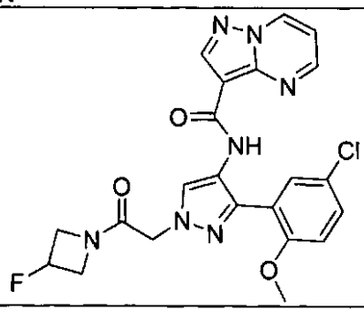
203		2-amino-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-hidroxi-2-metilbutil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	27,16	470.1
204		2-amino-N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-hidroxi-2-metilbutil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	27,16	470.2
205		2-amino-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	27,14	467.1
206		2-amino-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-neopentil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	27,14	454.2
207		2-amino-N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-neopentll-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	27,15	454.2

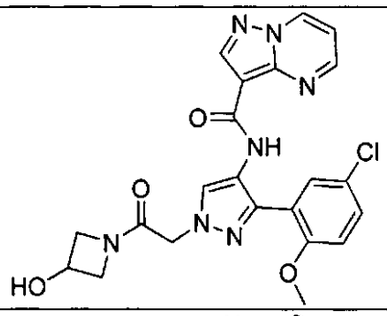
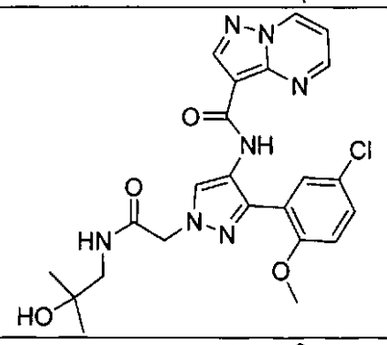
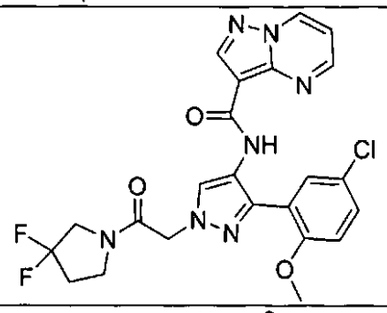
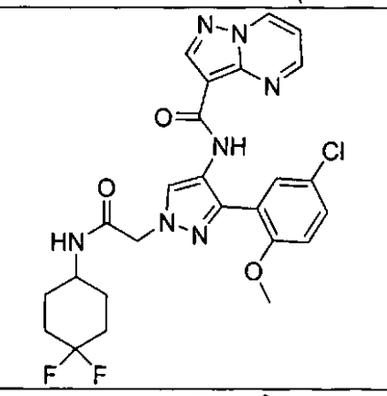
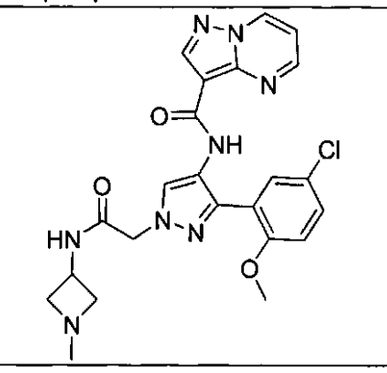
208		2-amino-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	27,14	482.2
209		2-amino-N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	27,15	482.2
210		2-amino-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(cianometil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	27,14	423.0
211		2-amino-N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-hidroxipentil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	27,16	470.1
212		2-amino-N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(cianometil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	27,15	423.1

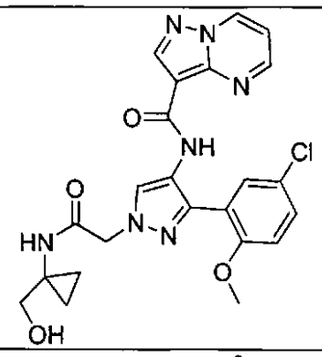
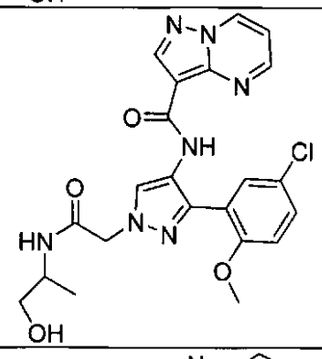
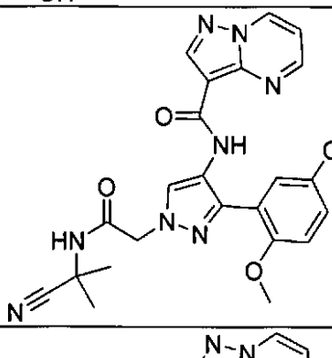
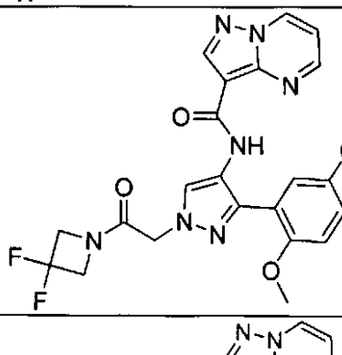
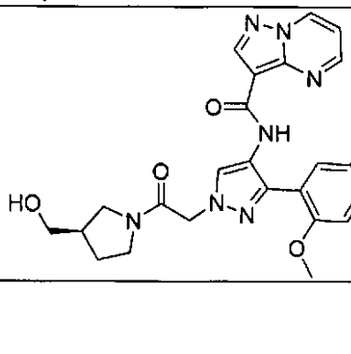
213		2-amino-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-hidroxipentil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	27,16	470.1
214		2-amino-N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((R)-2-hidroxi-3-metoxipropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	27,16	472.1
215		(S)-2-amino-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-hidroxi-3-metoxipropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	27,16	472.2
216		2-amino-N-(1-(2-amino-2-oxoetil)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	27,14	441.1
217		2-amino-N-(1-(2-amino-2-oxoetil)-5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	27,15	441.1

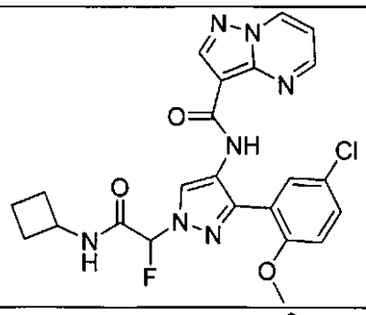
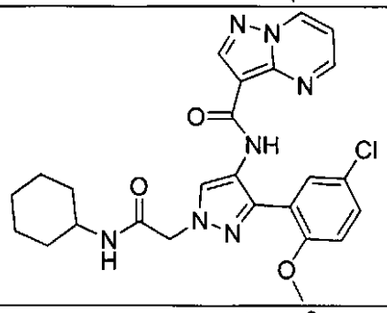
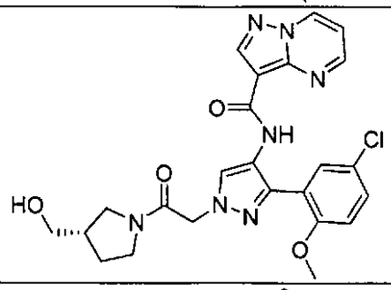
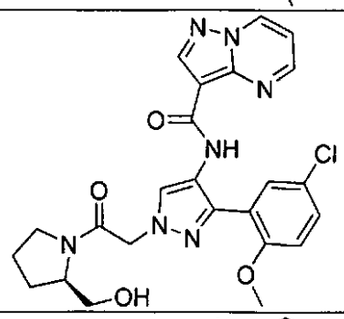
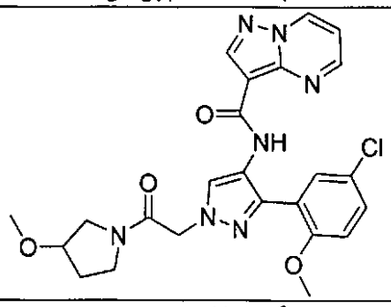
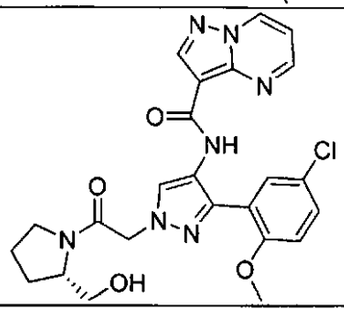
218		2-amino-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	27,16	470.1
219		2-amino-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	27,14	511.2
220		2-amino-N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	27,15	511.2
221		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(ciclobutilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	480.1
222		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-oxo-2-((tetrahidrofuran-2-il)metilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	510.1

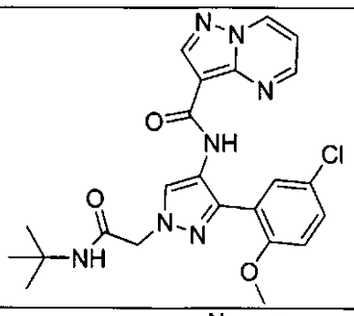
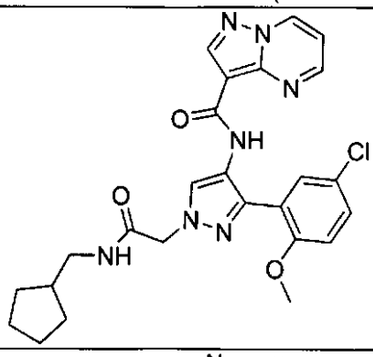
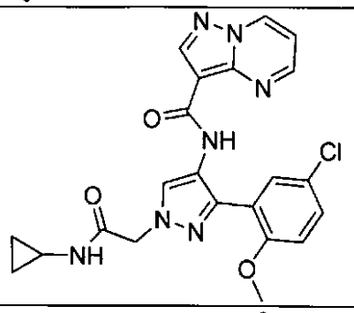
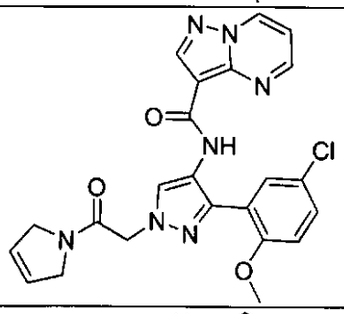
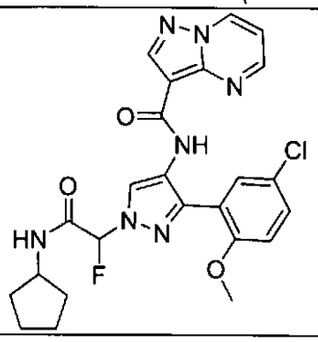
223		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(2,2-difluoroetilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	490.1
224		N-(1-(2-(azetidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	466.1
225		(*S*)-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	496.1
226		(*R*)-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	496.1
227		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(3-morfolinoazetidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	551.2

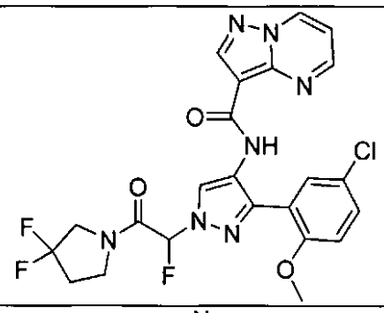
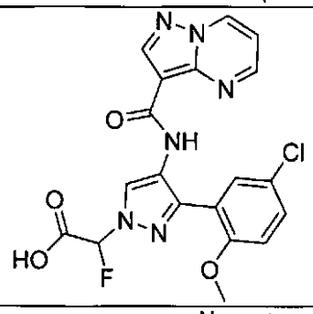
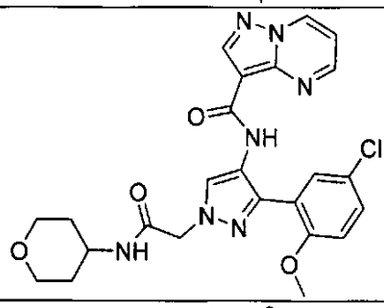
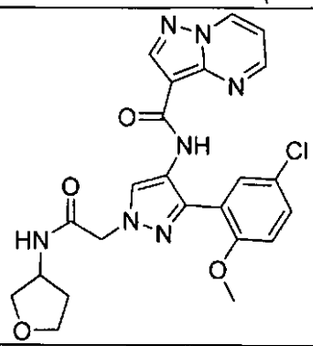
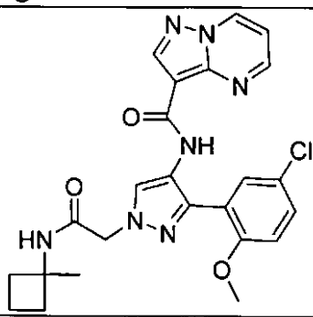
228		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(ciclopentilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	494.2
229		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(morfolinoamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	511.2
230		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-cianamido-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	451.2
231		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(3-cianoazetidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	491.2
232		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	484.1

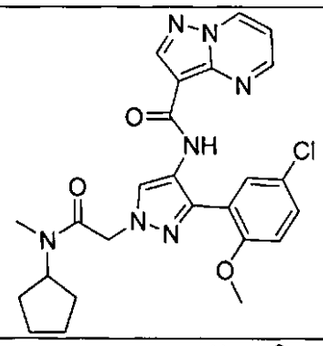
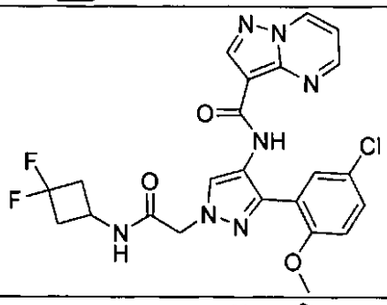
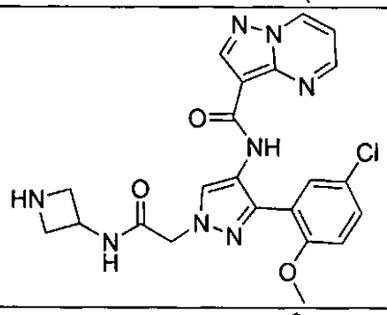
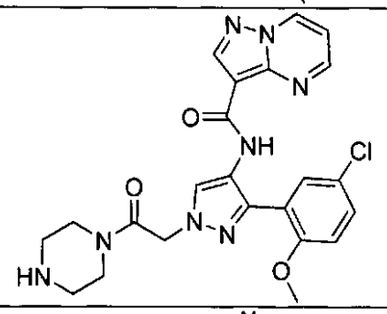
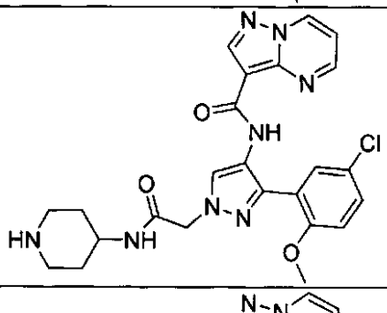
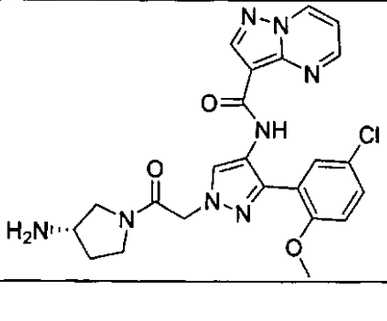
233		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	482.2
234		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(2-hidroxi-2-metilpropilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	498.2
235		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	516.2
236		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(4,4-difluorociclohexilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	544.2
237		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(1-metilazetidin-3-ilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	495.0

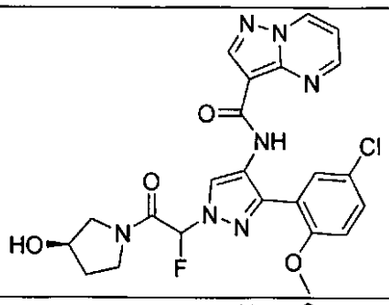
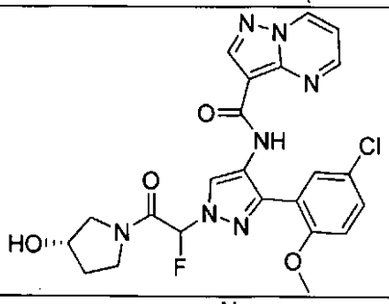
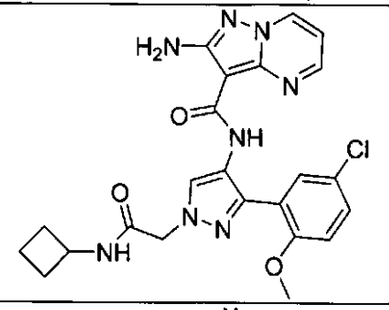
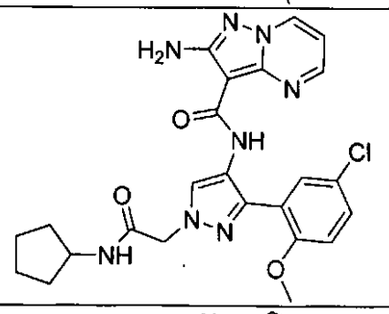
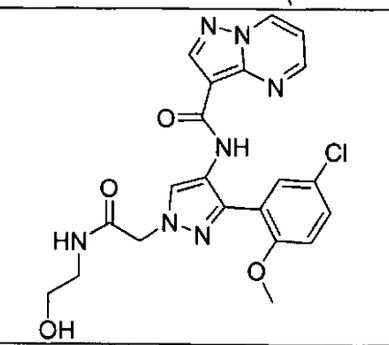
238		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(1-(hidroximetil)ciclopropilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	496.1
239		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(1-hidroxipropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	484.1
240		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(2-cianopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	493.1
241		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	502.1
242		(*R*)-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	510.1

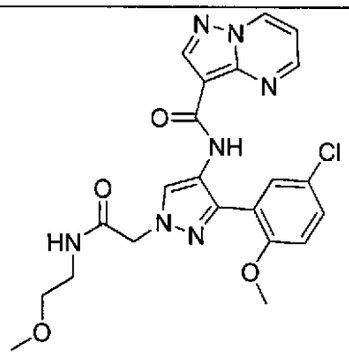
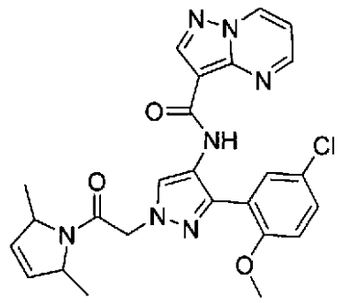
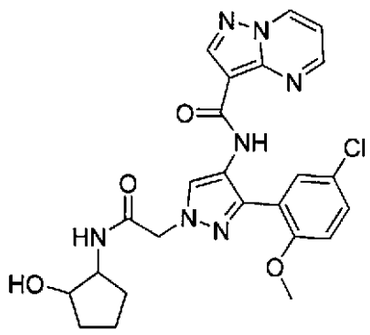
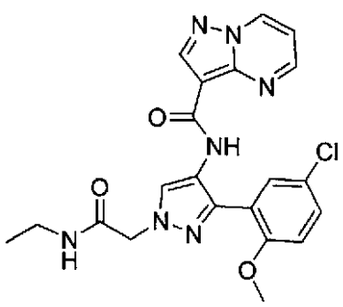
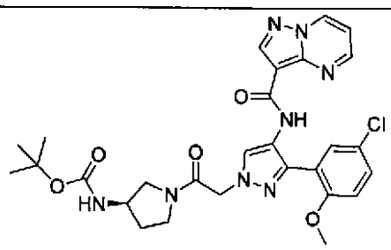
243		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(ciclobutilamino)-1-fluoro-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	135	498.1
244		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(ciclohexilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	508.2
245		(*S*)-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	510.1
246		(*R*)-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	510.2
247		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(3-metoxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	510.2
248		(*S*)-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	510.0

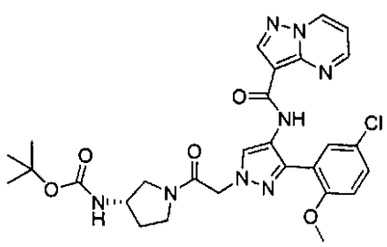
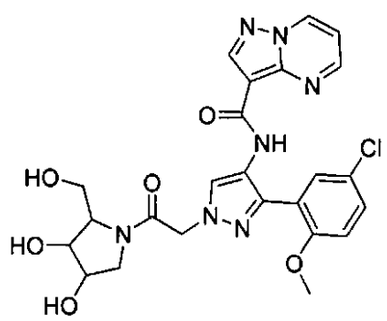
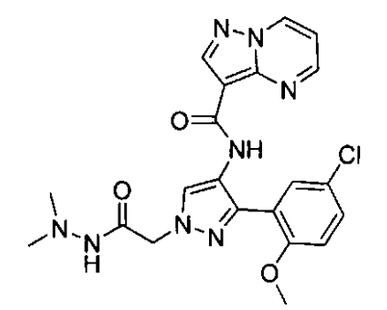
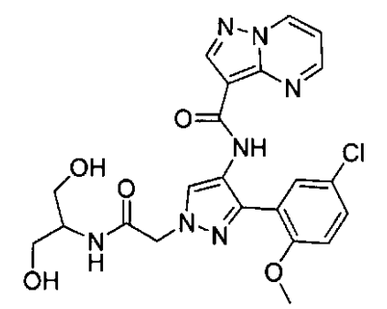
249		N-(1-(2-(tert-butilamino)-2-oxoetil)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	482.2
250		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(ciclopentilmetilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	508.2
251		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	466.1
252		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	478.1
253		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(ciclopentilamino)-1-fluoro-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	135	512.2

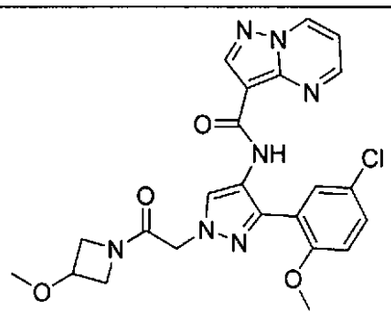
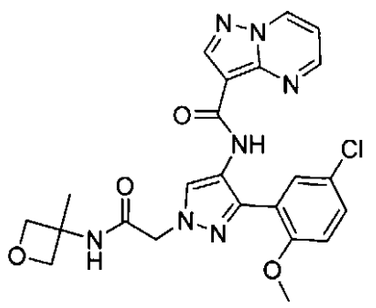
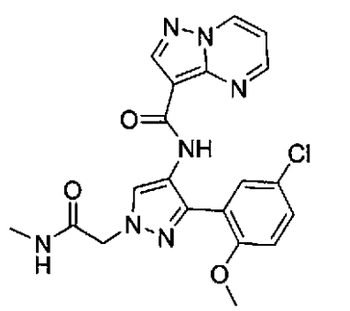
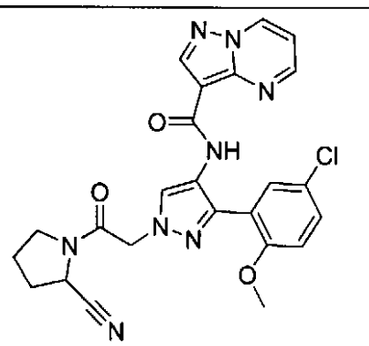
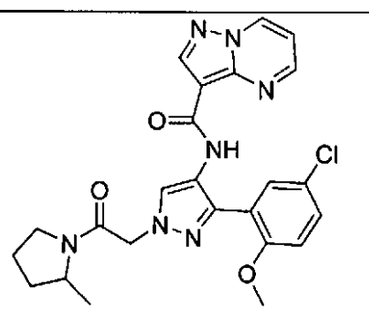
254		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-1-fluoro-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	135	534.2
255		2-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)-1H-pirazol-1-il)-2-ácido fluoroacético	135	445.1
256		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	510.2
257		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-oxo-2-(tetrahidrofuran-3-ilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	496.1
258		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(1-metilciclobutilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	494.1

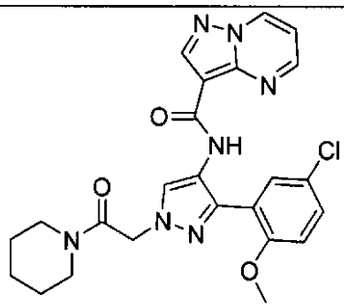
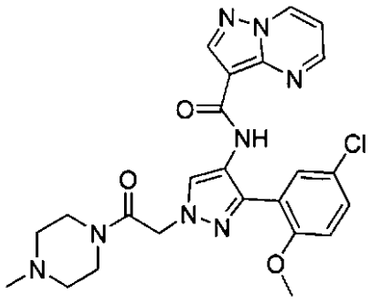
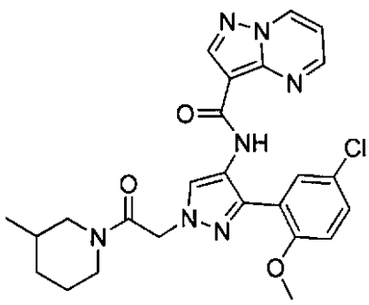
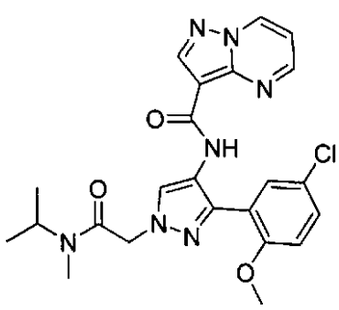
259		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(ciclopentil(metil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	508.1
260		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	516.1
261		N-(1-(2-(azetidin-3-ilamino)-2-oxoetil)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	481.2
262		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-oxo-2-(piperazin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	495.1
263		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-oxo-2-(piperidin-4-ilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	509.1
264		(S)-N-(1-(2-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	495.1

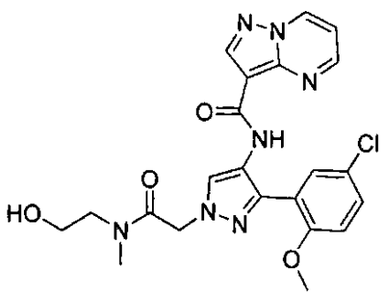
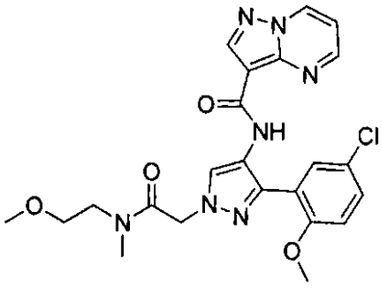
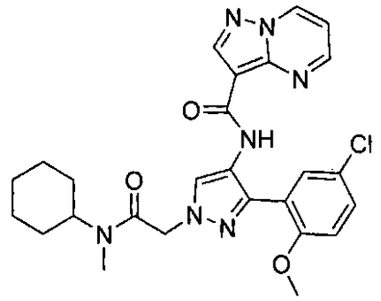
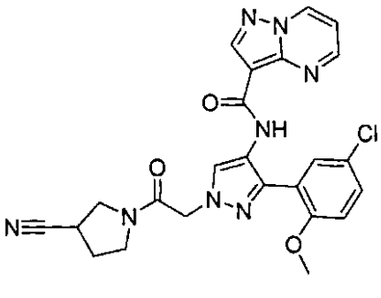
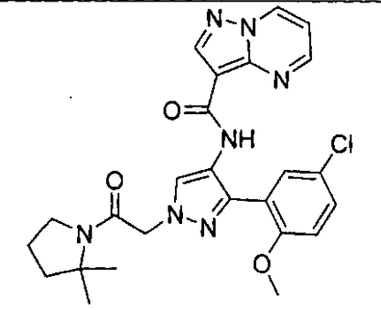
265		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(1-fluoro-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	135	514.2
266		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(1-fluoro-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	135	514.2
267		2-amino-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(ciclobutilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	495.1
268		2-amino-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(ciclopentilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	509.2
269		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(2-hidroxietilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	470.1

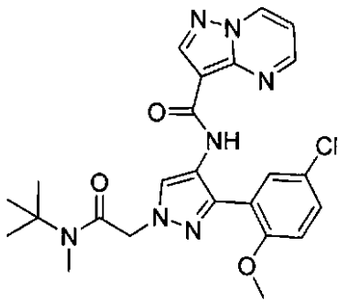
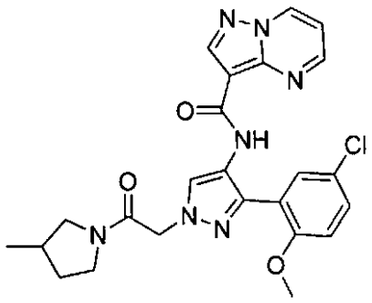
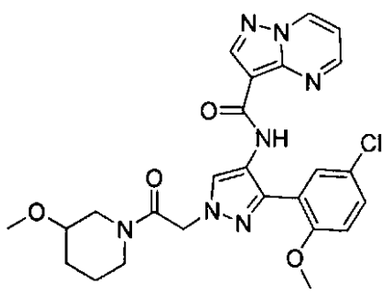
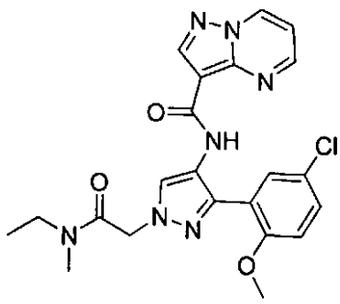
270		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(2-metoxietilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	484.1
271		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(2,5-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	506.1
272		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(2-hidroxiciclopentilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	510.1
273		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(etilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	454.1
274		(R)-tert-butil 1-(2-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)-1H-	134	595.2

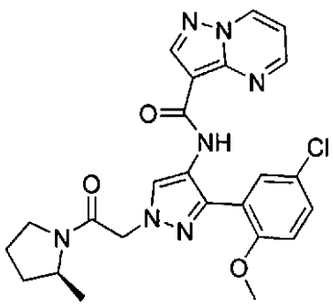
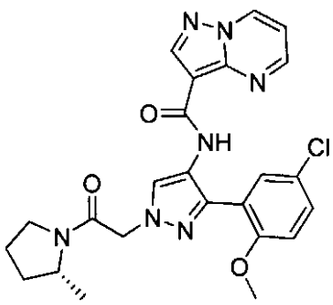
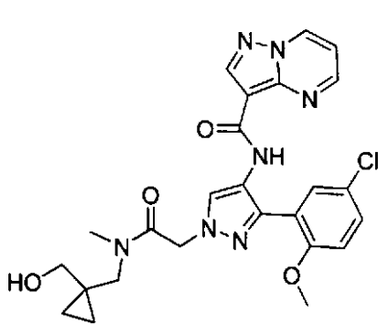
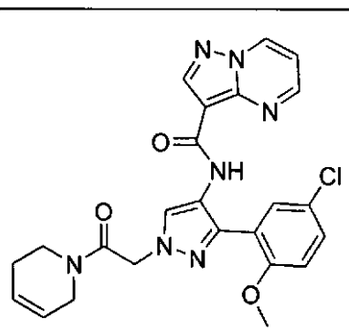
		pirazol-1-il)acetil)pirrolidin-3-ilcarbamato		
275		(S)-tert-butil 1-(2-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)-1H-pirazol-1-il)acetil)pirrolidin-3-ilcarbamato	134	595.2
276		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(3,4-dihidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	542.1
277		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(2,2-dimetilhidrazinil)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	469.1
278		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(1,3-dihidroxipropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	500.1

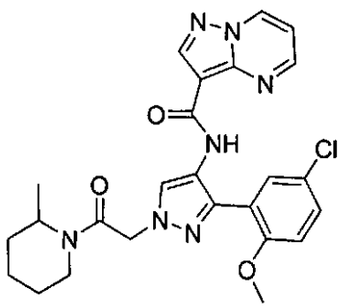
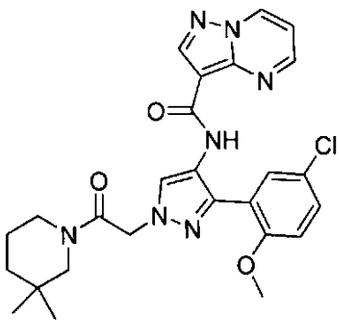
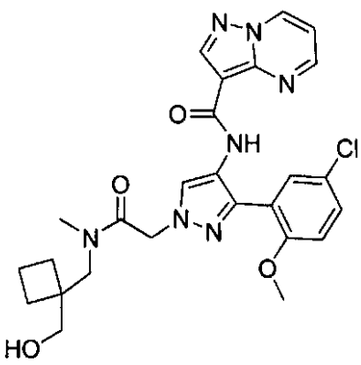
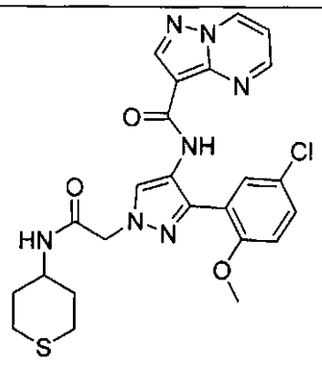
279		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	496.2
280		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(3-metiloxetan-3-ilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	496.2
281		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	440.0
282		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(2-cianopirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	505.1
283		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-	134	494.1

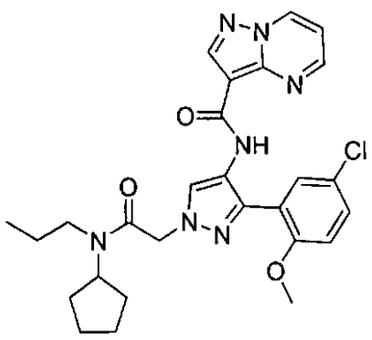
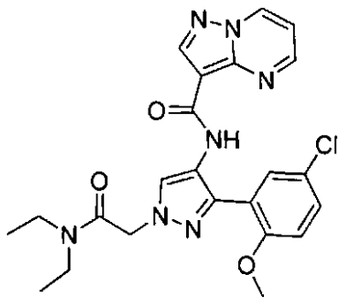
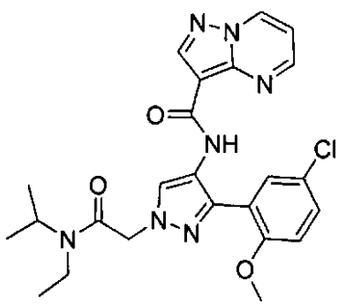
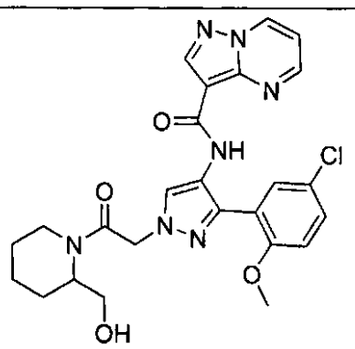
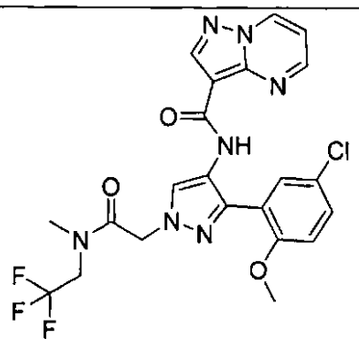
		carboxiamida		
284		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	494.1
285		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	509.2
286		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	508.1
287		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(isopropil(metil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	482.1

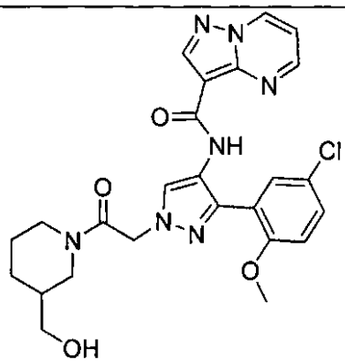
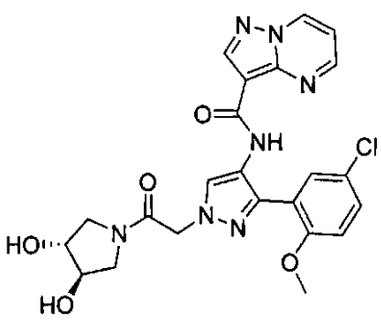
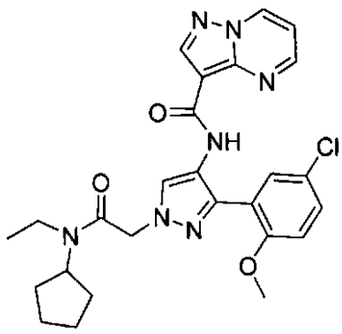
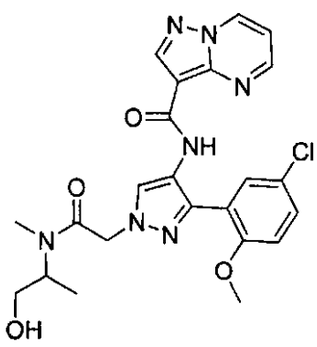
288		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-((2-hidroxietil)(metil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	484.1
289		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-((2-metoxietil)(metil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	498.1
290		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(ciclohexil(metil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	522.2
291		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(3-cianopirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	505.1
292		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-	134	508.1

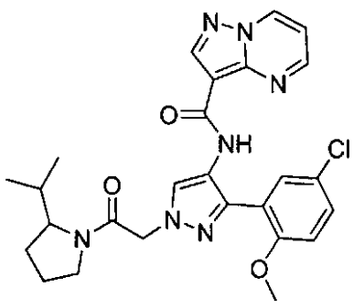
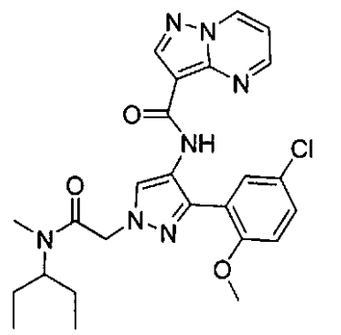
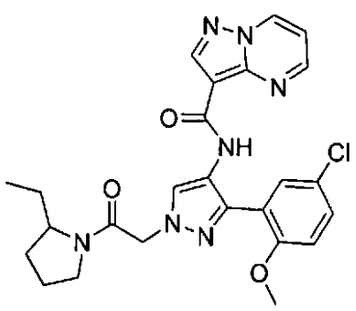
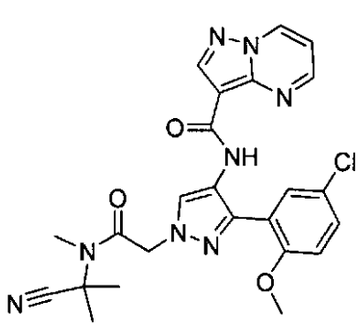
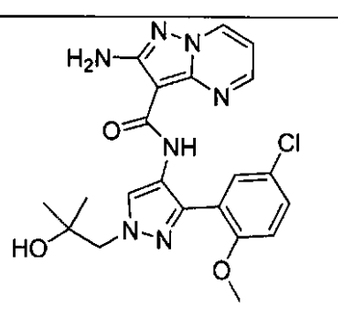
		carboxiamida		
293		N-(1-(2-(tert-butil(metil)amino)-2-oxoetil)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	496.1
294		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(3-metilpirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	494.1
295		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(3-metoxipiperidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	524.1
296		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(etil(metil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	468.1

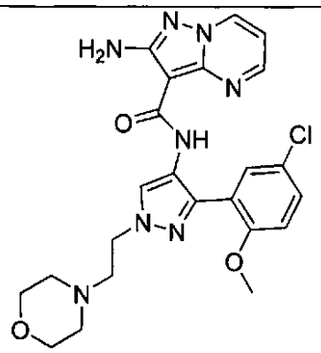
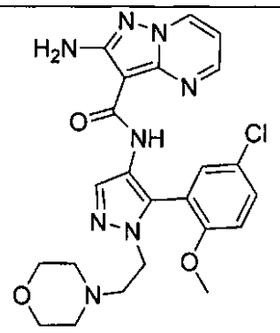
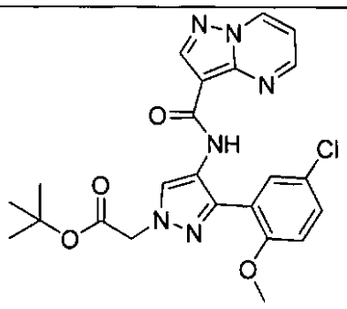
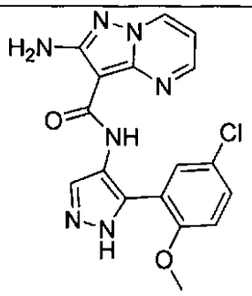
297		(*S*)-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	494.1
298		(*R*)-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	494.1
299		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(((1-(hidroximetil)ciclopropil)metil)(metil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	524.2
300		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(5,6-dihidropyridin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	492.1

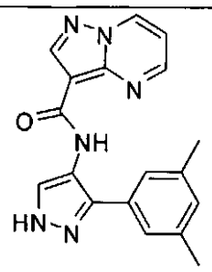
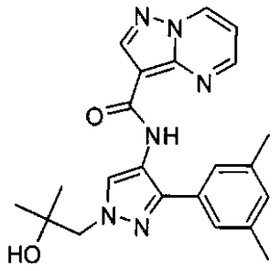
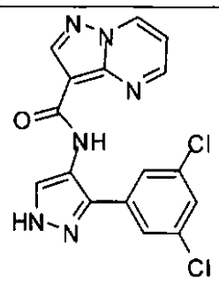
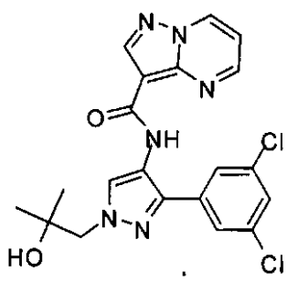
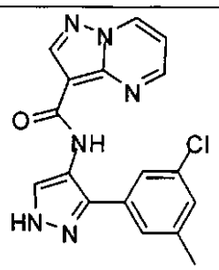
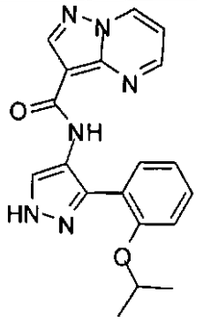
301		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(2-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	508.1
302		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	522.2
303		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(((1-(hidroximetil)ciclobutil)metil)(metil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	538.2
304		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-oxo-2-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	526.1

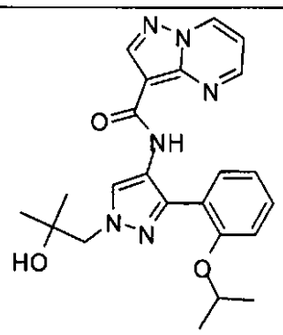
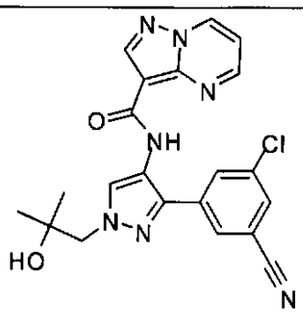
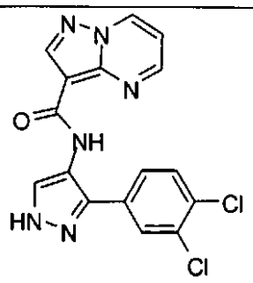
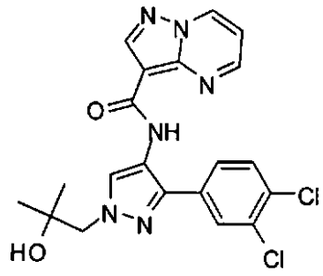
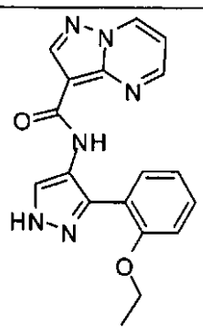
305		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(ciclopentil(propil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	536.2
306		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(dietilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	482.1
307		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(etil(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	496.2
308		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(2-(hidroximetil)piperidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	524.2
309		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-	134	522.1

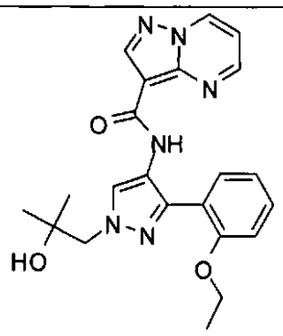
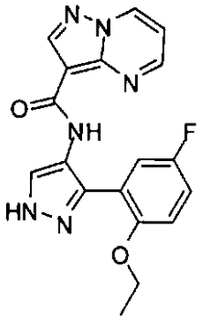
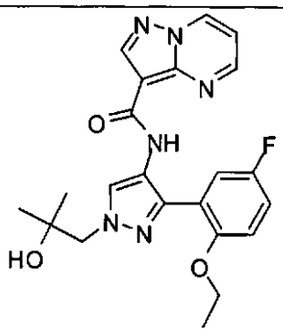
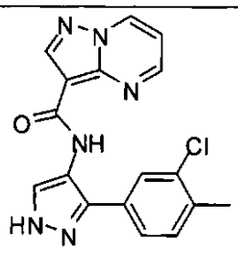
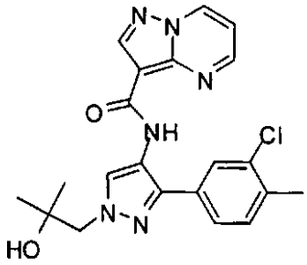
		a]pirimidina-3-carboxiamida		
310		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(3-(hidroximetil)piperidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	524.2
311		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-((3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	512.2
312		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(ciclopentil(etil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	522.2
313		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-((1-hidroxipropan-2-il)(metil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	498.2

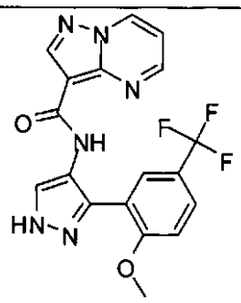
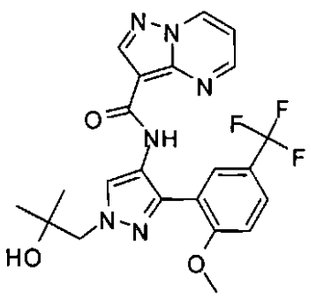
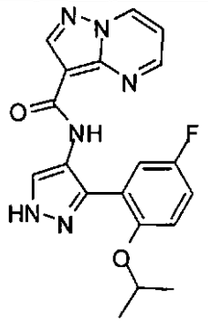
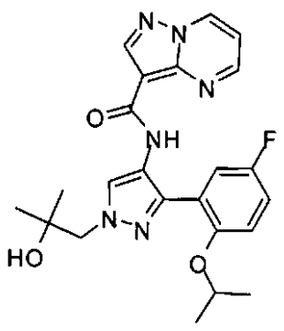
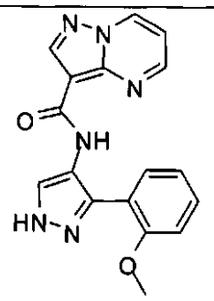
314		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(2-isopropilpirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	522.2
315		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(metil(pentan-3-il)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	510.2
316		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(2-etilpirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	508.2
317		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-((2-cianopropan-2-il)(metil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	134	508.3
318		2-amino-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-	27,16	456.2

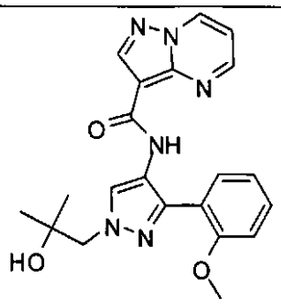
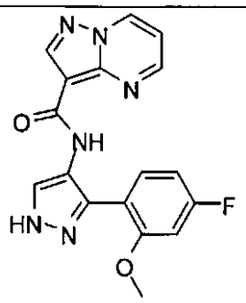
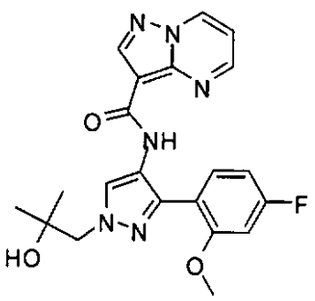
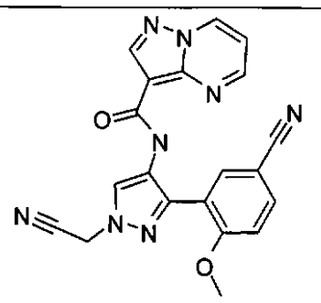
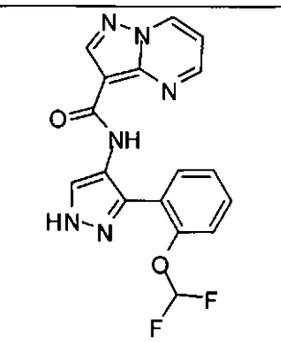
		a]pirimidina-3-carboxiamida		
319		2-amino-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	27,14	497.2
320		2-amino-N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	27,15	497.2
321		tert-butil 2-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)-1H-pirazol-1-il)acetato	134	483.0
322		2-amino-N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	27	384.1

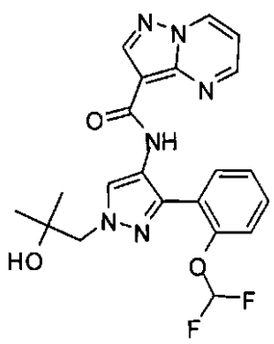
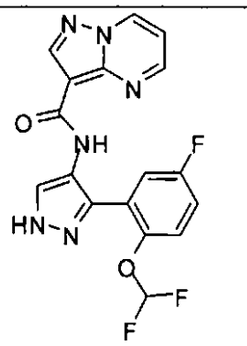
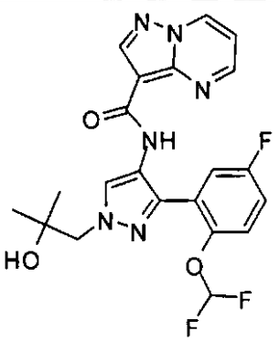
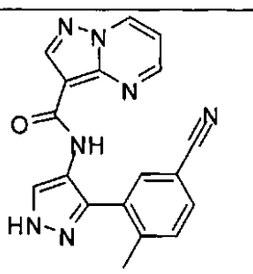
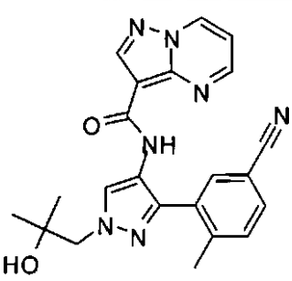
323		N-(3-(3,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	333.1
324		N-(3-(3,5-dimetilfenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14, 16	405.1
325		N-(3-(3,5-diclorofenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	373.1
326		N-(3-(3,5-diclorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14, 16	445.1
327		N-(3-(3-cloro-5-metilfenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	353.1
328		N-(3-(2-isopropoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	363.1

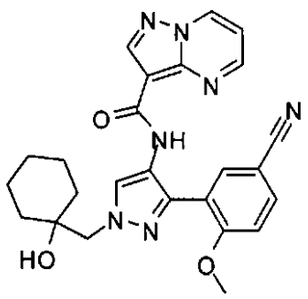
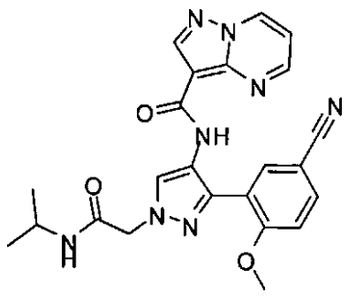
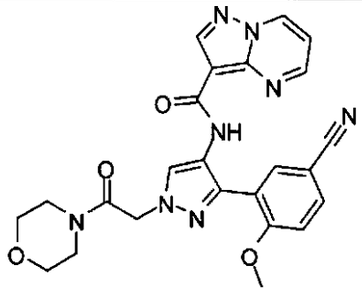
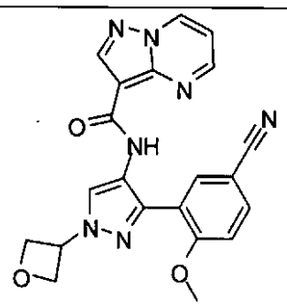
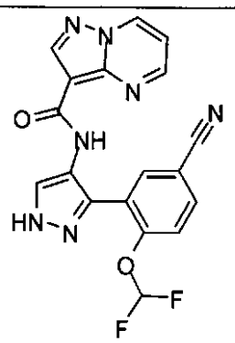
329		N-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-isopropoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14, 16	435.1
330		N-(3-(3-cloro-5-cianofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14, 16	436.1
331		N-(3-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	373.1
332		N-(3-(3,4-diclorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14, 16	445.1
333		N-(3-(2-atoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	349.1

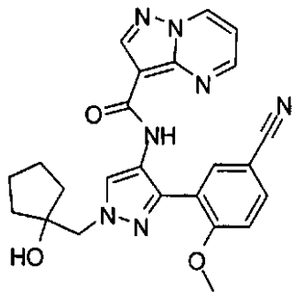
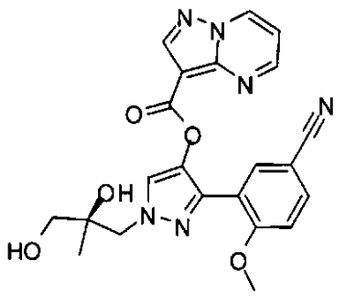
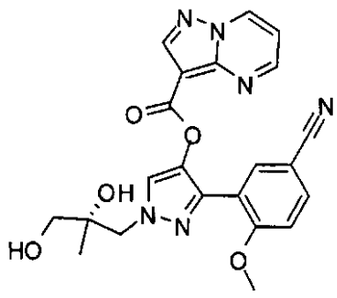
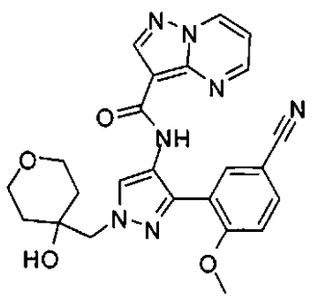
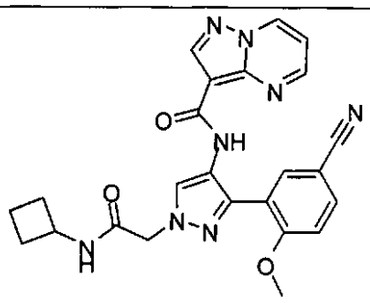
334		N-(3-(2-atoxifenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14, 16	421.1
335		N-(3-(2-atoxi-5-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	367.1
336		N-(3-(2-atoxi-5-fluorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14, 16	439.1
337		N-(3-(3-cloro-4-metilfenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	353.1
338		N-(3-(3-cloro-4-metilfenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14, 16	425.1

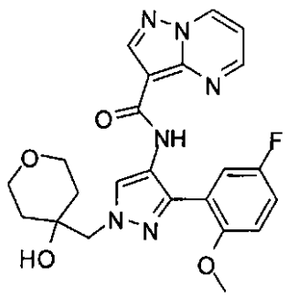
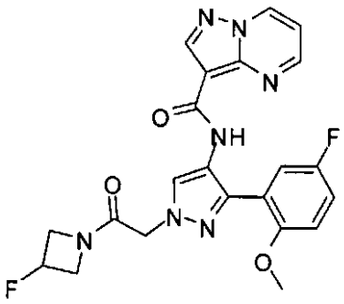
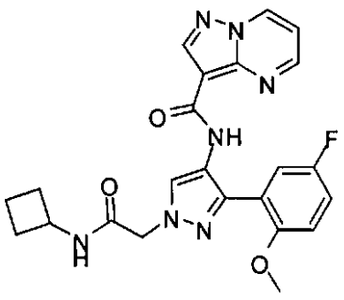
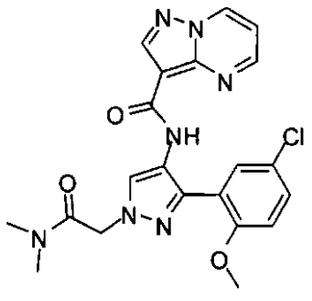
339		N-(3-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	403.1
340		N-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14, 16	475.1
341		N-(3-(5-fluoro-2-isopropoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	381.1
342		N-(3-(5-fluoro-2-isopropoxifenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14, 16	453.1
343		N-(3-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	335.1

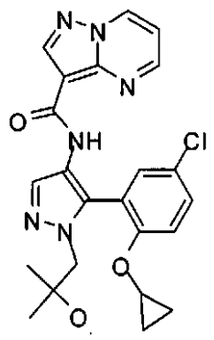
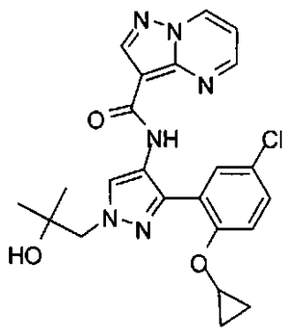
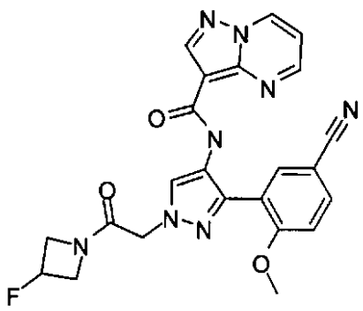
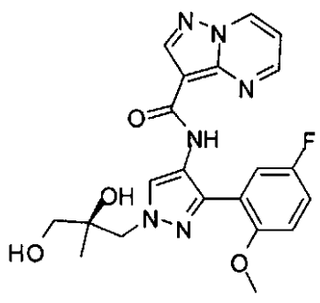
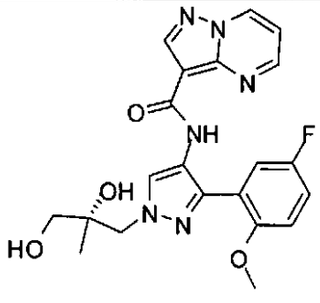
344		N-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14, 16	407.1
345		N-(3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	353.1
346		N-(3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14, 16	425.1
347		N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-(cianometil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	147, 14	399.1
348		N-(3-(2-(difluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	371.1

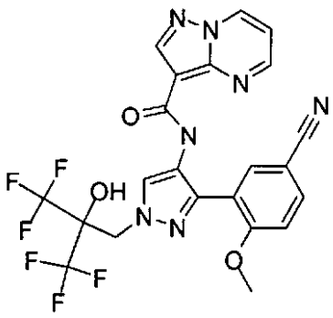
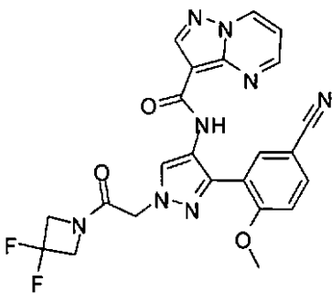
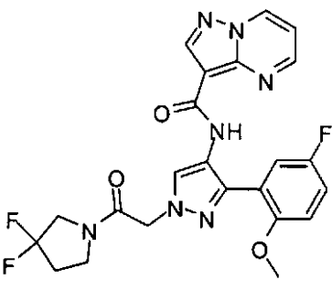
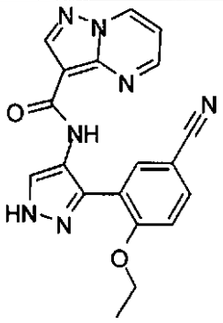
349		N-(3-(2-(difluorometoxi)fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	18, 16	443.1
350		N-(3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	18	389.1
351		N-(3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	18, 26	461.1
352		N-(3-(5-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	147	344.1
353		N-(3-(5-ciano-2-metilfenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	147, 16	416.1

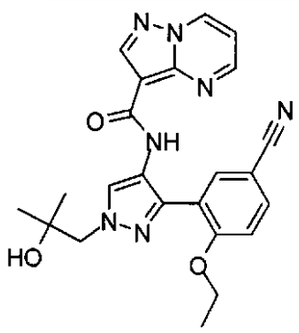
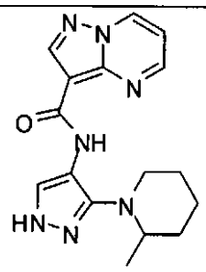
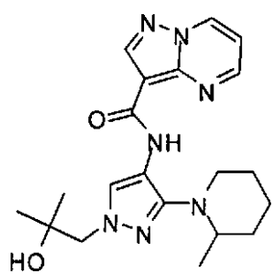
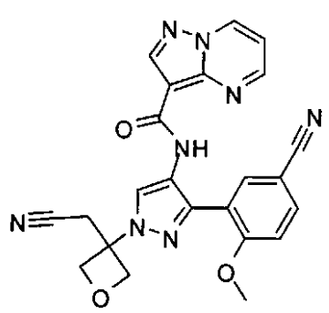
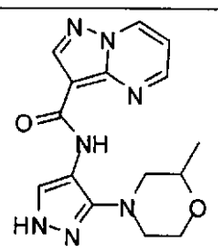
354		N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-((1-hidroxiciclohexil)metil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	147, 16	472.1
355		N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-(2-(isopropilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	147, 134	459.1
356		N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	147, 134	487
357		N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	147, 14	416.1
358		N-(3-(5-ciano-2-(difluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	147, 18	396.1

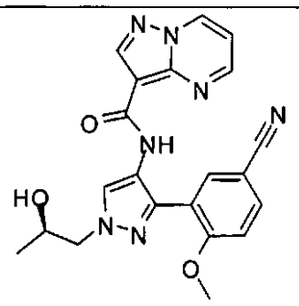
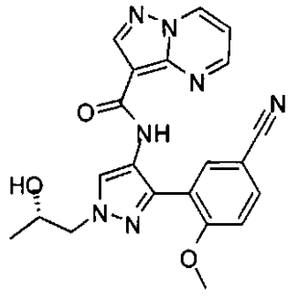
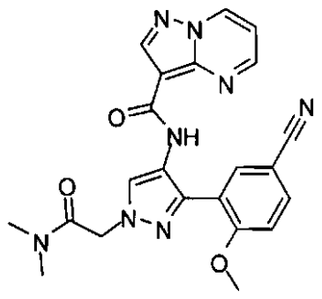
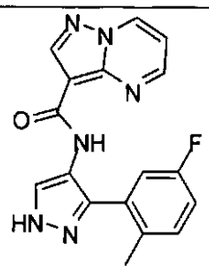
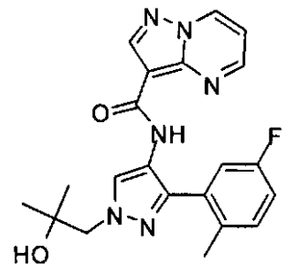
359		N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-((1-hidroxiciclopentil)metil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	147, 24	458.1
360		(R)-3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato	147, 16, 22	449.1
361		(S)-3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato	147, 16, 22	449.1
362		N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	147, 16	474.1
363		N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-(2-(ciclobutilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-	147, 134	471.1

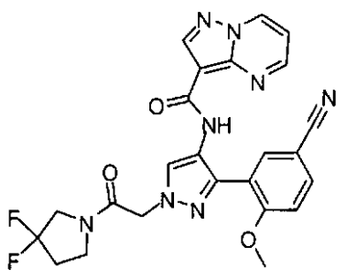
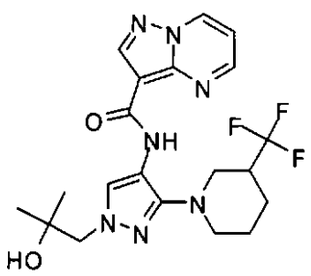
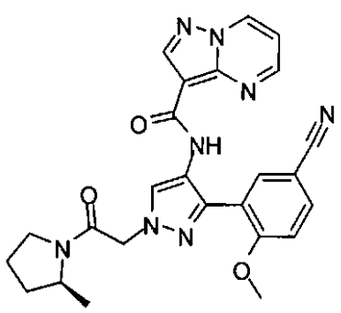
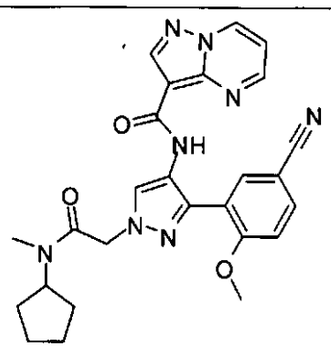
		carboxiamida		
364		N-(3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	149, 16	467.1
365		N-(3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	149, 134	468.1
366		N-(1-(2-(ciclobutilamino)-2-oxoetil)-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	149, 134	464.1
367		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14, 134	454.1

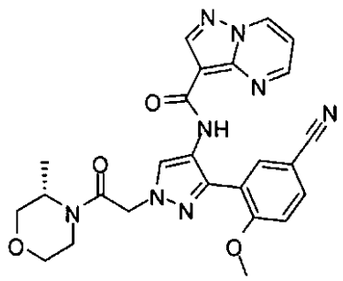
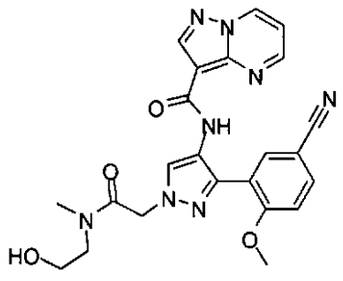
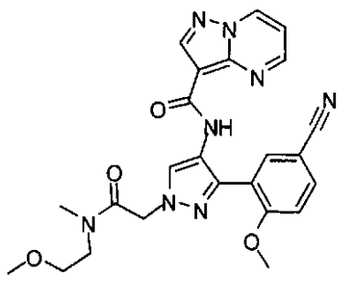
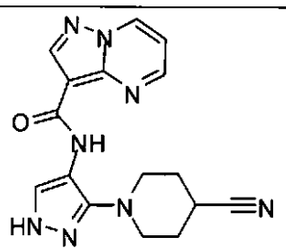
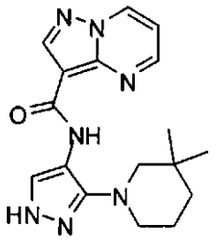
368		N-(5-(5-cloro-2-ciclopropoxifenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	151, 15	467.1
369		N-(3-(5-cloro-2-ciclopropoxifenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	151, 16	467.1
370		N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	147, 134	475.1
371		(R)-N-(1-(2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	149, 16, 22	441.1
372		(S)-N-(1-(2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-	149, 16, 22	441.1

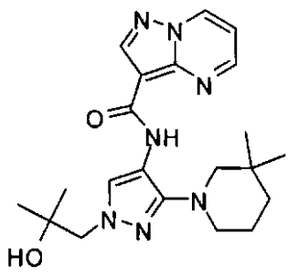
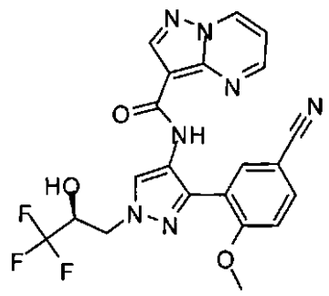
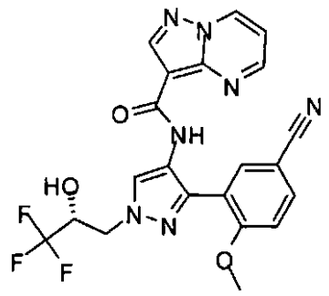
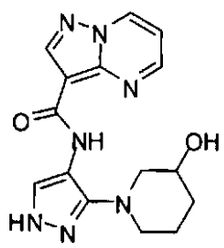
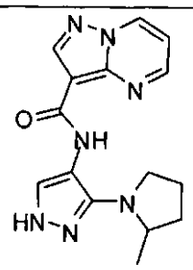
		carboxiamida		
373		N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(trifluorometil)propil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	147, 16	540.1
374		N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-(2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	147, 134	493.1
375		N-(1-(2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14, 134	500.1
376		N-(3-(5-ciano-2-atoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	147	374.1

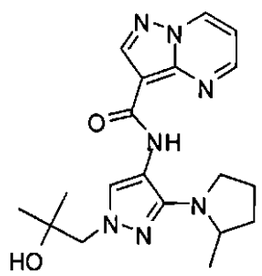
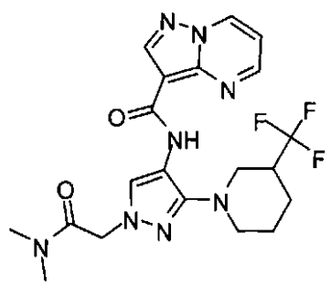
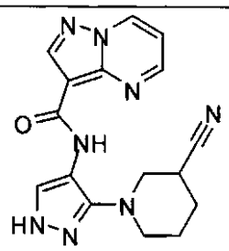
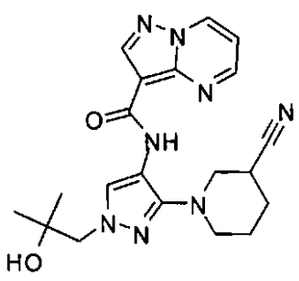
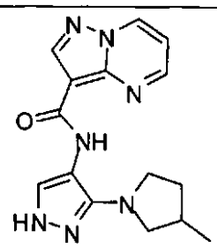
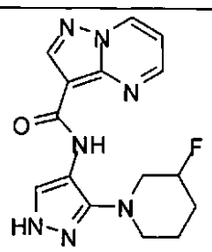
377		N-(3-(5-ciano-2-(etilamino)fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	147, 16	445.1
378		N-(3-(2-metilpiperidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	140	326.1
379		N-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metilpiperidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	140, 16	398.1
380		N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-(3-(cianometil)oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	147, 14	455.1
381		N-(3-(2-metilmorfolino)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	140	328.1

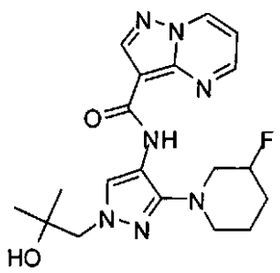
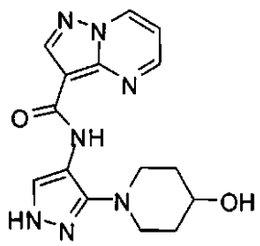
382		(R)-N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-(2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	147, 16	418.1
383		(S)-N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-(2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	147, 16	418.1
384		N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	147, 134	445.1
385		N-(3-(5-fluoro-2-metilfenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	337.1
386		N-(3-(5-fluoro-2-metilfenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14, 16	409.1

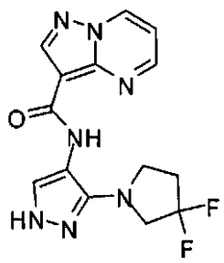
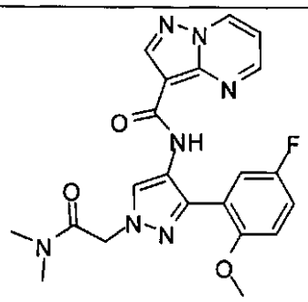
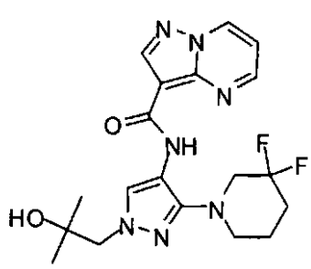
387		N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-(2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	147, 134	507.1
388		N-(3-(3-(trifluorometil)piperidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	140	380.1
389		N-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(3-(trifluorometil)piperidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	140, 16	452.1
390		(S)-N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	147, 134	485.1
391		N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-(2-(ciclopentil(metil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	147, 134	499.1

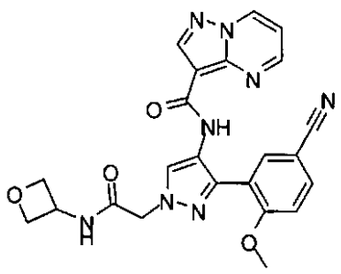
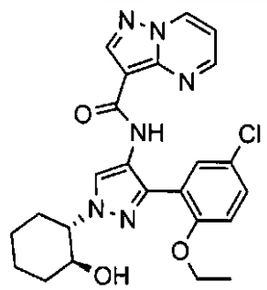
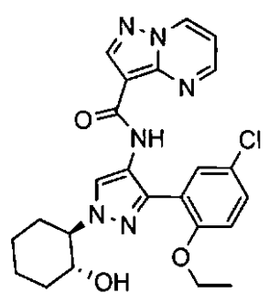
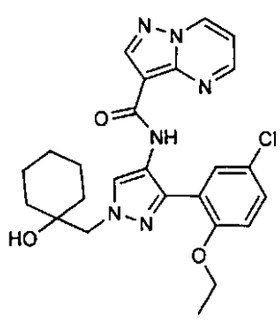
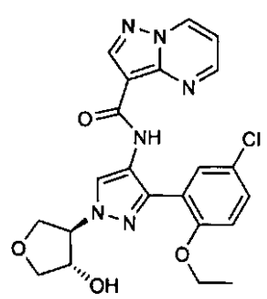
392		(S)-N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-(2-(3-metilmorfolino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	147, 134	501.1
393		N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-(2-((2-hidroxietil)(metil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	147, 134	475.1
394		N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-(2-((2-metoxietil)(metil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	147, 134	489.1
395		N-(3-(4-cianopiperidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	140	337.1
396		N-(3-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	140	340.1

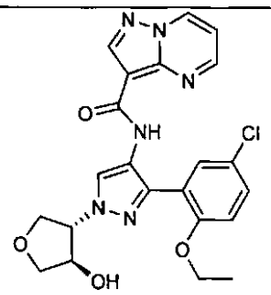
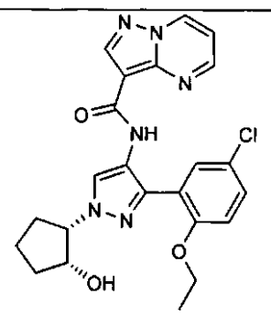
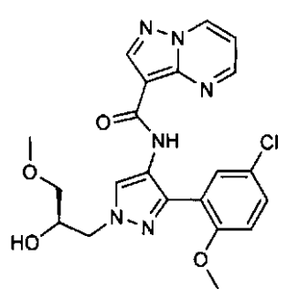
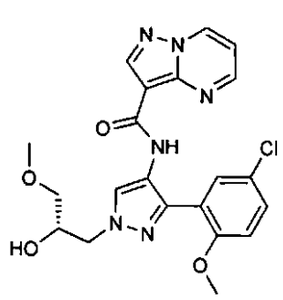
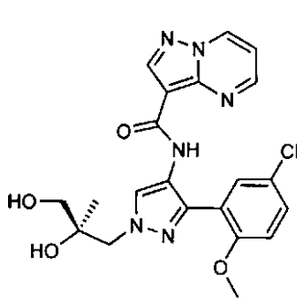
397		N-(3-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	140, 16	412.1
398		(S)-N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	147, 16	472.1
399		(R)-N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	147, 16	472.1
400		N-(3-(3-hidroxipiperidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	140	328.1
401		N-(3-(2-metilpirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	140	312.1

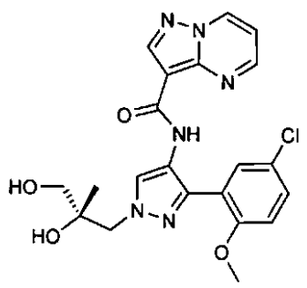
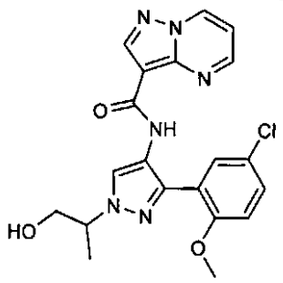
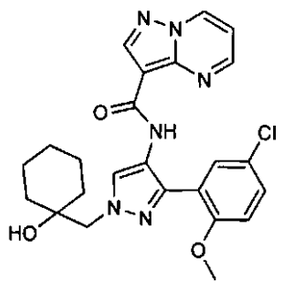
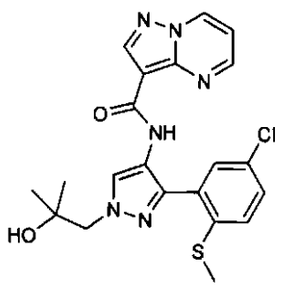
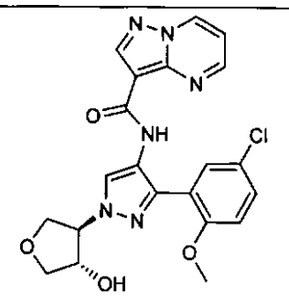
402		N-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metilpirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	140, 16	384.1
403		N-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-(3-(trifluorometil)piperidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	140, 134	465.1
404		N-(3-(3-cianopiperidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	140	337.1
405		N-(3-(3-cianopiperidin-1-il)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	140, 16	409.1
406		N-(3-(3-metilpirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	140	312.1
407		N-(3-(3-fluoropiperidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	140	330.1

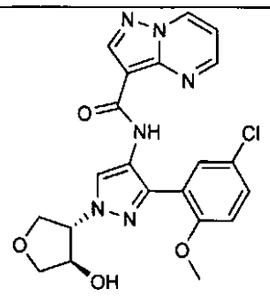
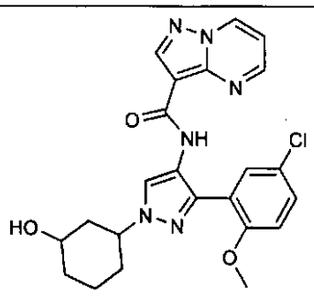
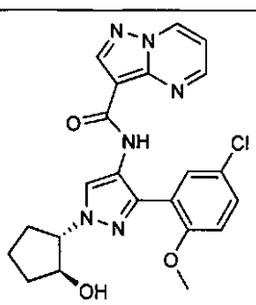
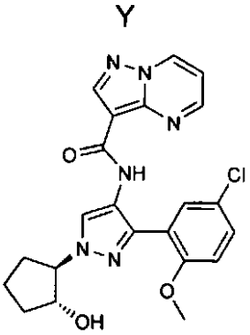
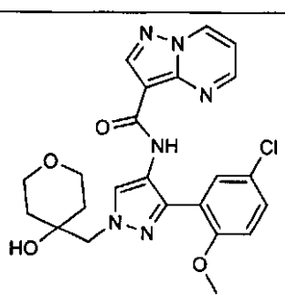
408		N-(3-(3-fluoropiperidin-1-il)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	140, 16	402.1
409		N-(3-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	140	328.1

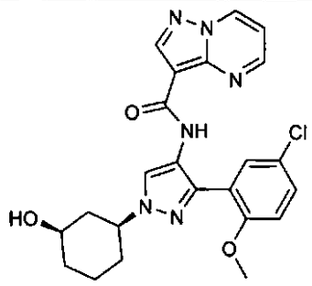
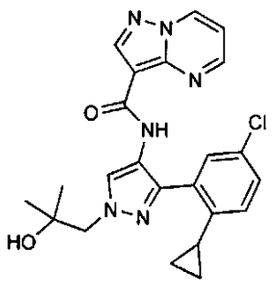
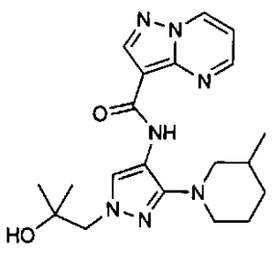
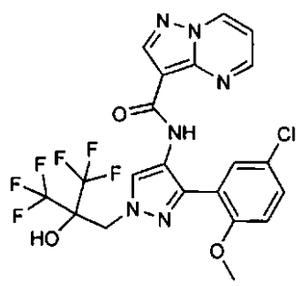
410		N-(3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	140	334.1
411		N-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	149, 134	438.1
412		N-(3-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	157, 16	420.1

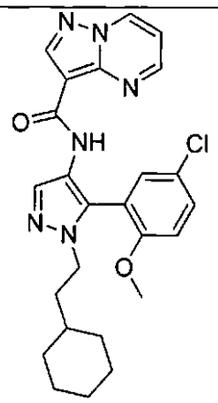
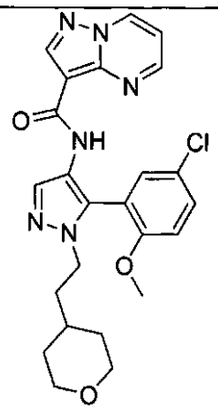
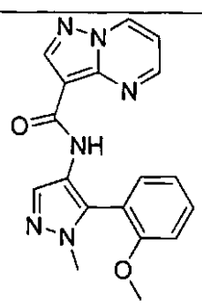
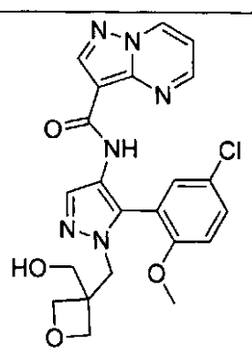
413		N-(3-(5-ciano-2-metoxifenil)-1-(2-(oxetan-3-ilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	147, 134	473.1
414	 Y 	N-(3-(5-cloro-2-atoxifenil)-1-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida Y N-(3-(5-cloro-2-atoxifenil)-1-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	16	481.1
415		N-(3-(5-cloro-2-atoxifenil)-1-((1-hidroxiciclohexil)metil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	20, 16	495.1
416	 Y	N-(3-(5-cloro-2-atoxifenil)-1-((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida Y	20, 16	469.2

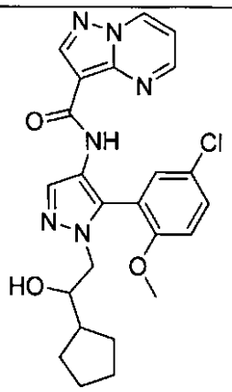
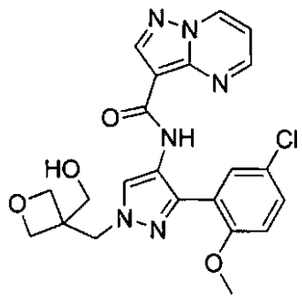
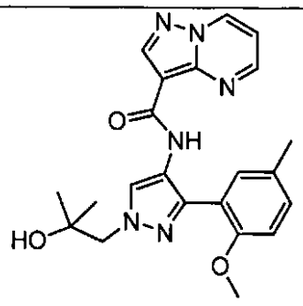
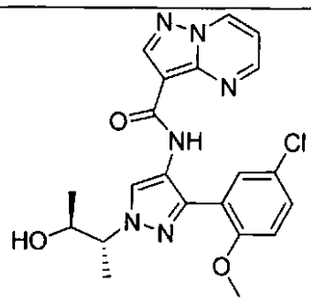
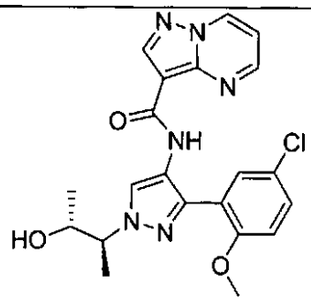
		N-(3-(5-cloro-2-atoxifenil)-1-((3S,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida		
417		N-(3-(5-cloro-2-atoxifenil)-1-((1S,2R)-2-hidroxiciclopentil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	20, 16, 136	467.2
418		(R)-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-hidroxi-3-metoxipropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	16	457.2
419		(S)-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-hidroxi-3-metoxipropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	16	457.2
420		(R)-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	16	457.2

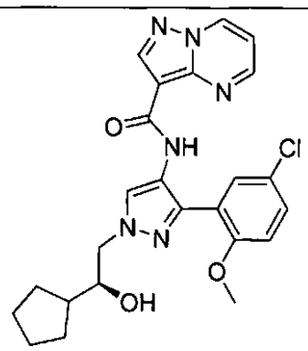
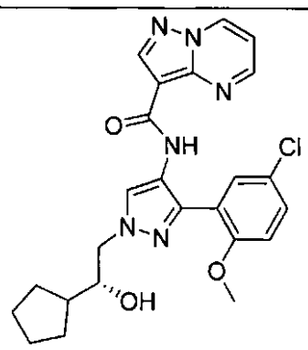
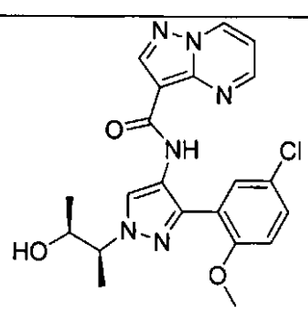
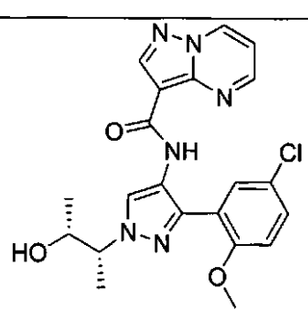
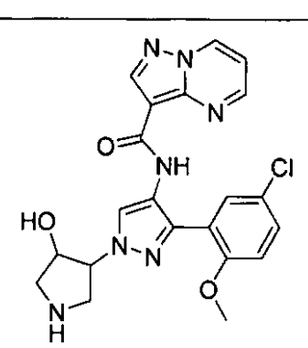
421		(S)-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	16	457.2
422		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(1-hidroxipropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	427.1
423		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((1-hidroxiciclohexil)metil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	16	481.2
424		N-(3-(5-cloro-2-(metiltio)fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	16, 19	457.1
425	 Y	N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-	16	455.1

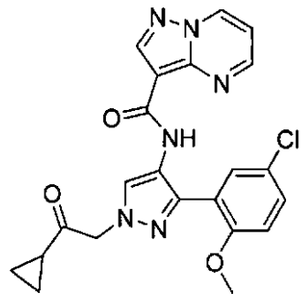
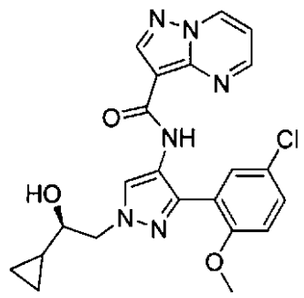
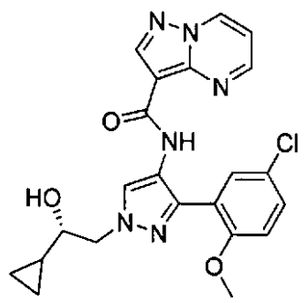
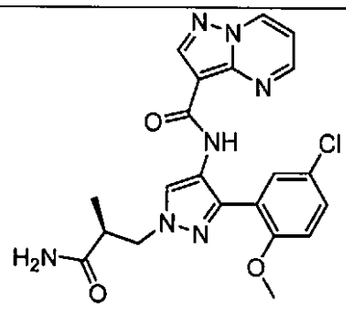
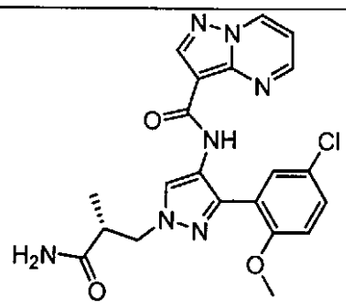
		carboxiamida Y N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((3S,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida		
426		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(3-hidroxiciclohexil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	137	467.2
427	 Y 	N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida Y N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	16	453.1
428		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-	16	483.2

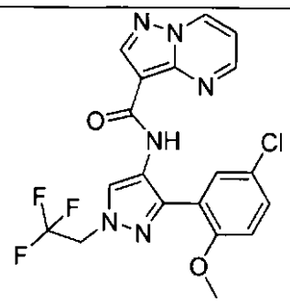
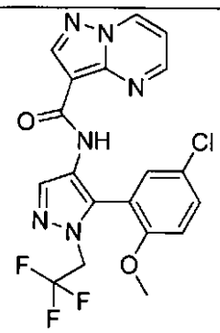
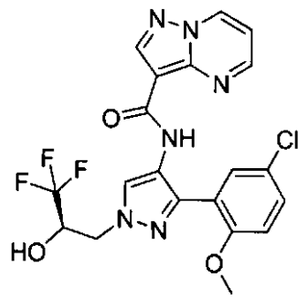
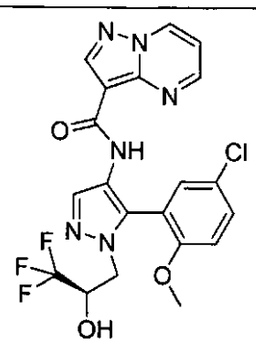
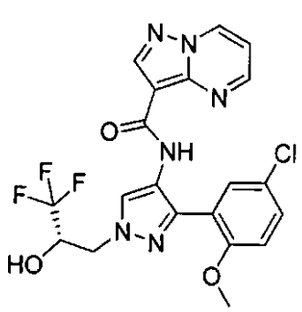
		carboxiamida		
429		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((1S,3R)-3-hidroxiciclohexil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	137 Y 136	467.2
430		N-(3-(5-cloro-2-ciclopropilfenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	138 Y 16	451.1
431		N-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(3-metilpiperidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	140, 16	398.2
432		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(trifluorometil)propil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	16	549.1

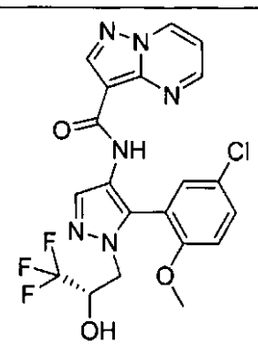
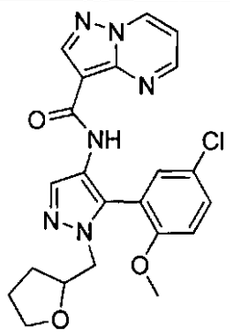
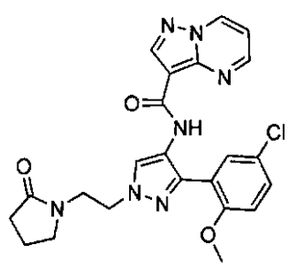
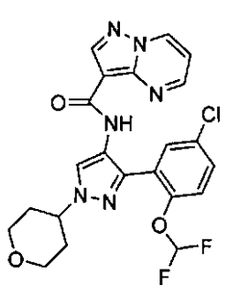
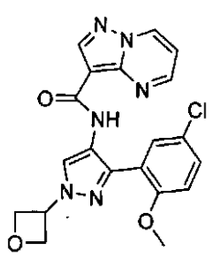
433		N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-ciclohexiletil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	26	479.2
434		N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	26	481.1
435		N-(5-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	26	249.1
436		N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	26	469.2

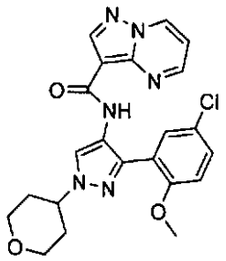
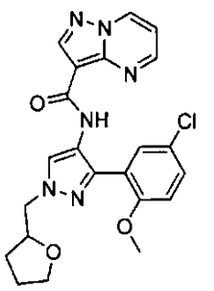
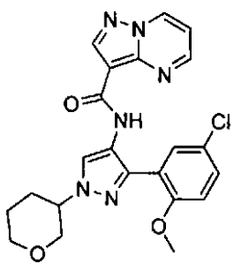
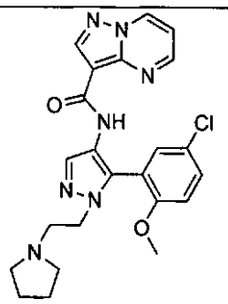
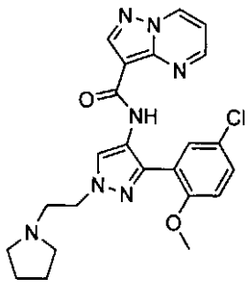
437		N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-ciclopentil-2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	26	481.2
438		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	469.2
439		N-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	16	421.2
440		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((2R,3S)-3-hidroxibutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	16	441.2
441		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((2S,3R)-3-hidroxibutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	16	441.2

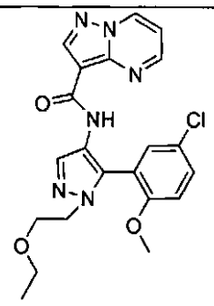
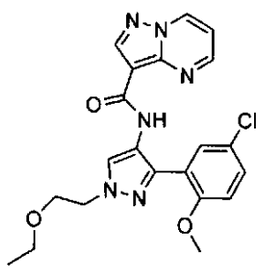
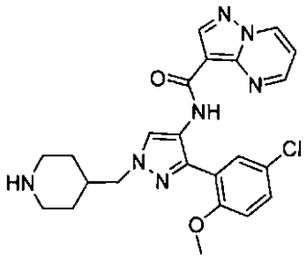
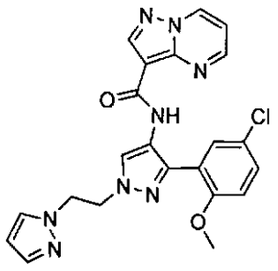
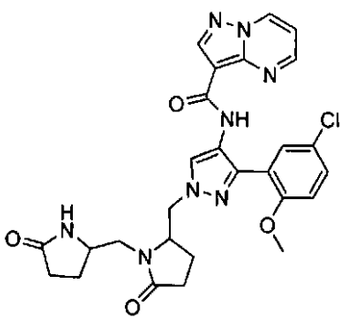
442		(S)-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-ciclopentil-2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	16	481.2
443		(R)-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-ciclopentil-2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	16	481.2
444		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((2S,3S)-3-hidroxibutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	16	441.2
445		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((2R,3R)-3-hidroxibutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	16	441.2
446		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(4-hidroxipirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	16	454.1

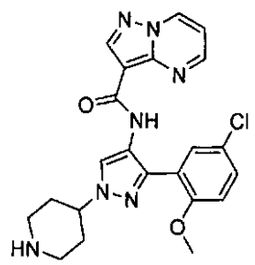
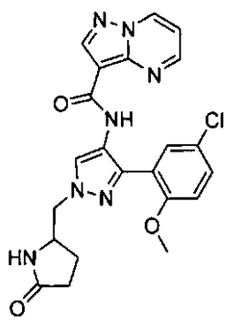
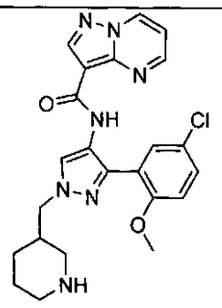
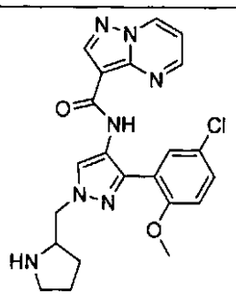
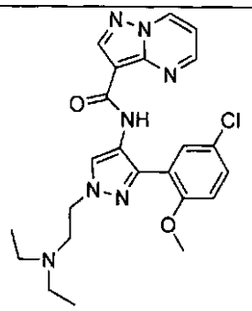
447		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-ciclopropil-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	451.1
448		(R)-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-ciclopropil-2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	16	453.0
449		(S)-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-ciclopropil-2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	16	453.0
450		(S)-N-(1-(3-amino-2-metil-3-oxopropil)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	454.1
451		(R)-N-(1-(3-amino-2-metil-3-oxopropil)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	454.1

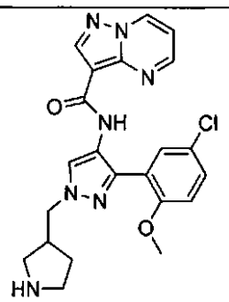
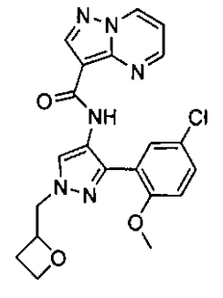
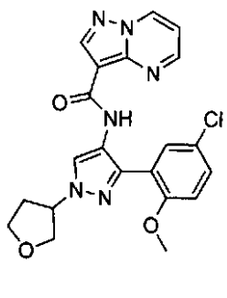
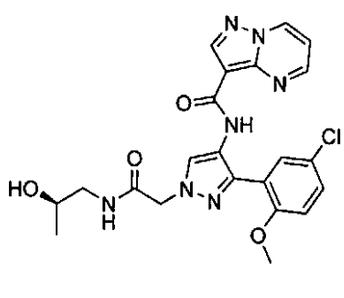
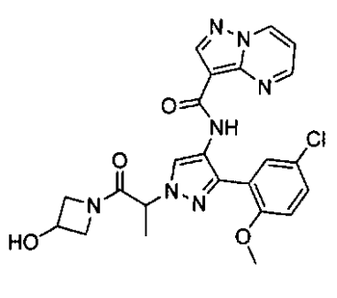
452		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	451.1
453		N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	451.1
454		(R)-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	16	481.0
455		N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	16	481.1
456		(S)-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	16	481.1

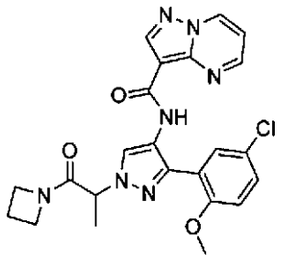
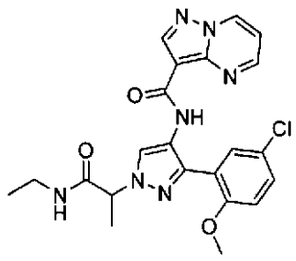
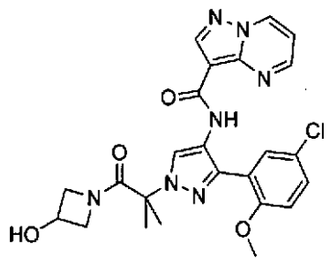
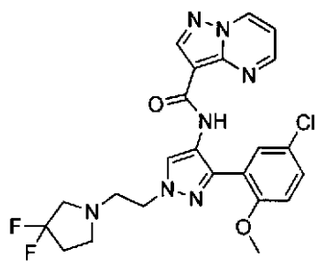
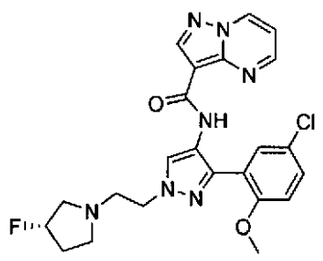
457		N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	16	481.1
458		N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	26	453.1
459		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	480.1
460		N-(3-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	18, 14	489.2
461		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	425.1

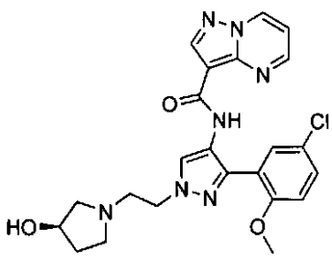
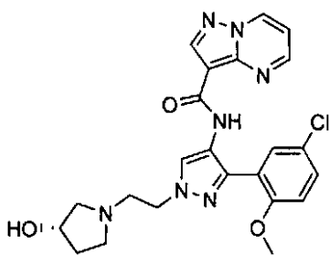
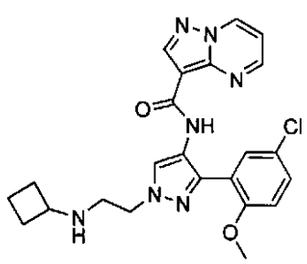
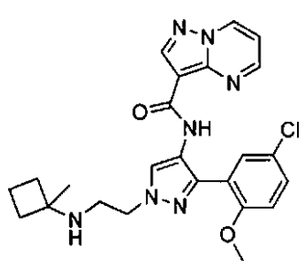
462		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	453.1
463		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	453.2
464		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	453.1
465		N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	15	466.2
466		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	466.2

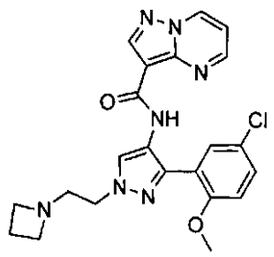
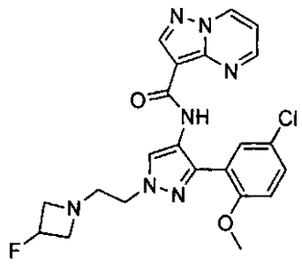
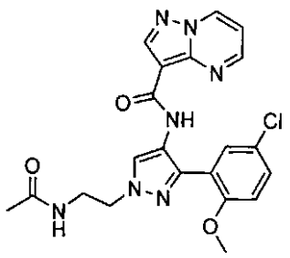
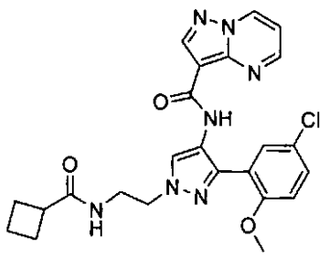
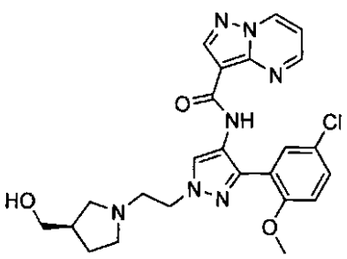
467		N-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-atoxietil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	15	441.2.
468		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-atoxietil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	441.2
469		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	159	466.2
470		N-(1-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	463.2
471		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((5-oxo-1-((5-oxopirrolidin-2-il)metil)pirrolidin-2-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	563.2

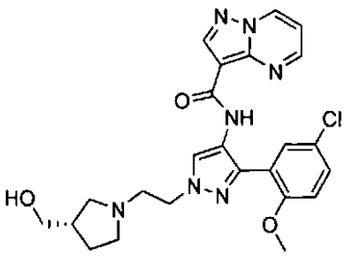
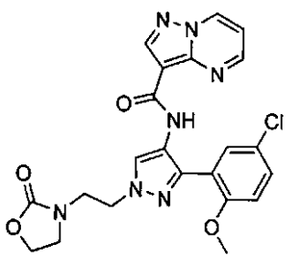
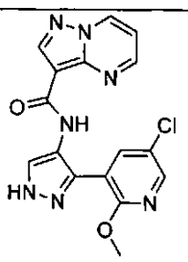
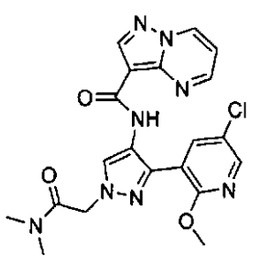
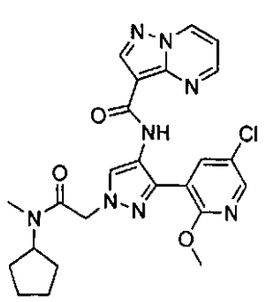
472		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	159	452.2
473		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((5-oxopirrolidin-2-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	466.1
474		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	159	466.2
475		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	159	452.2
476		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(dietilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	468.2

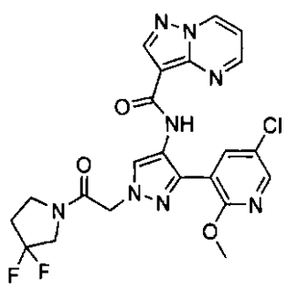
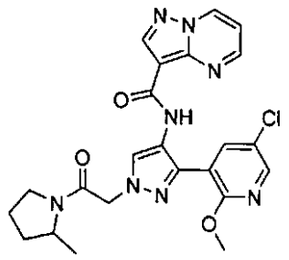
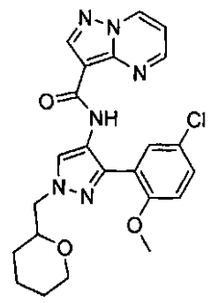
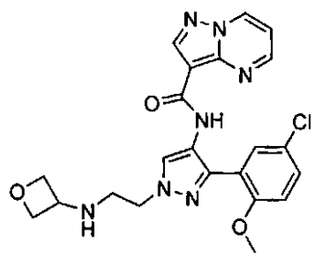
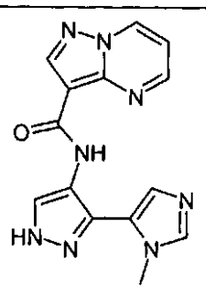
477		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(pirrolidin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	159	452.2
478		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	439.1
479		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	439.1
480		(R)-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(2-hidroxipropilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	164	484.1
481		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(1-(3-hidroxiazetidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	160	496.1

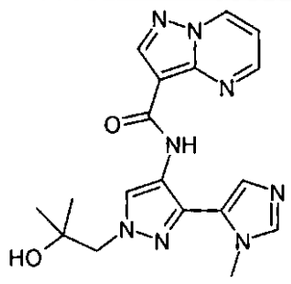
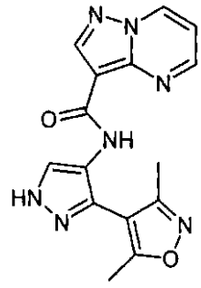
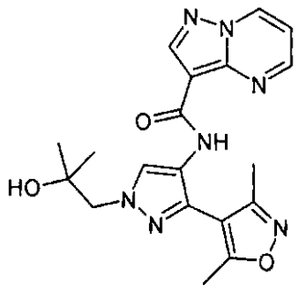
482		N-(1-(1-(azetidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	160	480.1
483		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(1-(etilamino)-1-oxopropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	160	468.1
484		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(1-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	161	510.2
485		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	162	502.2
486		(S)-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-	162	484.2

		carboxiamida		
487		(R)-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	162	482.2
488		(S)-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	162	482.2
489		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(ciclobutilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	162	466.2
490		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(1-metilciclobutilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	162	480.1

491		N-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	162	452.2
492		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	162	470.1
493		N-(1-(2-acetamidoetil)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	163	454.1
494		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(ciclobutanecarboxamido)etil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	163	494.2
495		(R)-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	162	496.1

496		(S)-N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	162	496.2
497		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(2-oxooxazolidin-3-il)etil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	482.1
498		N-(3-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	141	370.0
499		N-(3-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	141, 14	455.1
500		N-(3-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-1-(2-(ciclopentil(metil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	141, 164	509.2

501		N-(3-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-1-(2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	141, 164	517.1
502		N-(3-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-1-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	141, 164	495.1
503		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	467.2
504		N-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-(oxetan-3-ilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	162	468.2
505		N-(3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	309.1

506		N-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	16	381.1
507		N-(3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	14	324.1
508		N-(3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida	16	396.1

Los compuestos de los Ejemplos 1-508 fueron sometidos a prueba en los ensayos anteriores (Ejemplos A-C) y arrojaron valores K_i menores a aproximadamente 1 μM para inhibir uno o ambas quinasas JAK1 y JAK2. Los compuestos de los Ejemplos 1-132 fueron sometidos a prueba en los ensayos anteriores (Ejemplos A-C) y mostraron valores K_i menores a aproximadamente 1 μM para inhibir la quinasa JAK2. Los compuestos de los Ejemplos 132-508 fueron sometidos a prueba en los ensayos anteriores (Ejemplos A-C) y mostraron tener valores K_i menores que aproximadamente 1 μM para inhibir la quinasa JAK1.

La tabla 3 de a continuación muestra datos de actividad enzimática (K_i, μM) para ciertos compuestos de la presente invención ejecutada en los ensayos de arriba (Ejemplos A-C).

Tabla 3

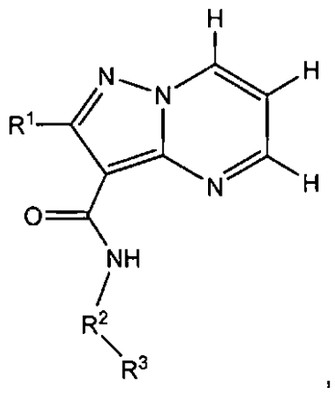
Ejemplo	JAK1	JAK2	JAK3	$TYK2_i$
63	0,153	0,023	0,200	0,140
6	0,0462	0,0049	0,152	0,0996
194	0,775	0,110	4,10	0,980
44	0,131	0,018	0,140	0,480
217	0,0021	0,0005	0,0055	0,0023
379	0,0859	0,0263	0,2400	0,4100
158	0,0048	0,0015	0,0530	0,0066
155	0,0042	0,0026	0,2100	0,0650
364	0,0023	0,0062	0,7100	0,0470
283	0,0007	0,0031	0,2700	0,0091
359	0,0010	0,0042	0,6900	0,0460
432	0,0015	0,0057	0,5700	0,0310
300	0,0005	0,0025	0,1700	0,0100
170	0,0007	0,0004	0,0130	0,0021
499	0,0016	0,0058	0,7800	0,0140
414	0,0038	0,0125	0,2100	0,0760
143	0,0120	0,0385	1,500	0,3500
41	0,0351	0,0033	0,0739	0,1040
38	0,0403	0,0057	0,1020	0,1310
28	0,1100	0,0137	0,1350	0,4590
51	0,0837	0,0152	0,1500	0,0980
54	1,20	0,159		0,850
109	0,0044	0,0010	0,0180	0,0056
395	0,1760	0,0313	0,3900	0,2300
	0,762	0,104	2,80	1,70

Se hace referencia a Solicitud Provisoria de EE.UU. N° 61/222,918, presentada el 2 de julio, 2009, que se incorpora en su totalidad a la presente a modo de referencia para todo propósito.

Aún cuando la invención ha sido descrita e ilustrada con cierto grado de particularidad, se entiende que la presente descripción sólo se ha efectuado a modo de ejemplo, y que se puede recurrir a numerosos cambios en la combinación y arreglo de las partes por peritos en el arte sin alejarse del espíritu y alcance de la invención, como se define en las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I:



I

enantiómeros, diastereómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, caracterizado porque:

R^1 es hidrógeno, C_1-C_6 alquil, $-OR^6$, $-NR^6R^7$ o halógeno;

R^2 es heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en donde R^2 es opcionalmente sustituido por 1-3 R^4;

R^3 es fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, C_3-C_6 cicloalquilo ó heterociclilo de 3-10 miembros, en donde R^3 es opcionalmente sustituido por 1-5 R^5;

R^4 es independientemente C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, halógeno, $-(C_0$-C_6 alquilo)CN, $-(C_0$-C_6 alquilo)OR^6, $-(C_0$-C_6 alquilo)SR^6, $-(C_0$-C_6 alquilo)NR^6R^7, $-(C_0$-C_6 alquilo)CF_3, $-(C_0$-C_6 alquilo)$C(O)R^6$, $-(C_0$-C_6 alquilo)$C(O)OR^6$, $-(C_0$-C_6 alquilo)$C(O)NR^6R^7$, $-(C_0$-C_6 alquilo)$NR^6C(O)R^7$, $-(C_0$-C_6 alquilo)C(O) heterociclilo de 3-6 miembros, $-(C_0$-C_6 alquilo)(C_3-C_6 cicloalquilo), $-(C_0$-C_6 alquil)fenilo, $-(C_0$-C_6 alquilo) heteroarilo de 5-6 miembros o $-(C_0$-C_6 alquilo)(heterociclilo de 3-6-miembros), en donde R^4 es independientemente y opcionalmente sustituido por R^{15};

R^5 es independientemente C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, oxo, halógeno, $-(C_0$-C_3 alquilo)CN, $-(C_0$-C_3 alquilo)OR^{11}, $-(C_0$-C_3 alquilo)SR^{11}, $-(C_0$-C_3 alquilo)$NR^{11}R^{12}$, $-(C_0$-C_3 alquilo)OCF_3, $-(C_0$-C_3 alquilo)CF_3, $-(C_0$-C_3 alquilo)NO_2, $-(C_0$-C_3 alquilo)$C(O)R^{11}$, $-(C_0$-C_3 alquilo)$C(O)OR^{11}$, $-(C_0$-C_3 alquilo)$C(O)NR^{11}R^{12}$, $-(C_0$-C_3 alquilo)$NR^{11}C(O)R^{12}$, $-(C_0$-C_3 alquilo)$S(O)_{1-2}R^{11}$, $-(C_0$-C_3 alquilo)$NR^{11}S(O)_{1-2}R^{12}$, $-(C_0$-C_3 alquilo)$S(O)_{1-2}NR^{11}R^{12}$, $-(C_0$-C_3 alquilo)(C_3-C_6 cicloalquilo), $-(C_0$-C_3 alquilo)(heterociclilo de 3-6-miembros), $-(C_0$-C_3 alquilo)C(O)(heterociclilo de 3-6-miembros), $-(C_0$-C_3 alquilo)(heteroarilo de 5-6-miembros) o $-(C_0$-C_3 alquil)fenilo, en donde R^5 es

independientemente y opcionalmente sustituido por halógeno, C_1-C_3 alquilo, oxo, $-CF_3$, $-(C_0$-C_3 alquilo$)OR^{13}$ o $-(C_0$-C_3 alquilo$)NR^{13}R^{14}$; o

dos R^5 se toman en conjunto para formar $-O(CH_2)_{1-3}O-$;

R^6 y R^7 son, independientemente, hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquinilo, C_2-C_6 alquinilo, $-CN$, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^9$, $-NR^8C(O)OR^9$, $-OC(O)NR^8$,$-S(O)_{1-2}R^8$, $-NR^8S(O)_{1-2}R^9$, $-S(O)_{1-2}NR^8R^9$, C_3-C_6 cicloalquilo, fenilo, heterociclilo de 3-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dichos R^6 y R^7 son independiente y opcionalmente sustituidos por R^{20}, o

R^6 y R^7 son tomados en conjunto con el átomo al cual están adheridos para formar un heterociclilo de 3-6 miembros, opcionalmente sustituidos por halógeno, oxo, $-CF_3$ o C_1-C_3 alquilo;

R^8 y R^9 son, independientemente, hidrógeno o C_1-C_3 alquilo; o

R^8 y R^9 son tomados en conjunto con el átomo al cual están adheridos para formar un heterociclilo de 3-6 miembros, opcionalmente sustituidos por halógeno, oxo, $-CF_3$ o C_1-C_3 alquilo;

R^{11} es, independientemente, hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, heterociclilo de 3-6 miembros, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-S(O)_{1-2}R^{13}$, $-NR^{13}S(O)_{1-2}R^{14}$ o $-S(O)_{1-2}NR^{13}R^{14}$, en donde dicho alquilo, cicloalquilo y heterociclilo son independientemente y opcionalmente sustituidos por oxo, C_1-C_3 alquilo, OR^{13}, $NR^{13}R^{14}$ o halógeno;

R^{12} es, independientemente, hidrógeno o C_1-C_3 alquilo, en donde dicho alquilo es independientemente y opcionalmente sustituido por halógeno u oxo; o

R^{11} y R^{12} son tomados en conjunto con el átomo al cual están adheridos para formar un heterociclilo de 3-6 miembros, opcionalmente sustituidos por halógeno, oxo, $-CF_3$ o C_1-C_3 alquilo;

R^{13} y R^{14} son, independientemente hidrógeno o C_1-C_3 alquilo opcionalmente sustituidos por halógeno u oxo; o

R^{13} y R^{14} son tomados en conjunto con el átomo al cual están adheridos para formar un heterociclilo de 3-6 miembros, opcionalmente sustituidos por halógeno, oxo, $-CF_3$ o C_1-C_3 alquilo;

R^{15} es C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquinilo, C_2-C_6 alquinilo, oxo, halógeno, $-CN$, $-OR^{16}$, $-SR^{16}$, $-NR^{16}R^{17}$, $-OCF_3$, $-CF_3$, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-C(O)NR^{16}R^{17}$, $-NR^{16}C(O)R^{17}$, $-NR^{16}C(O)OR^{17}$, $-OC(O)NR^{16}$, C_3-C_6 cicloalquilo, heterociclilo de 3-6 miembros, $-C(O)$(heterociclilo de 3-6 miembros, heteroarilo o fenilo de

5-6 miembros, en donde R^{15} es independientemente y opcionalmente sustituido por, C_1-C_3 alquilo, oxo, –CN, $–CF_3$, $–OR^{18}$, $–NR^{18}R^{19}$;

R^{16} y R^{17} son, independientemente, hidrógeno o C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido por oxo o halógeno; o

R^{16} y R^{17} son tomados en conjunto con el átomo al cual están adheridos para formar un heterociclilo de 3-6 miembros, opcionalmente sustituidos por oxo, halógeno o C_1-C_3 alquilo;

R^{18} y R^{19} son, independientemente, hidrógeno o C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido por oxo o halógeno; o

R^{18} y R^{19} son tomados en conjunto con el átomo al cual están adheridos para formar un heterociclilo de 3-6 miembros, opcionalmente sustituidos por oxo, halógeno o C_1-C_3 alquilo;

R^{20} es C_1-C_6 alquilo, oxo, halógeno, $–OR^{21}$, $–NR^{21}R^{22}$, –CN, C_3-C_6 cicloalquilo, fenilo, heterociclilo de 3-6 miembros ó heteroarilo de 5-6 miembros, en donde R^{20} es opcionalmente sustituido por oxo, halógeno o C_1-C_3 alquilo; y

R^{20} y R^{21} son, independientemente, hidrógeno o C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido por oxo o halógeno; o

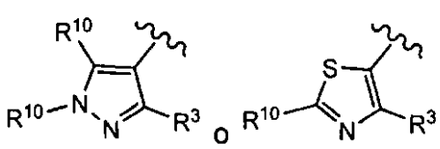
R^{20} y R^{21} son tomados en conjunto con el átomo al cual están adheridos para formar un heterociclilo de 3-6 miembros, opcionalmente sustituidos por oxo, halógeno o C_1-C_3 alquilo;

con la condición que dicho compuesto sea distinto a N-(5-metil-4-(4-propilfenil)tiazol-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida; N-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida; o N-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida.

2. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es hidrógeno o $–NH_2$.

3. El compuesto de las reivindicaciones 1-2, caracterizado porque R^2 se selecciona de pirazolilo o tiazolilo opcionalmente sustituido por 1-3 R^4.

4. El compuesto de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque R^2 es:



o

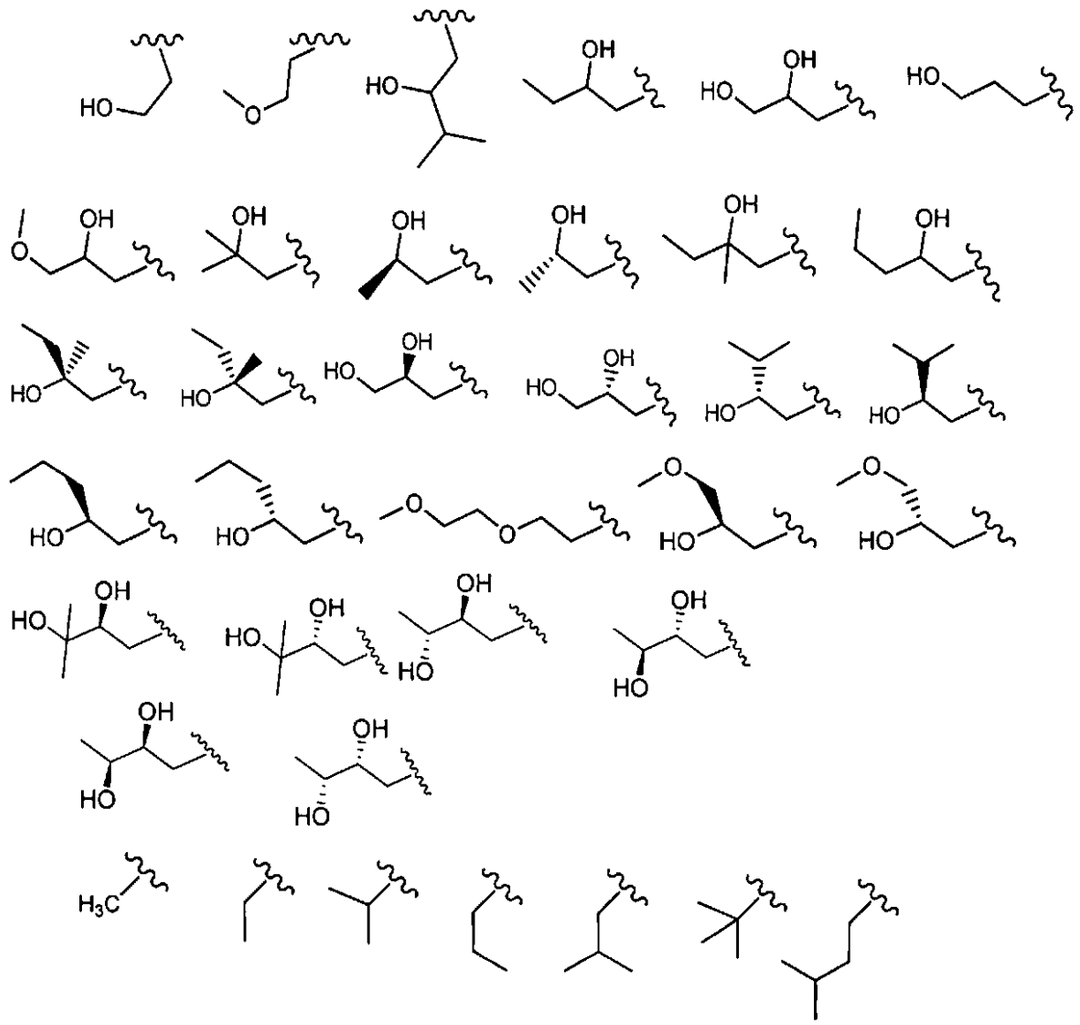
, en donde

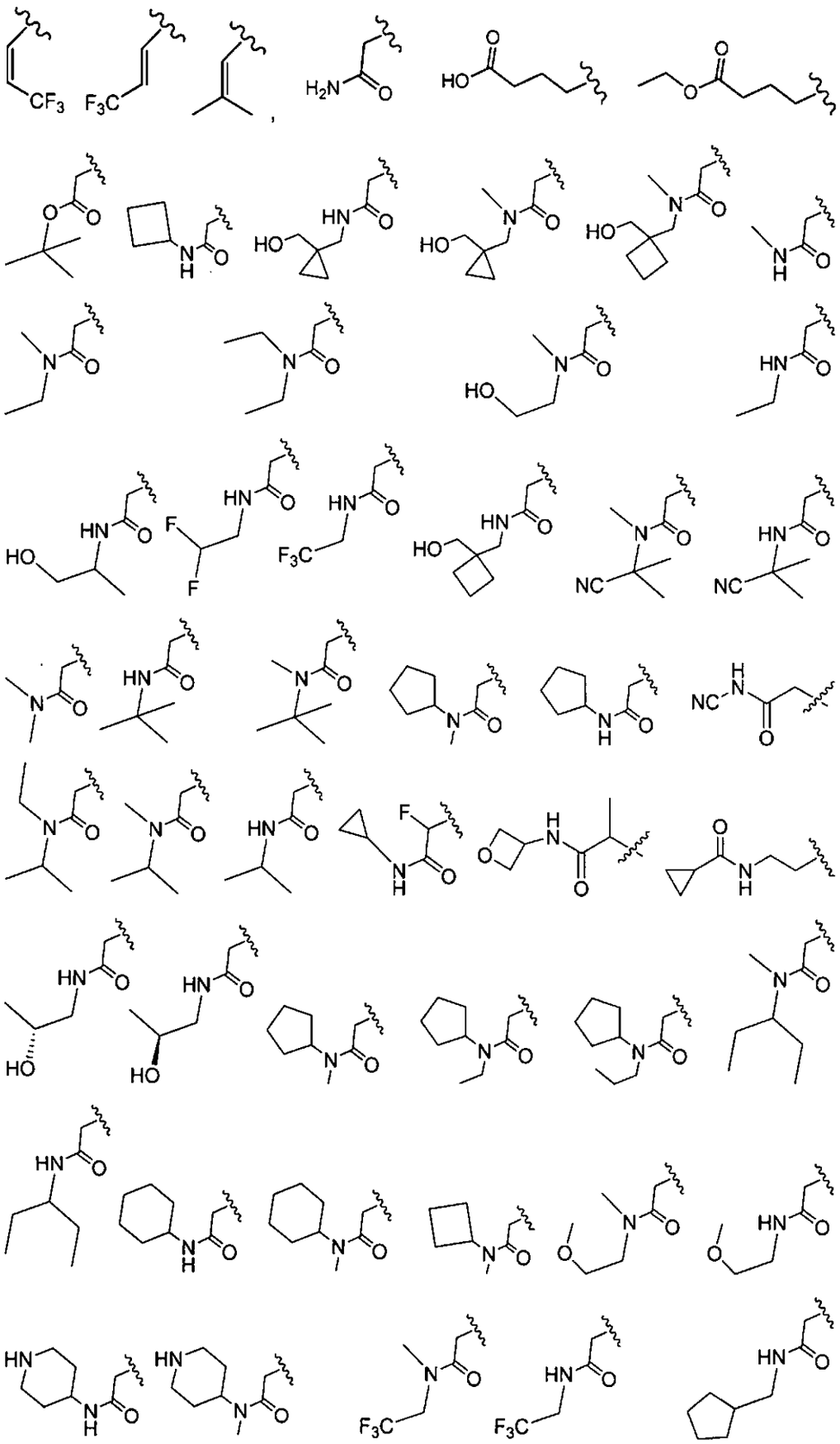
R^{10} es hidrógeno o R^4.

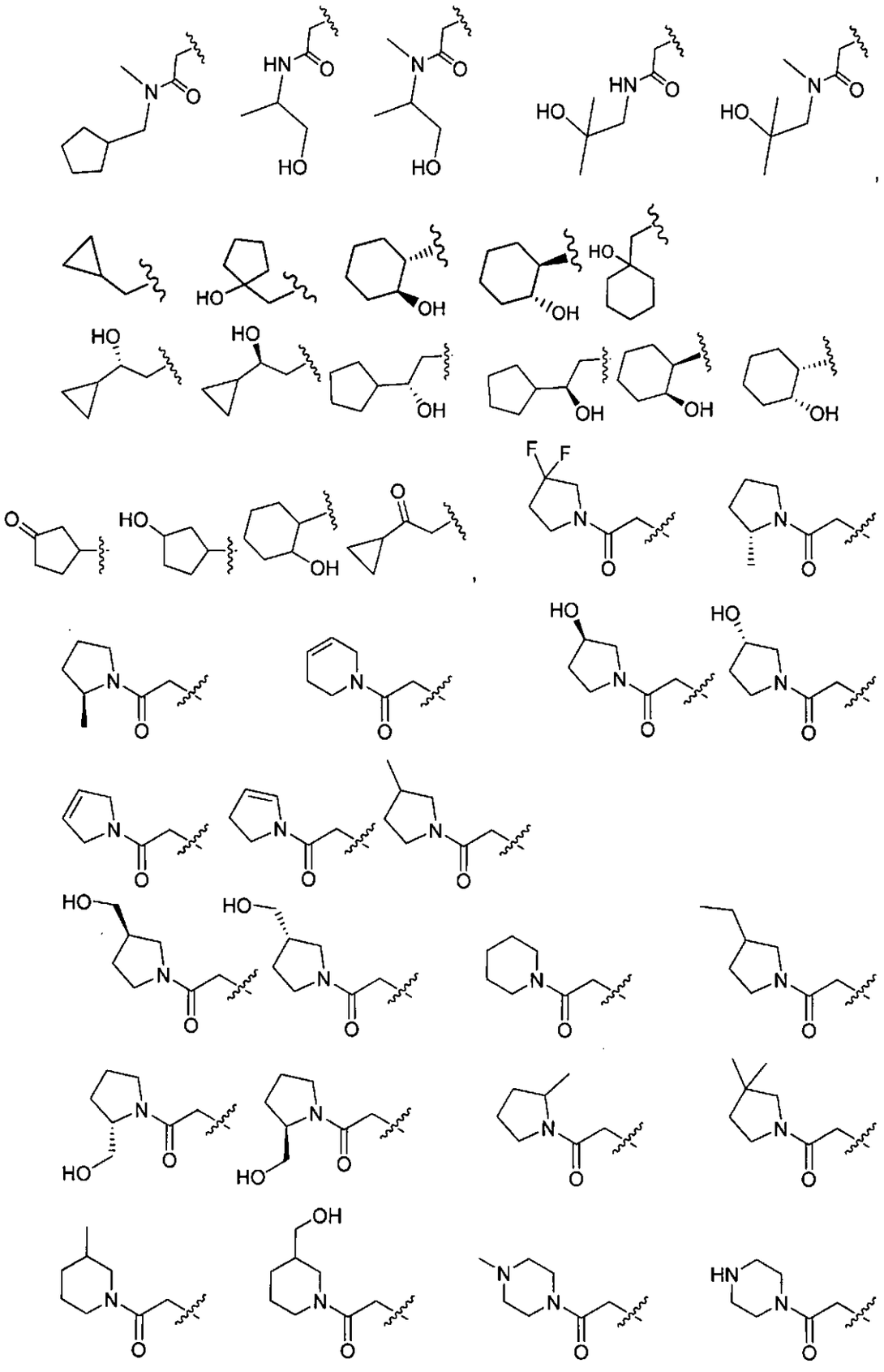
5. El compuesto de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque R^4 es independientemente $-(C_0\text{-}C_6$ alquilo)OR^6, $-(C_0\text{-}C_6$ alquilo)SR^6, halógeno, $-(C_0\text{-}C_6$ alquilo)CN, $C_1\text{-}C_6$ alquilo, $C_2\text{-}C_6$ alquenilo o $C_2\text{-}C_6$ alquinilo, $-(C_0\text{-}C_6$ alquilo)$C(O)OR^6$, $-(C_0\text{-}C_6$ alquilo)$C(O)NR^6NR^7$, $-(C_0\text{-}C_6$ alquilo)$OC(O)NR^6$, $-(C_0\text{-}C_6$ alquilo)$NR^6C(O)OR^7$, $-(C_0\text{-}C_6$ alquilo)$NR^6C(O)NR^7$ o $-(C_0\text{-}C_6$ alquilo)$NR^6C(O)R^7$, $-(C_0\text{-}C_6$ alquilo)($C_3\text{-}C_6$ cicloalquilo), $-(C_0\text{-}C_6$ alquilo)C(O)(heterociclilo de 3-6 miembros), $-(C_0\text{-}C_6$ alquilo)(heterociclilo de 3-6 miembros), $-(C_0\text{-}C_6$ alquilo)NR^6R^7 o $-(C_0\text{-}C_6$ alquilo)CF_3, en donde R^4 es independientemente y opcionalmente sustituido por R^{15}.

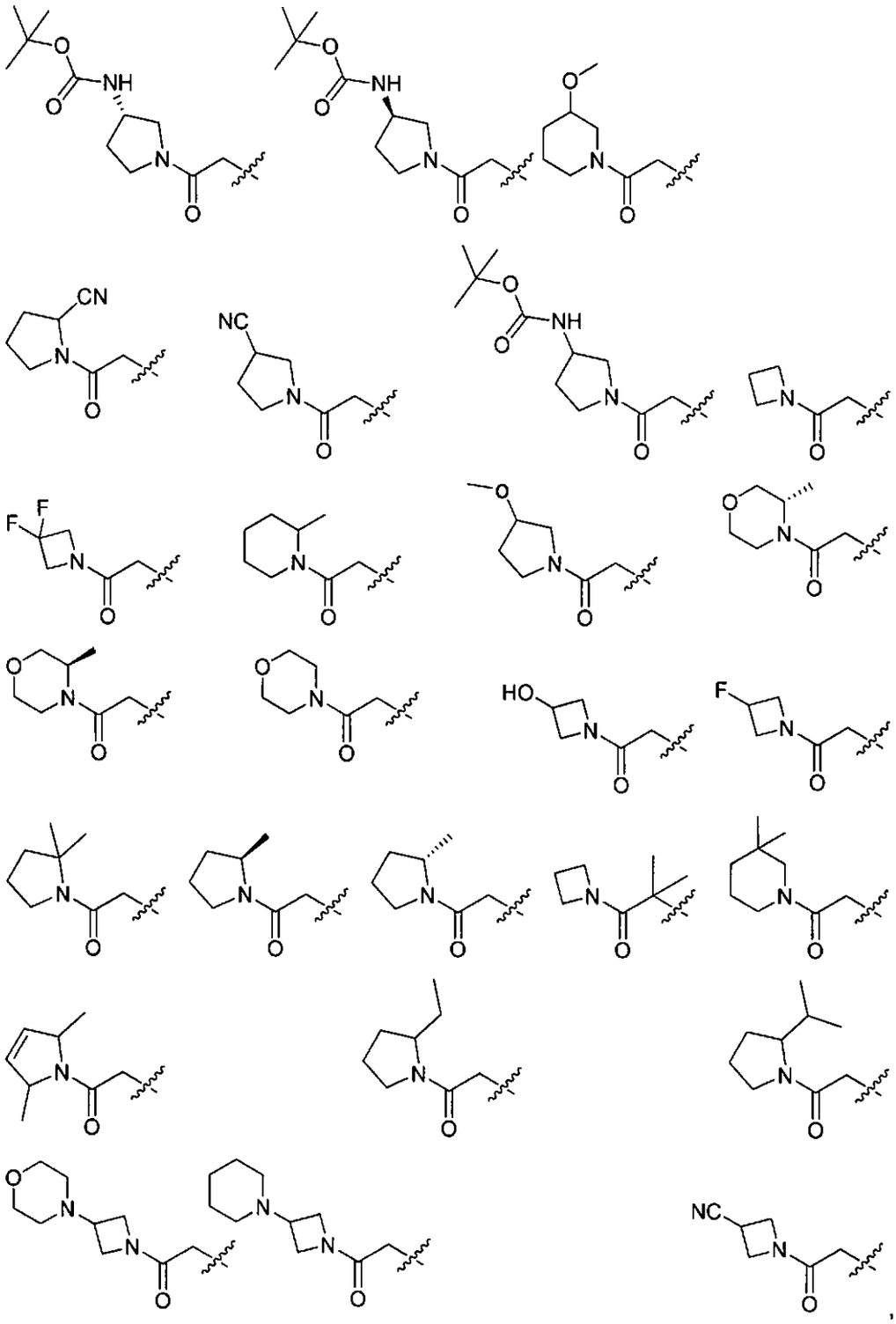
6. El compuesto de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque R^4 es independientemente seleccionado de:

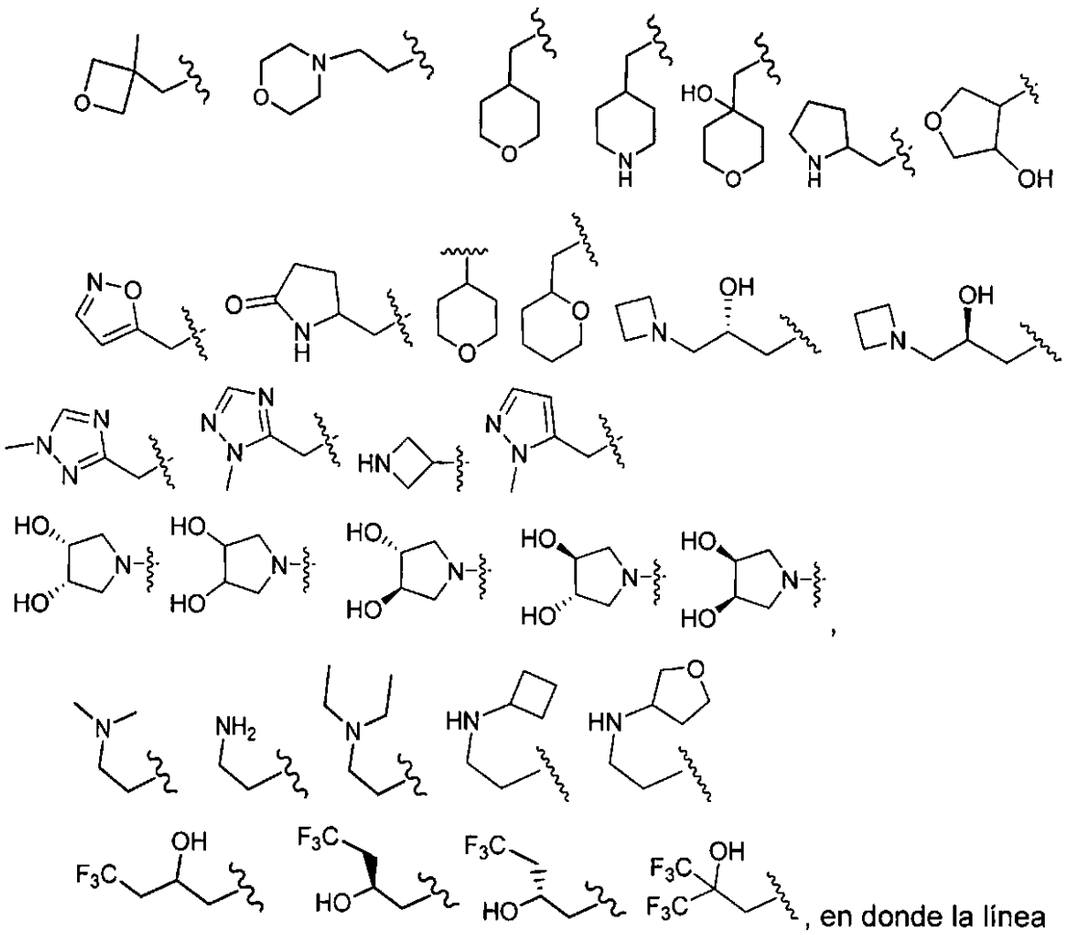
F, Cl, Br, I, $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH(CH_3)CN$,









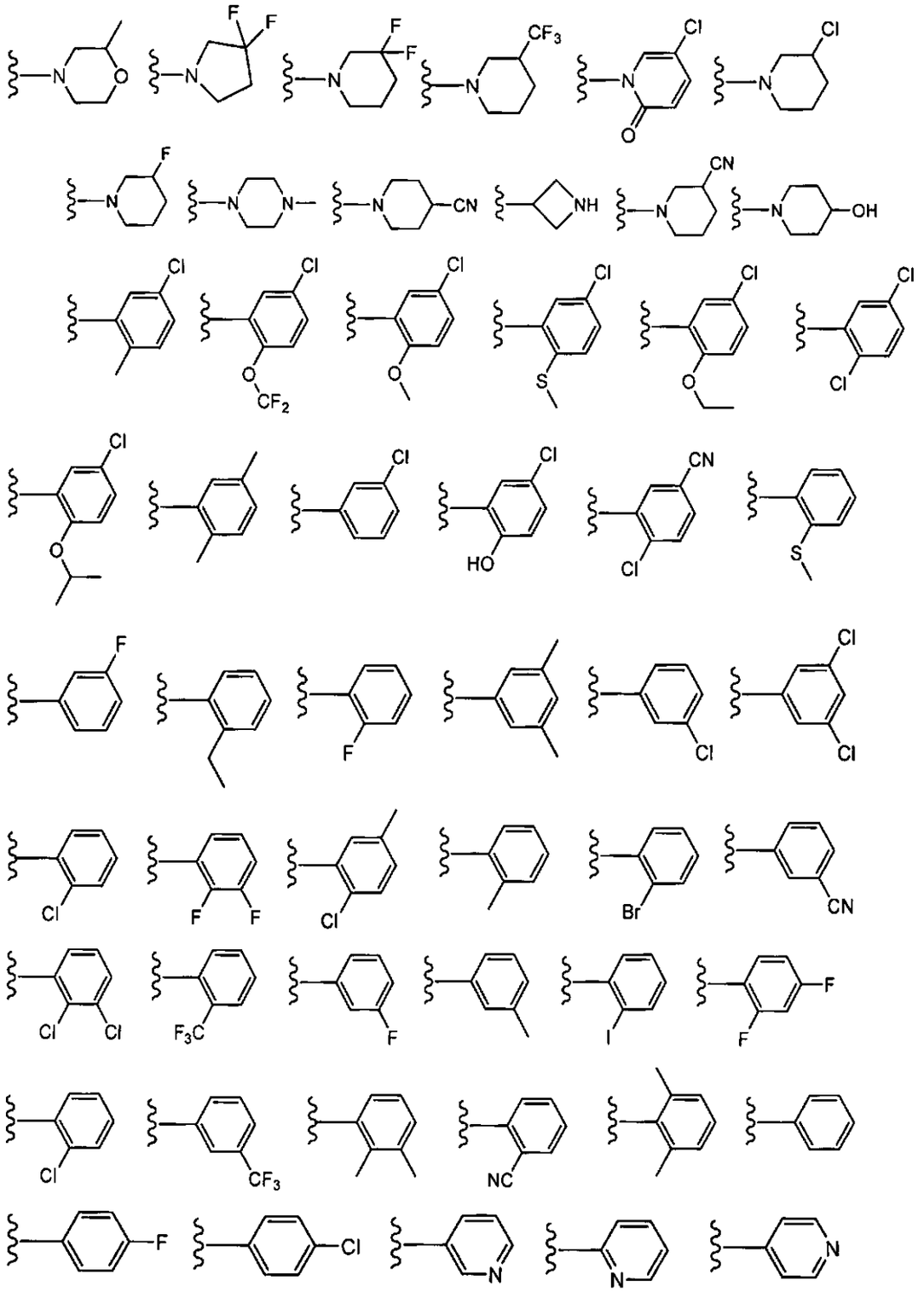


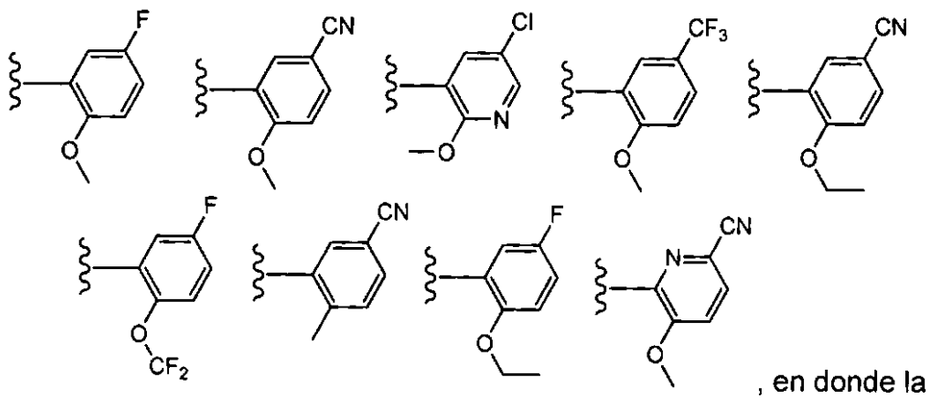
, en donde la línea ondeada representa el punto de unión a R^2.

7. El compuesto de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque R^3 es fenilo, piridinilo o heterociclilo de 4-6 miembros, en donde R^3 es opcionalmente sustituido por R^5.

8. El compuesto de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque R^5 es independientemente C_1-C_6 alquilo, halógeno, oxo, –CN, –(C_0-C_3 alquilo)OR^{11}, –(C_0-C_3 alquilo)SR^{11}, –(C_0-C_3 alquilo)$NR^{11}R^{12}$, –(C_0-C_3 alquilo)OCF_3 o –CF_3, en donde dicho alquilo es independientemente y opcionalmente sustituido por halógeno, C_1-C_3 alquilo, oxo, –CF_3, –(C_0-C_3 alquilo)OR^{13} o –(C_0-C_3 alquilo)$NR^{13}R^{14}$.

9. El compuesto de las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque R^3 se selecciona de:

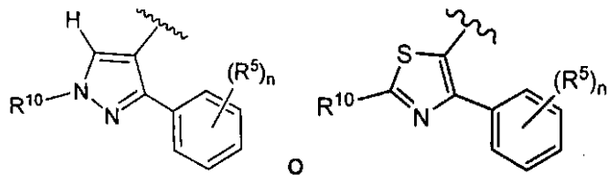




, en donde la línea ondeada representa el punto de unión a R^2.

10. El compuesto de las reivindicaciones 1-9, caracterizado porque R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por 1-2 R^5.

11. El compuesto de las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque $-R^2-R^3$ es:



o

, en donde n es 0, 1, 2 ó 3.

12. Compuesto de la reivindicación 1, enantiómeros, diastereómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, caracterizado porque:

R^1 es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, $-OR^6$, $-NR^6R^7$ o halógeno;

R^2 es heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en donde R^2 es opcionalmente sustituido por 1-3 R^4;

R^3 es fenilo, 5- o heteroarilo de 6 miembros, en donde R^3 es opcionalmente sustituido por 1-5 R^5;

R^4 es, independientemente, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, halógeno, $-(C_0$-C_6 alquilo$)OR^6$, $-(C_0$-C_6 alquilo$)SR^6$, $-(C_0$-C_6 alquilo$)NR^6R^7$, $-(C_0$-C_6 alquilo$)CF_3$, $-(C_0$-C_6 alquilo$)C(O)R^6$, $-(C_0$-C_6 alquilo$)C(O)OR^6$, $-(C_0$-C_6 alquilo$)C(O)NR^6R^7$, $-(C_0$-C_6 alquilo$)(C_3$-C_6 cicloalquilo) o $-(C_0$-C_6 alquilo)(heterociclilo de 3-6 miembros), en donde R^4 es independientemente y opcionalmente sustituido por C_1-C_3 alquilo, oxo, halógeno, $-CF_3$, $-OR^8$ o $-NR^8R^9$;

R^5 es, independientemente, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, halógeno, –(C_0-C_3 alquilo)CN, –(C_0-C_3 alquilo)OR^{11}, –(C_0-C_3 alquilo)SR^{11}, –(C_0-C_3 alquilo)$NR^{11}R^{12}$, –(C_0-C_3 alquilo)OCF_3, –(C_0-C_3 alquilo)CF_3, –(C_0-C_3 alquilo)NO_2, –(C_0-C_3 alquilo)$C(O)R^{11}$, –(C_0-C_3 alquilo)$C(O)OR^{11}$, –(C_0-C_3 alquilo)$C(O)NR^{11}R^{12}$, –(C_0-C_3 alquilo)$NR^{11}C(O)R^{12}$, –(C_0-C_3 alquilo)$S(O)_{1-2}R^{11}$, –(C_0-C_3 alquilo)$NR^{11}S(O)_{1-2}R^{12}$, –(C_0-C_3 alquilo)$S(O)_{1-2}NR^{11}R^{12}$, –(C_0-C_3 alquilo)(C_3-C_6 cicloalquilo), –(C_0-C_3 alquilo)(heterociclilo de 3-6 miembros), –(C_0-C_3 alquilo)C(O)(heterociclilo de 3-6 miembros), –(C_0-C_3 alquilo)(heteroarilo de 5-6 miembros) o –(C_0-C_3 alquilo)fenilo, en donde R^5 es independientemente y opcionalmente sustituido por halógeno, C_1-C_3 alquilo, oxo, $–CF_3$, –(C_0-C_3 alquilo)OR^{13} o –(C_0-C_3 alquilo)$NR^{13}R^{14}$; o

dos R^5 son tomados en conjunto para formar $–O(CH_2)_{1-3}O–$;

R^6 es, independientemente, hidrógeno, C_1-C_3 alquilo, $–C(O)R^8$, $–C(O)OR^8$, $–C(O)NR^8R^9$, $–NR^8C(O)R^9$, $–S(O)_{1-2}R^8$, $–NR^8S(O)_{1-2}R^9$ o $–S(O)_{1-2}NR^8R^9$, en donde dicho alquilo es independientemente y opcionalmente sustituido por oxo, OH o halógeno;

R^7 es, independientemente, hidrógeno o C_1-C_3 alquilo, en donde dicho alquilo es independientemente y opcionalmente sustituido por halógeno; o

R^6 y R^7 son tomados en conjunto con el átomo al cual están adheridos para formar un heterociclilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituidos por halógeno, oxo, $–CF_3$ o C_1-C_3 alquilo;

R^8 y R^9 son, independientemente, hidrógeno o C_1-C_3 alquilo; o

R^8 y R^9 son tomados en conjunto con el átomo al cual están adheridos para formar un heterociclilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituidos por halógeno, oxo, $–CF_3$ o C_1-C_3 alquilo;

R^{11} es, independientemente, hidrógeno, C_1-C_3 alquilo, $–C(O)R^{13}$, $–C(O)OR^{13}$, $–C(O)NR^{13}R^{14}$, $–NR^{13}C(O)R^{14}$, $–S(O)_{1-2}R^{13}$, $–NR^{13}S(O)_{1-2}R^{14}$ o $–S(O)_{1-2}NR^{13}R^{14}$, en donde dicho alquilo es independientemente y opcionalmente sustituido por oxo, OH o halógeno;

R^{12} es, independientemente, hidrógeno o C_1-C_3 alquilo, en donde dicho alquilo es independientemente y opcionalmente sustituido por halógeno; o

R^{11} y R^{12} son tomados en conjunto con el átomo al cual están adheridos para formar un heterociclilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituidos por halógeno, oxo, $–CF_3$ o C_1-C_3 alquilo; y

R^{13} y R^{14} son, independientemente, hidrógeno o C_1-C_3 alquilo; o

R^{13} y R^{14} son tomados en conjunto con el átomo al cual están adheridos para formar un heterociclilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituidos por halógeno, oxo, $-CF_3$ o C_1-C_3 alquilo;

con la condición que dicho compuesto sea distinto a N-(5-metil-4-(4-propilfenil)tiazol-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida; N-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida; o N-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxiamida.

13. El compuesto de las reivindicaciones 1-12, caracterizado porque se selecciona de los Ejemplos 1-508.

14. Composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de las reivindicaciones 1-13 y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

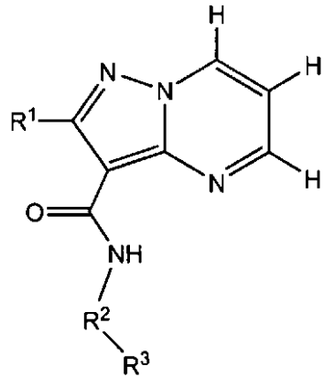
15. Método para prevenir, tratar o disminuir la severidad de una enfermedad o condición en respuesta a la inhibición de una actividad de quinasas Janus en un paciente, caracterizado porque se administra a dicho paciente una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de las reivindicaciones 1-13.

16. El método de la reivindicación 15, caracterizado porque dicha enfermedad o condición es cáncer, policitemia vera, trombocitosis primaria, mielofibrosis, leucemia mieloide crónica (LMC), artritis reumatoide, desorden del intestino inflamado, enfermedad de Chron, psoriasis, dermatitis por contacto o reacciones de hipersensibilidad retardada.

17. Uso de un compuesto de las reivindicaciones 1-13 para el tratamiento de cáncer, policitemia vera, trombocitosis primaria, mielofibrosis, leucemia mieloide crónica (LMC), artritis reumatoide, desorden del intestino inflamado, enfermedad de Chron, psoriasis, dermatitis por contacto o reacciones de hipersensibilidad retardada.

RESUMEN

Un compuesto de la Fórmula I, enantiómeros, diasteriomeross, tautómeros o sales farmaceúticamente aceptables de los mismos, en donde R^1, R^2 y R^3 son definidos en la presente, son útiles como inhibidores de uno o más quinasas Janus. Se describe una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la Fórmula I y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, y métodos para tratar o reducir la severidad de una enfermedad o condición en respuesta a la inhibición de una actividad de quinasas Janus en un paciente.



I

LISTADO DE SECUENCIAS-119471
LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Genentech et al.

<120> COMPUESTOS Y MÉTODOS INHIBIDORES DE JAK DE PIRAZOLOPIRIMIDINA

<130> P4343R1

<140> PCT/US10/40906
<141> 2010-07-02

<150> US 61/222,918
<151> 2009-07-02

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 1

Val Ala Leu Val Asp Gly Tyr Phe Arg Leu Thr Thr
1 5 10

<210> 2
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 2

Leu Pro Leu Asp Lys Asp Tyr Tyr Val Val Arg
1 5 10

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 enseñas, 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 creyeren 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 200

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.

Granted and signed in **South San Francisco, California, USA**

this 6th day of December 2005

Signature

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

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.
16 ENE. 2012
NOTARIA CUARENTA (E)
Bogotá, D.C., Colombia
Diana Patricia Martínez

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

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.

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.
16 ENE. 2012
NOTARIA CUARENTA (E)
Bogotá, D.C., Colombia
Diana Patricia Martínez

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIA CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

AP: 77608

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

Secretary of State

BY

NP-21-A (REV. 4-05) OSP 05 00772

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.

16 ENE. 2012

NOTARIA CUARENTA (E)
Bogotá, D.C., Colombia
Diana Patricia Martínez

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.

21 JUN. 2011

NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

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

AIDA MICLAT GUIAM
Commission # 1455662
Notary Public - California
San Mateo County
My Comm. Expires Dec 9, 2007

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: _____

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER
Top of thumb here

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

Signer Is Representing: _____

© 1998 National Notary Association • 9350 De Soto Ave., P.O. Box 2402 • Chatsworth, CA 91313-2402 • www.nationalnotary.org Prod. No. 5907 Reorder: Call Toll-Free 1-800-876-6827

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.
16 ENE. 2012
NOTARIA CUARENTA (E)
Bogotá, D.C. Colombia
Diana Patricia Martínez

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIA CUARENTA
Bogotá, D.C. Colombia
Agustín Cubillo Zárate

G3 33

TRADUCCIÓN 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

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia auténticada que se ha tenido a la vista.
16 ENE. 2012
NOTARIA CUARENTA (E)
Bogotá, D.C., Colombia
Diana Patricia Martínez

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia auténticada que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIA CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

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 # 14566612
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: _____

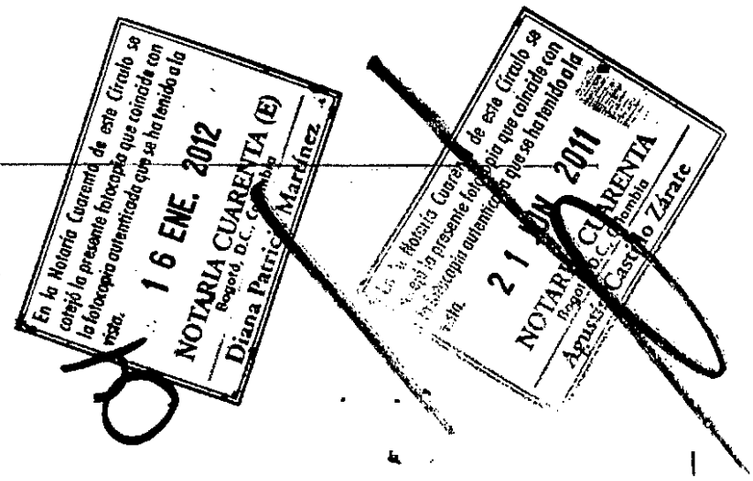
Capacidad(es) Reivindicada(s) por el (los) firmante(s)

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 Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia auténticada que se ha tenido a la vista.
16 ENE. 2012
NOTARIA CUARENTA (E)
Bogotá, D.C., Colombia
Diana Patricia Martínez

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia auténticada que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

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

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia auténticada que se ha tenido a la vista.

16 ENE. 2012

NOTARIA CUARENTA (E)

Bogotá, D.C., Colombia

Diana Patricia Martínez

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia auténticada que se ha tenido a la vista.

21 JUN. 2011

NOTARIA CUARENTA

Bogotá, D.C., Colombia

Agustín Castillo Zarate

Delaware

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

050126506

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

AUTHENTICATION: 3900384

DATE: 05-24-05

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.

16 ENE. 2012

NOTARIA CUARENTA (E)

Bogotá, D.C. Colombia

Diana Patricia Martínez

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.

21 JUN. 2011

NOTARIO CUARENTA

Bogotá, D.C. Colombia

Agustín Castillo Zárate

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

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.
16 ENE. 2012
NOTARIA CUARENTA (E)
Bogotá, D.C., Colombia
Diana Patricia Martínez

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.
21 JUN 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C.
Agustín Castro Zafra

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 Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.
16 ENE. 2012
NOTARIA CUARENTA (E)
Bogotá, D.C., Colombia
Diana Patricia Martínez

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Cadena Lárate

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.

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia auténticada que se ha tenido a la vista.
16 ENE. 2012
NOTARIA CUARENTA (E)
Bogotá, D.C., Colombia
Diana Patricia Martínez

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia auténticada que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIA CUARENTA
Bogotá, D.C. Colombia
Ana Milena Castillo Zárate

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

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.
16 ENE. 2012
NOTARIA CUARENTA (E)
Bogotá, D.C., Colombia
Diana Patricia Martínez

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Amparo Castillo Zárate

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.

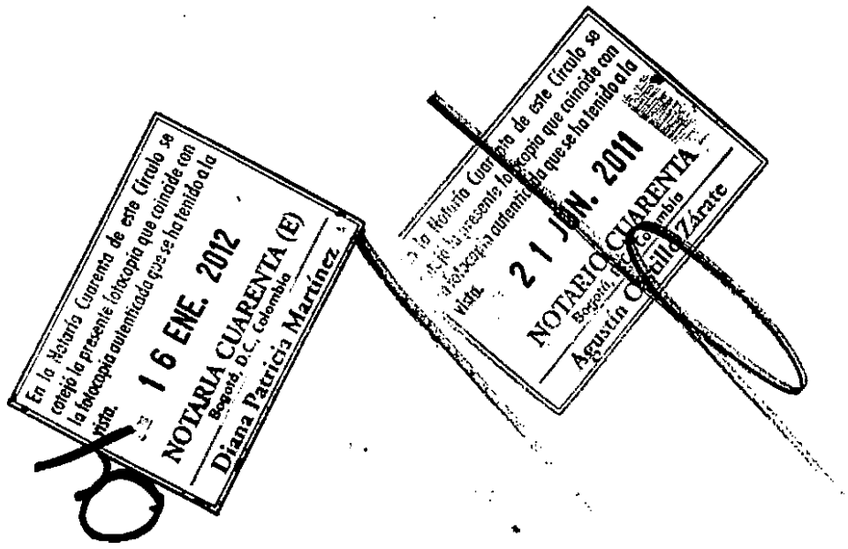
SECTION 6.02. *Ballots.* Elections of directors at an annual or special meeting of stockholders need not be by written ballot unless the bylaws of the Corporation shall provide otherwise.

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 recission 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, recission, 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 guilde 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 este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.
16 ENE. 2012
NOTARIA CUARENTA (E)
Bogotá, D.C., Colombia
Diana Patricia Martínez

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

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

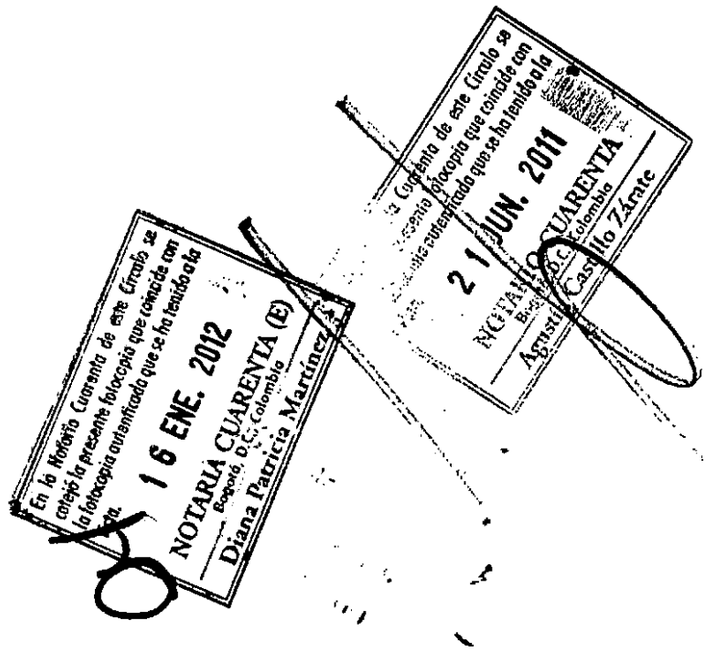
SECTION 8.02. *Similar Business Activities.* Except as Roche Holdings, Inc. may otherwise agree in writing,

(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

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.
16 ENE. 2012
NOTARIA CUARENTA (E)
Bogotá, D.C. Colombia
Diana Patricia Martínez

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C. Colombia
Agustín Castillo Zárate

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 of 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.

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIA CUARENTA
Bogotá, D.C. Colombia
Agustín Castillo Zárate

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia auténticada que se ha tenido a la vista.
16 ENE. 2012
NOTARIA CUARENTA (E)
Bogotá, D.C. Colombia
Diana Patricia Martínez

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.

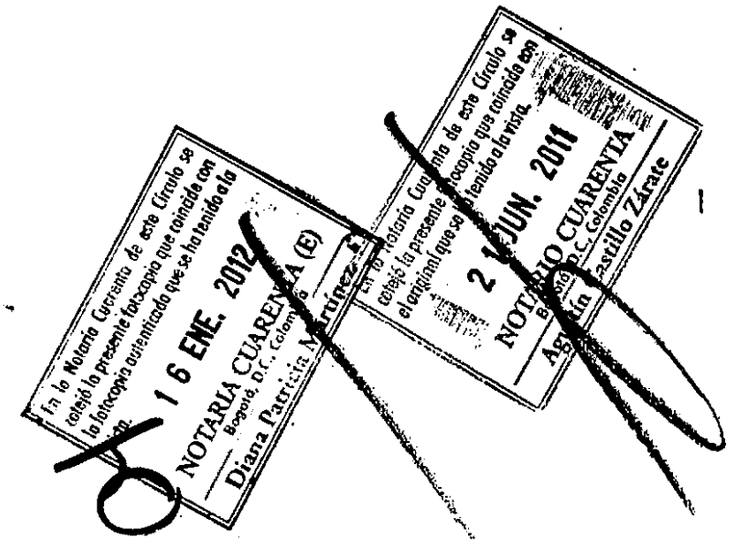
En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.
16 ENE. 2012
NOTARIA CUARENTA (E)
Bogotá, D.C., Colombia
Diana Patricia Martínez

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIA CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

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



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

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.
16 ENE. 2012
NOTARIA CUARENTA (E)
Bogotá, D.C., Colombia
Diana Patricia Martínez

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

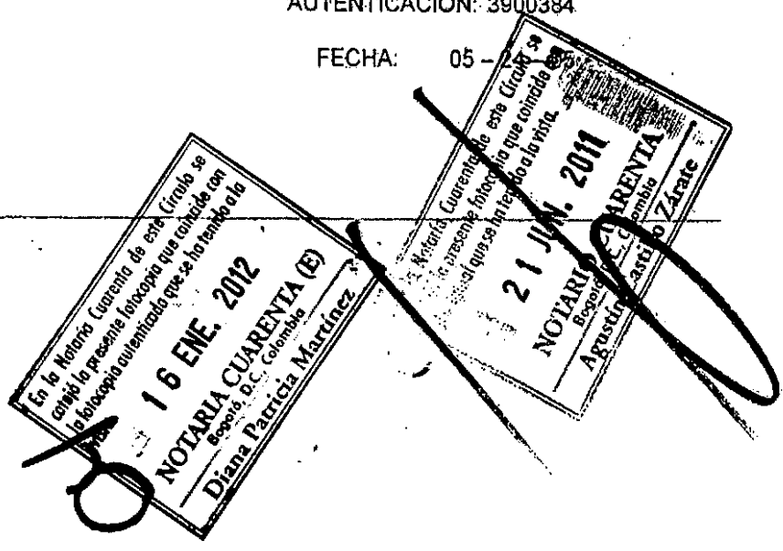
DELAWARE

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 – 7



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

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.
16 ENE. 2012
NOTARIA CUARENTA (E)
Bogotá, D.C. Colombia
Diana Patricia Martínez

Es la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C. Colombia
Agustín Castillo Zárate

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 condiciona la emisión de una serie de Acciones Preferenciales).

SECCIÓN 4.03. *Acción Preferencial*

(a) *Series y Limites 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, las

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.
16 ENE. 2012
NOTARIA CUARENTA (E)
Bogotá, D.C., Colombia
Diana Patricia Martínez

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIO CUARENTA
D.C. Colombia
Agustín Castillo Zárate

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, numero 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 y, de ser así, 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

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia auténticada que se ha tenido a la vista.
16 ENE. 2012
NOTARIA CUARENTA (E)
Bogotá, D.C., Colombia
Diana Patricia Martínez

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

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.

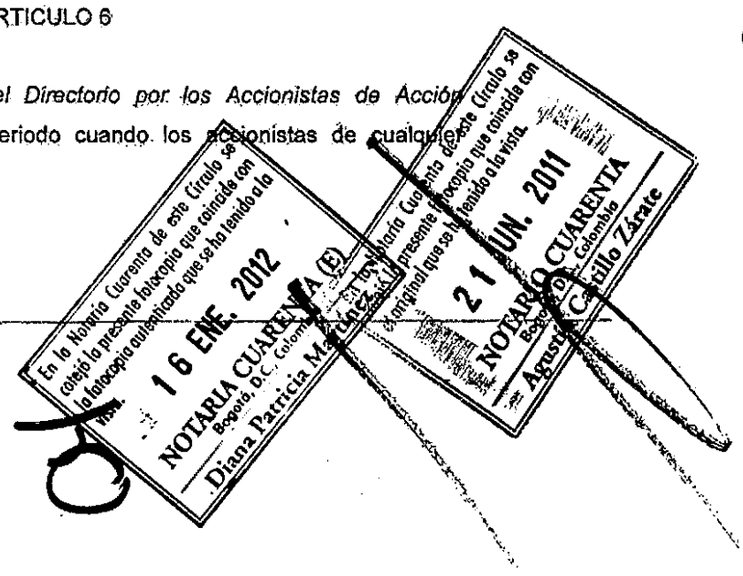
(c) Las secciones 3.03(c) y 3.15 de los estatutos solo pueden ser alteradas, enmendadas, repelidas, o rescindidas por le voto afirmativo de los accionistas de capital con derecho a votar las mismas que representen más del 90% de las acciones con derecho a votar las mismas.

o

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 personal 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 mantenido por la Corporación hasta donde lo

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.
16 ENE. 2012
NOTARIA CUARENTA (E)
Bogotá, D.C., Colombia
Diana Patricia Martínez

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

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 cuna 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.

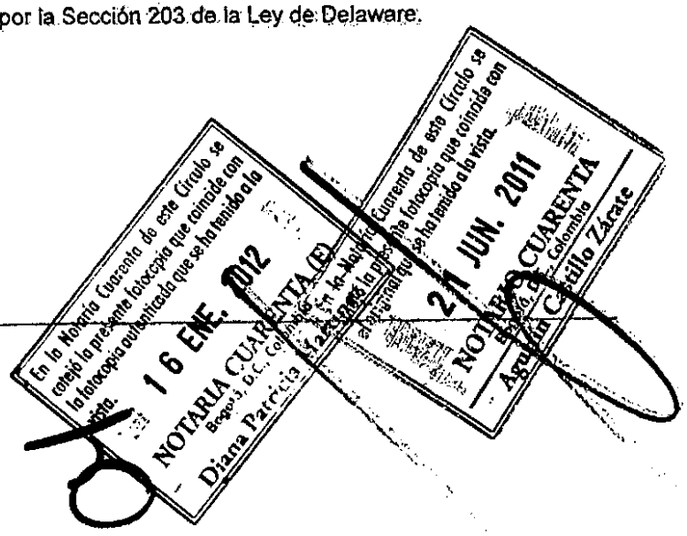
(d) La Corporación tendrá el poder de comprar y mantener un seguro a nombre de cualquier persona quien es o fue director, funcionario, empleado o agente de la corporación, o esta o estuvo en servicio por pedido de la Corporación como director, funcionario, empleado o agente de otra corporación, sociedad, 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 artículos 8 se establecen para regular, definir y guiar la conducta de ciertas cuestiones de la Corporación ya que pueden involucrar a Roche y sus funcionaros y directores, y los poderes, derechos, deberes y responsabilidades de la Corporación y sus funcionarios, directores y accionistas en conexión con este.

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 director de la misma será responsable a la Corporación o sus accionistas por violar cualquier 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 adquiera 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

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.
16 ENE. 2012
NOTARIA CUARENTA (E)
Bogotá, D.C. Colombia
Diana Patricia Martínez

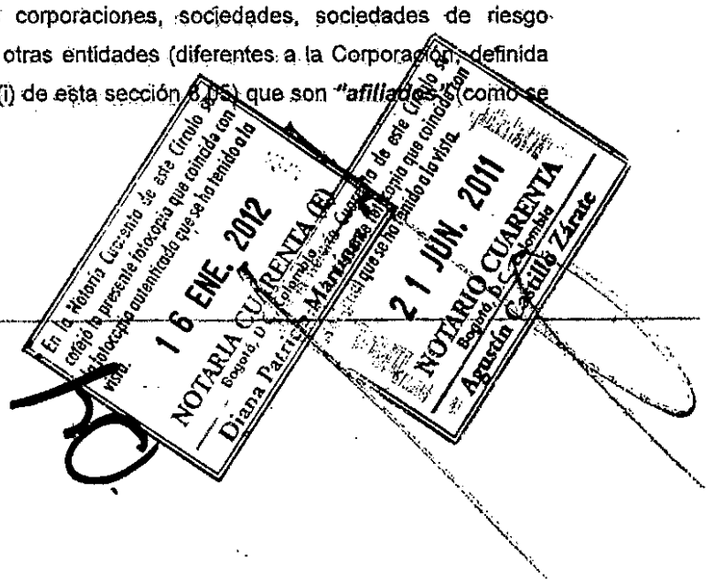
En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C. Colombia
Agustín Castillo Zárate

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 tenido noticia o ha estado de acuerdo con las condiciones de este Artículo 8.

SECCION 8.05, *Definiciones.* Para propósitos de este Artículo 8 y el 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 ***"afiliadas"*** (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.* Sin 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 son adicionales a las condiciones del Artículo 9.

ARTICULO 9

SECCION 9.01. *Contratos no nulos.* Ningún contrato, acuerdo, arreglo o 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.

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.
16 ENE. 2012
NOTARIA CUARENTA (E)
Bogotá, D.C. Colombia
Diana Patricia Martínez

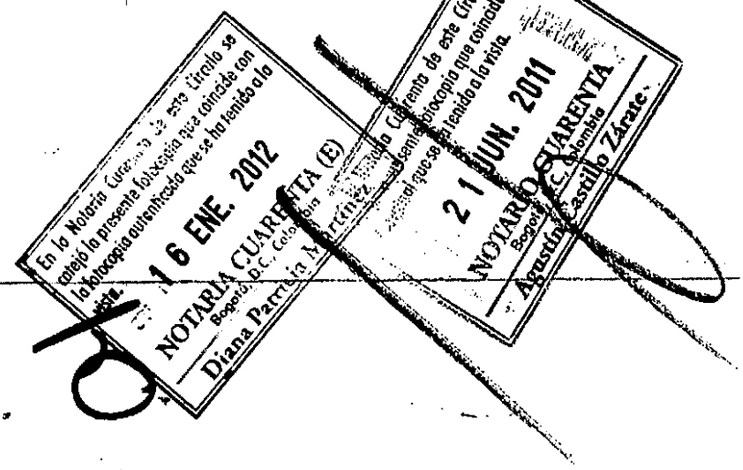
En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C. Colombia
Agustín Castillo Zárate

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 otro modo adquiera algún interés en cualquiera de las acciones de capital de la Corporación ha tenido noticia 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 Secretaria

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.
16 ENE. 2012
NOTARIA CUARENTA (E)
Bogotá, D.C., Colombia
Diana Patricia Martínez

Notaría Cuarenta de este Círculo se presente fotocopia que coincide con al que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

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

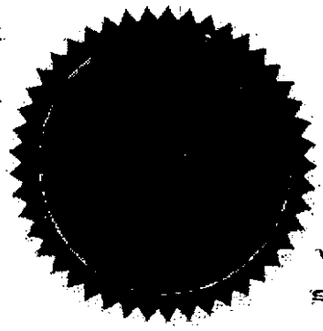
5. at Dover, Delaware

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

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0254031

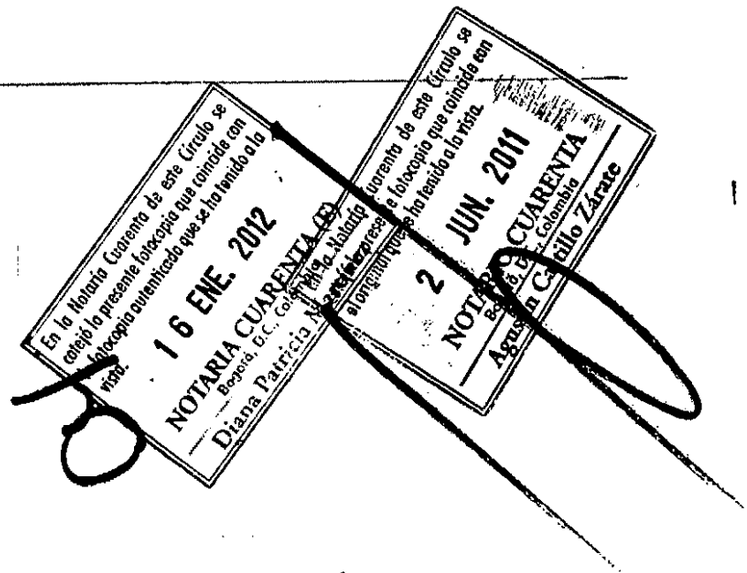
9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Harriet Smith Windsor

Secretary of State



Delaware

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.

2112549

050426506

Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

AUTHENTICATION: 7960385

DATE: 05-24-05

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.

16 ENE. 2012

NOTARIA CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Diana Patricia Martínez

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.

21 JUN. 2011

NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

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.

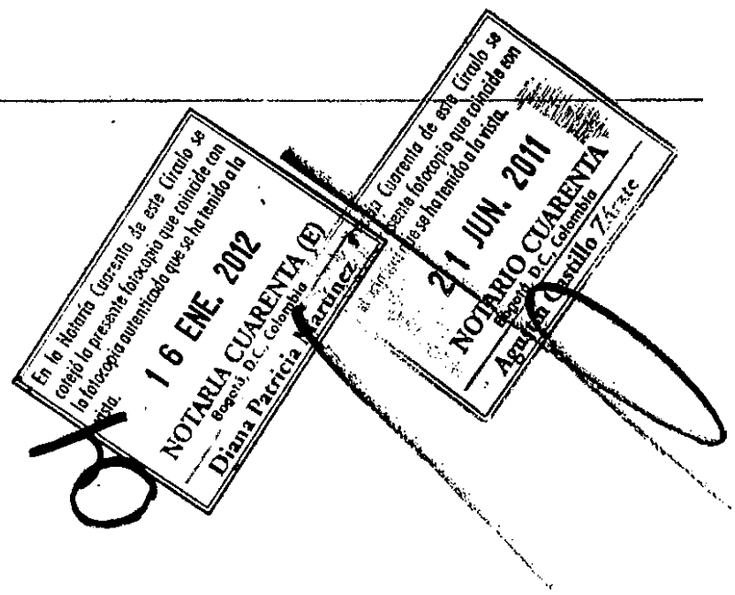
FOURTH: That the capital of said corporation shall not be reduced under or by reason of said amendment.

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: _____
Name: Stephen G. Juelsgaard
Title: Senior Vice President, General Counsel and Secretary

35841



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

APOSTILLA

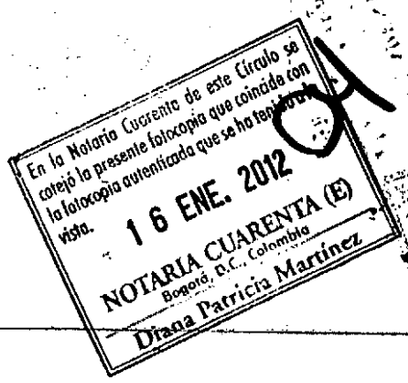
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

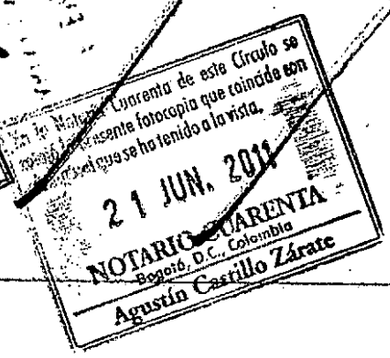
1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Harriet Smith Windsor
3. actuando en capacidad de Secretaria de Estado de Delaware
4. lleva el sello/timbre de la Oficina del Secretario de Estado

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





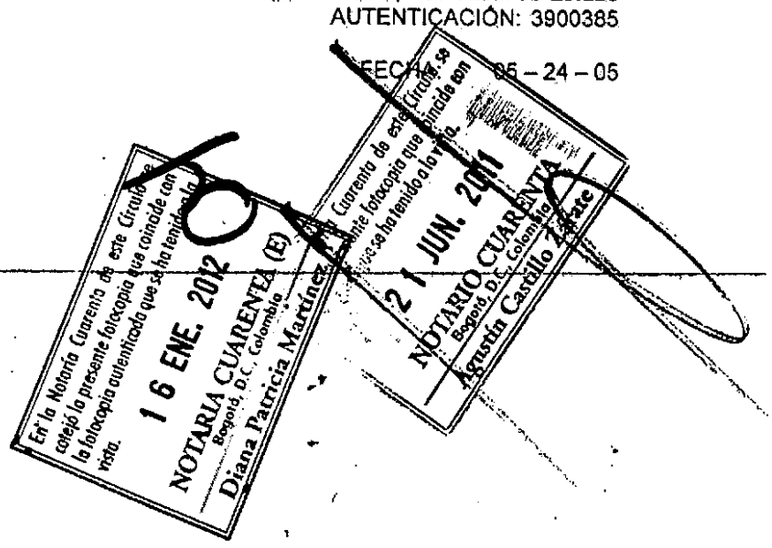
DELAWARE

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.

Harriet Smith Windsor (Firma)
Harriet Smith Windsor, Secretaria de Estado
AUTENTICACIÓN: 3900385

FECHA: 05 – 24 – 05



322

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 enmiende 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 $0.02 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 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.

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.
16 ENE. 2012
NOTARIA CUARENTA (E)
Bogotá, D.C., Colombia
Diana Patricia Martínez

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

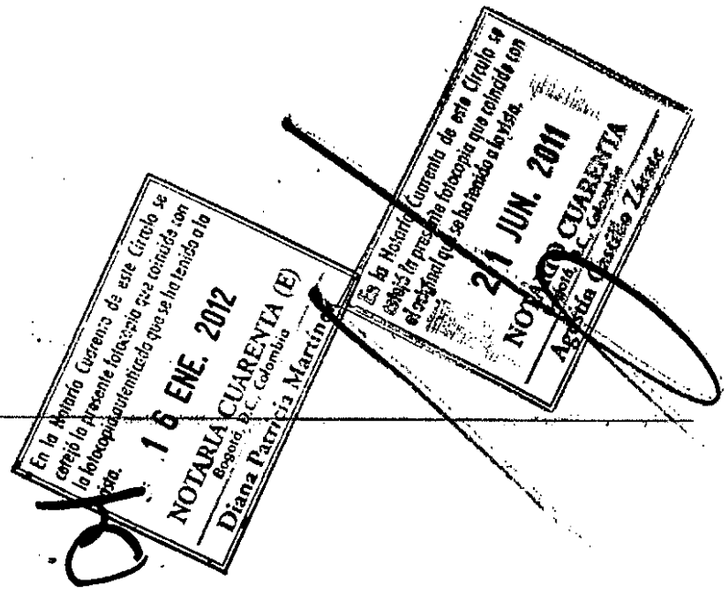
TERCERO: Que dicha enmienda se adoptó debidamente de acuerdo con lo previsto en la Sección 242 de la Ley General de Corporación del Estado de Delaware.

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

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.

16 ENE. 2012

NOTARIA CUARENTA (E)
Bogotá, D.C. Colombia
Diana Patricia Martínez

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la original que se ha tenido a la vista.

21 JUN. 2011

NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C. Colombia
Agustín Castillo Zárate

Delaware

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: 05-04-05

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.

16 ENE. 2012

NOTARIA CUARENTA (E)

Diana Patricia Martínez

Bogotá, D.C. Colombia

Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia que se ha tenido a la vista.

21 JUN. 2011

NOTARIO CUARENTA

Agustín Castillo Zárate

Bogotá, D.C. Colombia

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: _____
Name: Stephen G. Juelsgaard
Title: Executive Vice President, General Counsel and Secretary

913087

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.
16 ENE. 2012
NOTARIA CUARENTA (E)
Bogotá, D.C., Colombia
Diana Patricia Martínez

Cuarenta de este Círculo se ... presente fotocopia que coincide con ... que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

TRÁDUCCION AL ESPAÑOL del Certificado de Enmienda de Genentech, Inc.

APOSTILLA

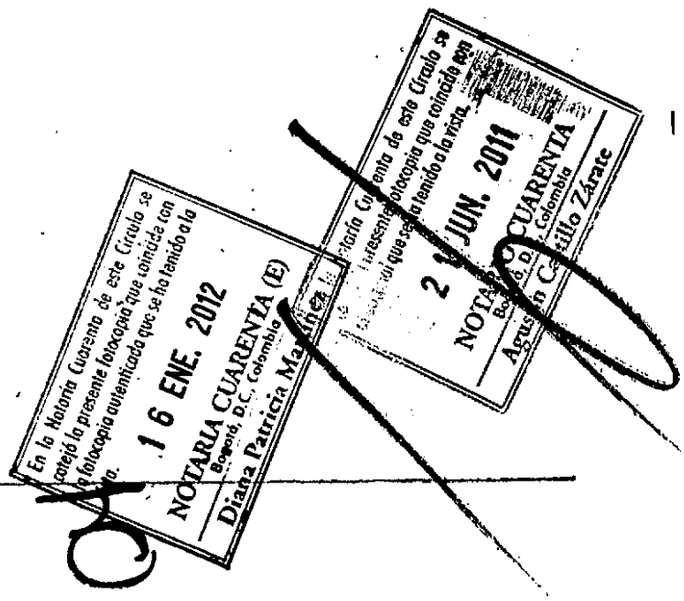
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

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

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.
16 ENE. 2012
NOTARIA CUARENTA (E)
Bogotá, D.C. Colombia
Diana Patricia Martínez

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la original que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C. Colombia
Agustín Castillo Zárate

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.

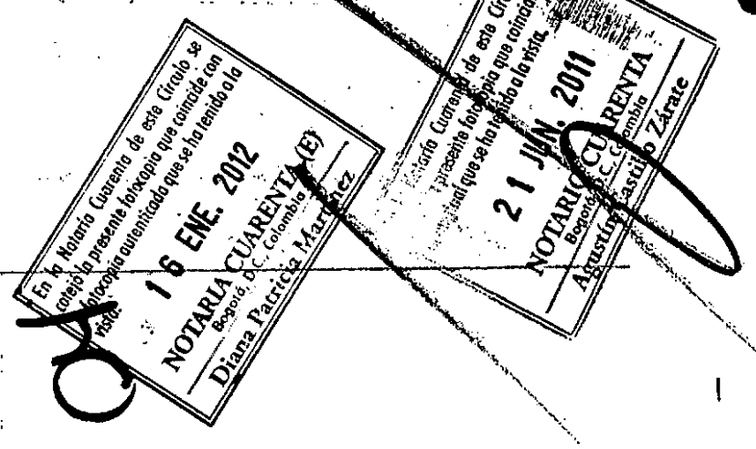
CERTIFICA POR LA PRESENTE:

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 enmiende 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 tres mil cien millones (3,100,000,000) de acciones. Cien millones (100,000,000) de acciones serán designadas acciones preferenciales, por un valor de $0.02 por acción ("**Acción Preferencial**"). Tres mil millones (3,000,000,000) 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 su Junta Directiva, la reunión ordinaria de accionistas de dicha corporación se convocó debidamente



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

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.
16 ENE. 2012
NOTARIA CUARENTA (E)
Bogotá, D.C. Colombia
Diana Patricia Martínez

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C. Colombia
Agustín Castillo Zárate

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

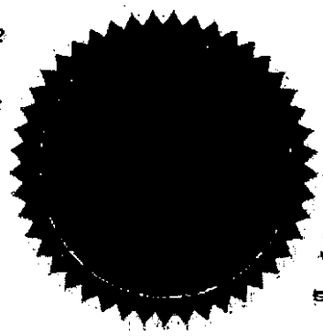
5. at Dover, Delaware

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

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0254032

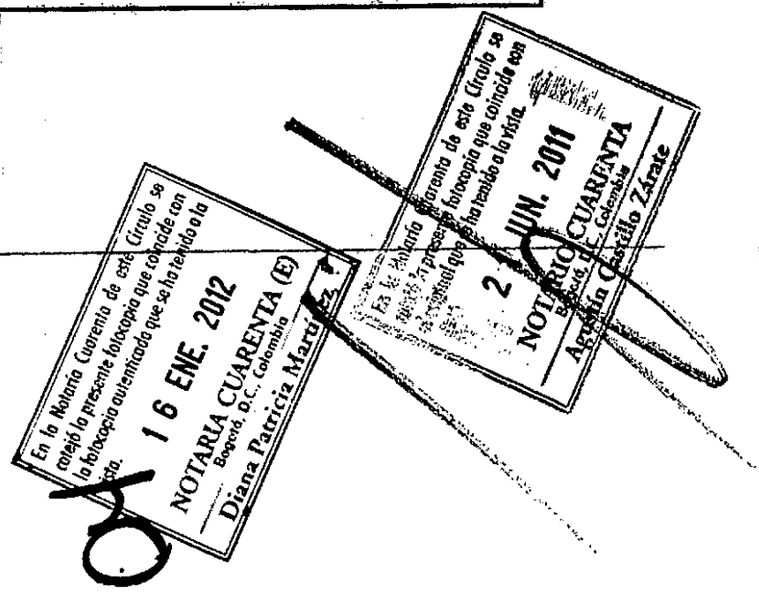
9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Harriet Smith Windsor

Secretary of State



Delaware

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: 1900386

DATE: 05-24-05

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.

16 ENE. 2012

NOTARIA CUARENTA (E)
Bogotá, D.C., Colombia
Diana Patricia Martínez

Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia que se ha tenido a la vista.

24 JUN. 2011

NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

FILED 02:05 PM 05/10/2001
010223224 - 2112549

BY Sandy Miller

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

86747

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.
16 ENE. 2012
NOTARIA CUARENTA (E)
Bogotá, D.C. Colombia
Diana Patricia Martínez

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIA CUARENTA
Bogotá, D.C. Colombia
Agustín Castillo Zárate

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. 0254032
9. Sello/timbre
10. Firma

Harriet Smith Windsor (Firma)
Secretaria de Estado

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticado que se ha tenido a la vista.
16 ENE. 2012
NOTARIA CUARENTA (E)
Bogotá, D.C., Colombia
Diana Parreño Martínez

Notaría Cuarenta de este Círculo se la presente fotocopia que coincide con el que se ha tenido a la vista.
24 JUN. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C. Colombia
Agustín Castillo Zárate

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: 2[illegible]

FECHA: 05 [illegible] 05

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.

16 ENE. 2012

NOTARIA CUARENTA (E)

Bogotá, D.C. Colombia

Diana Patricia Martínez

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.

21 JUN. 2011

NOTARIA CUARENTA

Bogotá, D.C. Colombia

Agustín Castillo Zárate

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 enmiende 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 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 a favor de la enmienda.

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.
16 ENE. 2012
NOTARIA CUARENTA (E)
Bogotá, D.C., Colombia
Diana Patricia Martínez

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

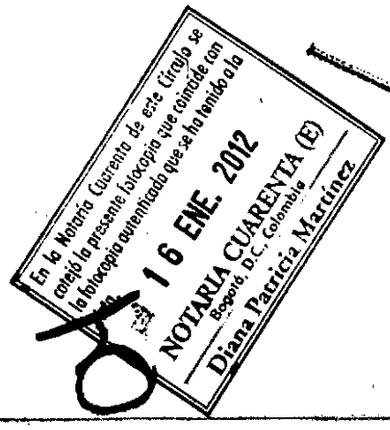
TERCERO: Que dicha enmienda se adoptó debidamente de acuerdo con lo previsto en la Sección 242 de la Ley General de Corporación del Estado de Delaware.

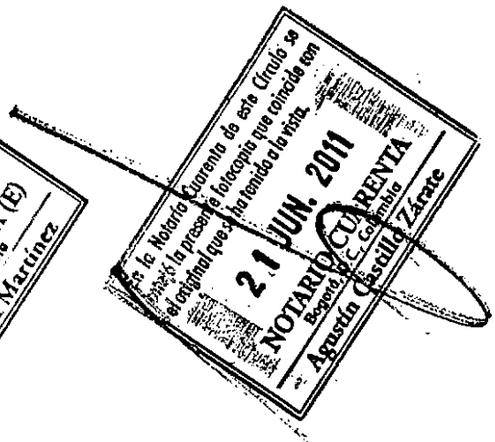
CUARTO: Que el capital de dicha corporación no será reducido bajo o por razón de dicha enmienda.

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 Secretaria General.





Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-011326- -00000-0000

Fecha: 2012-01-25 16:46:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 329

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO D**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☑ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☑ 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 ☐