



No. 14-135724- -00000-0000

Fecha: 2014-06-24 13:56:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: INHIBIDORES DE PIRAZINA CINASA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 31/4965

71. SOLICITANTE: PORTOLA PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO: California, Estados Unidos de América

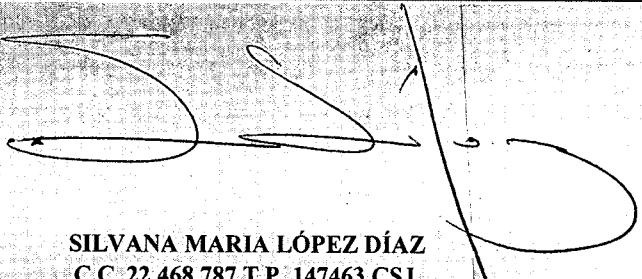
74. APODERADA SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

22. BOGOTÁ, D.C.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 14-135724- -00000-0000 Fecha: 2014-06-24 13:56:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 5
--	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
	Solicitud Internacional No.	PCT/US/2012/066468	Fecha 23 de Noviembre de 2012
	Publicación Internacional No.	WO 2013/078466 A1	Fecha 30 de Mayo de 2013
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
	INHIBIDORES DE PIRAZINA CINASA		
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) A61K 31/4965		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
	PORTOLA PHARMACEUTICALS, INC.		TIPO
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
	DIRECCIÓN: 270 E. Grand Avenue, Suite 22 South San Francisco,		No. TELÉFONO:
	CIUDAD: California 94080,		CORREO ELECTRONICO:
	PAÍS DE RESIDENCIA: Estados Unidos de América		LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Estados Unidos de América
7	INVENTOR (ES)		
	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
	1.SONG,	Yonghong	Estadounidense
	2.XU,	Qing	Estadounidense
	3.JIA,	Zhaozhong J.	Estadounidense
	4.KANE,	Brian	Estadounidense
	5.BAUER,	Shawn M.	Estadounidense
	6.PANDEY,	Anjali	Estadounidense
	DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:		
8	DATOS INVENTOR (ES)		
	DIRECCIÓN	CIUDAD	PAÍS RESIDENCIA
	1.860 Polaris Avenue,	Foster City, California 94404,	Estados Unidos de América
	2. 836 Polaris Ave.,	Foster City, California 94404,	Estados Unidos de América
	3. 3416 Leafwood Court,	San Mateo, California 94403,	Estados Unidos de América
	4. 5964 Merriewood Drive,	Oakland, California 94611,	Estados Unidos de América
	5. 181 Beachview Avenue,	Pacifico, California 94044,	Estados Unidos de América
	6. 4506 Amiens Avenue,	Fremont, California 94555	Estados Unidos de América
	OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)		
	☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.		
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
	APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
	LÓPEZ DÍAZ	SILVANA MARIA	C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ
	DIRECCIÓN	Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6	No. TELÉFONO 6181088
	CIUDAD	Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO notificaciones@clarkemodet.com.co.
	PAÍS	Colombia	
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☐ SI ☐ NO		
	(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
	Estados Unidos de América	US	61/563.466
			(32) FECHA AAA/MM/DD
			2011/11/23

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 14-058448// 14-062407	Fecha 04/06/2014 12/06/2014
16	FIRMA DEL APODERADO :		
 SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios 477		9. ☒ Poderes, si fuera el caso, y <u>sustitución</u>	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 55		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0058448

Bogotá D.C., Junio 04 de 2014 - 07:44:01

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	596597595	03/06/2014	99.651.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
			\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-135724- -00000-0000

Fecha: 2014-06-24 13:56:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

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

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

Junio 4 de 2014 - 07:44:16

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0062407

Bogotá D.C., Junio 12 de 2014 - 10:20:23

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	596597606	12/06/2014	9.393.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
45	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	1.395.000.00
				\$1.395.000.00

SON: **UN MILL&OACUTE;N TRESCIENTOS NOVENTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-135724-00000-0000

Fecha: 2014-06-24 13:56:25
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 5

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

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

Junio 12 de 2014 - 10:20:26

3

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia: 2020	Fecha: 14 / 06 / 24 AAAA MM DD	Recorrido: 3
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		
Radicator:		Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-135724-	0	1
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item Soporte Documental	
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:

Folio (4) ANEXA CD, el cual contiene un total de (1) archivo en formato PDF y fue procesado correctamente.

PATENTE DE INVENCION ☐

MODEL C

☐ Indicación que se solicita una patente.

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Descripción de la invención

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐ Indicación que se solicita una PCT

☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita Diseño industrial

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica de un esquema de trazado

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

INHIBIDORES DE PIRAZINA CINASA

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

5 La presente solicitud reivindica prioridad de la Solicitud Provisional estadounidense n.º 61/563,466, presentada el 23 de noviembre de 2011, que se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia.

10 CAMPO DE LA INVENCION

En una modalidad, se proporcionan compuestos de pirazina que actúan como inhibidores de la tirosina cinasa del bazo (Syk, por sus siglas en inglés). También se proporcionan las
15 composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, métodos de uso para tratar una afección mediada al menos en parte por la actividad de syk, y métodos para su preparación.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

20

Las proteínas cinasas constituyen una gran familia de enzimas estructuralmente relacionadas que son responsables del control de una variedad de procesos de transducción de señales en el interior de las células (ver, por ejemplo,

Hardie, G y Hanks, S. The Protein Kinase Facts Book, I y II, Academic Press, San Diego, Calif., 1995). Se cree que las proteínas cinasas evolucionaron de un gen ancestral común debido a la conservación de su estructura y función catalítica. La mayoría de las cinasas contienen un dominio catalítico similar de 250-300 aminoácidos. Las cinasas pueden clasificarse en familias por los sustratos que fosforilan (por ejemplo, proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, lípidos, etc.). Se han identificado motivos de secuencias que generalmente corresponden a cada una de estas familias (ver, por ejemplo, Hanks & Hunter, (1995), FASEB J. 9:576-596; Knighton et ál., (1991), Science 253:407-414; Hiles et ál., (1992), Cell 70:419-429; Kunz et ál., (1993), Cell 73:585-596; Garcia-Bustos et ál., (1994), EMBO J. 13:2352-2361).

15

Muchas enfermedades están asociadas con las respuestas celulares anormales que desencadenan los eventos mediados por proteínas cinasas. Estas enfermedades incluyen enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurodegenerativas y neurológicas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias, asma, enfermedad de alzheimer y enfermedades relacionadas con las hormonas. Como consecuencia, se han llevado a cabo esfuerzos importantes en

el campo de la química médica para encontrar inhibidores de proteínas cinasas para su uso como agentes terapéuticos.

La señalización mediada por los motivos de activación del
5 inmunorreceptor de tirosina (ITAM, por sus siglas en inglés)
ha surgido como un evento principal en las vías de
señalización responsables de las patologías humanas. La
señalización mediada por ITAM es responsable de transmitir
las señales de activación iniciadas en los receptores
10 inmunitarios tales como los receptores de linfocitos T,
receptores de linfocitos B, receptores de Fc en células
inmunitarias y en GPVI y FcγRIIa en plaquetas para moléculas
intracelulares posteriores tales como Syk y ZAP-70
(Underhill, D.M y Goodridge, H. S., *Trends Immunol.*,
15 28:66-73, 2007).

La unión de un ligando a un receptor que contiene ITAM
desencadena eventos de señalización que permiten la captación
de proteínas de una familia de tirosinas cinasas no
20 receptoras llamados familia Src. Estas cinasas fosforilan
residuos de tirosina dentro de la secuencia ITAM, una región
con la que los dominios SH2 en tándem interactúan con Syk o
ZAP-70.

Syk, junto con Zap-70, es un miembro de la familia Syk de proteína tirosina cinasa. La interacción de Syk o ZAP-70 con secuencias ITAM difosforiladas induce un cambio de conformación en las cinasas que permite la fosforilación de
5 tirosina en la propia cinasa. Los miembros fosforilados de la familia Syk activan muchas proteínas de vía de señalización posteriores que incluye el dominio de homología Src 2 (SH2) que contiene fosfoproteína específica de leucocitos de 76 kDa (SLP-76), Enlazador de activación de linfocitos T (LAT) y PLC
10 (fosfolipasa c)γ2.

Las patologías humanas atribuidas a las señalizaciones mediadas por ITAM disfuncionales incluyen enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide, lupus
15 sistémico, esclerosis múltiple, anemia hemolítica, púrpura trombocitopenia inmunitaria, y trombocitopenia inducida por heparina y arteriosclerosis. De manera interesante, se piensa que varias de las enfermedades antes mencionadas ocurren mediante la reticulación de los receptores de Fc por
20 anticuerpos que, a través de Syk, activan una cascada de señalización en mastocitos, basófilos y otras células inmunitarias que causan la liberación de mediadores celulares responsables de las reacciones inflamatorias. Se puede controlar la liberación de los mediadores y la producción de

citocinas en las reacciones inflamatorias y alérgicas dependientes de la estimulación de IgE de los mastocitos y basófilos mediante la inhibición de la actividad de tirosina cinasa de Syk (Rossi, A.B. et ál., *J Allergy Clin Immunol.*, 118:749-755, 2006). En la trombocitopenia inmunitaria, las plaquetas unidas a anticuerpos son eliminadas por el bazo mediante un proceso mediado por Syk/ITAM/receptor de Fc (Crow, A.R. et ál., *Blood*, 106: resumen 2165, 2005). La trombocitopenia inducida por fármacos, causada por complejos inmunitarios de factor plaquetario 4 y heparina que activan la plaqueta FcγRIIa, también involucran la señalización de Syk posterior de la interacción de receptores (Reilly, M.P., *Blood*, 98:2442-2447, 2001).

Los agonistas de plaquetas inducen la señalización de integrina de adentro hacia afuera causando la unión de fibrinógenos y agregación de plaquetas. Esto hace que se inicie la señalización de afuera hacia adentro lo que produce estimulación adicional de las plaquetas. Syk se activa durante ambas fases de señalización de integrina, y la inhibición de Syk se muestra para inhibir la adhesión de las plaquetas para inmovilizar las proteínas (Law, D.A. et ál., *Blood*, 93:2645-2652, 1999). La liberación del ácido araquidónico y la serotonina y la agregación de plaquetas

causadas por el colágeno se inhiben notablemente en las plaquetas derivadas de ratones con insuficiencia de Syk (Poole, A. et ál., *EMBO J.*, 16:2333-2341, 1997). Por lo tanto, los inhibidores de Syk también tienen acción
5 anticoagulante.

A causa del rol que juega Syk en la activación de plaquetas inducidas por Ig, probablemente sea importante en la arteriosclerosis y reestenosis. La arteriosclerosis es un
10 tipo de enfermedad caracterizada por el engrosamiento y endurecimiento de las paredes arteriales de los vasos sanguíneos. A pesar de que todos los vasos sanguíneos son vulnerables a esta grave afección degenerativa, la aorta y las arterias coronarias que asisten al corazón son las más
15 afectadas generalmente. La arteriosclerosis tiene una gran importancia clínica ya que puede aumentar el riesgo de ataques cardíacos, infartos de miocardio, apoplejías, y aneurismas.

20 El tratamiento tradicional para la arteriosclerosis incluye procedimientos de recanalización vascular para bloqueos menos graves y cirugía de bypass coronario para bloqueos más importantes. Un defecto serio de los procedimientos intravasculares es que, en una gran cantidad de individuos

tratados, algunos o todos los vasos sanguíneos tratados
tuvieron reestenosis (es decir, reangostamiento). Por
ejemplo, la reestenosis de una arteria coronaria
aterosclerótica luego de que ocurre la ACTP en el 10-50 % de
5 pacientes que se someten a este procedimiento y
posteriormente necesitan angioplastia adicional o un injerto
de bypass de la arteria coronaria. Adicionalmente, la
reestenosis de una arteria coronaria aterosclerótica luego
del estenting ocurre en un 10-20 % de pacientes que se
10 someten a este procedimiento y posteriormente necesitan
repetir los tratamientos para mantener que la sangre fluya de
manera adecuada a través de la arteria afectada. La
reestenosis generalmente ocurre en un período de tiempo
relativamente corto, por ejemplo, aproximadamente menos que
15 seis meses después del tratamiento.

Aunque no se han determinado los procesos celulares y
hormonales exactos que promueven la reestenosis, se cree que
esta se debe en parte al daño mecánico a las paredes de los
20 vasos sanguíneos causados por el catéter con balón u otro
dispositivo intravascular. Por ejemplo, el proceso de ACTP,
además de abrir la arteria obstruida, también daña las
células del músculo liso (SMC, por sus siglas en inglés) de
arteria coronaria residente. En respuesta a este daño, las

plaquetas adherentes, microfagos infiltrantes, leucocitos, o las propias células de músculo liso liberan los factores de crecimiento derivados de células tales como factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, por sus siglas en inglés), con migración y proliferación posterior de las SMC mediales a través de la lámina elástica interna al área del vaso de la íntima. La proliferación adicional y la hiperplasia de las SMC de la íntima y de manera más significativa, la producción de grandes cantidades de matriz extracelular durante un período de tres a seis meses causa el relleno y angostamiento del espacio vascular lo suficiente como para obstruir el flujo de sangre.

Además del rol que juega Syk en las activaciones de plaquetas inducidas por Ig, Syk juega un papel muy importante en la señalización mediada por colágeno. La proteína adhesiva principal responsable de la activación y la adhesión de plaquetas es el colágeno. El colágeno es una proteína filamentosa contenida dentro de los casquetes fibróticos de ateromas que se exponen a la sangre durante la ruptura de la placa. El colágeno funciona inicialmente mediante la unión del factor von Willebrand que sujeta las plaquetas a través de la membrana de plaquetas de unión GPIb. El colágeno funciona de manera secundaria conectando los dos receptores

de colágeno en las plaquetas, GPVI y $\alpha 2\beta 1$ integrina.

GPVI existe en las membranas de plaquetas como un complejo con FcR γ , una interacción necesaria para la expresión de
5 GPVI. La activación de Fc γ RIIa en las plaquetas causa la trombosis, secreción y cambio de forma de las plaquetas. La señalización mediante el complejo GPVI/FcR γ se inicia con la fosforilación de tirosina del dominio de ITAM de FcR γ seguido de la captación de Syk. La activación de GPVI lleva a la
10 inducción de múltiples funciones de plaquetas incluyendo: la activación de integrinas $\alpha 2\beta 1$ para lograr la adhesión firme de plaquetas, y GP IIb-IIIa que media la agregación de plaquetas y crecimiento de trombos; secreción de plaquetas, lo que permite la administración de proteínas inflamatorias
15 tales como CD40L, RANTES, y TGF β a la pared del vaso; y la expresión de P-selectina que permite la captura de leucocitos. Por lo tanto, se cree que los inhibidores de Syk pueden inhibir casos de trombosis mediados por la agregación, activación y adhesión de plaquetas.

20

Se ha demostrado que la fosforilación de tirosina de proteína intracelular (activación) inducida por la estimulación de un receptor para el anticuerpo IgG, Fc γ R, y la fagocitosis mediada por Fc γ R se inhiben considerablemente en macrófagos

derivados de ratones con deficiencia de Syk (Crowley, M.T. et ál., *J. Exp. Med.*, 186:1027-1039, 1997). Esto sugiere que Syk tiene un papel muy importante en la fagocitosis mediada por FcγR de microfagos.

5

Se ha demostrado también que un oligonucleótido antisentido de Syk, reduce la inhibición de apoptosis de eosinófilos inducido por GM-CSF (Yousefi, S. et ál., *J. E. Med.*, 183:1407-1414, 1996), mostrando que Syk es esencial para la
10 señal que extiende la vida de eosinófilos causada por GM-CSF y similares. Dado que la extensión de la vida de los eosinófilos está íntimamente relacionada con la transición de enfermedades en un estado crónico en trastornos alérgicos, tales como asma, los inhibidores de Syk también pueden servir
15 como agentes terapéuticos para la inflamación eosinofílica crónica.

Syk es importante para la activación de linfocitos B mediante un receptor de antígeno de linfocitos B y está involucrado en
20 el metabolismo de fosfatidilinositol y el aumento en la concentración de calcio intracelular causado por la estimulación del receptor de antígeno (Hutchcroft, J E. et ál., *J. Biol. Chem.*, 267:8613-8619, 1992; y Takata, M. et ál., *EMBO J.*, 13:1341-1349, 1994). Por lo tanto, los

inhibidores de Syk se pueden usar para controlar la función de linfocitos B y por lo tanto, se espera que sirvan como agentes terapéuticos para las enfermedades relacionadas con anticuerpos.

5

Syk se une a un receptor de antígeno de linfocitos T, se somete rápidamente a fosforilación de tirosina a través de la reticulación del receptor y actúa de manera sinérgica en las señales intracelulares mediadas por Src tirosina cinasas
10 tales como Lck (Couture, C. et ál., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91:5301-5305, 1994; y Couture, C. et ál., *Mol. Cell. Biol.*, 14:5249-5258, 1994). Syk está presente en las poblaciones de linfocitos T maduras, tales como linfocitos T $\gamma\delta$ intraepiteliales y linfocitos T $\alpha\beta$ vírgenes, y se ha
15 demostrado que tiene la capacidad de fosforilar múltiples componentes de la cascada de señalización del TCR [receptor de linfocitos T] (Latour, S. et. al., *Mol Cell Biol.*, 17:4434-4441, 1997). Como consecuencia, los inhibidores de Syk sirven como agentes para inhibir inmunidad celular
20 mediada por el receptor de antígeno de linfocitos T.

Los estudios recientes de la hibridación genómica comparada han identificado que Syk es otro gen importante en la patogénesis de linfomas de células del manto (MCL, por sus

siglas en inglés) (Chen, R. et ál. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).Vol 25, No 18S (junio 20 Supplement), 2007: 8056).

Las MCL representan el 5-10 % de todos los linfomas no Hodgkin y es un tipo de linfoma difícil de tratar. Tiene el peor pronóstico entre los linfomas de linfocitos B con una supervivencia mediana de tres años. Se ha demostrado que Syk está sobreexpresado en las MCL (Rinaldi, A, et ál., *Br. J. Haematol.*, 2006; 132:303-316) y que Syk media las señales de supervivencia de mTOR (diana de rapamicina en células de mamífero, por sus siglas en inglés) en linfomas no Hodgkin difusos de linfocitos B grandes, de Burkitt, de células del manto y foliculares (Leseux, L., et. ál, *Blood*, 2006; 108:4156-4162).

15

Existe mucha evidencia que sugiere que muchos linfomas de linfocitos B dependen de las señales de supervivencia mediadas por el receptor de linfocitos B (BCR, por sus siglas en inglés). La señalización de BCR induce la oligomerización del receptor y la fosforilación de los motivos de activación del inmunorreceptor a base de tirosina de Igα y β por las cinasas de la familia SRC. La fosforilación de los ITAM causa la captación y activación de Syk que hace que se inicien eventos posteriores y amplifica la señal de BCR original.

20

Dado el papel de la señalización tónica de los BCR en linfocitos B normales y la supervivencia dependiente de Syk de líneas celulares in vitro de linfoma no Hodgkin (Chen, L., et ál., *Blood*, 2006; 108:3428-3433), la inhibición de Syk es
5 un objetivo de tratamiento racional prometedor para determinados linfomas de linfocitos B y leucemia linfocítica crónica (LLC) (Stefania Gobessi, Luca Laurenti, Pablo Longo, Laura Carsetti, Giuseppe Leone, Dimitar G. Efremov, Constitutive activation of the protein tyrosine kinase Syk in
10 Chronic Lymphocytic Leukemia B-cells, *Blood*, 2007, 110, Resumen 1123). Los datos recientes muestran que la administración de un inhibidor multikinasa que inhibe Syk, puede tener una importante actividad clínica en los pacientes con LLC (Friedberg JW et ál., *Blood* 2010; 115(13),).

15

El potencial oncogénico de la tirosina cinasa del bazo (Syk) ha sido descrito en varios escenarios diferentes. Clínicamente, se describe la sobreexpresión de Syk en Mantle Cell Lymphoma (Rinaldi, A, et. ál, *Br. J. Haematol.*, 2006; 132:303-316) y la proteína de fusión TEL-Syk (Leucemia ETS translocada) generada por la translocación cromosómica (t(9;12)(q22;p12)) conlleva una actividad elevada de Syk y está asociada con el síndrome mielodiplásico (Kuno, Y., et. ál, *Blood*, 2001; 97:1050-1055). Se induce la leucemia en

ratones transfiriendo de manera adoptiva las células de médula ósea que expresan la TEL-Syk humana (Wossning, T., JEM, 2006; 203:2829-2840). Además, en las células de médula ósea principales de ratón, la sobreexpresión de Syk causa un
5 crecimiento independiente de IL-7 en el cultivo (Wossning, T., et. ál, JEM, 2006; 203:2829-2840). Estudios recientes adicionales también sugieren que las señales de supervivencia dependientes de Syk pueden tener un papel importante en las neoplasias malignas de linfocitos B, incluyendo DLBCL,
10 linfomas de células del manto y linfomas foliculares (Gururajan, Jennings et ál. 2006; Irish, Czerwinski et ál. J Immunol 176(10): 5715-9 (2006). Dado el papel de la señalización de BCR tónica en los linfocitos B normales y la supervivencia dependiente de Syk de las líneas celulares de
15 NHL in vitro, la inhibición específica de Syk puede resultar alentadora para el tratamiento de determinados linfomas de linfocitos B.

De manera interesante, la señalización de Syk parece ser
20 necesaria para el desarrollo de linfocitos B y la supervivencia en humanos y ratones. La pérdida inducible en el receptor de linfocitos B (Lam, K., et. ál, Cell, 1997; 90:1073-1083) o Ig α (Kraus, M., et. ál, Cell, 2004; 117:787-800) tiene como resultado la pérdida de linfocitos B

periféricos en ratones. La sobreexpresión de la proteína tirosina fosfatasa PTP-RO, que se conoce por regular de manera negativa la actividad de Syk, inhibe la proliferación e induce la apoptosis en líneas celulares derivadas de
5 linfomas no Hodgkin (Chen, L., et. ál, *Blood*, 2006; 108:3428-3433). Finalmente, los linfomas de linfocitos B rara vez presentan pérdida de expresión de BCR, y la terapia anti-idiotipo rara vez causa resistencia (Kuppers, R. *Nat Rev Cancer*, 2005; 5:251-262).

10

La interacción de receptores de linfocitos B (BCR) específicos para antígenos activa múltiples vías de señalización que en última instancia regulan el estado de activación de las células, promoviendo la supervivencia y la
15 expansión clonal. La señalización a través de BCR es posible mediante su asociación con otros dos miembros de la superfamilia de inmunoglobulina; ambos Ig α y Ig β tienen un motivo de activación de inmuno-tirosina (ITAM) (Jumaa, Hendriks et ál. *Annu Rev Immunol* 23: 415-45 (2005). El
20 dominio ITAM está fosforilado directamente por las cinasas de la familia SRC en respuesta a la interacción de BCR. La tirosina cinasa del bazo (Syk) se acopla y fosforila con el ITAM, un proceso que mejora la actividad de la cinasa, lo que causa la autofosforilación de Syk y la fosforilación de

tirosina de múltiples sustratos posteriores (Rolli, Gallwitz et ál. Mol Cell 10(5): 1057-69 (2002). Esta vía de señalización es activa en los linfocitos B que empiezan en la transición de la etapa de desarrollo pro- a pre-linfocitos B, cuando se expresa el recientemente formado pre-BCR. De hecho, se detiene el desarrollo de linfocitos B en la etapa pro-linfocitos B en ratones con Syk inactivado (Cheng, Rowley et ál. 1995; Turner, Mee et ál. Nature 378(6554): 303-6 (1995). La pérdida inducible de recetor de linfocitob B (Lam, Kuhn et ál. Cell 90(6): 1073-83 (1997) o Igα (Kraus, Alimzhanov et ál. Cell 117(6): 787-800 (2004) causa la pérdida de linfocitos B periféricos en ratones. Los linfocitos B también parecen necesitar Syk para la proliferación y supervivencia. La sobreexpresión de la proteína tirosina fosfatasa PTP-RO, un regulador negativo de la actividad de Syk, inhibe la proliferación e induce la apoptosis en líneas celulares derivadas de linfomas no Hodgkin (NHL, por sus siglas en inglés) (Chen, Juszczynski et ál. Blood 108(10): 3428-33 (2006). La inactivación de Syk por parte de ARNip en la línea de NHL SUDHL-4 causó un bloqueo en la transición de G1/S del ciclo celular (Gururajan, Dasu et ál. J Immunol 178(1): 111-21 (2007). En su conjunto, estos datos sugieren que la señalización de Syk es necesaria para el desarrollo, proliferación e incluso la supervivencia de linfocitos B de

ratón y humanos.

Recientemente, se describió que R406 (Rigel Pharmaceuticals) inhibe la señalización de ITAM como respuesta de varios estímulos, incluyendo FcεR1 y la activación de Syk inducida por BCR (Brasemann, Taylor et ál. J Pharmacol Exp Ther 319(3): 998-1008(2006). De manera interesante, este inhibidor de Syk competitivo con ATP también es activo contra las cinasas Flt3, cKit, y JAK, pero no contra la cinasa Src (Brasemann, Taylor et ál. 2006). Las mutaciones que activan Flt3 están asociadas con LMLMA y la inhibición de esta cinasa está actualmente en desarrollo clínico (Burnett and Knapper Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007: 429-34 (2007). La sobreactivación de la tirosina cinasa cKit también está asociada con las neoplasias malignas hematológicas, y un objetivo para la terapia de cáncer (Heinrich, Griffith et ál. Blood 96(3): 925-32 (2000). De manera similar, la señalización de JAC3 está involucrada en las leucemias y linfomas, y está siendo actualmente explotada como un objetivo terapéutico potencial (Heinrich, Griffith et ál. 2000). De manera importante, la actividad inhibidora de múltiples cinasas de R406 atenúa la señalización de BCR en líneas celulares de linfoma y principalmente muestras de linfoma humano, causando la apoptosis en el anterior (Chen,

Monti et ál. *Blood* 111(4): 2230-7 (2008). Además, un ensayo clínico de fase II describió resultados favorables a causa de este compuesto en la NHL refractaria y la leucemia linfocítica crónica (Friedberg JW et ál., *Blood* 2010; 115(13)). A pesar de que el mecanismo de acción exacto no está claro para R406, los datos sugieren que la inhibición de cinasas que median la señalización de supervivencia en los linfocitos es clínicamente beneficiosa.

10 Estudios recientes adicionales también sugieren que las señales de supervivencia dependientes de Syk pueden tener un papel importante en las neoplasias de linfocitos B, incluyendo DLBCL, linfomas de células del manto y linfomas foliculares (ver por ejemplo, S. Linfengshen et ál. *Blood*, Feb. 2008; 111: 2230-2237; J. M. Irish et ál. *Blood*, 2006; 108: 3135-3142; A. Renaldi et ál. *Brit J. Haematology*, 2006; 132: 303-316; M. Guruoajan et ál. *J. Immunol*, 2006; 176: 5715-5719; L. Laseux et ál. *Blood*, 2006; 108: 4156-4162.

20 Si bien ha habido progreso en este campo, aun existe una necesidad en la técnica de compuestos que inhiban la cinasa Syk, así como también de métodos para tratar afecciones en un paciente, tal como la reestenosis y/o inflamación que se puede beneficiar de dicha inhibición. Además, también sería

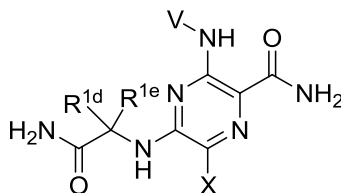
deseable la disponibilidad de compuestos que inhiben selectivamente una de estas cinasas en comparación con otras cinasas. La presente invención satisface estas y otras necesidades.

5

COMPENDIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona compuestos novedosos que tienen actividad como inhibidores de la actividad de Syk
10 (también referidos en la presente como "inhibidores de Syk") así como también métodos para su preparación y uso, y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula
15 (I):



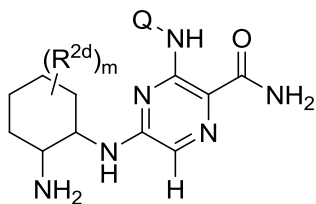
(I)

20

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde X, V, R^{1d} y R^{1e} se describen a continuación.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula

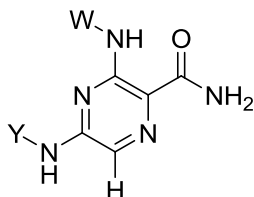
(II):



5 (II)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{2d} , m , y Q se describen a continuación.

10 En otra modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (III):



15

(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde Y y W se describen a continuación.

20

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador y/o

diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención son útiles para una amplia variedad de aplicaciones terapéuticas, y se pueden
5 usar para tratar una variedad de afecciones, están mediados al menos en parte por la actividad de Syk, tanto en hombres como mujeres, así como también en mamíferos en general (también referidos en la presente como "sujeto"). Por ejemplo, dichas afecciones incluyen, de modo no taxativo, las
10 asociadas con enfermedades cardiovasculares, enfermedad inflamatoria o enfermedad autoinmunitaria. Más específicamente, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar afecciones o trastornos que incluyen, de modo no taxativo: reestenosis, inflamación, trombocitopenia
15 inducida por heparina, cardiomiopatía dilatada, enfermedad de células falciformes, arteriosclerosis, infarto del miocardio, inflamación vascular, angina inestable, síndromes coronarios agudos, alergia, asma, artritis reumatoide, enfermedades mediadas por linfocitos B tales como linfoma no Hodgkin,
20 enfermedad de Crohn, síndrome antifosfolípido, lupus, psoriasis, esclerosis múltiple y leucemia linfocítica crónica. Por lo tanto, en una modalidad, se describen métodos que incluyen la administración de una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en la presente, típicamente en forma

de una composición farmacéutica, a un sujeto que lo necesita.

La presente invención también proporciona un método para inhibir la actividad de Syk de una muestra de sangre que
5 comprende poner en contacto dicha muestra con un compuesto de la presente invención.

La presente invención comprende adicionalmente compuestos en formas purificadas, así como también como intermedios
10 químicos.

Estos y otros aspectos, objetos, características y ventajas de la invención serán evidentes luego de las referencias a la descripción detallada y a las figuras que siguen a
15 continuación. Para esto, en la presente se establecen varias referencias que describen en más detalle determinada información de los antecedentes, procedimientos, compuestos y/o composiciones, y por la presente se incorporan a la presente mediante referencia.

20

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Tal como se usa en la presente, los términos que siguen tienen los siguientes significados a menos que se especifique

lo contrario:

1. Abreviaturas y definiciones

5 Las abreviaturas usadas en la presente son convencionales, a menos que se definan de manera diferente. Se utilizan las siguientes abreviaturas: ACN = acetonitrilo, AcOH = ácido acético, AIBN = azobisisobutironitrilo (también azobisisobutylonitrilo), ac. = acuoso, Ar= argón, Boc = t-butylcarboxi, Bz - benzoilo, Bn = benzilo, BOP = benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio hexafluorofosfato, BPO = peróxido de benzoílo, nBuOH = n-butanol, °C = grados celsius, CBr₄ = tetrabromometano, Cbz = benciloxicarbonilo, mCPBA = ácido m-cloroperoxibenzoico, 15 CH₂Cl₂ o DCM = diclorometano, Cs₂CO₃ = carbonato de cesio, CuCl₂ = cloruro de cobre; DIBAL = hidruro de diisobutialuminio, DIEA = base de Hunig o etilamina de diisopropilo, DME = dimetoxi-etano, DMF = formamida de dimetilo, DMSO = sulfóxido de dimetilo, DPPA = difenil fosforil azida, 20 EDC = 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida, Et₃N = trietilamina, EtOAc = acetato de etilo, g = gramos, HATU = hexafluorofosfato de 2-(1H 7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilo uronio, HOBT = hidroxibenzotriazol, H₂ = hidrógeno; H₂O = agua; HBr = bromuro

de hidrógeno; HCl = cloruro de hidrógeno, VIH = Virus de inmunodeficiencia humano, HPLC = cromatografía líquida de alta presión, h = hora, IgE = inmunoglobulina E, IC₅₀ = la concentración de un inhibidor que es necesaria el 50 % de inhibición de una enzima in vitro, IPA = alcohol isopropílico, kg = kilogramo, KCN = cianida de potasio, KOH = hidróxido de potasio, K₂PO₄ = fosfato de potasio, LDA = diisopropilamida de litio, LiAlH₄ = hidruro de litio y aluminio= LiOH: hidróxido de litio; MeCN = acetonitrilo; MS = Espectroscopía de masa, m/z = proporción de masa y carga, Ms = metanosulfonilo, MHz = Mega Hertz, MeOH = metanol, MTBE = metil terc-butil éter, µM = micromolar, µL = microlitro, mg = miligramo, mm = milímetro, mM = milimolar, mmol = milimol, mL = mililitro, mOD/min = unidades de densidad miliópticas por minuto, min = minuto, M = molar, Na₂CO₃ = carbonato de sodio, ng = nanogramo, NaHCO₃ = bicarbonato de sodio; NaNO₂ = nitrito de sodio; NaOH = hidróxido de sodio; Na₂S₂O₃ = tiosulfato de sodio; Na₂SO₄ = sulfato de sodio; NBS = N-bromosuccinimida; NH₄Cl = cloruro de amonio; NH₄OAc = acetato de amonio; NaSMe = metiltiolato de sodio, NBS = N-bromosuccinamida, n-BuLi = n-butyl litio, nm = nanómetro, nM = nanomolar, N = Normal, NMP = Nmetilpirrolidona, NMR = resonancia magnética nuclear, Pd/C = paladio en carbono, Pd(PF₃)₄ = Tetrakis-(trifenilo-fosfina)-paladio, pM = picomolar, Pin = pinacolato, PEG =

polietilenglicol, PMB = parametoxibenzilo, PPh₃ o Ph₃P =
trifenilo fosfina, psi = libras por pulgadas cuadradas, RLV =
virus de leucemia Raucher, Ra-Ni = níquel Rainey, rp = fase
inversa, sat = saturado, SOCl₂ = cloruro de tionilo, TA =
5 temperatura ambiente, TEA = trietilamina, THF =
tetrahidrofurano, TFA = ácido trifluoroacético, TLC =
cromatografía de capa fina, TMS = trimetilsililo, Tf =
trifluorometilsulfonilo y TSC = citrato de trisodio.

10 Debe observarse que en la presente memoria descriptiva y
reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una"
y "el/la" incluyen la referencia en plural a menos que el
contexto indique lo contrario.

15 "Alquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente,
significa a menos que se indique lo contrario, una cadena
lineal o ramificada, radical de hidrocarburo alifático
totalmente saturado con el número de átomos de carbono
designado. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₈" se refiere a un radical
20 de hidrocarburo ramificado o lineal, que contiene de 1 a 8
átomos de carbono derivado de la eliminación de un átomo de
hidrógeno a partir de un solo átomo de carbono de un alcano
original. Alquilo incluye isómeros de cadena ramificada de
grupos alquilo de cadena lineal tales como isopropilo, t-

butilo, isobutilo, sec-butilo, y similares. Los grupos alquilo representativos incluyen grupos alquilo de cadena ramificada y lineal que tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono. Los grupos alquilo representativos
5 adicionales incluyen grupos alquilo de cadena ramificada y lineal que tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 átomos de carbono.

"Alquilenos" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de un alcano, como se
10 ejemplifica por $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Típicamente, un grupo alquilenos tendrá a partir de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno a partir de un solo átomo de carbono de un alquilo original.

15

"Alqueniolo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente lineal o un radical de hidrocarburo monovalente ramificado que tiene el número de átomos de carbono indicado en el prefijo y que contiene al menos un enlace doble, pero
20 no más de tres enlaces dobles. Por ejemplo, alqueniolo(C_2 - C_6) significa que incluye etenilo, propenilo, 1,3-butadienilo y similares.

"Alquinilo" significa un radical de hidrocarburo monovalente

lineal o un radical de hidrocarburo monovalente ramificado que contiene al menos un enlace triple y que tiene el número de átomos de carbono indicados en el prefijo. El término "alquinilo" también se pretende que incluya los grupos alquilo que tengan un enlace triple y un enlace doble. Por ejemplo, alquinilo (C_2-C_6) pretende incluir etinilo, proponilo y similares.

"Cicloalquilo" o "carbociclo", por sí mismos o en combinación con otros términos, representan, a menos que se indique lo contrario, versiones cíclicas de "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo" en donde todos los átomos del anillo son carbono. "Cicloalquilo" o "carbociclo" se refieren a grupos mono o policíclicos. Cuando se utiliza con relación a sustituyentes cicloalquilo, el término "policíclico" se refiere en la presente a estructuras cíclicas de alquilo fusionadas y no fusionadas. "Cicloalquilo" o "carbociclo" pueden formar un anillo puenteado o un anillo espiro. El grupo cicloalquilo puede tener uno o más enlaces dobles o triples. El término "cicloalquenilo" se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene al menos un sitio de no saturación de alquenilo entre los vértices del anillo. El término "cicloalquinilo" se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene al menos un sitio de no saturación de alquinilo entre los vértices del anillo. Cuando

se usa "cicloalquilo" en combinación con "alquilo" como en cicloalquiloC₃₋₈alquilenoc₃₋₈-, la parte de cicloalquilo tiene la cantidad establecida de átomos de carbono (por ejemplo, de tres a ocho átomos de carbono), mientras que la parte de
5 alquilenoc tiene de uno a ocho átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo y similares.

"Arilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se
10 refiere a un grupo de hidrocarburo, aromático, poliinsaturado que contiene de 6 a 14 átomos de carbono, que pueden ser un anillo único o múltiples anillos (hasta tres anillos) que están fusionados o unidos de manera covalente. Por lo tanto, la frase incluye, de modo no taxativo, grupos como fenilo,
15 bifenilo, antracenilo, naftilo, por ejemplo. Los ejemplos no taxativos de grupos arilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y 4-bifenilo.

Los términos "heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico"
20 se refieren a un grupo cíclico no aromático saturado o insaturado que contiene al menos un heteroátomo y opcionalmente uno o más sustituyentes oxo. Tal como se usa en la presente, el término "heteroátomo" incluye oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y silicio (Si), donde los

heteroátomos están opcionalmente oxidados, y el o los átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Cada heterociclo puede estar unido a cualquier heteroátomo o carbono del anillo disponible. Cada heterociclo puede tener
5 uno o más anillos. Cuando múltiples anillos están presentes, se pueden fusionar o unir de manera covalente. Cada heterociclo contiene típicamente 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos seleccionados independientemente. Preferentemente, estos grupos contienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de
10 carbono, 0, 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de nitrógeno, 0, 1 o 2 átomos de azufre y 0, 1 o 2 átomos de oxígeno. Más preferentemente, estos grupos contienen 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, 0-1 átomos de azufre y 0-1 átomos de oxígeno. Ejemplos no taxativos de grupos heterociclo incluyen
15 morfolin-3-ona, piperazina-2-ona, piperazin-1-óxido, piridina-2-ona, piperidina, morfolina, piperazina, isoxazolina, pirazolina, imidazolina, pirazol-5-ona, pirrolidina-2,5-diona, imidazolidina-2,4-diona, pirrolidina, tetrahydroquinolinilo, decahydroquinolinilo,
20 tetrahydrobenzooxazepinilo, dihidrodibenzooxepin y similares.

"Heteroarilo" se refiere a un radical aromático policíclico o cíclico que contiene de uno a cuatro heteroátomos que se seleccionan de N, O, y S, donde los átomos de nitrógeno y

azufre están opcionalmente oxidados, y el o los átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Un grupo heteroarilo se puede unir al resto de la molécula a través de un heteroátomo o a través de un átomo de carbono y puede
5 contener de 5 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos no taxativos de grupos heteroarilo incluyen 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-
10 isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo y 4-pirimidilo. Si no se establece específicamente, los sustituyentes para cada uno de los sistemas de anillo arilo y heteroarilo descritos
15 anteriormente se seleccionan del grupo de sustituyentes aceptables descritos en la presente.

"Heteroarilo bicíclico" se refiere a un radical aromático bicíclico que contiene de uno a cuatro heteroátomos que se
20 seleccionan de N, O, y S, donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el o los átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Un grupo heteroarilo bicíclico se puede unir al resto de la molécula a través de un heteroátomo o a través de un átomo de carbono y

puede contener de 5 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos no taxativos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, benzopirazolilo, 5-indolilo, azaindol, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 5 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo y 6-quinolilo.

En cada una de las modalidades anteriores designar un número de átomos, por ejemplo, "C₁₋₈" incluye todas las modalidades posibles que tienen un átomo menos. Los ejemplos no taxativos 10 incluyen C₁₋₇, C₂₋₈, C₂₋₇, C₃₋₈, C₃₋₇ y similares.

A menos que se indique lo contrario, la nomenclatura de los sustituyentes que no se definen en forma explícita en la presente se determina al nombrar la parte terminal de la 15 funcionalidad seguida de la funcionalidad adjunta hacia el punto de unión. Por ejemplo, el sustituyente "arilalquiloxicarbonilo" se refiere al grupo (arilo)-(alquilo)-O-C(O)-.

20 El término "acilo" se refiere al grupo -C(=O)R^c donde R^c es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo. Acilo incluye el grupo "acetilo" -C(=O)CH₃.

"Acilamino" se refiere al grupo $-NR^aC(=O)R^c$ donde R^c es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo.

5 "Alcoxi" se refiere a $-OR^d$ donde R^d es alquilo como se define en la presente. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, *t*-butoxi, trifluorometoxi y similares.

10 "Alcoxialquilenos" se refiere a $-(\text{alcoxi})(\text{alquilenos})$ donde alcoxi y alquilenos están definidos en la presente.

"Alcoxicarbonilalquilenos" se refiere al grupo $-\text{alquilenos}-C(=O)OR^d$ donde R^d es alquilo.

15

"Alcoxicarbonilamino" se refiere a $-NR^aC(=O)OR^d$ donde R^a es H o alquilo y R^d es alquilo.

"Alcoxicarbonilaminoalquilenos" se refiere a $\text{alquilenos}-NR^aC(=O)OR^d$ donde R^a es H o alquilo y R^d es alquilo.

20

"Alquilaminoalquilenos" se refiere al grupo $-\text{alquilenos}NR^aR^d$ donde R^a es H o alquilo y R^d es alquilo.

"Alquilcarbonilo" se refiere al grupo $-C(=O)R^c$ donde R^c es alquilo.

"Alquilcicloalquilo" se refiere al grupo $-cicloalquil-R^d$
5 donde R^d es alquilo.

"Alquilheterociclilo" se refiere al grupo $-heterociclil-R^d$
donde R^d es alquilo.

10 "Alquilsulfonilo" se refiere a $-S(=O)_2R^e$ donde R^e es alquilo.
Los grupos alquilsulfonilo utilizados en los compuestos de la presente invención típicamente son grupos alquilsulfonilo C_{1-6} .

15 "Alquilsulfonilalquileno" se refiere a $-alquileno-S(=O)_2R^e$ donde R^e es alquilo. Los grupos alquilsulfonilo utilizados en los compuestos de la presente invención típicamente son grupos alquilsulfonilo C_{1-6} .

20 "Alquiltio" se refiere a $-SR^e$ donde R^e es alquilo.

"Alquiltioalquileno" se refiere a $-(alquileno)SR^e$ donde R^e es alquilo y alquileno como se define en la presente.

"Amino" se refiere a un radical monovalente $-NR^aR^b$ o radical divalente $-NR^a-$. El término incluye "alquilamino" que se refiere al grupo $-NR^aR^b$ donde R^a es alquilo y R^b es H o alquilo. El término también incluye "arilamino" que se refiere al grupo $-NR^aR^b$ donde al menos un R^a o R^b es arilo. El término incluye "(alquil)(aril)amino" que se refiere al grupo $-NR^aR^b$ donde R^a es alquilo y R^b es arilo. De manera adicional, para grupos dialquilamino, las partes de alquilo pueden ser iguales o diferentes y también se pueden combinar para formar un anillo de 3-7 miembros con el átomo de nitrógeno al que están unidos. Por consiguiente, un grupo representado como $-NR^aR^b$ incluye piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, acetidinilo y similares.

"Aminoalquileno" se refiere a -alquileno-amino donde alquileno y amino están definidos en la presente.

"Aminoalquilencarbonilo" se refiere a $-C(=O)$ -alquileno-amino donde alquileno y amino están definidos en la presente.

20

"Aminoalquilenaminocarbonilo" se refiere a $-C(=O)NR^a$ -alquilen-amino donde R^a es H o alquilo y alquileno y amino son como se definen en la presente.

"Aminocarbonilo" o "aminoacilo" se refieren a amida -
C(=O)amino donde amino es como se define en la presente. El
término "alquilaminocarbonilo" en la presente se refiere al
grupo -C(=O)-NR^aR^b donde R^a es alquilo y R^b es H o alquilo. El
5 término "arilaminocarbonilo" en la presente se refiere al
grupo -C(=O)-NR^aR^b donde R^a o R^b es arilo.

"Aminocicloalquilo" se refiere al grupo -cicloalquilo-amino
donde cicloalquilo y amino están definidos en la presente.
10

"Aminosulfonilo" se refiere a -S(O)₂amino donde amino está
definido en la presente.

"Arilalcoxicarbonilamino" se refiere al grupo -NR^aC(=O)O-
15 alquilen-R^c donde R^a es H o alquilo y R^c es arilo.

"Arilcarbonilo" se refiere al grupo -C(=O)R^c donde R^c es
arilo.

20 "Arilalquilencarbonilo" se refiere al grupo -C(=O)-alquilen-
R^c donde R^c es arilo.

"Arilcarbonilamino" se refiere al grupo NR^aC(=O)R^c donde R^c es
arilo.

"Ariloxi se refiere a $-OR^d$ donde R^d es arilo. Ejemplos representativos de grupos ariloxi incluyen fenoxi, naftoxi, y similares.

5

"Ariloxialquileno" se refiere a $-O\text{-alquileno-}R^d$ donde R^d es arilo.

"Azido" se refiere al grupo $-N_3$.

10

"Enlace" cuando se usa con un elemento en un grupo Markush significa que el grupo correspondiente no existe, y los grupos de ambos lados están directamente enlazados.

15 "Carbonilo" se refiere al grupo divalente $-C(=O)-$.

"Carboxi" o "carboxilo" se refiere al grupo $-CO_2H$.

"Carboxialquileno" se refiere al grupo $\text{-alquileno-}CO_2H$.

20

"Cicloalquilalquileno" se refiere a un radical $-R^xR^y$ donde R^x es un grupo alquileno y R^y es un grupo cicloalquilo como se define en la presente, por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclohexenilpropilo, 3-ciclohexil-2-metilpropilo, y

similares.

"Éster" se refiere a $-C(=O)OR^d$ donde R^d es alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo.

5

"Halo" o "halógeno" por sí mismos o como parte de otro sustituyente significan, a menos que se indique lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. De manera adicional, los términos tales como "haloalquilenos" incluyen alquilo en
10 donde uno o más hidrógeno está sustituido con átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, en una cantidad en el intervalo de uno hasta la cantidad máxima permitida de halógenos, por ejemplo, para alquilo, $(2m'+1)$, donde m' es la cantidad total de átomos de carbono en el grupo alquilo. Por
15 ejemplo, el término "haloC₁₋₈alquilenos" incluyen trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, y similares. El término "perhaloalquilenos" significa, a menos que se indique lo contrario, alquilo sustituido con $(2m'+1)$ átomos de halógeno, donde m' es el
20 número total de átomos de carbono en el grupo alquilo. Por ejemplo, el término "perhaloC₁₋₈alquilenos" incluye trifluorometilo, pentacloroetilo, 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-cloroetilo, y similares. De manera adicional, el término "haloalcoxi" se refiere a un radical

alcoxi sustituido con uno o más átomos de halógeno.

"Heterociclilalquilenos" se refiere a -alquilen- R^c donde R^c es heterociclilo.

5

"Heteroarilalquilenos" se refiere a -alquilen- R^c donde R^c es arilo.

"Hiroxi o "hiroxilo" se refiere al grupo -OH.

10

"Hidroxicarbonilamino" se refiere a $-NR^aC(=O)OH$.

"Hidroxialquiloxi" se refiere a -alcoxi-OH donde alcoxi es como se describe en la presente.

15

"Hidroxialquilenos" se refiere a -alquilen-OH donde alquilenos es como se describe en la presente.

"Nitro" se refiere a $-NO_2$.

20

"Nitroso" se refiere al grupo -NO.

Los términos "opcional" u "opcionalmente" tal como se usan en esta memoria descriptiva significan que el evento o

circunstancia descrito posteriormente puede ocurrir pero no es necesario que ocurra y que la descripción incluye instancias donde el evento o circunstancia ocurre e instancias donde no lo hace. Por ejemplo, "grupo heterociclo
5 opcionalmente mono o di-sustituido con un grupo alquilo" significa que el alquilo puede estar presente pero no necesariamente, y la descripción incluye situaciones donde el grupo heterociclo está mono o di-sustituido con un grupo alquilo y situaciones donde el grupo heterociclo no está
10 sustituido con un grupo alquilo.

"Oxo" se refiere al átomo divalente =O.

"Heteroarilsulfinilo" se refiere al grupo $-S(=O)-R^e$ donde R^e
15 es como el heteroarilo definido.

"Sulfonylo" se refiere al grupo $-S(O)_2-R^e$.

"Sulfonylamino" se refiere a $-NR^aS(=O)_2-R^e$ donde R^a se
20 selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo y heterociclilo y R^e se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo y heterociclilo.

"Tiol" se refiere al grupo -SH.

Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero que
5 difieren en la naturaleza o secuencia de enlace de sus átomos
o en la disposición de sus átomos en el espacio se llaman
"isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de
sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros".
"Estereoisómero" y "estereoisómeros" se refieren a compuestos
10 que existen en formas estereoisoméricas diferentes si tienen
uno o más centros asimétricos o un enlace doble con
sustitución asimétrica y, por lo tanto, se pueden producir
como estereoisómeros individuales o como mezclas. Los
estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros. Los
15 estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se
denominan "diastereómeros" y los que no son imágenes
especulares que no se superponen entre sí se denominan
"enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro
asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos
20 diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero
se puede caracterizar con la configuración absoluta de su
centro asimétrico y está descrito por las reglas de
secuenciación R y S de Cahn y Prelog, o por la manera en la
que la molécula rota el plano de luz polarizada y se designa

como dextrorrotatorio o levorrotatorio (es decir, como isómeros (+) o (-) respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como un enantiómero individual o como una mezcla de este. Una mezcla que contiene proporciones iguales
5 de enantiómeros se llama "mezcla racémica". A menos que se indique lo contrario, la descripción pretende incluir tanto estereoisómeros individuales como mezclas. Los métodos para la determinación de la stereoquímica y la separación de estereoisómeros son conocidas en la técnica (ver la discusión
10 en el capítulo 4 de ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 4ª edición, J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 1992) difieren en la quiralidad de uno o más estereocentros.

"Tautómero" se refiere a formas alternativas de una molécula
15 que difiere en la posición de un protón, tal como tautómeros enol-ceto y imina-enamina, o las formas tautoméricas de grupos heteroarilo que contienen una disposición de átomos del anillo $-N=C(H)-NH$, tal como pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles y tetrazoles. Un experto en la
20 técnica podrá reconocer que otras disposiciones tautoméricas de átomos del anillo son posibles.

Se entiende que en todos los grupos sustituidos que se definieron anteriormente, no se incluyen los polímeros a los

que se llegó definiendo sustituyentes con sustituyentes adicionales a ellos mismos (por ejemplo, arilo sustituido con un grupo arilo sustituido como un sustituyente que también estásustituido con un grupo arilo sustituido, que se
5 sustituye adicionalmente con un grupo arilo sustituido, etc.). En dichos casos, el número máximo de dichas sustituciones es tres. Por ejemplo, las sustituciones en serie de grupos arilo sustituidos están limitadas a arilo sustituido con (arilo sustituido) con arilo sustituido.

10

"Grupo protector" se refiere a un grupo de átomos que, al unirse a un grupo funcional reactivo en una molécula, enmascara, reduce o previene la reactividad del grupo funcional. Típicamente, un grupo protector se puede eliminar
15 de manera selectiva si se desea durante el transcurso de una síntesis. Se pueden encontrar ejemplos de grupos protectores en Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, 3^a Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY y Harrison et ál., Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1-8, 1971-
20 1996, John Wiley & Sons, NY. Los grupos protectores amino representativos incluyen, de modo no taxativo, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo ("CBZ"), terc-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo ("TES"), grupos

tritrilo y tritrilo sustituido, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo ("Fmoc"), nitroveratriloxicarbonilo ("NVOC") y similares. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, de modo no taxativo, aquellos donde el grupo hidroxilo está acilado o alquilado, tales como éteres de bencilo y tritrilo así como éteres de alquilo, éteres de tetrahidropirano, éteres de trialquilsililo (por ejemplo, grupos TMS o TIPPS) y éteres de alilo.

10

El término "sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares que se encuentran en los compuestos descritos en la presente. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, se pueden obtener sales de adición de ácido a través del contacto de la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea solo o en un solvente inerte adecuado. Ejemplos de sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, mangánico, manganoso, potasio, sodio, cinc y similares. Sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen

sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas de origen natural y similares, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-
5 dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina,
10 trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, se pueden obtener sales de adición de ácido a través del contacto de la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del
15 ácido deseado, ya sea solo o en un solvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogencarbónico, fosfórico, monohidrogenfosfórico,
20 dihidrogenfosfórico, sulfúrico, monohidrogensulfúrico, hidriódico, o ácidos de fósforo y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como ácido acético, propiónico, isobutírico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico,

benzensulfónico, *p*-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metansulfónico, y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galacturónico y
5 similares (véase, por ejemplo, Berge, S.M. et ál., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19, 1977). Determinados compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en
10 sales de adición de base o de ácido.

Las formas neutras de los compuestos se pueden regenerar por medio del contacto de la sal con una base o ácido y aislando el compuesto original en la forma convencional. La forma
15 original del compuesto difiere de las diversas formas de sales en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en solventes polares, pero en otros aspectos las sales equivalen a la forma original del compuesto para los fines de la presente invención.

20

Además de las formas de sal, la presente invención proporciona compuestos que están en forma del éster del profármaco. Los "profármacos" de los compuestos descritos en la presente son aquellos compuestos que fácilmente

experimentan cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. De manera adicional, los profármacos se pueden convertir en los compuestos de la presente invención mediante métodos químicos o bioquímicos en un ambiente *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos se pueden convertir lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se los coloca en un depósito de parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuados. Los profármacos son frecuentemente, aunque no necesariamente, farmacológicamente inactivos hasta que se convierten en el fármaco activo. Los profármacos se obtienen típicamente mediante enmascaramiento de un grupo funcional en el fármaco que se cree que está en una parte necesaria para la actividad con un progrupo (definido más adelante) para formar un pro-resto que sufre una transformación, tal como escisión, bajo las condiciones específicas de uso para liberar el grupo funcional, y, de esta manera, activar el fármaco. La escisión del pro-resto puede ocurrir espontáneamente, por ejemplo, por medio de reacción de hidrólisis, o puede catalizarse o inducirse por medio de otro agente, tal como por una enzima, por la luz, por un ácido o base, o por medio de cambio de o exposición a un parámetro físico o ambiental, tal como un cambio de temperatura. El agente ser endógeno para las condiciones de uso, tal como una

enzima presente en las células a las cuales se administra el profármaco o las condiciones ácidas del estómago, o puede administrarse de manera exógena.

5 "Progrupo" se refiere a un tipo de grupo protector que, cuando se utiliza para enmascarar un grupo funcional dentro de un fármaco activo para formar un pro-resto, convierte el fármaco en un profármaco. Los progrupos se acoplan comúnmente al grupo funcional del fármaco por medio de enlaces que son
10 escindibles bajo condiciones de uso especificadas. Por lo tanto, un progrupo es la parte de un pro-resto que se escinde para liberar el grupo funcional bajo las condiciones de uso especificadas. Como un ejemplo específico, un pro-resto de amida de la fórmula -NH-C(O)CH_3 comprende el progrupo -
15 C(O)CH_3 .

Una amplia variedad de progrupos, así como de los pro-restos resultantes, adecuados para el enmascaramiento de grupos funcionales en los compuestos inhibidores selectivos de Syk
20 para proporcionar profármacos, son conocidos en la técnica. Por ejemplo, un grupo funcional hidroxilo puede enmascararse como un pro-resto sulfonato, éster (tal como acetato o maleato) o carbonato, que puede hidrolizarse in vivo para proporcionar un grupo hidroxilo. Un grupo funcional amino

puede enmascararse como un pro-resto amida, carbamato, imina, urea, fosfenilo, fosforilo o sulfenilo, que puede hidrolizarse in vivo para proporcionar el grupo amino. Un grupo carboxilo puede enmascararse como un pro-resto de éster
5 (incluyendo ésteres y tioésteres de metilo, etilo, pivalolililoximetilo, sililo), amida o hidrazida, que puede hidrolizarse in vivo para proporcionar un grupo carboxilo. La invención incluye aquellos grupos éster y acilo conocidos en la técnica para modificar las características de solubilidad
10 e hidrólisis para su uso como formulaciones de liberación sostenida o de profármacos. Otros ejemplos específicos de progrupos adecuados y sus respectivos pro-restos serán evidentes para los expertos en la técnica.

15 Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en formas sin solvatar, así como formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. "Solvato" se refiere a un complejo formado mediante la combinación de moléculas de solvente con moléculas o iones del soluto. El solvente puede
20 ser un compuesto orgánico, un compuesto inorgánico o una mezcla de ambos. Algunos ejemplos de solventes incluyen, de modo no taxativo, metanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido y agua. En general, las formas solvatadas equivalen a las formas no solvatadas y se

pretende que estén comprendidas dentro del ámbito de la presente invención. Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son
5 equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y se pretende que estén comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

Determinados compuestos de la presente invención poseen
10 átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o enlaces dobles; se pretende que todos los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos, regioisómeros e isómeros individuales (por ejemplo, enantiómeros separados) sean comprendidos dentro del alcance de la presente invención. Estos isómeros
15 pueden resolverse o sintetizarse asimétricamente usando métodos convencionales para lograr que los isómeros sean "ópticamente puros", es decir, sustancialmente libres de sus otros isómeros. Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular de un compuesto de la presente invención, puede
20 prepararse mediante síntesis asimétrica, o mediante derivación con un auxiliar quiral, donde la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros deseados puros. De manera alternativa, cuando la molécula contiene un grupo

funcional básico, tal como amino, o un grupo funcional ácido, tal como carboxilo, se forman sales diastereoméricas con un ácido o base adecuado ópticamente activo, seguido de resolución de los diastereómeros formados de esta manera
5 mediante cristalización fraccionaria o medios cromatográficos conocidos en la técnica, y la subsiguiente recuperación de los enantiómeros puros.

Los compuestos de la presente invención también pueden
10 contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos se pueden radiomarcarse con isótopos radioactivos, tal como por ejemplo tritio (^3H), yodo 125 (^{125}I) o carbono 14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de
15 los compuestos de la presente invención, sean radioactivas o no, se pretenden que estén comprendidas en el alcance de la presente invención.

El término "administrar" se refiere a la administración oral,
20 administración como supositorio, contacto tópico, administración intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intralesional, intranasal o subcutánea, o la implantación de un dispositivo de liberación lenta, por ejemplo, una mini bomba osmótica, al sujeto. La administración es por medio de

cualquier vía, incluyendo parenteral e intramucosa (por ejemplo, bucal, sublingual, palatal, gingival, nasal, vaginal, rectal o transdérmica). La administración parenteral incluye, por ejemplo, intravenosa, intramuscular, intra
5 arteriolas, intradérmica, subcutánea, intraperitoneal, intraventricular e intracraneana. Otros modos de administración incluyen, de modo no taxativo, el uso de formulaciones liposomales, infusión intravenosa, parches transdérmicos, etc.

10

Un "agonista" o "activador" se refiere a un agente o molécula que se une a un receptor de la invención, estimula, aumenta, abre, activa, facilita, mejora la activación o la actividad enzimática, sensibiliza o regula por incremento la actividad
15 de un receptor de la invención.

Un "antagonista" o "inhibidor" se refiere a un agente o molécula que inhibe o se une, bloquea parcial o totalmente la estimulación o actividad, disminuye, cierra, previene,
20 retrasa la activación o la actividad enzimática, inactiva, desensibiliza o regula por disminución la actividad de un receptor de la invención. Tal como se usa en la presente, "antagonista" también incluye un agonista inverso o reverso.

Tal como se usa en la presente, el término "afección o trastorno que responde a la modulación de Syk", y términos y frases relacionados, se refiere a una afección o trastorno asociado con una actividad de Syk no adecuada, por ejemplo, menor o mayor que la normal, y que responde o se ve afectada, al menos parcialmente, por la modulación de Syk (por ejemplo, un antagonista o agonista de Syk da como resultado en cierta mejora del bienestar del paciente en al menos algunos pacientes). La actividad funcional no adecuada de Syk puede surgir como resultado de la expresión de Syk en células que normalmente no expresan el receptor, producción mayor que la normal de Syk, o inactivación o eliminación metabólica más lenta de lo normal de Syk o sus metabolitos activos, aumento de la expresión de Syk o grado de la activación intracelular (que lleva a, por ejemplo, afecciones y trastornos inflamatorios o relacionados con el sistema inmunitario) o un descenso en la expresión de Syk. Una afección o trastorno asociados con Syk puede incluir una "afección o trastorno mediados por Syk".

20

Tal como se usa en la presente, las frases "una afección o trastorno mediados al menos en parte por la actividad de la cinasa Syk", y frases y términos relacionados, se refiere a una afección o trastorno caracterizado por un actividad de

Syk no adecuada, por ejemplo, mayor que la normal. La actividad funcional de Syk no adecuada puede surgir como resultado de la expresión de Syk en células que normalmente no expresan Syk o por un aumento en la expresión de Syk o
5 grado de activación intracelular (que lleva, por ejemplo, a trastornos y afecciones inflamatorias y relacionadas con el sistema inmunitario). Una afección o trastorno mediados al menos en parte por la actividad de cinasa Syk o JAK puede ser mediada completa o parcialmente por una actividad funcional
10 de Syk no adecuada. Sin embargo, una afección o trastorno mediados al menos en parte por la actividad de cinasa Syk es aquel en el que la modulación de Syk da como resultado algún efecto en la afección o trastorno subyacente (por ejemplo, un antagonista de Syk da como resultado una mejora en el
15 bienestar del paciente en al menos algunos pacientes).

El término "inflamación" tal como se usa en la presente se refiere a la infiltración de glóbulos blancos (por ejemplo, leucocitos, monocitos, etc.) en el área que se está tratando
20 por reestenosis.

El término "intervención" se refiere a una acción que produce un efecto o que se pretende que altere la evolución de una de enfermedad. Por ejemplo, "intervención vascular" se refiere

al uso de un procedimiento intravascular tal como una angioplastia o un estent para abrir un vaso sanguíneo obstruido.

5 El término "dispositivo intravascular" se refiere a un dispositivo útil para un procedimiento de recanalización vascular para restaurar el flujo sanguíneo a través de un vaso sanguíneo obstruido. Los ejemplos de dispositivos intravasculares incluyen, de modo no taxativo, estents,
10 catéteres de balón, injertos autólogos venosos/arteriales, injertos protéticos venosos/arteriales, catéteres vasculares y derivaciones vasculares.

El término "leucocito" se refiere a cualquiera de las
15 diferentes células sanguíneas que tienen núcleo y citoplasma, se separan en una capa blanca fina cuando se centrifuga la sangre entera y ayudan a proteger al cuerpo de infecciones y enfermedades. Los ejemplos de leucocitos incluyen, de modo no taxativo, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfocitos y
20 monocitos.

El término "mamífero" incluye, de modo no taxativo, seres humanos, animales domésticos (por ejemplo, perros o gatos), animales de granja (vacas, caballos o cerdos), monos,

conejos, ratones y animales de laboratorio.

Los términos "modular", "modulación" y similares se refieren a la capacidad de un compuesto de aumentar o disminuir la función y/o la expresión de Syk, donde dicha función puede incluir la actividad regulatoria de la transcripción y/o la unión a proteínas. La modulación puede ocurrir *in vitro* o *in vivo*. La modulación, tal como se describe en la presente, incluye la inhibición, antagonismo, antagonismo parcial, activación, agonismo o agonismo parcial de una función o característica asociada con Syk, ya sea de forma directa o indirecta, y/o la regulación por incremento o regulación por disminución de la expresión de Syk, ya sea de forma directa o indirecta. En una modalidad preferida, la modulación es directa. Los inhibidores o antagonistas son compuestos que, por ejemplo, se unen, bloquean parcial o totalmente la estimulación, disminuyen, previenen, inhiben, retrasan la activación, inactivan, desensibilizan o regulan por disminución la transducción de la señalización. Los activadores o agonistas son compuestos que, por ejemplo, se unen, estimulan, aumentan, abren, activan, facilitan, mejoran la activación, activan, sensibilizan o regulan por incremento la transducción de la señalización. La capacidad de un compuesto de inhibir la función de Syk puede demostrarse en

un ensayo bioquímico, por ejemplo, ensayo de unión, o un ensayo basado en células, por ejemplo, un ensayo de transfección transitoria.

5 Los "moduladores" de la actividad se usan para referirse a "ligandos", "antagonistas" y "agonistas" identificados utilizando ensayos *in vitro* e *in vivo* para verificar la actividad, y sus homólogos y miméticos. Los moduladores incluyen ligandos, antagonistas, agonistas, moléculas y
10 similares, de origen natural y sintéticos. Los ensayos para identificar antagonistas y agonistas incluyen, por ejemplo, aplicar compuestos moduladores putativos a las células, en presencia o ausencia de un receptor de la invención y luego determinar los efectos funcionales en la actividad de un
15 receptor de la invención. Las muestras o ensayos que comprenden un receptor de la invención que se tratan con un activador, inhibidor o modulador potencial se comparan con muestras de control sin el inhibidor, activador o modulador, para examinar el alcance del efecto. A las muestras de
20 control (sin tratar con los moduladores) se les asigna un valor de actividad relativa de 100 %. La inhibición se logra cuando el valor de actividad de un receptor de la invención en comparación con el control es de alrededor de 80%, opcionalmente 50 % o 25-1 %. La activación se logra cuando el

valor de actividad de un receptor de la invención en comparación con el control es 110 %, opcionalmente 150 %, opcionalmente 200-500 % o 1000-3000 % o más.

5 "Paciente" se refiere a un ser humano o a animales no humanos, especialmente mamíferos. Los ejemplos de paciente incluyen, de modo no taxativo, seres humanos, vacas, perros, gatos, cabras, ovejas, cerdos y conejos.

10 Pasando ahora a las composiciones de la invención, el término "portador o excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un portador o un excipiente que es útil para preparar una composición farmacéutica que en general es segura, no es tóxica y que no es indeseada biológicamente ni de otra
15 manera, e incluye un portador o un excipiente que es aceptable tanto para uso veterinario como para uso farmacéutico en seres humanos. "Un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en la presente memoria descriptiva y reivindicaciones incluye tanto uno como
20 más de uno de dichos portadores o excipientes.

Los términos "cantidad farmacéuticamente eficaz", "cantidad terapéuticamente eficaz" o "dosis terapéuticamente eficaz" se refieren a la cantidad del compuesto que provocará la

respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano, que es la buscada por el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" incluye la cantidad de compuesto que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo, o aliviar en cierta medida, uno o más de los síntomas de la afección o trastorno que se está tratando. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la afección o trastorno y su gravedad, la edad, el peso, etc., del mamífero que se desea tratar.

El término "plaqueta" se refiere a una célula pequeña sin núcleo en forma de disco que se encuentra en el plasma sanguíneo de mamíferos y cuya función es promover la coagulación de la sangre.

Los términos "prevenir", "prevenido", "prevención" y variaciones gramaticales de estos, tal como se usan en la presente, se refieren a un método para retrasar o evitar parcial o completamente la aparición o recurrencia de una afección o trastorno y/o uno o más de sus síntomas concomitantes, o evitar que un sujeto padezca o vuelva a padecer una afección o trastorno, o reducir el riesgo de

padecer una afección o trastorno, o de uno o más de sus síntomas concomitantes.

El término "recanalización" se refiere al proceso de restaurar el flujo o volver a unir un canal interrumpido del cuerpo, tal como un vaso sanguíneo.

El término "reestenosis" se refiere al reangostamiento o bloqueo de una arteria en el mismo sitio donde se está llevando a cabo el tratamiento, tal como una angioplastia o un procedimiento con un estent.

La frase "selectivamente" o "específicamente" cuando hace referencia a la unión a un receptor, se refiere a una reacción de unión que es determinante de la presencia del receptor, a menudo en una población heterogénea de receptores y otros agentes biológicos. Por lo tanto, bajo las condiciones descritas, los compuestos se unen a un receptor particular al menos el doble que el valor de referencia y más comúnmente más de 10 a 100 veces el valor de referencia. La unión específica de un compuesto en dichas condiciones requiere de un compuesto que se selecciona por su especificidad para un receptor particular. Por ejemplo, pueden seleccionarse moléculas orgánicas pequeñas para

obtener solo aquellos compuestos que se unen específica o selectivamente a un receptor seleccionado y no a otros receptores o proteínas. Puede emplearse una variedad de formatos de ensayo para seleccionar compuestos que son
5 selectivos para un receptor particular. Por ejemplo, se utilizan ensayos de selección de alto rendimiento de manera rutinaria para seleccionar compuestos que son selectivos para un receptor particular.

10 Tal como se usa en la presente, el término "anemia de células falciformes" se refiere a un trastorno hereditario de los glóbulos rojos en el cual ambos alelos de la hemoglobina codifican una proteína de hemoglobina (S) falciforme, es decir, el genotipo S/S. La presencia de hemoglobina anormal
15 da como resultado la producción de células de forma inusual, que no sobreviven el tiempo usual en la circulación sanguínea. Por lo tanto, se produce la anemia. "Anemia" se refiere a una disminución en la cantidad de glóbulos rojos y/o hemoglobina en la sangre.

20

El término "enfermedad de las células falciformes" se refiere a un trastorno hereditario de los glóbulos rojos en el cual un alelo de la hemoglobina codifica la proteína de hemoglobina (S) falciforme, y el otro alelo codifica otra

proteína inusual de hemoglobina, tal como hemoglobina (S), (C), (D), (E) y (β Thal). Los ejemplos de genotipos de enfermedad de las células falciformes incluyen, de modo no taxativo, los genotipos S/S, S/C, S/D, S/E y S/ β Thal. Los
5 tipos más comunes de enfermedad de células falciformes incluyen anemia de células falciformes, enfermedad de la hemoglobina C falciforme, talasemia beta mayor falciforme y talasemia beta cero falciforme.

10 El "sujeto" se define en la presente para incluir animales, tales como mamíferos, incluyendo, de modo no taxativo, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En modalidades preferidas, el sujeto es un ser humano.

15

Tal como se usa en la presente, el término "Syk" se refiere a tirosina cinasa del bazo (n.º de acceso RefSeq P-043405) o una variante de esta que sea capaz de mediar una respuesta celular en receptores de linfocitos T *in vitro* o *in vivo*. Las
20 variantes de Syk incluyen proteínas sustancialmente homólogas a Syk natural, es decir, proteínas que tienen una o más eliminaciones, inserciones o sustituciones de aminoácidos de origen natural o no natural (por ejemplo, derivados, homólogos y fragmentos de Syk). La secuencia de aminoácidos

de la variante de Syk es preferentemente al menos alrededor de 80 % idéntica a Syk natural, más preferentemente al menos alrededor de 90 % idéntica, y más preferentemente al menos alrededor de 95 % idéntica.

5

El término "inhibidor de Syk" se refiere a cualquier agente que inhibe la actividad catalítica de la tirosina cinasa del bazo.

10 Los términos "tratar", "tratado", "tratamiento" y variaciones gramaticales de estos, tal como se usan en la presente, incluyen retrasar, aliviar, mitigar o reducir parcial o completamente la intensidad, evolución o desmejora de uno o más síntomas concomitantes de una afección o trastorno y/o

15 aliviar, mitigar o impedir una o más causas de una afección o trastorno. Los tratamientos de acuerdo con la invención pueden aplicarse de manera preventiva, profiláctica, paliativa o correctiva.

20 El término "vaso" se refiere a cualquier canal para transportar fluidos, tal como una arteria o vena. Por ejemplo, un "vaso sanguíneo" se refiere a cualquiera de los vasos a través de los cuales circula la sangre en el cuerpo. La luz del vaso sanguíneo se refiere al espacio abierto o

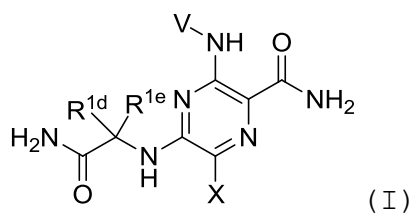
cavidad interna del vaso sanguíneo.

2. Modalidades de la invención

5 a. Compuestos

En una modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

10



donde

15

X es H o halo;

V se selecciona del grupo que consiste en:

20 a) heteroarilo sustituido opcionalmente con uno a cinco grupos R^{1a} ;

b) cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno a cinco grupos R^{1a} ;

c) heterocicclilo sustituido opcionalmente con uno a cinco grupos R^{1a} ; y

5 d) arilo sustituido con R^{1b} y sustituido opcionalmente con uno a cuatro grupos R^{1a} ;

R^{1b} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , cicloalcoxi C_{3-8} ,
10 hidroxialquilo C_{1-8} , alcoxialquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , haloalcoxi C_{1-8} , amino, alquilamino C_{1-8} , dialquilamino C_{1-8} , halo, haloalquilaminocarbonilo C_{1-8} , alquilaminocarbonilo C_{1-8} , dialquilaminocarbonilo C_{1-8} , aminocarbonilo, heterocicclilcarbonilo, alquilcarbonilamino C_{1-8} ,
15 alquilsulfonilo C_{1-8} , aminosulfonilo, cicloalquilo C_{3-8} , alquilcarbonilpiperadinilo C_{1-8} , morfolinilo, fenilo y heteroarilo sustituido opcionalmente con uno a tres grupos R^{1c} ;

20 R^{1a} y R^{1c} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-8} alquilenilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , cicloalcoxi C_{3-8} , hidroxialquilenilo C_{1-8} , alcoxialquilenilo C_{1-8} , haloalquilenilo C_{1-8} ,

haloalcoxi C₁₋₈, amino, hidroxilo, alquilamino C₁₋₈,
dialquilamino C₁₋₈, alquiltio C₁₋₈, oxo, halo, ciano,
haloalquilaminocarbonilo C₁₋₈, alquilaminocarbonilo C₁₋₈,
dialquilaminocarbonilo C₁₋₈, aminocarbonilo,
5 heterociclicarbonilo, alquilcarbonilamino C₁₋₈,
alquilsulfonilo C₁₋₈, aminosulfonilo, cicloalquilo C₃₋₈,
alquilcarbonilpiperidinilo C₁₋₈, heterociclico, fenilo,
heteroarilo, heteroarilsulfinilo; arilalquilenos C₁₋₈,
aminoalquilenos C₁₋₈, aminocicloalquilo C₃₋₈ y
10 heterociclicarilalquilenos C₁₋₈;

R^{1d} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,
cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈alquilenos C₁₋₈, alquilo C₁₋₈,
arilo, alcoxi C₁₋₈alquilenos C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈,
15 alquilsulfinilo C₁₋₈alquilenos C₁₋₈, y alquilsulfonilo C₁₋₈
alquilenos C₁₋₈ arilalquilenos C₁₋₈, heteroarilo y
heteroarilalquilenos C₁₋₈ donde R^{1d} está sustituido
opcionalmente con uno a cinco grupos seleccionados
independientemente de halo, alquilo C₁₋₈, amino, alcoxi C₁₋₈,
20 alquiltio C₁₋₈ e hidroxilo;

R^{1e} es hidrógeno o junto con R^{1d} y el átomo de carbono al cual
están unidos forman un anillo cicloalquilo C₃₋₈.

En algunas modalidades, X es H. En algunas modalidades, X es halógeno.

- 5 En algunas modalidades, R^{1e} es H. En algunas modalidades, R^{1d} y el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo C_{3-8} .

En algunas modalidades, R^{1d} es hidrógeno. En algunas
10 modalidades, R^{1d} es cicloalquilo C_{3-8} . En algunas modalidades, R^{1d} es cicloalquilalquilenos C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{1d} es alquilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{1d} es arilo. En algunas modalidades, R^{1d} es alcoxi C_{1-8} alquilenos C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{1d} es haloalquilo C_{1-8} . En algunas modalidades,
15 R^{1d} es alquilsulfinilo C_{1-8} alquilenos C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{1d} es alquilsulfonilo C_{1-8} alquilenos C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{1d} es arilalquilenos C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{1d} es heteroarilo. En algunas modalidades, R^{1d} es heteroarilalquilenos C_{1-8} . En cualquiera de las modalidades
20 anteriores, R^{1d} está sustituido opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco grupos seleccionados opcionalmente de halo, alquilo C_{1-8} , amino, alcoxi C_{1-8} , alquiltio C_{1-8} e hidroxilo. En algunas modalidades, R^{1d} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, isopropilo, sec-butilo, terc-

butilo, metilo, etilo, CF_3CH_2- , CHF_2CH_2- , metoximetileno, metilsulfiniletileno y metilsulfoniletileno. En algunas modalidades, R^{1d} es cicloalquilo, cicloalquilalquilo C_{1-8} o heteroarilalquilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{1d} está
5 sustituido opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo C_1-C_6 y amino. En algunas modalidades, R^{1d} se selecciona del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclopropilmetileno, fenilo y bencilo.

10

En algunas modalidades, R^{1a} es alquilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{1a} es alqueno C_{2-8} . En algunas modalidades, R^{1a} es alquino C_{2-8} . En algunas modalidades, R^{1a} es cicloalquilalquilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{1a} es
15 alcoxi C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{1a} es cicloalcoxi C_{3-8} . En algunas modalidades, R^{1a} es hidroxialquilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{1a} es alcoxialquilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{1a} es haloalquilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{1a} es haloalcoxi C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{1a} es amino. En
20 algunas modalidades, R^{1a} es hidroxilo. En algunas modalidades, R^{1a} es alquilamino C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{1a} es dialquilamino C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{1a} es alquiltio C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{1a} es oxo. En algunas

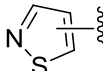
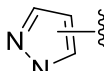
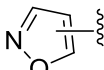
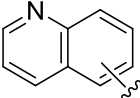
modalidades, R^{1a} es halo. En algunas modalidades, R^{1a} es ciano.
 En algunas modalidades, R^{1a} es haloalquilaminocarbonilo C_{1-8} .
 En algunas modalidades, R^{1a} es alquilaminocarbonilo C_{1-8} . En
 algunas modalidades, R^{1a} es dialquilaminocarbonilo C_{1-8} . En
 5 algunas modalidades, R^{1a} es aminocarbonilo,
 heterociclicarbonilo. En algunas modalidades, R^{1a} es
 alquilcarbonilamino C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{1a} es
 alquilsulfonilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{1a} es
 aminosulfonilo. En algunas modalidades, R^{1a} es cicloalquilo
 10 C_{3-8} . En algunas modalidades, R^{1a} es alquilcarbonilpiperidinilo
 C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{1a} es heterociclico. En algunas
 modalidades, R^{1a} es fenilo. En algunas modalidades, R^{1a} es
 heteroarilo. En algunas modalidades, R^{1a} es
 heteroarilsulfonilo. En algunas modalidades, R^{1a} es
 15 arilalquileno C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{1a} es
 aminoalquileno C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{1a} es
 cicloalquilo C_{3-8} . En algunas modalidades, R^{1a} es
 heterociclicolalquileno C_{1-8} .

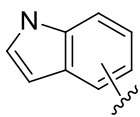
20 En algunas modalidades, R^{1c} es alquilo C_{1-8} . En algunas
 modalidades, R^{1c} es alqueno C_{2-8} . En algunas modalidades, R^{1c}
 es alquino C_{2-8} . En algunas modalidades, R^{1c} es cicloalquil
 C_{3-8} alquileno C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{1c} es alcoxi C_{1-8} .

En algunas modalidades, R^{1c} es cicloalcoxi C_{3-8} . En algunas modalidades, R^{1c} es hidroxialquileno C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{1c} es alcoxialquileno C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{1c} es haloalquileno C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{1c} es haloalcoxi C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{1c} es amino. En algunas modalidades, R^{1c} es hidroxilo. En algunas modalidades, R^{1c} es alquilamino C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{1c} es dialquilamino C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{1c} es alquiltio C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{1c} es oxo. En algunas modalidades, R^{1c} es halo. En algunas modalidades, R^{1c} es ciano. En algunas modalidades, R^{1c} es haloalquilaminocarbonilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{1c} es alquilaminocarbonilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{1c} es dialquilaminocarbonilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{1c} es aminocarbonilo, heterociclicarbonilo. En algunas modalidades, R^{1c} es alquilcarbonilamino C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{1c} es alquilsulfonilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{1c} es aminosulfonilo. En algunas modalidades, R^{1c} es cicloalquilo C_{3-8} . En algunas modalidades, R^{1c} es alquilcarbonilpiperadinilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{1c} es heterociclilo. En algunas modalidades, R^{1c} es fenilo. En algunas modalidades, R^{1c} es heteroarilo. En algunas modalidades, R^{1c} es heterosulfinilo. En algunas modalidades, R^{1c} es arilalquileno C_{1-8} . En algunas

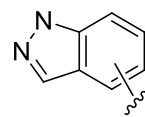
modalidades, R^{1c} es aminoalquileo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{1c} es cicloalquilo C_{3-8} . En algunas modalidades, R^{1c} es heterociclilalquileo C_{1-8} .

5 En algunas modalidades, V es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco grupos R^{1a} . En algunas modalidades, V es cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco grupos R^{1a} . En algunas modalidades, V es heterociclilo opcionalmente
10 sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco grupos R^{1a} . En algunas modalidades, V es fenilo opcionalmente sustituido R^{1b} y opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos R^{1a} . En algunas modalidades, V es fenilo sustituido con heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos o tres
15 grupos R^{1c} .

En algunas modalidades, V es fenilo. En algunas modalidades, V es . En algunas modalidades, V es . En algunas modalidades, V es . En algunas modalidades, W es .
20 En algunas modalidades, V es . En algunas modalidades, V es . En algunas modalidades, V es . En algunas modalidades, V es . En algunas modalidades, V es

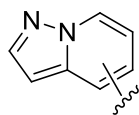


. En algunas modalidades, V es



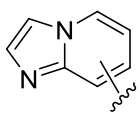
. En algunas

modalidades, V es

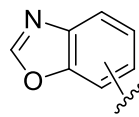


. En algunas modalidades, V es

5

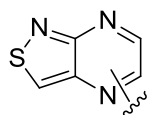


. En algunas modalidades, V es



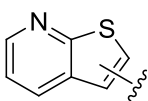
. En algunas

modalidades, V es

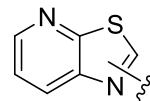


. En algunas modalidades, V es

10

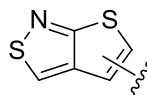


. En algunas modalidades, V es



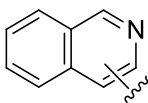
. En algunas

modalidades, V es

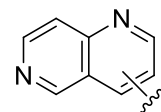


. En algunas modalidades, V es

15

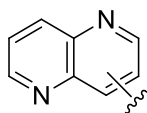


. En algunas modalidades, V es



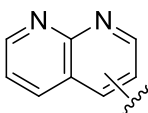
. En algunas

modalidades, V es

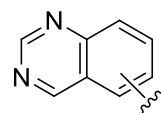


. En algunas modalidades, V es

20

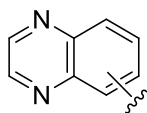


. En algunas modalidades, V es

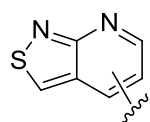


. En algunas

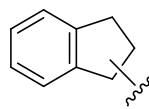
modalidades, V es



. En algunas modalidades, V es



. En algunas modalidades, V es



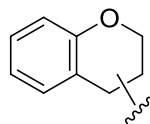
. En algunas

5

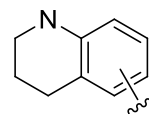


modalidades, V es

. En algunas modalidades, V es



. En algunas modalidades, V es



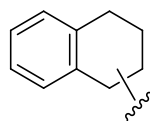
. En algunas

10

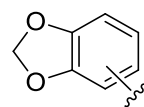


modalidades, V es

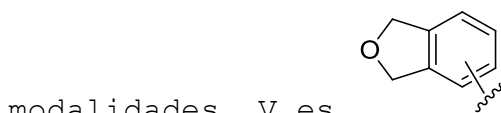
. En algunas modalidades, V es



. En algunas modalidades V W es



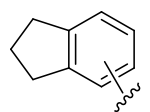
. En algunas



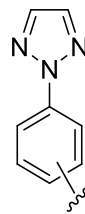
modalidades, V es

. En algunas modalidades, W es

15

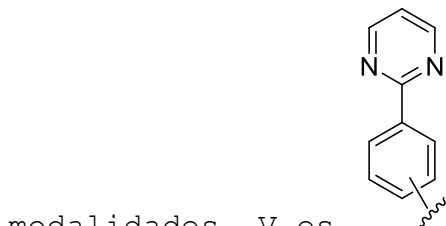


. En algunas modalidades, V es



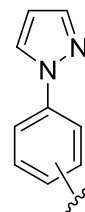
. En algunas

20

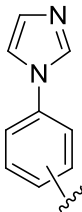


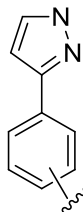
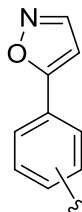
modalidades, V es

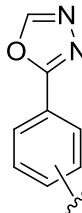
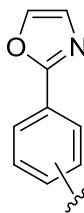
. En algunas modalidades, V es

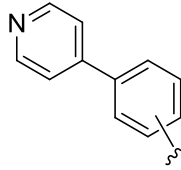


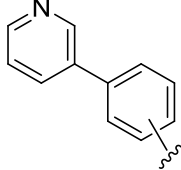
.

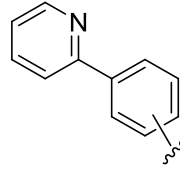
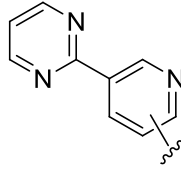
En algunas modalidades, V es . En algunas modalidades, V es

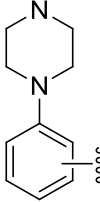
5 . En algunas modalidades, V es . En algunas

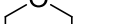
10 modalidades, V es . En algunas modalidades, V es .

En algunas modalidades, V es . En algunas

15 modalidades, V es . En algunas modalidades, V es

. En algunas modalidades, V es . En

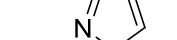
20 algunas modalidades, V es . En algunas modalidades, V

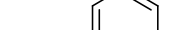
es . En algunas modalidades, V es . En algunas

5

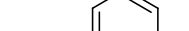
modalidades, V es . En algunas modalidades, V es

10

 . En algunas modalidades, V es  . En

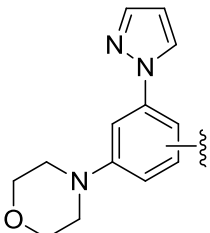
algunas modalidades, V es . En algunas

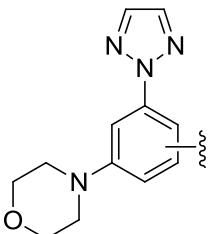
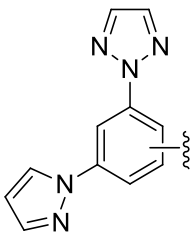
15

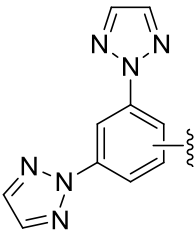
modalidades, V es . En algunas modalidades, V es

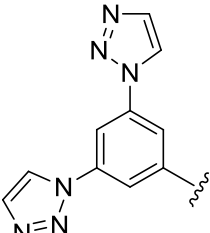
20

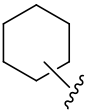
 . En algunas modalidades, V es  . En algunas

5 modalidades, V es  . En algunas modalidades, V es

 . En algunas modalidades, V es  . En

10 algunas modalidades, V es  . En algunas

15 modalidades, V es  . En algunas modalidades, V es

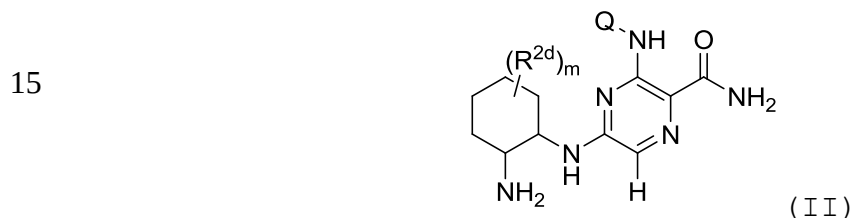
 . En algunas modalidades, V es  . En algunas

20 modalidades, V es  .

En cualquiera de las modalidades de la presente, V está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste

en alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈ alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈,
 cicloalcoxi C₃₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, alcoxialquilo C₁₋₈,
 haloalquilo C₁₋₈, haloalcoxi C₁₋₈, amino, alquilamino C₁₋₈,
 dialquilamino C₁₋₈, oxo, halo, haloalquilaminocarboniloC₁₋₈,
 5 alquilaminocarboniloC₁₋₈, dialquilaminocarboniloC₁₋₈,
 aminocarbonilo, heterociclicarbonilo,
 alquilaminocarbonilaminoC₁₋₈, alquilsulfoniloC₁₋₈,
 aminosulfonilo, cicloalquiloC₃₋₈,
 alquilcarbonilpiperidiniloC₁₋₈, morfolinilo, fenilo, piridilo
 10 y pirimidilo.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula (II)
 o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



donde

20

Q se selecciona del grupo que consiste en:

a) heteroarilo sustituido opcionalmente con uno a cinco
 grupos R^{2a};

b) cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno a cinco grupos R^{2a} ;

5 c) heterociclilo sustituido opcionalmente con uno a cinco grupos R^{2a} ; y

d) arilo sustituido con R^{2b} y sustituido opcionalmente con uno a cuatro grupos R^{2a} ;

10

R^{2b} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} , alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , cicloalcoxi C_{3-8} , hidroxialquilo C_{1-8} , alcoxialquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , haloalcoxi C_{1-8} , amino, alquilamino C_{1-8} , dialquilamino C_{1-8} , halo, haloalquilaminocarbonilo C_{1-8} , alquilaminocarbonilo C_{1-8} , dialquilaminocarbonilo C_{1-8} , aminocarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquilcarbonilamino C_{1-8} , alquilsulfonilo C_{1-8} , aminosulfonilo, cicloalquilo C_{3-8} , alquilcarbonilpiperadinilo C_{1-8} , morfolinilo, fenilo y

15

20 heteroarilo sustituido opcionalmente con uno a tres grupos R^{2c} ;

R^{2a} y R^{2c} se seleccionan independientemente del grupo que

consiste en alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈,
 cicloalquilo C₃₋₈ alquilenos C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, cicloalcoxi C₃₋₈,
 hidroxialquilenos C₁₋₈, alcoxialquilenos C₁₋₈, haloalquilenos C₁₋₈,
 haloalcoxi C₁₋₈, amino, hidroxilo, alquilamino C₁₋₈,
 5 dialquilamino C₁₋₈, alquiltio C₁₋₈, oxo, halo, ciano,
 haloalquilaminocarbonilo C₁₋₈, alquilaminocarbonilo C₁₋₈,
 dialquilaminocarbonilo C₁₋₈, aminocarbonilo,
 heterociclicarbonilo, alquilcarbonilamino C₁₋₈,
 alquilsulfonilo C₁₋₈, aminosulfonilo, cicloalquilo C₃₋₈,
 10 alquilcarbonilpiperidinilo C₁₋₈, heterociclico, fenilo,
 heteroarilo, heteroarilsulfinilo; arilalquilenos C₁₋₈,
 aminoalquilenos C₁₋₈, aminocicloalquilo C₃₋₈ y
 heterociclicolalquilenos C₁₋₈;

15 R^{2d} es halo; y

m es 1, 2, 3, 4 o 5.

En algunas modalidades, m es 1. En algunas modalidades, m es
 20 2. En algunas modalidades, m es 3. En algunas modalidades, m
 es 4. En algunas modalidades, m es 5.

En algunas modalidades, donde R^{2d} es fluoro.

En algunas modalidades, Q es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco grupos R^{2a} . En algunas modalidades, Q es cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco grupos R^{2a} . En algunas modalidades, Q es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco grupos R^{2a} . En algunas modalidades, Q es fenilo opcionalmente sustituido R^{2b} y opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos R^{2a} .

En algunas modalidades, R^{2b} es alquilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2b} es cicloalquilo C_{3-8} alquilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2b} es alcoxi C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2b} es cicloalcoxi C_{3-8} . En algunas modalidades, R^{2b} es hidroxialquilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2b} es alcoxialquilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2b} es haloalquilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2b} es haloalcoxi C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2b} es amino. En algunas modalidades, R^{2b} es alquilamino C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2b} es dialquilamino C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2b} es halo. En algunas modalidades, R^{2b} es haloalquilaminocarbonilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2b} es alquilaminocarbonilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2b} es

dialquilaminocarbonilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2b} es aminocarbonilo. En algunas modalidades, R^{2b} es heterociclicarbonilo. En algunas modalidades, R^{2b} es alquilcarbonilamino C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2b} es alquilsulfonilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2b} es aminosulfonilo. En algunas modalidades, R^{2b} es cicloalquilo C_{3-8} . En algunas modalidades, R^{2b} es alquilcarbonilpiperidinilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2b} es morfolinilo. En algunas modalidades, R^{2b} es fenilo. En algunas modalidades, R^{2b} es heteroarilo. En algunas modalidades, En algunas modalidades, R^{3b} está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres grupos R^{2c} .

En algunas modalidades, R^{2a} es alquilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2a} es alqueno C_{2-8} . En algunas modalidades, R^{2a} es alquino C_{2-8} . En algunas modalidades, R^{2a} es cicloalquilo C_{3-8} alqueno C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2a} es alcoxi C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2a} es cicloalcoxi C_{3-8} . En algunas modalidades, R^{2a} es hidroxialqueno C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2a} es alcoxialqueno C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2a} es haloalqueno C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2a} es haloalcoxi C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2a} es amino. En algunas modalidades, R^{2a} es hidroxilo. En algunas modalidades,

R^{2a} es alquilamino C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2a} es dialquilamino C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2a} es alquiltio C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2a} es oxo. En algunas modalidades, R^{2a} es halo. En algunas modalidades, R^{2a} es ciano.

5 En algunas modalidades, R^{2a} es haloalquilaminocarbonilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2a} es alquilaminocarbonilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2a} es dialquilaminocarbonilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2a} es aminocarbonilo, heterociclicarbonilo. En algunas modalidades, R^{2a} es

10 alquilcarbonilamino C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2a} es alquilsulfonilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2a} es aminosulfonilo. En algunas modalidades, R^{2a} es cicloalquilo C_{3-8} . En algunas modalidades, R^{2a} es alquilcarbonilpiperidinilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2a} es heterociclico. En algunas

15 modalidades, R^{2a} es fenilo. En algunas modalidades, R^{2a} es heteroarilo. En algunas modalidades, R^{2a} es heteroarilsulfinilo. En algunas modalidades, R^{2a} es arilalquileno C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2a} es aminoalquileno C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2a} es

20 aminocicloalquilo C_{3-8} . En algunas modalidades, R^{2a} es heterociclicarilalquileno C_{1-8} .

En algunas modalidades, R^{2c} es alquilo C_{1-8} . En algunas

modalidades, R^{2c} es alqueno C_{2-8} . En algunas modalidades, R^{2c}
 es alquino C_{2-8} . En algunas modalidades, R^{2c} es cicloalquilo
 C_{3-8} alqueno C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2c} es alcoxi C_{1-8} .
 En algunas modalidades, R^{2c} es cicloalcoxi C_{3-8} . En algunas
 5 modalidades, R^{2c} es hidroxialqueno C_{1-8} . En algunas
 modalidades, R^{2c} es alcoxialqueno C_{1-8} . En algunas
 modalidades, R^{2c} es haloalqueno C_{1-8} . En algunas modalidades,
 R^{2c} es haloalcoxi C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2c} es amino. En
 algunas modalidades, R^{2c} es hidroxilo. En algunas modalidades,
 10 R^{2c} es alquilamino C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2c} es
 dialquilamino C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2c} es alquiltio
 C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2c} es oxo. En algunas
 modalidades, R^{2c} es halo. En algunas modalidades, R^{2c} es ciano.
 En algunas modalidades, R^{2c} es haloalquilaminocarbonilo C_{1-8} .
 15 En algunas modalidades, R^{2c} es alquilaminocarbonilo C_{1-8} . En
 algunas modalidades, R^{2c} es dialquilaminocarbonilo C_{1-8} . En
 algunas modalidades, R^{2c} es aminocarbonilo,
 heterociclicarbonilo. En algunas modalidades, R^{2c} es
 alquilcarbonilamino C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2c} es
 20 alquilsulfonilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2c} es
 aminosulfonilo. En algunas modalidades, R^{2c} es cicloalquilo
 C_{3-8} . En algunas modalidades, R^{2c} es alquilcarbonilpiperidinilo
 C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2c} es heterociclico. En algunas

algunas modalidades, R^{2a} es hidroxilo. En algunas modalidades,
 R^{2a} es alquilamino C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2a} es
 dialquilamino C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2a} es alquiltio
 C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2a} es oxo. En algunas
 5 modalidades, R^{2a} es halo. En algunas modalidades, R^{2a} es ciano.
 En algunas modalidades, R^{2a} es haloalquilaminocarbonilo C_{1-8} .
 En algunas modalidades, R^{2a} es alquilaminocarbonilo C_{1-8} . En
 algunas modalidades, R^{2a} es dialquilaminocarbonilo C_{1-8} . En
 algunas modalidades, R^{2a} es aminocarbonilo,
 10 heterociclicarbonilo. En algunas modalidades, R^{2a} es
 alquilcarbonilamino C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2a} es
 alquilsulfonilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2a} es
 aminosulfonilo. En algunas modalidades, R^{2a} es cicloalquilo
 C_{3-8} . En algunas modalidades, R^{2a} es alquilcarbonilpiperidinilo
 15 C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2a} es heterociclico. En algunas
 modalidades, R^{2a} es fenilo. En algunas modalidades, R^{2a} es
 heteroarilo. En algunas modalidades, R^{2a} es
 heteroarilsulfinilo. En algunas modalidades, R^{2a} es
 arilalquilenos C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2a} es
 20 aminoalquilenos C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2a} es
 cicloalquilo C_{3-8} . En algunas modalidades, R^{2a} es
 heterociclicolalquilenos C_{1-8} .

En algunas modalidades, R^{2c} es alquilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2c} es alqueno C_{2-8} . En algunas modalidades, R^{2c} es alquino C_{2-8} . En algunas modalidades, R^{2c} es cicloalquilo C_{3-8} alqueno C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2c} es alcoxi C_{1-8} .

5 En algunas modalidades, R^{2c} es cicloalcoxi C_{3-8} . En algunas modalidades, R^{2c} es hidroxialqueno C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2c} es alcoxialqueno C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2c} es haloalqueno C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2c} es haloalcoxi C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2c} es amino. En

10 algunas modalidades, R^{2c} es hidroxilo. En algunas modalidades, R^{2c} es alquilamino C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2c} es dialquilamino C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2c} es alquiltio C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2c} es oxo. En algunas modalidades, R^{2c} es halo. En algunas modalidades, R^{2c} es ciano.

15 En algunas modalidades, R^{2c} es haloalquilaminocarbonilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2c} es alquilaminocarbonilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2c} es dialquilaminocarbonilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2c} es aminocarbonilo, heterociclicarbonilo. En algunas modalidades, R^{2c} es

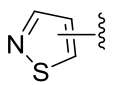
20 alquilcarbonilamino C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2c} es alquilsulfonilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{2c} es aminosulfonilo. En algunas modalidades, R^{2c} es cicloalquilo C_{3-8} . En algunas modalidades, R^{2c} es alquilcarbonilpiperidinilo

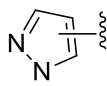
C₁₋₈. En algunas modalidades, R^{2c} es heterociclilo. En algunas modalidades, R^{2c} es fenilo. En algunas modalidades, R^{2c} es heteroarilo. En algunas modalidades, R^{2c} es heteroarilsulfinilo. En algunas modalidades, R^{2c} es arilalquilenos C₁₋₈. En algunas modalidades, R^{2c} es aminoalquilenos C₁₋₈. En algunas modalidades, R^{2c} es aminocicloalquilo C₃₋₈. En algunas modalidades, R^{2c} es heterociclilalquilenos C₁₋₈.

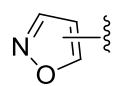
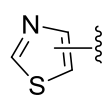
En algunas modalidades, Q es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco grupos R^{2a}. En algunas modalidades, Q es cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco grupos R^{2a}. En algunas modalidades, Q es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco grupos R^{2a}. En algunas modalidades, Q es fenilo opcionalmente sustituido R^{2b} y opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos R^{2a}. En algunas modalidades, Q es fenilo sustituido con heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R^{2c}.

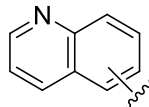
En algunas modalidades, Q es fenilo. En algunas modalidades,

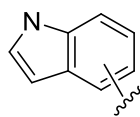
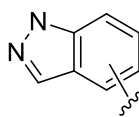
Q es . En algunas modalidades, Q es . En algunas

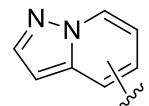
modalidades, V es . En algunas modalidades, Q es .

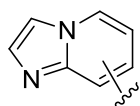
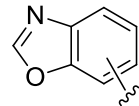
En algunas modalidades, Q es . En algunas modalidades,

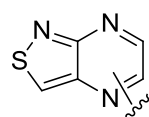
5 Q es . En algunas modalidades, Q es . En algunas

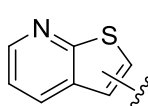
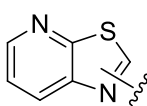
modalidades, Q es . En algunas modalidades, Q es

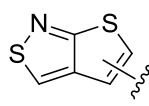
10 . En algunas modalidades, Q es . En algunas

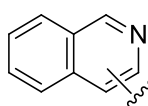
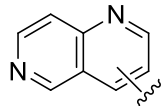
modalidades, Q es . En algunas modalidades, Q es

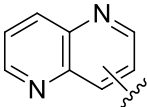
15 . En algunas modalidades, Q es . En algunas

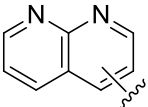
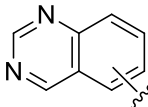
modalidades, V es . En algunas modalidades, Q es

20 . En algunas modalidades, Q es . En algunas

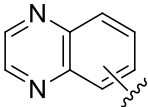
modalidades, Q es . En algunas modalidades, V es

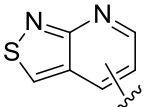
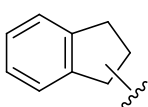
. En algunas modalidades, Q es .

En algunas modalidades, Q es . En algunas modalidades,

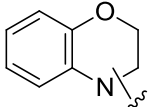
Q es . En algunas modalidades, Q es . En

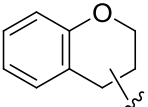
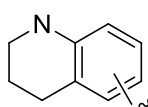
5

algunas modalidades, Q es . En algunas modalidades, Q

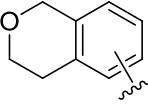
es . En algunas modalidades, Q es . En

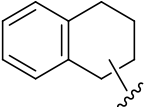
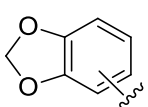
10

algunas modalidades, Q es . En algunas modalidades, Q

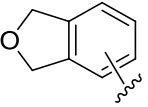
es . En algunas modalidades, Q es . En

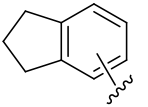
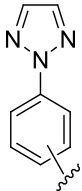
15

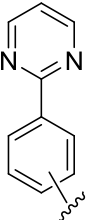
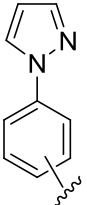
algunas modalidades, Q es . En algunas modalidades,

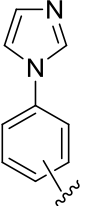
Q es . En algunas modalidades V W es . En

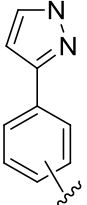
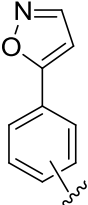
20

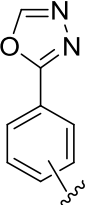
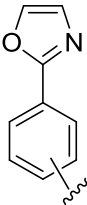
algunas modalidades, Q es . En algunas modalidades, Q

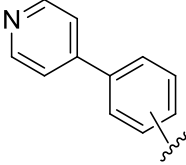
es . En algunas modalidades, Q es . En algunas

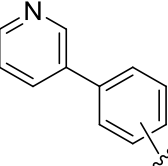
5 modalidades, Q es  . En algunas modalidades, Q es  . En

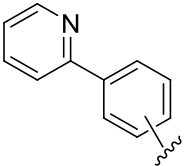
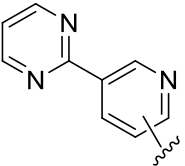
algunas modalidades, Q es  . En algunas modalidades, Q es

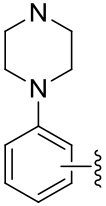
10  . En algunas modalidades, Q es  . En algunas

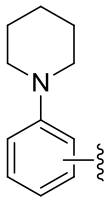
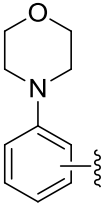
15 modalidades, Q es  . En algunas modalidades, Q es  .

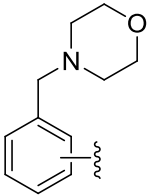
En algunas modalidades, Q es  . En algunas

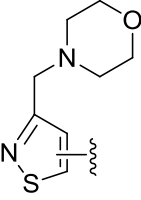
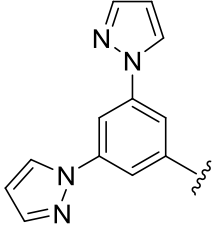
20 modalidades, Q es  . En algunas modalidades, Q es

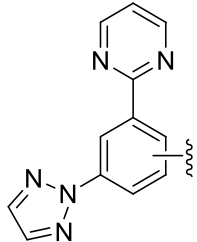
 . En algunas modalidades, Q es  . En

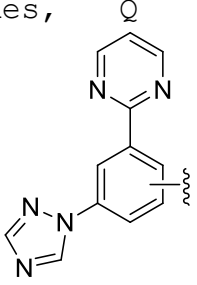
algunas modalidades, Q es  . En algunas modalidades, Q

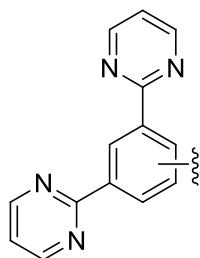
5 es  . En algunas modalidades, Q es  . En algunas

10 modalidades, Q es  . En algunas modalidades, Q es

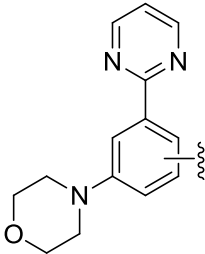
 . En algunas modalidades, Q es  . En

15 algunas modalidades, Q es  . En algunas

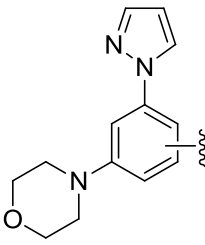
20 modalidades, Q es  . En algunas modalidades, Q es

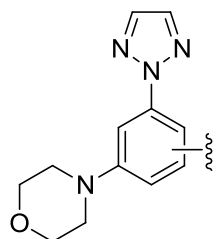


5

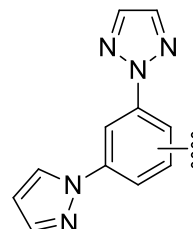
En algunas modalidades, Q es  . En algunas

10

modalidades, Q es  . En algunas modalidades, Q es

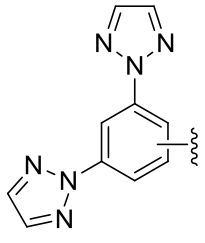


. En algunas modalidades, Q es

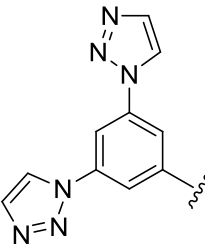


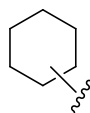
. En

15

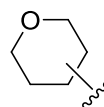
algunas modalidades, Q es  . En algunas

20

modalidades, Q es  . En algunas modalidades, Q es

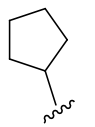


. En algunas modalidades, Q es



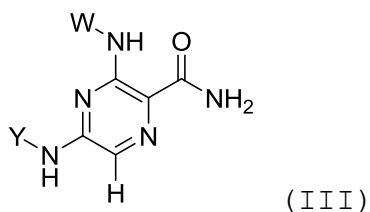
. En algunas

modalidades, V es



En una modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

5



10 donde

W se selecciona del grupo que consiste en:

a) heteroarilo sustituido opcionalmente con uno a cinco
15 grupos R^{3a} ;

b) cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno a cinco
grupos R^{3a} ;

20 c) heterociclilo sustituido opcionalmente con uno a cinco
grupos R^{3a} ; y

d) arilo sustituido con R^{3b} y sustituido opcionalmente con uno
92

a cuatro grupos R^{3a} ;

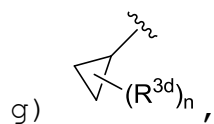
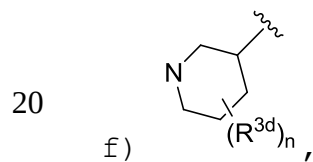
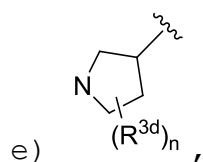
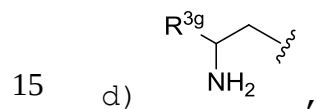
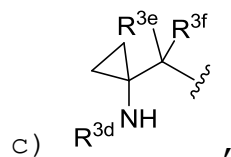
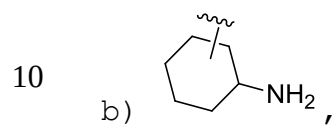
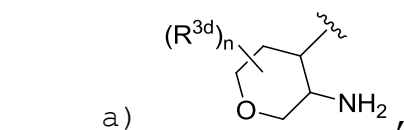
R^{3b} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} ,
cicloalquilo C_{3-8} alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , cicloalcoxi C_{3-8} ,
5 hidroxialquilo C_{1-8} , alcoxialquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} ,
haloalcoxi C_{1-8} , amino, alquilamino C_{1-8} , dialquilamino C_{1-8} ,
halo, haloalquilaminocarbonilo C_{1-8} , alquilaminocarbonilo C_{1-8} ,
dialquilaminocarbonilo C_{1-8} , aminocarbonilo,
heterociclicarbonilo, alquilcarbonilamino C_{1-8} ,
10 alquilsulfonilo C_{1-8} , aminosulfonilo, cicloalquilo C_{3-8} ,
alquilcarbonilpiperidinilo C_{1-8} , morfolinilo, fenilo y
heteroarilo sustituido opcionalmente con uno a tres grupos
 R^{3c} ;

15 R^{3a} y R^{3c} se seleccionan independientemente del grupo que
consiste en alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} ,
cicloalquilo C_{3-8} alqueno C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , cicloalcoxi C_{3-8} ,
hidroxialqueno C_{1-8} , alcoxialqueno C_{1-8} , haloalqueno C_{1-8} ,
haloalcoxi C_{1-8} , amino, hidroxilo, alquilamino C_{1-8} ,
20 dialquilamino C_{1-8} , alquiltio C_{1-8} , oxo, halo, ciano,
haloalquilaminocarbonilo C_{1-8} , alquilaminocarbonilo C_{1-8} ,
dialquilaminocarbonilo C_{1-8} , aminocarbonilo,
heterociclicarbonilo, alquilcarbonilamino C_{1-8} ,

alquilsulfonilo C₁₋₈, aminosulfonilo, cicloalquilo C₃₋₈,
 alquilcarbonilpiperadinilo C₁₋₈, heterociclilo, fenilo,
 heteroarilo, heteroarilsulfinilo; arilalquileno C₁₋₈,
 aminoalquileno C₁₋₈;

5

Y se selecciona del grupo que consiste en



h) fenilo sustituido con heteroarilo, opcionalmente sustituido con R^{3h} ;

5 R^{3d} se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , alquilcarbonilo C_{1-8} , cianoalquilenos C_{1-8} , hidroxialquilenos C_{1-8} , haloalquilenos C_{1-8} , halo y amino, y n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

10 R^{3e} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo C_{1-8} y alquilo C_{1-8} , donde R^{3e} está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-8} y amino;

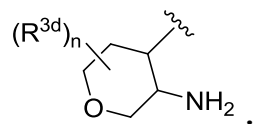
15

R^{3f} es hidrógeno o junto con R^{3e} y el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo;

R^{3g} es alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno a tres
20 sustituyentes halo; y

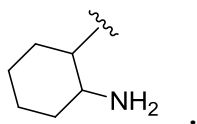
R^{3h} se selecciona del grupo que consiste en halo, amino, alquilcarbonilo C_{1-8} y alquilo C_{1-8} .

En algunas modalidades, Y es

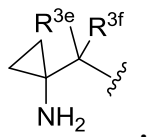


5

En algunas modalidades, Y es:

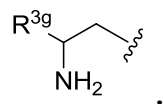


10 En algunas modalidades, Y es:



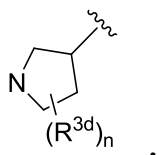
En algunas modalidades, Y es

15

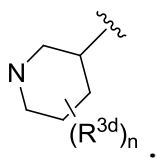


En algunas modalidades, Y es:

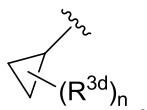
20



En algunas modalidades, Y es:



- 5 En algunas modalidades, Y es:



- 10 En algunas modalidades, donde Y es fenilo sustituido con heteroarilo, opcionalmente sustituido con R^{3h} .

En algunas modalidades, W es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco grupos R^{3a} .

- 15 En algunas modalidades, W es cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco grupos R^{3a} .

En algunas modalidades, W es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco grupos R^{3a} .

- En algunas modalidades, W es fenilo opcionalmente sustituido con R^{3b} y opcionalmente sustituido con uno o dos o tres o cuatro grupos R^{3a} . En algunas modalidades, W es fenilo sustituido con heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos o tres grupos R^{3a} .
- 20

En algunas modalidades, R^{3b} es alquilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{3b} es cicloalquil C_{3-8} alquilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{3b} es alcoxi C_{1-8} , cicloalcoxi C_{3-8} . En algunas modalidades, R^{3b} es hidroxialquilo C_{1-8} . En algunas
5 modalidades, R^{3b} es alcoxialquilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{3b} es haloalquilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{3b} es haloalcoxi C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{3b} es amino. En algunas modalidades, R^{3b} es alquilamino C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{3b} es dialquilamino C_{1-8} . En algunas modalidades,
10 R^{3b} es halo. En algunas modalidades, R^{3b} es haloalquilaminocarbonilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{3b} es alquilaminocarbonilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{3b} es dialquilaminocarbonilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{3b} es aminocarbonilo. En algunas modalidades, R^{3b} es
15 heterociclicarbonilo. En algunas modalidades, R^{3b} es alquilcarbonilamino C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{3b} es alquilsulfonilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{3b} es aminosulfonilo. En algunas modalidades, R^{3b} es cicloalquilo C_{3-8} . En algunas modalidades, R^{3b} es alquilcarbonilpiperadinilo
20 C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{3b} es morfolinilo. En algunas modalidades, R^{3b} es fenilo. En algunas modalidades, R^{3b} es heteroarilo. En algunas modalidades, R^{3b} está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres grupos R^{3c} .

En algunas modalidades, R^{3a} es alquilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{3a} es alqueno C_{2-8} . En algunas modalidades, R^{3a} es alquino C_{2-8} . En algunas modalidades, R^{3b} es cicloalquilo C_{3-8} alqueno C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{3a} es alcoxi C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{3a} es cicloalcoxi C_{3-8} . En algunas modalidades, R^{3a} es hidroxialqueno C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{3a} es alcoxialqueno C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{3a} es haloalqueno C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{3a} es haloalcoxi C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{3a} es amino. En algunas modalidades, R^{3a} es hidroxilo. En algunas modalidades, R^{3a} es alquilamino C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{3a} es dialquilamino C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{3a} es alquiltio C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{3a} es oxo. En algunas modalidades, R^{3a} es halo. En algunas modalidades, R^{3a} es ciano. En algunas modalidades, R^{3a} es haloalquilaminocarbonilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{3a} es alquilaminocarbonilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{3a} es dialquilaminocarbonilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{3a} es aminocarbonilo, heterociclicarbonilo. En algunas modalidades, R^{3a} es alquilcarbonilamino C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{3a} es alquilsulfonilo C_{1-8} . En algunas modalidades, R^{3a} es aminosulfonilo. En algunas modalidades, R^{3a} es cicloalquilo

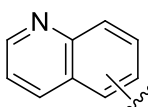
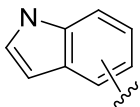
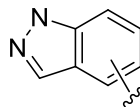
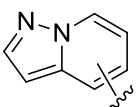
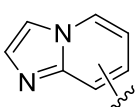
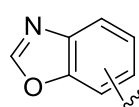
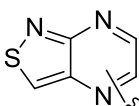
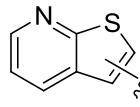
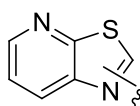
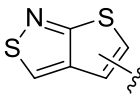
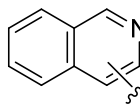
C₃₋₈. En algunas modalidades, R^{3a} es alquilcarbonilpiperadinilo
 C₁₋₈. En algunas modalidades, R^{3a} es heterocicclilo. En algunas
 modalidades, R^{3a} es fenilo. En algunas modalidades, R^{3a} es
 heteroarilo. En algunas modalidades, R^{3a} es
 5 heteroarilsulfinilo. En algunas modalidades, R^{3a} es
 arilalquileno C₁₋₈. En algunas modalidades, R^{3a} es
 aminoalquileno C₁₋₈. En algunas modalidades, R^{3a} es
 cicloalquilo C₃₋₈. En algunas modalidades, R^{3a} es
 heterocicclilalquileno C₁₋₈.

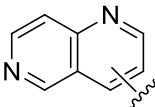
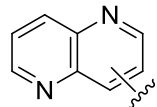
10

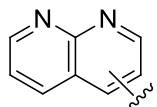
En algunas modalidades, R^{3c} es alquilo C₁₋₈. En algunas
 modalidades, R^{3c} es alquenilo C₂₋₈. En algunas modalidades, R^{3c}
 es alquinilo C₂₋₈. En algunas modalidades, R^{3c} es cicloalquilo
 C₃₋₈ alquileno C₁₋₈. En algunas modalidades, R^{3c} es alcoxi C₁₋₈.
 15 En algunas modalidades, R^{3c} es cicloalcoxi C₃₋₈. En algunas
 modalidades, R^{3c} es
 hidroxialquileno C₁₋₈. En algunas modalidades, R^{3c} es
 alcoxialquileno C₁₋₈. En algunas modalidades, R^{3c} es
 haloalquileno C₁₋₈. En algunas modalidades, R^{3c} es
 20 haloalcoxi C₁₋₈. En algunas modalidades, R^{3ac} es amino. En
 algunas modalidades, R^{2c} es hidroxilo. En algunas modalidades,
 R^{3c} es alquilamino C₁₋₈. En algunas modalidades, R^{3c} es
 dialquilamino C₁₋₈. En algunas modalidades, R^{3c} es alquiltio

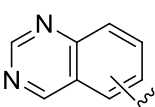
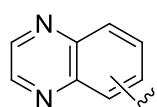
C₁₋₈. En algunas modalidades, R^{3c} es oxo. En algunas modalidades, R^{3c} es halo. En algunas modalidades, R^{3c} es ciano. En algunas modalidades, R^{3c} es haloalquilaminocarbonilo C₁₋₈. En algunas modalidades, R^{3c} es alquilaminocarbonilo C₁₋₈. En algunas modalidades, R^{3c} es dialquilaminocarbonilo C₁₋₈. En algunas modalidades, R^{3c} es aminocarbonilo, heterociclicarbonilo. En algunas modalidades, R^{3c} es alquilcarbonilamino C₁₋₈. En algunas modalidades, R^{3c} es alquilsulfonilo C₁₋₈. En algunas modalidades, R^{3c} es aminosulfonilo. En algunas modalidades, R^{3c} es cicloalquilo C₃₋₈. En algunas modalidades, R^{3c} es alquilcarbonilpiperidinilo C₁₋₈. En algunas modalidades, R^{3c} es heterociclicilo. En algunas modalidades, R^{3c} es fenilo. En algunas modalidades, R^{3c} es heteroarilo. En algunas modalidades, R^{3c} es heteroarilsulfinilo. En algunas modalidades, R^{3c} es arilalquilenos C₁₋₈. En algunas modalidades, R^{3c} es aminoalquilenos C₁₋₈. En algunas modalidades, R^{3c} es aminocicloalquilo C₃₋₈. En algunas modalidades, R^{3c} es heterociclicilalquilenos C₁₋₈.

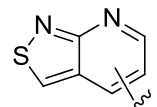
En algunas modalidades, W es fenilo. En algunas modalidades,

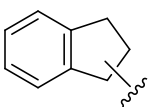
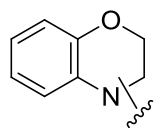
W es . En algunas modalidades, W es . En algunas modalidades, W es . En algunas modalidades, W es . En algunas modalidades, W es . En algunas modalidades, W es . En algunas modalidades, W es . En algunas modalidades, W es . En algunas modalidades, W es . En algunas modalidades, W es . En algunas modalidades, W es . En algunas modalidades, W es . En algunas modalidades, W es . En algunas modalidades, W es . En algunas modalidades, W es . En algunas modalidades, W es . En algunas modalidades, W es . En algunas modalidades, W es . En algunas modalidades,

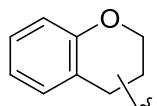
W es  . En algunas modalidades, W es  . En

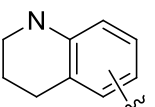
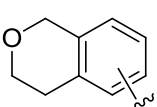
algunas modalidades, W es  . En algunas modalidades,

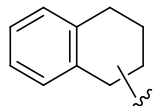
5 W es  . En algunas modalidades, W es  . En

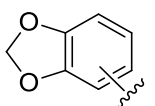
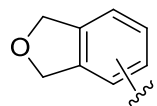
algunas modalidades, W es  . En algunas modalidades,

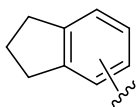
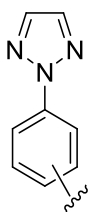
10 W es  . En algunas modalidades, W es  . En

algunas modalidades, W es  . En algunas modalidades,

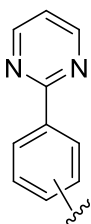
15 W es  . En algunas modalidades, W es  . En

algunas modalidades, W es  . En algunas modalidades,

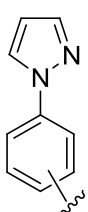
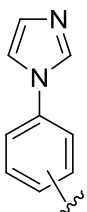
20 W es  . En algunas modalidades, W es  . En
algunas modalidades,

W es . En algunas modalidades, W es . En

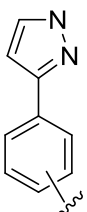
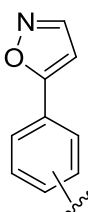
5

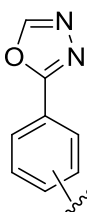
algunas modalidades, W es . En algunas modalidades, W

10

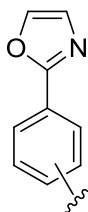
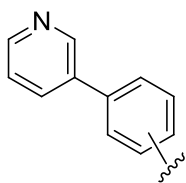
es . En algunas modalidades, W es . En algunas

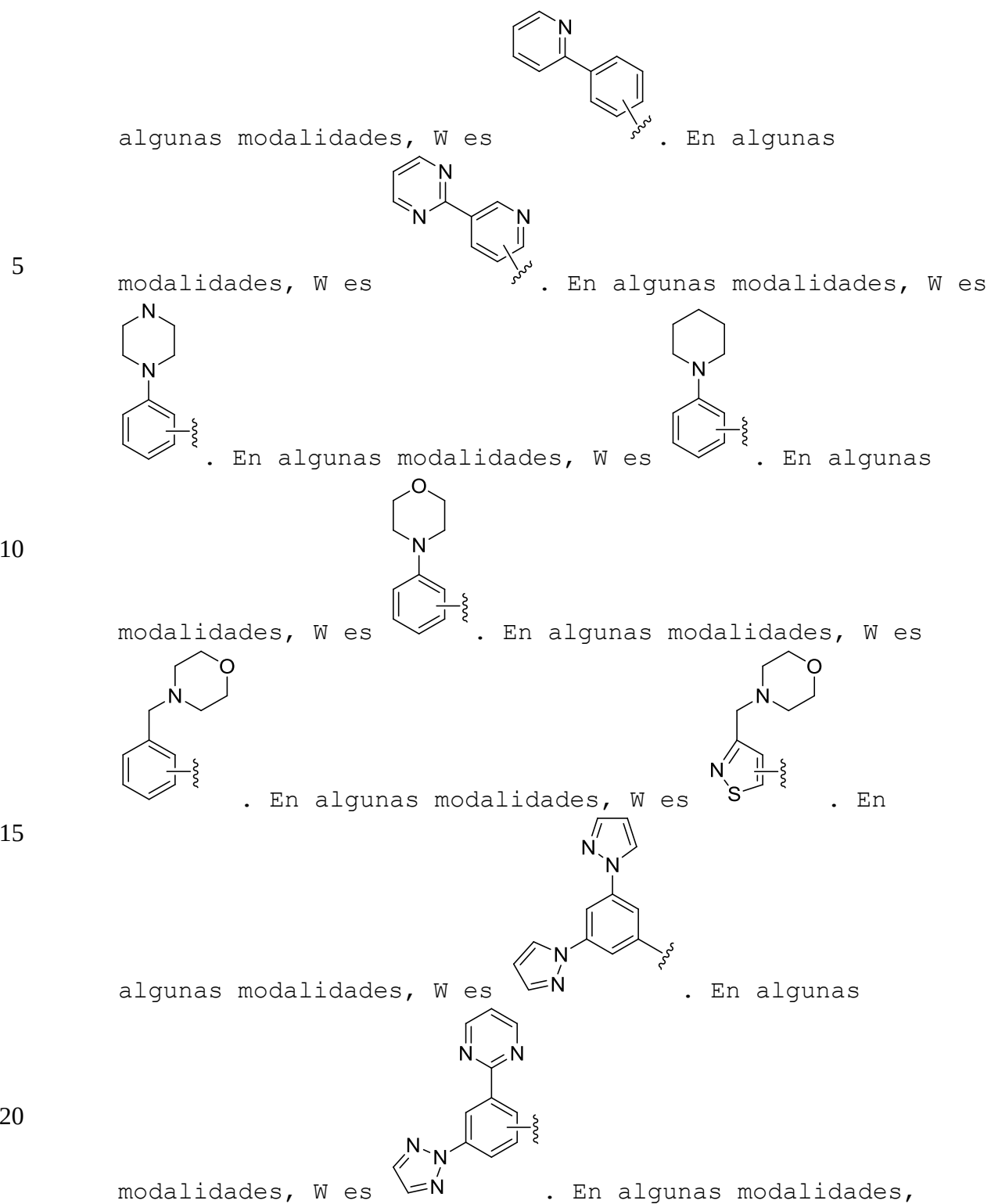
15

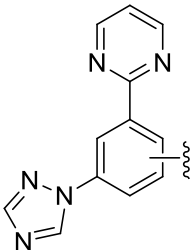
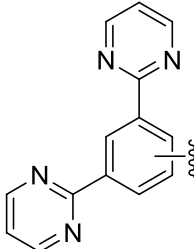
modalidades, W es . En algunas modalidades, W es .

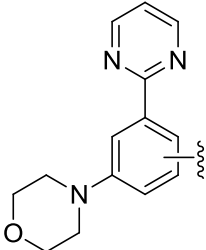
En algunas modalidades, W es . En algunas modalidades,

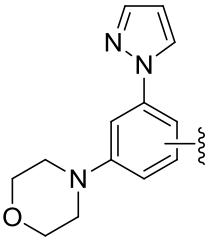
20

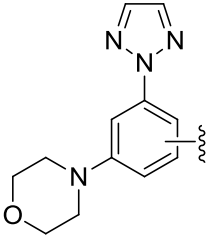
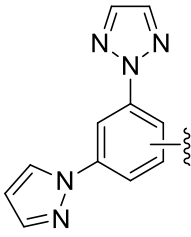
W es . En algunas modalidades, W es . En

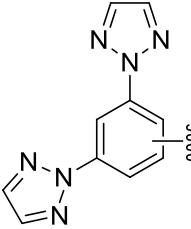


5 W es  . En algunas modalidades, W es  . En

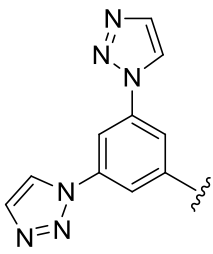
10 algunas modalidades, W es  . En algunas

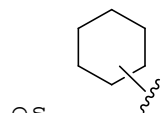
modalidades, W es  . En algunas modalidades, W es

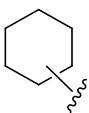
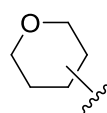
15  . En algunas modalidades, W es  . En

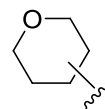
20 algunas modalidades, W es  . En algunas

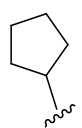
5

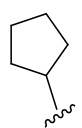
modalidades, W es . En algunas modalidades, W



es . En algunas modalidades, W es . En algunas

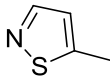


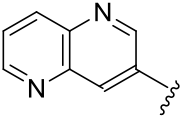
modalidades, W es .

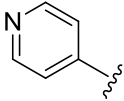
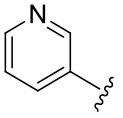


10

En cualquiera de las modalidades de la presente, W está
opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes
que se seleccionan independientemente del grupo que consiste
en alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈ alquileno C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈,
15 cicloalcoxi C₃₋₈, hidroxialquileno C₁₋₈, alcoxialquilo C₁₋₈,
haloalquilo C₁₋₈, haloalcoxi C₁₋₈, amino, alquilamino C₁₋₈,
dialquilamino C₁₋₈, oxo, halo, haloalquilaminocarbonilo C₁₋₈,
alquilaminocarbonilo C₁₋₈, dialquilaminocarbonilo C₁₋₈,
aminocarbonilo, heterociclicarbonilo,
20 alquilaminocarbonilamino C₁₋₈, alquilsulfonilo C₁₋₈,
aminosulfonilo, cicloalquilo C₃₋₈, alquilcarbonilpiperidinilo
C₁₋₈, morfolinilo, fenilo, piridilo y pirimidilo.

En algunas modalidades, W es . En algunas

modalidades, W es . En algunas modalidades, W es

5 . En algunas modalidades, W es .

La presente invención proporciona en otra modalidad, un compuesto de los ejemplos o una sal farmacéuticamente
10 aceptable de este.

La presente invención proporciona en otra modalidad, un compuesto de cualquiera de la Tabla 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

15

Se entiende que en otro grupo de modalidades, cualquiera de las modalidades anteriores también se puede combinar con otras modalidades mencionadas en la presente, para formar otras modalidades de la invención. De manera similar, se
20 entiende que en otras modalidades, el listado de grupos incluye modalidades donde uno o más de los elementos de esos grupos no están incluidos.

b. Métodos de Síntesis

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante técnicas de síntesis orgánica conocidas, incluyendo los métodos descritos más detalladamente en los Ejemplos.

5

Un experto en la técnica reconocerá que en determinadas modalidades puede ser ventajoso usar una estrategia de grupo protector. El grupo protector se puede retirar usando métodos conocidos por los expertos en la técnica.

10

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar generalmente como una base libre. De manera alternativa, los compuestos de esta invención se pueden usar en forma de sales de adición de ácido tal como se describe más adelante.

15

c. Inhibición de cinasas Syk

20

La actividad de un compuesto especificado como un inhibidor de una cinasa Syk se puede evaluar in vitro o in vivo. En algunas modalidades, la actividad de un compuesto especificado se puede someter a prueba en un ensayo celular. También se puede determinar la selectividad en ensayos bioquímicos con cinasas aisladas.

Los ensayos de ejemplo de este tipo se describen más detalladamente en los Ejemplos.

d. Composiciones y métodos de administración

5

La presente invención proporciona adicionalmente composiciones que comprenden uno o más compuestos proporcionados en la presente o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de este y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Se comprenderá que los compuestos proporcionados en la presente pueden derivatizarse en grupos funcionales para proporcionar derivados de profármacos que son capaces de convertirse nuevamente en los compuestos originales *in vivo*. Los ejemplos de dichos profármacos incluyen los derivados de éster fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como ésteres de metoximetilo, ésteres de metiltiommetilo o ésteres de pivaloiloximetilo derivados de un grupo hidroxilo del compuesto o un resto carbamoilo derivado de un grupo amino del compuesto. Además, cualquier equivalente fisiológicamente aceptable de los compuestos proporcionados en la presente, similares a los ésteres o carbamatos metabólicamente lábiles, que son capaces de producir los compuestos originales proporcionados en la presente *in vivo*, se encuentran dentro

del alcance de esta invención.

Tal como se usa en la presente, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a cualquier sal de
5 adición de base o ácido cuyos contraiones no son tóxicos para el paciente en dosis farmacéuticas de las sales. Se conoce en el campo farmacéutico un hospedador de sales farmacéuticamente aceptables. Si se utilizan sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta
10 invención en estas composiciones, esas sales preferentemente derivan de ácidos y bases inorgánicas u orgánicas. Entre dichas sales ácidas se incluyen los siguientes: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, sulfonato de benceno, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canfosulfonato,
15 ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, lucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato,
20 pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenil-propionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, undecanoato, hidroháluros (por ejemplo, clorhidratos y bromhidratos), sulfatos, fosfatos, nitratos, sulfamatos, malonatos, salicilatos, metilen-bis-b-

hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-p-toluoiltartratos, etanesulfonatos, ciclohexilsulfamatos, quinatos y similares. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen, de modo no taxativo, 5 aquellas derivadas de bases de metales alcalinos o alcalinotérreos o bases orgánicas convencionales, tales como trietilamina, piridina, piperidina, morfolina, N-metilmorfolina, sales de amonio, sales de metal alcalino tales como sales de sodio y potasio, sales de metales 10 alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas tales como sales de diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, y sales con amino ácidos tales como arginina, lisina y otros.

15 Además, los grupos básicos que contienen nitrógeno se pueden cuaternizar con agentes como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo, tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena 20 larga como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de aralquilo, tales como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. De esta manera se obtienen productos solubles o dispersables en agua o en aceite.

Los compuestos utilizados en las composiciones y métodos también se pueden modificar al agregar funcionalidades adecuadas para mejorar las propiedades biológicas selectivas.

5 Dichas modificaciones se conocen en la técnica e incluyen aquellas que aumentan la penetración biológica en un sistema biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central, etc.), que aumentan la disponibilidad oral, que aumentan la solubilidad para
10 permitir la administración por inyección, que modifican el metabolismo y modifican la velocidad de excreción.

Las composiciones farmacéuticas se pueden elaborar mediante métodos conocidos en la técnica tales como granulación,
15 mezclado, disolución, encapsulación, liofilización o procesos de emulsificación convencionales, entre otros. Las composiciones se pueden producir de varias formas, incluyendo gránulos, precipitados o particulados, polvos, incluyendo polvos liofilizados, secados por rotación o secados por
20 aspersión, polvos amorfos, comprimidos, cápsulas, jarabes, supositorios, inyecciones, emulsiones, elixires, suspensiones o soluciones. Las formulaciones pueden opcionalmente contener, estabilizantes, modificadores del pH, tensoactivos, modificadores de biodisponibilidad y combinaciones de los

mismos.

El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente individuales adecuadas como
5 dosificaciones unitarias para sujetos humanos u otros mamíferos, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de fármaco calculada para producir el comienzo, tolerabilidad y/o efectos terapéuticos deseados, en asociación con un excipiente farmacéuticamente adecuado (por
10 ejemplo, una ampolla). Además, se pueden preparar composiciones más concentradas, a partir de las cuales se pueden producir luego las composiciones de dosificación unitaria más diluidas. Las composiciones más concentradas, por lo tanto, contendrán sustancialmente más de, por ejemplo,
15 al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más veces la cantidad de uno o más inhibidores de Syk.

Los métodos para preparar dichas formas de dosificación son conocidas por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo,
20 *REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES*, 18.^a Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990)). Además, las sales farmacéuticamente aceptables de los inhibidores de Syk de la presente invención (por ejemplo, sales de adición de ácido) se pueden preparar e incluir en las composiciones usando procedimientos estándar

conocidos por los expertos en la técnica de química orgánica sintética y son descritos por, por ejemplo, J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 4.^a Ed. (Nueva York: Wiley-Interscience, 1992).

5

Las composiciones típicamente incluyen un portador o excipiente farmacéutico convencional y pueden incluir adicionalmente otros agentes, portadores, adyuvantes, diluyentes, potenciadores de la permeabilidad tisular, solubilizantes y similares. Preferentemente, la composición contendrá alrededor de 0,01 % a alrededor de 90 %, preferentemente alrededor de 0,1 % a alrededor de 75 %, más preferentemente alrededor de 0,1 % a 50 %, aun más preferentemente alrededor de 0,1 % a 10 % en peso de uno o más inhibidores de Syk, donde el resto consiste en portadores y/o excipientes farmacéuticos adecuados. Los excipientes adecuados se pueden adaptar a la composición y vía de administración particular mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, *REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, supra*.

20

Los portadores farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en estas composiciones incluyen intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas de suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias

amortiguadoras, tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicérido parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno de disodio, 5 fosfato de hidrógeno de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietilen-polioxipropileno, 10 polietilenglicol y grasa lanar.

Los ejemplos de excipientes adecuados incluyen, de modo no taxativo, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, 15 tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, solución salina, jarabe, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y ácidos poliacrílicos tales como Carbopoles. Las composiciones pueden incluir adicionalmente 20 agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsificantes; agentes de suspensión; agentes conservantes tales como metil, etil y propil-hidroxibenzoatos; agentes para ajustar el pH tales como ácidos y bases orgánicos e inorgánicos; agentes

edulcorantes; y agentes saborizantes.

La administración de una composición que comprende uno o más inhibidores de Syk con uno o más excipientes farmacéuticos
5 adecuados según sea ventajoso se puede llevar a cabo mediante cualquiera de los modos de administración. Por lo tanto, la administración puede ser, por ejemplo, oral, tópica, intravenosa, subcutánea, transcutánea, transdérmica, intramuscular, intra-articular, parenteral, intra-arteriolar,
10 intradérmica, intraventricular, intracraneal, intraperitoneal, intralesional, intranasal, rectal, vaginal, por inhalación o mediante un depósito implantado. El término "parenteral" tal como se utiliza en la presente incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa,
15 intramuscular, intrarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferentemente, las composiciones se administran de forma oral o intravenosa. Las formulaciones de la invención pueden ser diseñadas como de rápida acción, de liberación rápida o
20 de acción prolongada. Además, los compuestos pueden administrarse en medios locales en vez de sistémicos, tales como administración (por ejemplo, inyección) como una formulación de liberación sostenida. De acuerdo con una modalidad representativa, las composiciones de esta invención

se formulan para la administración farmacéutica a un mamífero, preferentemente un ser humano.

Las composiciones de la presente invención que contienen uno
5 o más inhibidores de Syk se pueden administrar de forma repetida, por ejemplo, al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más veces, o la composición se puede administrar mediante infusión continua. Los sitios de administración adecuados incluyen, de modo no taxativo, piel, bronquial,
10 gastrointestinal, anal, vaginal, en ojos y oídos. Las formulaciones pueden adoptar la forma de polvo sólido, semisólido, liofilizado, o formas de dosificación líquida, tales como, por ejemplo, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, supositorios,
15 enemas de retención, cremas, ungüentos, lociones, geles, aerosoles o similares, preferentemente en formas de dosificación unitarias adecuadas para la administración simple de dosis exactas.

20 Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden estar en cualquier forma de dosificación oral aceptable, incluyendo comprimidos, cápsulas, obleas, emulsiones, suspensiones, soluciones, jarabes, elixires, aerosoles, bolos, pastillas, polvos, gránulos y formulaciones de

liberación sostenida. Los excipientes adecuados para la administración oral incluyen grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, gelatina, sacarosa, carbonato de magnesio y similares. En el caso de comprimidos para uso oral, los portadores comúnmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. Generalmente también se agregan agentes lubricantes, tal como estearato de magnesio. Para una forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz. Cuando se necesitan suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también pueden agregarse determinados agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes.

15

En algunas modalidades, las composiciones pueden adoptar la forma de una píldora, comprimido o cápsula y, por lo tanto, la composición puede contener, junto con uno o más inhibidores de Syk, un diluyente tal como lactosa, sacarosa, fosfato dicálcico y similares; un desintegrante tal como almidón o derivados de este; un lubricante tal como estearato de magnesio y similares; y/o un aglutinante tal como un almidón, goma acacia, polivinilpirrolidona, gelatina, celulosa y derivados de estos. Se puede elaborar un

comprimido mediante cualquier proceso de compresión o moldeado conocido por los expertos en la técnica. Los comprimidos se pueden preparar mediante compresión en una máquina adecuada de los inhibidores de Syk en una forma de flujo libre, por ejemplo, un polvo o gránulos, mezclados 5 opcionalmente ingredientes accesorios, por ejemplo, aglutinantes, lubricantes, diluyentes, desintegrantes o agentes dispersantes. Los comprimidos moldeados se pueden realizar moldeando en una máquina adecuada una mezcla de los 10 inhibidores de Syk en polvo con cualquier portador adecuado.

De manera alternativa, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden estar en forma de supositorios para administración rectal. Estos pueden administrarse mezclando 15 el agente con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y por lo tanto se disuelva en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas, polietilenglicol (PEG), grasa dura y/o cocoglicérido 20 hidrogenado. Las composiciones adecuadas para la administración rectal también pueden comprender una unidad de enema rectal que contiene uno o más inhibidores de Syk y vehículos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, etanol acuoso al 50 % o una solución salina acuosa) que son

fisiológicamente compatibles con el recto y/o colon. La unidad de enema rectal contiene una punta aplicadora protegida con una cubierta inerte, preferentemente compuesta por polietileno, lubricada con un lubricante tal como vaselina blanca y preferentemente protegida por una válvula de un sentido para evitar el flujo inverso de la fórmula dispensada. La unidad de enema rectal también tiene una longitud suficiente, preferentemente dos pulgadas, para ser insertada en el colon a través del ano.

10

Las composiciones líquidas se pueden preparar al disolver o dispersar uno o más inhibidores de Syk y opcionalmente uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables en un portador tal como, por ejemplo, salino acuoso, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares, para formar una solución o suspensión, por ejemplo, para administración oral, tópica o intravenosa. Las formulaciones farmacéuticas pueden prepararse como suspensiones o soluciones líquidas usando un líquido estéril, tal como aceite, agua, alcohol y combinaciones de estos. Se pueden agregar tensoactivos farmacéuticamente adecuados, agentes de suspensión o agentes emulsionantes, para la administración oral o parenteral. Las suspensiones pueden incluir aceites, tales como aceite de maní, aceite de sésamo, aceite de algodón, aceite de maíz y

aceite de oliva. La preparación de suspensión también puede
contener ésteres de ácidos grasos, tales como oleato de
etilo, miristato de isopropilo, glicéridos de ácidos grasos y
glicéridos de ácidos grasos acetilados. Las formulaciones
5 de suspensión pueden incluir alcoholes, tales como etanol,
alcohol isopropilo, alcohol hexadecilo, glicerol y
propilenglicol. Los ésteres, tales como poli(etilenglicol),
hidrocarburos de petróleo, tales como aceite mineral y
vaselina, y agua, también pueden usarse en formulaciones de
10 suspensión.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también
pueden estar en forma tópica, en especial cuando el blanco
del tratamiento incluye áreas u órganos accesibles fácilmente
15 por aplicación tópica, incluidas enfermedades del ojo, la
piel o del tracto intestinal inferior. Las formulaciones
tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de
estas áreas u órganos. Para la administración tópica, la
composición que contiene uno o más inhibidores de Syk puede
20 estar en forma de emulsiones, lociones, geles, espumas,
cremas, gelatinas, soluciones, suspensiones, ungüentos y
parches transdérmicos.

La aplicación tópica al tracto intestinal inferior puede

efectuarse en una formulación de supositorio rectal o en una formulación de enema adecuada. También pueden usarse parches tópicamente transdérmicos. Es posible formular las composiciones farmacéuticas en un ungüento adecuado que
5 contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores para las aplicaciones tópicas. Los portadores para administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, de modo no taxativo, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol,
10 polioxietileno, compuesto polioxipropileno, cera emulsionante y agua. De manera alternativa, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente
15 aceptables. Los portadores adecuados incluyen aceite mineral, monoestearato de sorbitol, polisorbato 60, ésteres de cetilo, cera, alcohol cetílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

20 Las composiciones farmacéuticas también se pueden administrar mediante aerosol nasal o inhalación. Para la administración mediante inhalación, las composiciones se pueden administrar como un polvo seco o de forma líquida mediante un nebulizador. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con

técnicas conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, 5 fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

Para el uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución 10 salina estéril e isotónica con pH ajustado, o preferentemente como soluciones en solución salina estéril e isotónica con pH ajustado, ya sea con o sin un conservante tal como cloruro de bencilalconio. De manera alternativa, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en un ungüento, tal como 15 vaselina.

Para la administración parenteral, las composiciones pueden estar en forma de soluciones estériles inyectables y polvos estériles empaquetados. Preferentemente, las soluciones 20 inyectables se formulan a un pH de alrededor de 4,5 a alrededor de 7,5.

Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser suspensiones acuosas u oleaginosas.

Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, empleando agentes dispersantes o humectantes y de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites estériles fijos se emplean convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. A estos efectos puede usarse cualquier aceite no volátil insípido, incluso mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados de glicérido, son útiles en la preparación de inyectables, como los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas pueden también contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, que incluyen emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos usualmente empleados, como Tweens, Spans y

otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas farmacéuticamente aceptables u otras, también pueden usarse a efectos de la formulación. Los compuestos pueden formularse para la administración parenteral por inyección tal como inyección de bolo o infusión continua. Una forma de dosificación unitaria para inyección puede estar en ampollas o recipientes de dosis múltiples.

10

Las composiciones de la presente invención también se pueden proporcionar en forma liofilizada. Dichas composiciones pueden incluir un amortiguador, por ejemplo, bicarbonato, para la reconstitución antes de la administración, o el amortiguador puede estar incluido en la composición liofilizada para la reconstitución con, por ejemplo, agua. La composición liofilizada puede comprender adicionalmente un vasoconstrictor adecuado, por ejemplo, epinefrina. La composición liofilizada se puede proporcionar en una jeringa, empaquetada opcionalmente en combinación con el amortiguador para la reconstitución, de modo que la composición reconstituida se pueda administrar inmediatamente al paciente.

Cualquiera de las formas de dosificación anteriores que contienen cantidad eficaces se encuentran dentro de los límites de la experimentación de rutina y dentro del alcance de la invención. Una dosis terapéuticamente eficaz puede
5 variar dependiendo de la vía de administración y la forma de dosificación. El compuesto o compuestos representativos de la invención es una formulación que exhibe un índice terapéutico alto. El índice terapéutico es la relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos que se pueden expresar como la
10 relación entre LD₅₀ y ED₅₀. La LD₅₀ es la dosis letal para el 50 % de la población y la ED₅₀ es la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población. Las LD₅₀ y ED₅₀ se determinan mediante procedimiento farmacéuticos estándares en cultivos celulares animales o en animales experimentales.

15

Además de las formas de dosificación representativas descritas anteriormente, los expertos en la técnica generalmente conocen formas de dosificación y excipientes y portadores farmacéuticamente aceptables y están incluidos en
20 la invención. Se entenderá que una dosificación y un régimen de tratamiento específicos para cualquier paciente particular dependerán de diversos factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud, el sexo y la dieta del paciente, y el tiempo

de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, el criterio del médico tratante y la gravedad de la enfermedad particular que se trata. La cantidad del o los ingredientes activos también dependerá del compuesto particular y otro agente terapéutico, si está presente, en la
5 composición.

e. Modos de uso

10 La invención proporciona métodos para inhibir o disminuir la actividad de Syk, así como también para tratar o aliviar un estado, síntoma, afección, trastorno o enfermedad asociada con Syk en un paciente que lo necesita (por ejemplo, humano o no humano). En una modalidad, el estado, síntoma afección,
15 trastorno o enfermedad asociada con Syk es mediada, al menos en parte, por la actividad de la cinasa Syk. En modalidades más específicas, la presente invención proporciona un método para tratar una afección o trastorno mediado al menos en parte por la actividad de la cinasa Syk que es una enfermedad
20 cardiovascular, enfermedad inflamatoria o enfermedad autoinmunitaria.

En una modalidad, la invención proporciona métodos para prevenir o tratar una afección en un mamífero mediada al

menos en parte por la actividad de syk, que comprende la etapa de administrarle al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. Dichas afecciones incluyen, de modo no taxativo,

5 reestenosis, síndrome coronario agudo, infarto del miocardio, angina inestable, angina refractaria, trombo coronario oclusivo que ocurre luego de una terapia trombolítica o luego de una angioplastia coronaria, síndrome cerebrovascular mediado por trombosis, apoplejía embólica, apoplejía

10 trombótica, ataques isquémicos transitorios, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, émbolo pulmonar, coagulopatía, coagulación intravascular diseminada, púrpura trombocitopénica trombótica, tromboangeítis obliterante, enfermedad trombótica asociada con trombocitopenia inducida

15 por heparina, complicaciones trombóticas asociadas con la circulación extracorpórea, complicaciones trombóticas asociadas con la instrumentación tal como cateterismo cardíaco u otro cateterismo intravascular, balón intraaórtico de contrapulsación, estent coronario o válvula cardíaca,

20 afecciones que requieren la instalación de dispositivos protésicos y similares.

En una modalidad adicional, la presente invención proporciona un método para tratar la trombosis, púrpura trombocitopénica

inmunitaria, trombocitopenia inducida por heparina, cardiomiopatía dilatada, enfermedad de células falciformes, aterosclerosis, infarto de miocardio, inflamación vascular, angina inestable o síndromes coronarios agudos.

5

En otra modalidad, la presente invención también proporciona un método para tratar la alergia, asma, artritis reumatoide, enfermedad mediada por linfocitos B tal como linfoma no-Hodgkin, síndrome antifosfolípidos, lupus, psoriasis,
10 esclerosis múltiple, enfermedad renal en etapa terminal o leucemia linfocítica crónica.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un método para tratar la anemia hemolítica o la púrpura
15 trombocitopénica inmunitaria.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un método para tratar la vasculitis, incluyendo de modo no taxativo: Vasculitis de grandes vasos, tal como arteritis de
20 células gigantes y arteritis de Takayasu; vasculitis de vasos medianos, tal como poliarteritis nodosa (PAN, por sus siglas en inglés) y enfermedad de Kawasaki; vasculitis de vasos pequeños, tal como granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss, poliangiitis microscópica, púrpura de Henoch-

Schonlein, vasculitis crioglobulinémica y angeítis cutánea leucocitoclástica.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un
5 método para tratar la enfermedad ampollosa autoinmunitaria de la piel, incluyendo de modo no taxativo: Pénfigo, tal como pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, pénfigo paraneoplásico y pénfigo por IgA; y enfermedad ampollosa subepidérmica autoinmune de la piel, tal como penfigoide bulloso,
10 penfigoide gestacional, dermatosis por IgA lineal, penfigoide de la membrana mucosa, liquen plano penfigoide, penfigoide anti-laminina g1/p200, epidermólisis ampollosa adquirida y dermatitis herpetiforme.

15 La terapia que utiliza los compuestos descritos en la presente se puede aplicar sola, o se puede aplicar en combinación o como adyuvante con otras terapias inmunosupresoras comunes, tales como, por ejemplo, los siguientes: mercaptopurina; corticosteroides tales como
20 prednisona; metilprednisolona y prednisolona; agentes alquilantes tal como ciclofosfamida; inhibidores de calcineurina tales como ciclosporina, sirolimus y tacrolimus; inhibidores de inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) tales como micofenolato, micofenolato de mofetilo y

azatioprina; y agentes diseñados para suprimir la inmunidad celular y al mismo tiempo dejar la respuesta inmunológica humoral del receptor intacta, incluyendo varios anticuerpos (por ejemplo, globulina antilinfocito (ALG, por sus siglas en inglés), globulina antitimocito (ATG, por sus siglas en inglés), anticuerpos anti linfocitos T monoclonales (OKT3, por sus siglas en inglés) y radiación. Estos diversos agentes se pueden usar de acuerdo con sus dosificaciones estándar o comunes, según se especifique en la información de prescripción que acompaña a las formas comercialmente disponibles de los fármacos (véase también: la información de prescripción de la edición de 2006 de The Physician's Desk Reference), cuya descripción se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia. Azatioprina está actualmente disponible mediante Salix Pharmaceuticals, Inc., con el nombre comercial AZASAN; mercaptopurina está actualmente disponible mediante Gate Pharmaceuticals, Inc., con el nombre comercial PURINETHOL; prednisona y prednisolona están actualmente disponibles mediante Roxane Laboratories, Inc.; Metilprednisolona está actualmente disponible mediante Pfizer; sirolimus (rapamicina) está actualmente disponible mediante Wyeth-Ayerst con el nombre comercial RAPAMUNE; tacrolimus está actualmente disponible mediante Fujisawa con el nombre comercial PROGRAF; ciclosporina está actualmente

disponible mediante Novartis con el nombre comercial SANDIMMUNE y de Abbott con el nombre comercial GENGRAF; inhibidores de IMPDH tales como micofenolato mofetilo y ácido micofenólico están actualmente disponibles mediante Roche con el nombre comercial CELLCEPT y de Novartis con el nombre comercial MYFORTIC; azatioprina está actualmente disponible mediante Glaxo Smith Kline con el nombre comercial IMURAN; y anticuerpos están actualmente disponibles mediante Ortho Biotech con el nombre comercial ORTHOCLONE, de Novartis con el nombre comercial SIMULECT (basiliximab), y de Roche con el nombre comercial ZENAPAX (daclizumab).

En otra modalidad, los compuestos se pueden administrar ya sea en combinación o como adyuvante con un inhibidor de una cinasa Syk. La cinasa Syk es un tirosina cinasa conocida porque cumple un rol fundamental en la señalización del receptor Fcγ, así como también en otras cascadas de señalización, tales como aquellas que implican la señalización del receptor de linfocitos B (Turner et ál., (2000), Immunology Today 21:148-154) e integrinas beta (1), beta (2) y beta (3) en neutrófilos (Mocsai et ál., (2002), Immunity 16:547-558). Por ejemplo, la cinasa Syk cumple un rol esencial en la señalización del receptor de IgE de alta afinidad en mastocitos que conduce a la activación y

liberación posterior de múltiples mediadores químicos que desencadenan ataques alérgicos. Sin embargo, a diferencia de las cinasas JAK que ayudan a regular las vías implicadas en las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV mediadas por células o retardadas, la cinasa Syk ayuda a regular las vías implicadas en las reacciones de hipersensibilidad de tipo I mediadas por IgE inmediatas. Determinados compuestos que afectan la vía de Syk pueden también afectar o no las vías de JAK.

10

Los compuestos inhibidores de Syk adecuados se describen, por ejemplo, en n.º de serie 10/355,543 presentada el 31 de enero de 2003 (publicación n.º 2004/0029902); WO 03/063794; n.º de serie 10/631,029 presentada el 29 de julio de 2003; WO 2004/014382; n.º de serie 10/903,263 presentada el 30 de julio de 2004; PCT/US2004/24716 presentada el 30 de julio de 2004 (WO005/016893); n.º de serie 10/903,870 presentada el 30 de julio de 2004; PCT/US2004/24920 presentada el 30 de julio de 2004, cuyas descripciones se incorporan a la presente en su totalidad mediante esta referencia. Los compuestos descritos en la presente y los compuestos inhibidores de Syk se pueden usar solos o en combinación con uno o más tratamientos de rechazo de trasplantes convencionales, tal como se describió anteriormente.

En una modalidad específica, los compuestos se pueden usar para tratar o prevenir estas enfermedades en pacientes que no responden inicialmente (resistentes) o que no responden en el transcurso del tratamiento con un compuesto inhibidor de Syk o uno de los otros tratamientos actuales para la enfermedad particular. Los compuestos también se pueden usar en combinación con compuestos inhibidores de Syk en pacientes que son resistentes o que no responden al compuesto de Syk. Los compuestos inhibidores de Syk adecuados con los cuales se pueden administrar los compuestos se proporcionan más adelante.

En otra modalidad, esta invención proporciona un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria mediada por linfocitos T, que comprende administrarle a un paciente que padece dicha enfermedad autoinmunitaria una cantidad de un compuesto eficaz para tratar la enfermedad autoinmunitaria, donde el compuesto se selecciona de los compuestos de la invención, tal como se describen en la presente, y el compuesto se administra en combinación o como adyuvante con un compuesto que inhibe la cinasa Syk con una IC_{50} en el intervalo de al menos 10 μM .

Cuando se usan para tratar o prevenir dichas enfermedades, los compuestos se pueden administrar individualmente, como mezclas de uno o más compuestos, o en mezcla o combinación con otros agentes útiles para tratar dichas enfermedades y/o los síntomas asociados con dichas enfermedades. Los compuestos también se pueden administrar mezclados o en combinación con agentes útiles para tratar otros trastornos o dolencias, tales como esteroides, estabilizadores de membrana, inhibidores de 5-lipoxigenasa (5LO), inhibidores del receptor y la síntesis de leucotrieno, inhibidores de la conmutación del isotipo IgE o la síntesis de IgE, conmutación del isotipo IgG o síntesis de IgG, agonistas beta, inhibidores de triptasa, aspirina, inhibidores de la ciclooxigenasa (COX, por sus siglas en inglés), metotrexato, fármacos anti-TNF, anticuerpo anti CD20, inhibidores de PD4, inhibidores de p38, inhibidores de PDE4 y antihistaminas, entre otros. Los compuestos se pueden administrar por sí mismos en forma de profármacos o como composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto activo o profármaco.

Los compuestos activos de la invención típicamente inhiben la vía de Syk y/o JAK/Stat. La actividad de un compuesto especificado como un inhibidor de una cinasa Syk se puede

evaluar in vitro o in vivo. En algunas modalidades, la actividad de un compuesto especificado se puede someter a prueba en un ensayo celular.

- 5 "Trastorno de proliferación celular" se refiere a un trastorno caracterizado por la proliferación anómala de células. Un trastorno proliferativo no implica ninguna limitación con respecto a la velocidad del crecimiento celular, sino que simplemente indica la pérdida de los
- 10 controles normales que afectan el crecimiento y la división celular. Por lo tanto, en algunas modalidades, las células de un trastorno proliferativo pueden tener las mismas velocidades de división celular que las células normales pero no responden a las señales que limitan dicho crecimiento.
- 15 Dentro del ámbito del "trastorno proliferativo celular" se encuentra el neoplasia o tumor, que es un crecimiento anormal de tejido. Cáncer se refiere a cualquiera de las neoplasias malignas caracterizadas por la proliferación de células que tienen la capacidad de invadir el tejido circundante y/o
- 20 hacer metástasis en nuevos sitios de colonización.

Generalmente, los trastornos de proliferación celular que se pueden tratar con los compuestos descritos en la presente se refieren a cualquier trastorno caracterizado por

proliferación celular anómala. Estos incluyen varios tumores y cánceres, ya sea benignos o malignos, metastásicos o no metastásicos. Las propiedades específicas de los cánceres, tales como la invasión tisular o metástasis, se pueden
5 dirigir usando los métodos descritos en la presente. Los trastornos de proliferación celular incluyen una variedad de cánceres, incluyendo, entre otros, cáncer de ovarios, cáncer renal, cáncer gastrointestinal, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, carcinoma de pulmones escamoso y
10 adenocarcinoma.

En algunas modalidades, el trastorno de proliferación celular tratado es una neoplasia hematopoyética, que es un crecimiento anómalo de células del sistema hematopoyético.
15 Las neoplasias malignas hematopoyéticas pueden originarse en células madre pluripotentes, células progenitoras multipotentes, células progenitoras comprometidas oligopotentes, células precursoras y células terminalmente diferenciadas implicadas en la hematopoyesis. Se cree que
20 algunas neoplasias malignas hematológicas surgen de células madre hematopoyéticas que tienen la capacidad de autorrenovarse. Por ejemplo, las células capaces de desarrollar subtipos específicos de leucemia mieloide aguda (LMA) (Cynthia K. Hahn, Kenneth N. Ross, Rose M. Kakoza,

Steven Karr, Jinyan Du, Shao-E Ong, Todd R. Golub, Kimberly Stegmaier, Syk is a new target for LMA differentiation, Blood, 2007, 110, Resumen 209) tras el trasplante muestran los marcadores de superficie celular de las células madre hematopoyéticas, lo que implica que las células madre hematopoyéticas son la fuente de las células leucémicas. Las células blásticas que no tienen un marcador celular característico de las células madre hematopoyéticas parecen ser incapaces de establecer tumores tras el trasplante (Blair et ál., 1997, Blood 89:3104-3112). El origen de células madres de determinadas neoplasias malignas hematológicas también se respalda en la observación de que las anomalías cromosómicas específicas asociadas con tipos particulares de leucemia se pueden encontrar en células normales de linaje hematopoyético así como también células blásticas leucémicas. Por ejemplo, la traslocación recíproca t(9q34;22q11) asociada con aproximadamente el 95 % de leucemia mielógena crónica parece estar presente en células del linaje mieloide, eritroide y linfoide, lo que sugiere que la anomalía cromosómica se origina en células madre hematopoyéticas. Un subgrupo de células en determinados tipos de LMC muestra el fenotipo de marcador celular de las células madre hematopoyéticas.

Aunque las neoplasias hematopoyéticas con frecuencia se originan a partir de células madre, células progenitoras comprometidas o células más terminalmente diferenciadas de un linaje de desarrollo, también pueden ser la fuente de algunas leucemias. Por ejemplo, la expresión forzada de la proteína de fusión Bcr/Abl (asociada con la leucemia mielógena crónica) en células progenitoras mieloides comunes o células progenitoras de granulocitos/macrófagos produce una afección tipo leucémica. Además, algunas anomalías cromosómicas asociadas con subtipos de leucemia no se encuentran en la población celular con un fenotipo de marcador de células madre hematopoyéticas, pero sí se encuentran en una población celular que muestra marcadores con un estado más diferenciado de la vía hematopoyética (Turhan et ál., 1995, Blood 85:2154-2161). Por lo tanto, aunque que las células progenitoras comprometidas y otras células diferenciadas pueden tener solo un potencial limitado para la división celular, las células leucémicas pueden haber adquirido la capacidad de crecer sin regulación, en algunos casos imitando las características de autorrenovación de las células madre hematopoyéticas (Passegue et ál., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, 100:11842-9).

En algunas modalidades, la neoplasia hematopoyética tratada

es una neoplasia linfoide, donde las células anormales derivan de y/o muestran el fenotipo característico de células del linaje linfoide. Las neoplasias linfoides se pueden subdividir en neoplasias de linfocitos B, neoplasias de células T y NK, y linfoma de Hodgkin. Las neoplasias de linfocitos B se pueden subdividir adicionalmente en neoplasias de linfocitos B precursores y neoplasias de linfocitos B periféricos/maduros. Las neoplasias de linfocitos B de ejemplo son leucemia/linfoma B-linfoblástico precursor (leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B precursores) mientras que las neoplasias de linfocitos B maduros/periféricos de ejemplo son leucemia linfocítica crónica de linfocitos B/linfoma linfocítico pequeño, leucemia prolinfocítica de linfocitos B, linfoma linfoplasmacítico, linfoma esplénico de zona marginal de linfocitos B, leucemia de células pilosas, mieloma/plasmacitoma de células plasmáticas, linfoma de linfocitos B extranodal de zona marginal de tipo MALT, linfoma de linfocitos B nodal de zona marginal, linfoma folicular, linfoma de células del manto, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma mediastínico de linfocitos B grandes, linfoma primario efusivo y linfoma de Burkitt/leucemia de células de Burkitt. Las neoplasias de linfocitos T y células NK se subdividen adicionalmente en neoplasias de linfocitos T precursores y neoplasias de

linfocitos T maduros (periféricos). La neoplasia de linfocitos T precursores de ejemplo es leucemia/linfoma linfoblástica T precursora (leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T precursores), mientras que la neoplasia de

5 linfocitos T (periféricos) maduros de ejemplo son leucemia prolinfocítica de linfocitos T, leucemia linfocítica granular de linfocitos T, leucemia de células NK agresivas, linfoma/leucemia de linfocitos T adultos (HTLV-1), linfoma de células NK/T extranodal, tipo nasal, linfoma de linfocitos T

10 tipo enteropatía, linfoma hepatoesplénico de linfocitos T gamma y delta, linfoma subcutáneo de linfocitos T tipo paniculitis, Micosis fungoide/síndrome de Sézary, linfoma anaplásico de células grandes, células T/nulas, tipo cutáneo primario, linfoma de linfocitos T periféricos, no

15 caracterizados de otra forma, linfoma de linfocitos T angioinmunoblástico, linfoma anaplásico de células grandes, células T/nulas, tipo sistémico primario. El tercer miembro de las neoplasias linfoides es el linfoma de Hodgkin, también denominado enfermedad de Hodgkin. El diagnóstico de ejemplo

20 de esta clase que se puede tratar con los compuesto incluye, entre otros, linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico, y varias formas clásicas de la enfermedad de Hodgkin, miembros ejemplares que son linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular (grados 1 y 2), linfoma de Hodgkin clásico

rico en linfocitos, linfoma de Hodgkin de celularidad mixta y linfoma de Hodgkin con agotamiento de linfocitos. En varias modalidades, cualquiera de las neoplasias linfoides que están asociadas a la actividad anómala de Syk se pueden tratar con
5 los compuestos inhibidores de Syk.

En algunas modalidades, la neoplasia hematopoyética tratada es una neoplasia mieloide. Este grupo comprende una gran clase de trastornos de proliferación celular que implican o
10 muestran el fenotipo característico de las células del linaje mieloide. Las neoplasias mieloides se pueden subdividir en enfermedades mieloproliferativas, enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas, síndromes mielodisplásicos y leucemias mieloides agudas. Las
15 enfermedades mieloproliferativas de ejemplo son leucemia mielógena crónica (por ejemplo, cromosoma Philadelphia positivo (t(9;22)(qq34;q11)), leucemia neutrofílica crónica, leucemia eosinofílica crónica/síndrome hipereosinofílico, mielofibrosis idiopática crónica, policitemia vera y
20 trombocitopenia esencial. Las enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas de ejemplo son la leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mielógena atípica y leucemia mielomonocítica juvenil. Los síndromes mielodisplásicos de ejemplo son anemia refractaria, con

sideroblastos anillados y sin sideroblastos anillados, citopenia refractaria (síndrome mielodisplásico) con displasia de linajes múltiples, anemia refractaria (síndrome mielodisplásico) con exceso de blastos, síndrome del 5q y
5 síndrome mielodisplásico. En varias modalidades, cualquiera de las neoplasias mieloides que están asociadas a la actividad anómala de Syk se pueden tratar con los compuestos inhibidores de Syk.

10 En algunas modalidades, los compuestos se pueden usar para tratar leucemias mieloides agudas (LMA), que representan una gran clase de neoplasias mieloides que tiene su propia subdivisión de trastornos. Las subdivisiones incluyen, entre otras, LMA con translocaciones citogenéticas recurrentes, LMA
15 con displasia de linajes múltiples y otras LMA no categorizadas de otra forma. Las LMA con translocaciones citogenéticas recurrentes incluyen, entre otras, LMA con t(8;21)(q22;q22), AML1(CBF-alfa)/ETO, leucemia promielocítica aguda (LMA con t(15;17)(q22;q11-12) y variantes, PML/RAR-
20 alfa), LMA con eosinófilos anormales de médula ósea (inv(16)(p13q22) o t(16;16)(p13;q11), CBFb/MYH11X) y LMA con anomalías 11q23 (MLL). Los ejemplos de LMA con displasia de linajes múltiples son los que están asociados con síndromes mielodisplásicos previos o sin ellos. Otras leucemias

mieloides agudas no clasificadas dentro de ningún grupo definible incluyen, LMA mínimamente diferenciada, LMA sin maduración, LMA con maduración, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia monocítica aguda, leucemia eritroide aguda, 5 leucemia megacariocítica aguda, leucemia basofílica aguda, y panmielosis aguda con mielofibrosis.

Los métodos de la invención comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto o composición descrita en la 10 presente a un mamífero o a un animal no humano. Tal como se usa en la presente, "cantidad eficaz" de un compuesto o composición de la invención incluye aquellas cantidades que antagonizan o inhiben Syk. Una cantidad que antagoniza o inhibe Syk es detectable, por ejemplo, por cualquier ensayo 15 capaz de determinar la actividad Syk, incluyendo el que se describe a continuación como un método de prueba ilustrativo. Las cantidades eficaces también pueden incluir esas cantidades que alivian síntomas de un trastorno asociado con Syk tratable mediante la inhibición de Syk. Por consiguiente, 20 "antagonistas de Syk" o incluyen compuestos que interactúan con Syk y modulan, por ejemplo, inhiben o disminuyen la capacidad de un segundo compuesto, por ejemplo, otro ligando Syk, para interactuar con Syk. Los compuestos de unión a Syk son preferentemente antagonistas. El término "compuesto de

unión a Syk" Y (por ejemplo, presenta la afinidad de unión al receptor) incluye aquellos compuestos que interactúan con Syk lo que resulta en la modulación de la actividad de Syk o JAK, respectivamente. Los compuestos de unión a Syk se pueden
5 identificar usando un método *in vivo* o *in vitro* (por ejemplo, basado en células y no basado en células). A continuación se proporciona una descripción de los métodos *in vitro*.

La cantidad de compuesto presente en los métodos y
10 composiciones descritas en la presente debería ser suficientes para causar una disminución detectable en la gravedad del trastorno, de la manera que se midió por cualquiera de los ensayos descritos en los ejemplos. La cantidad de modulador de Syk necesaria dependerá de la
15 eficacia del modulador para el tipo de célula dado y la duración de tiempo necesario para tratar el trastorno. En determinadas modalidades, las composiciones de esta invención pueden comprender adicionalmente otro agente terapéutico. Cuando se usa un segundo agente, el segundo agente se puede
20 administrar ya sea como una forma de dosificación separada o como parte de una forma de dosificación única con los compuestos de esta invención. Aunque uno o más compuestos de la invención se puede usar en una aplicación de monoterapia para tratar una enfermedad, trastorno o síntoma, también se

puede usar en una terapia combinada, donde el uso de un compuesto o combinación novedoso (agente terapéutico) se combina con el uso de uno o más agentes terapéuticos diferentes para tratar el mismo tipo o diferentes tipos de trastornos, síntomas y enfermedades. La terapia combinada incluye la administración de dos o más agentes terapéuticos al mismo tiempo o consecutivamente. Los agentes se pueden administrar en cualquier orden. De manera alternativa, los múltiples agentes terapéuticos se pueden combinar en una composición única que se puede administrar al paciente. Por ejemplo, una única composición farmacéutica podría comprender el compuesto o sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de esta, de acuerdo con la fórmula I, otro agente terapéutico (por ejemplo, metotrexato) o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, se proporciona un método para usar uno o más de los compuestos proporcionados en la presente para tratar una variedad de trastornos, síntomas y enfermedades (por ejemplo, inflamatorias, autoinmunitarias, neurológicas, neurodegenerativas, oncológicas y cardiovasculares). En determinados grupos de modalidades la enfermedad inflamatoria y la enfermedad autoinmunitaria se selecciona del grupo que

consiste en trasplante de órganos, osteoartritis, enfermedad de intestino irritable (IBD, por sus siglas inglés), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis reumatoide (AR), enfermedad de Crohn, diabetes tipo I, conjuntivitis, uveítis, vasculitis y psoriasis. En determinados grupos de modalidades la enfermedad inflamatoria se selecciona del grupo que consiste en alergia, asma, artritis reumatoide, enfermedades mediadas por linfocitos B tales como linfoma no Hodgkin, síndrome antifosfolípidos, lupus, psoriasis, esclerosis múltiple y enfermedad renal terminal. En determinados grupos de modalidades, la enfermedad vascular se selecciona del grupo que consiste en púrpura trombocitopénica inmunitaria, anemia hemolítica y trombocitopenia inducida con heparina. En determinados grupos de modalidades, la enfermedad inflamatoria es artritis reumatoide. En determinados grupos de modalidades la enfermedad de células falciformes se selecciona del grupo que consiste en anemia de células falciformes, enfermedad de hemoglobina C falciforme, talasemia beta plus falciforme y talasemia beta cero falciforme. En determinados grupos de modalidades, la enfermedad autoinmunitaria se selecciona del grupo que consiste en trasplante de órganos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), anemia hemolítica,

púrpura trombocitopénica inmunitaria (ITP, por sus siglas en inglés), esclerosis múltiple, síndrome de Sjogren, diabetes tipo I, artritis reumatoide, lupus (incluyendo lupus eritematoso sistémico (SLE, por sus siglas en inglés),
5 vasculitis, nefritis glomerular (NG), enfermedad ampollosa autoinmunitaria, dermatitis atópica (eczema), aterosclerosis, neutropenia autoinmunitaria y psoriasis. En determinados grupos de modalidades, el trastorno proliferativo celular es leucemia, linfoma trastornos mieloproliferativos, neoplasias
10 malignas hematológicas y mielofibrosis idiopática crónica. En determinados grupos de modalidades el trastorno es leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia linfoblástica aguda (LLA) o linfoma no-Hodgkin.

15 Los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables y/o composiciones neutrales pueden formularse junto con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable y la composición resultante se puede administrar *in vivo* a mamíferos, tales como hombres, mujeres y animales,
20 para tratar una variedad de trastornos, síntomas y enfermedades. Además, los compuestos de la invención se pueden usar para preparar un medicamento que sea útil para tratar una variedad de trastornos, síntomas y enfermedades.

Todos los compuestos de la presente invención son fuertes inhibidores de cinasas Syk, presentando IC₅₀ en el ensayo respectivo en el intervalo de menos de 5 µM, y la mayoría están en el intervalo nanomolar, y muchos en el sub-
5 nanomolar.

f. Kits

Aun otro aspecto de esta invención es proporcionar un kit que
10 comprende recipientes separados en un único paquete, donde los compuestos farmacéuticos de la invención, composiciones y/o sales de este se usan en combinación con portadores farmacéuticamente aceptables para tratar estados, trastornos, síntomas y enfermedades donde Syk juega un papel importante.

15

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar la invención, pero no para limitarla.

20

Los materiales de partida y los reactivos usados en la preparación de estos compuestos generalmente están disponibles de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., o se preparan mediante métodos conocidos por

los expertos en la técnica siguiendo los procedimientos establecido en las referencias como *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: Nueva York, 1967-2004, Volumes 1-22; *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Elsevier Science Publishers, 1989, Volumes 1-5 and Supplementals; y *Organic Reactions*, Wiley & Sons: Nueva York, 2005, Volumes 1-65.

Los materiales de partida y los intermedios de los esquemas de reacción sintética se pueden aislar y purificar si se desea, usando técnicas convencionales incluyendo, a modo no taxativo, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Tales materiales se pueden caracterizar usando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

A menos que se indique lo contrario, las reacciones descritas en la presente preferentemente se llevan a cabo en una atmósfera inerte a presión atmosférica con un intervalo de temperatura de reacción desde alrededor de -78 °C a alrededor de 150 °C, más preferentemente de alrededor de 0 °C a alrededor de 125 °C, y aun más preferentemente y convenientemente a alrededor de temperatura ambiente, por ejemplo, alrededor de 20 °C a alrededor de 75

°C.

Refiriéndose a los ejemplos que siguen, los compuestos de la presente invención se sintetizaron usando los métodos
5 descritos en la presente, u otros métodos, que son bien conocidos en la técnica.

Los compuestos y/o intermedios se pueden caracterizar por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC, por sus
10 siglas en inglés) usando un sistema de cromatografía Waters Alliance con un Módulo de Separación 2695 (Milford, Mass.). Las columnas analíticas pueden ser Columnas C-18 SpeedROD RP-18E de Merck KGaA (Darmstadt, Alemania). De manera alternativa, la caracterización se puede realizar usando un
15 sistema de Waters Unity (UPLC) con columnas Waters Acquity UPLC BEH C-18 de 2,1 mm x 15 mm. Se puede usar un gradiente de elución, comenzando típicamente con acetonitrilo al 5 %/agua al 95 % y avanzando con acetonitrilo al 95 % por un período de 5 minutos para el sistema Alliance y 1 minuto para
20 el sistema Acquity. Todos los solventes pueden contener ácido trifluoroacético (TFA) al 0,1 %. Los compuestos se pueden detectar con absorción luz ultravioleta (UV) a 220 nm o 254 nm. Los solventes HPLC pueden ser de EMD Chemicals, Inc. (Gibbstown, NJ). En algunas instancias, la pureza se puede

evaluar por cromatografía de capa fina (TLC) usando placas de gel de sílice con vidrio, como por ejemplo, placas de gel de sílice 60 de EMD de 2,5cm x 7,5cm. Los resultados de TLC se pueden detectar rápidamente de manera visual con luz ultravioleta, o usando técnicas de teñido variadas y de vapor de yodo bien conocidas.

El análisis de espectrometría de masas se puede realizar en uno de dos instrumentos de LCMS Agilent serie 1100 con acetonitrilo/agua como la fase móvil. Un sistema puede usar TFA como el modificador y medir en modo de ión positivo [medido como MH^+ , $(M+1)$ o $(M+H)^+$] y el otro puede usar ácido fórmico o acetato de amonio y medir en modos de iones positivos [medido como MH^+ , $(M+1)$ o $(M+H)^+$] y negativos [medido como M^- , $(M-1)$ o $(M-H)^-$].

El análisis de resonancia magnética nuclear (NMR) se puede realizar en algunos de los compuestos con un Varian de 400 MHz NMR (Palo Alto, Calif.). La referencia espectral puede ser TMS o el cambio químico conocido del solvente.

La pureza de algunos compuestos de la invención se puede evaluar mediante un análisis elemental (Robertson Microlit, Madison, NJ.).

Los puntos de fusión se pueden determinar en un aparato de Dispositivos de Laboratorio Mel-Temp (Holliston, Mass.).

5 Las separaciones preparativas se pueden llevar a cabo de la manera que sea necesario, usando un sistema de cromatografía Sq16x o Sg100c y las columnas de gel de sílice preempacadas todo adquirido en Teledyne Isco, (Lincoln, NE). De manera alternativa, los compuestos e intermedios se pueden purificar
10 mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando un material de envasado de gel de sílice (230-400 mesh), o mediante HPLC usando una columna de fase inversa C-18. Los solventes típicos utilizados por sistemas Isco y cromatografía en columna ultrarrápida pueden ser
15 diclorometano, metanol, acetato de etilo, hexano, acetona, hidroxiamina acuosa y trietilamina. Los solventes típicos usados en la HPLC de fase inversa pueden ser concentraciones variadas de agua y acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,1 %.

20

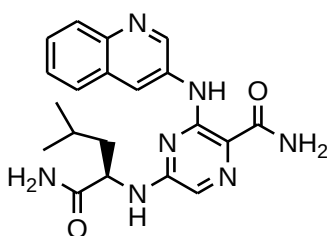
Métodos generales:

Los siguientes esquemas de reacción sintéticos son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los cuales se pueden

sintetizar los compuestos de la presente invención, y se pueden realizar diversas modificaciones a estos esquemas de reacción sintéticos y se le sugerirá al experto en la técnica que las realice haciéndose referencia a la descripción
5 contenida en esta solicitud.

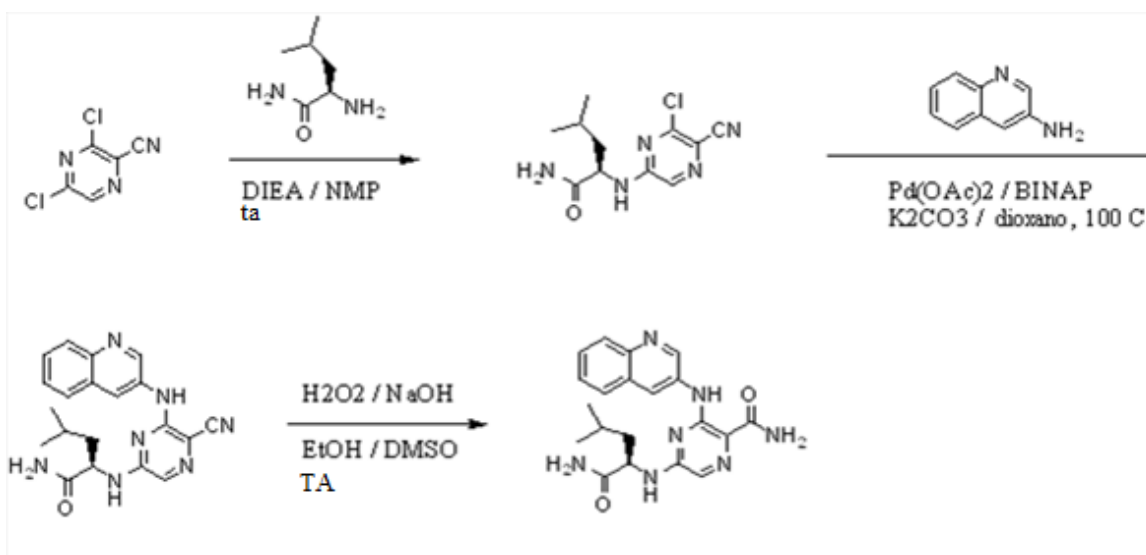
Ejemplo 1. (R)-5-(1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-(quinolin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

10



Esquema 1

15



20

Se agitó una solución de 3,5-dicloropirazin-2-carbonitrilo

(348 mg, 2,00 mmol), clorhidrato de D-leucinamida (333 mg, 2,00 mmol) y DIEA (1,00 mL, 5,75 mmol) en NMP (8 mL) a temperatura ambiente durante 20 h. Se agregaron agua y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío para proporcionar (R)-2-(6-cloro-5-cianopirazin-2-ilamino)-4-metilpentanamida como un aceite (535 mg).

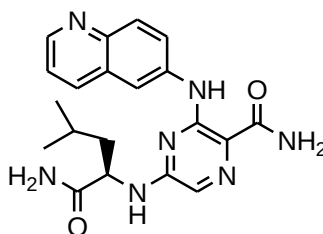
Una mezcla de (R)-2-(6-cloro-5-cianopirazin-2-ilamino)-4-metilpentanamida (70 mg, 0,261 mmol), 3-aminoquinolina (60 mg, 0,416 mmol), K₂CO₃ (60 mg, 0,434 mmol), BINAP (25 mg, 0,040 mmol) y Pd(OAc)₂ (10 mg, 0,044 mmol) en dioxano (2 mL) se desgasificó con Ar, luego se agitó a 100 °C durante 20 h. Se agregó agua y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío para proporcionar (R)-2-(5-ciano-6-(quinolin-3-ilamino)pirazin-2-ilamino)-4-metilpentanamida como un residuo bruto (131 mg).

Se disolvió (R)-2-(5-ciano-6-(quinolin-3-ilamino)pirazin-2-ilamino)-4-metilpentanamida en bruto (131 mg) en EtOH (2 mL) y DMSO (1 mL), se agregaron NaOH 1N ac. (1,0 mL) H₂O₂ acuoso (50 %, 1,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se agregó HOAc (0,5 mL). La mezcla luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título (30 mg). MS 394,4

(M+H); UV 201,1, 247,4, 297,8, 352,3 nm; t 0,476 min.

Ejemplo 2. (R)-5-(1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-(quinolin-6-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

5



10 Una mezcla de clorhidrato de (R)-2-(6-cloro-5-cianopirazin-2-ilamino)-4-metilpentanamida (80 mg, 0,299 mmol), 6-aminoquinolina (60 mg, 0,416 mmol), K₂CO₃ (65 mg, 0,471 mmol), BINAP (25 mg, 0,040 mmol) y Pd(OAc)₂ (10 mg, 0,044 mmol) en dioxano (2 mL) se desgasificó con Ar, luego se agitó a 100 °C

15 durante 20 h. Se agregó agua y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío para proporcionar (R)-2-(5-ciano-6-(quinolin-6-ilamino)pirazin-2-ilamino)-4-metilpentanamida como un residuo bruto (151 mg).

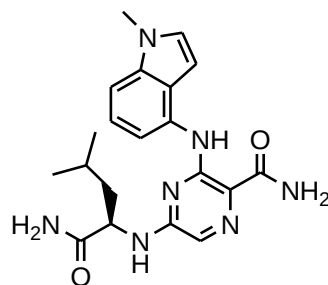
20 Se disolvió (R)-2-(5-ciano-6-(quinolin-6-ilamino)pirazin-2-ilamino)-4-metilpentanamida en bruto (151 mg) en EtOH (2 mL) y DMSO (1 mL), se agregaron NaOH 1N ac. (1,0 mL) y H₂O₂ acuoso (50 %, 1,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. Luego se agregó HOAc (0,5 mL).

La mezcla luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título (21 mg). MS 394,2 (M+H); UV 201,1, 265,8, 297,2, 358,5 nm; t 0,451 min.

5

Ejemplo 3. (R)-5-(1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-(1-metil-1H-indol-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

10



15

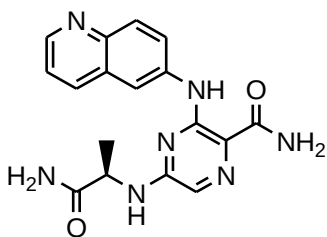
Una mezcla de (R)-2-(6-cloro-5-cianopirazin-2-ilamino)-4-metilpentanamida (80 mg, 0,299 mmol), 4-amino-N-metil-indol (62 mg, 0,424 mmol), K₂CO₃ (65 mg, 0,471 mmol), BINAP (25 mg, 0,040 mmol) y Pd(OAc)₂ (10 mg, 0,044 mmol) en dioxano (2 mL) se desgasificó con Ar, luego se agitó a 100 °C durante 20 h. Se agregó agua y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío para proporcionar (R)-2-(5-ciano-6-((1-metil-1H-indol-4-ilamino)pirazin-2-ilamino)-4-metilpentanamida como un residuo bruto (151 mg).

20

Se disolvió (R)-2-(5-ciano-6-(1-metil-1H-indol-4-ilamino)pirazin-2-ilamino)-4-metilpentanamida en bruto (151

mg) en EtOH (2 mL) y DMSO (1 mL), se agregaron NaOH 1N ac. (1,0 mL) y H₂O₂ acuoso (50 %, 1,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. Luego se agregó HOAc (0,5 mL). La mezcla luego se concentró al vacío. El residuo
5 se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título (9 mg). MS 396,4 (M+H); UV 202,2, 273,1, 324,8 nm; t_R 0,613 min.

Ejemplo 4. (R)-5-(1-amino-1-oxopropan-2-ilamino)-3-(quinolin-
10 6-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



15

Se agitó una solución de 3,5-dicloropirazin-2-carbonitrilo (150 mg, 0,862 mmol), clorhidrato de D-alaninamida (107 mg, 0,858 mmol) y DIEA (0,400 mL, 2,30 mmol) en NMP (4 mL) a temperatura ambiente durante 20 h. Se agregaron agua y EtOAc.
20 La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío para proporcionar (R)-2-(6-cloro-5-cianopirazin-2-ilamino)propanamida como un aceite (194 mg).

Una mezcla de (R)-2-(6-cloro-5-cianopirazin-2-

ilamino)propanamida (97 mg, 0,430 mmol), 6-aminoquinolina (62 mg, 0,430 mmol), K_2CO_3 (100 mg, 0,724 mmol), BINAP (30 mg, 0,048 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (15 mg, 0,066 mmol) en dioxano (2 mL) se desgasificó con Ar, luego se agitó a 110 °C durante 20 h.

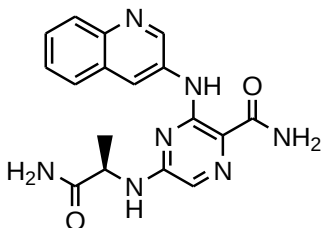
5 La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar (R)-2-(5-ciano-6-(quinolin-6-ilamino)pirazin-2-ilamino)propanamida (15 mg). Se disolvió el compuesto (R)-2-(5-ciano-6-(quinolin-6-ilamino)pirazin-2-ilamino)propanamida (15 mg, 0,045 mmol) en EtOH (1 mL) y DMSO

10 (0,5 mL), se agregaron NaOH 1N ac. (0,5 mL) y H_2O_2 acuoso (50 %, 0,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Luego se agregó HOAc (0,5 mL). La mezcla luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título (14 mg). MS 352,58

15 (M+H); UV 202,9, 265,2, 297,2, 357,9 nm; t 0,335 min.

Ejemplo 5. (R)-5-(1-amino-1-oxopropan-2-ilamino)-3-(quinolin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

20

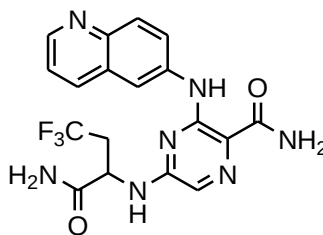


Una mezcla de (R)-2-(6-cloro-5-cianopirazin-2-

ilamino)propanamida (97 mg, 0,430 mmol), 3-aminoquinolina (62 mg, 0,430 mmol), K_2CO_3 (100 mg, 0,724 mmol), BINAP (30 mg, 0,048 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (15 mg, 0,066 mmol) en dioxano (2 mL) se desgasificó con Ar, luego se agitó a 110 °C durante 20 h.
5 La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar (R)-2-(5-ciano-6-(quinolin-3-ilamino)pirazin-2-ilamino)propanamida (74 mg).

Se disolvió el compuesto (R)-2-(5-ciano-6-(quinolin-3-ilamino)pirazin-2-ilamino)propanamida (74 mg, 0,222 mmol) en
10 EtOH (2 mL) y DMSO (1 mL), se agregaron NaOH 1N ac. (1,0 mL) H₂O₂ acuoso (50 %, 1,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se agregó HOAc (0,5 mL). La mezcla luego se concentró al vacío. El residuo se purificó
15 por HPLC para proporcionar el compuesto del título (63 mg). MS 352,3 (M+H); UV 206,6, 223,0, 245,6, 295,3, 351,1 nm; t 0,360 min.

Ejemplo 6. 5-(1-amino-4,4,4-trifluoro-1-oxobutan-2-ilamino)-
20 3-(quinolin-6-ilamino)pirazin-2-carboxamida.



Se agitó una solución de 3,5-dicloropirazin-2-carbonitrilo (50 mg, 0,287 mmol), clorhidrato de 2-amino-4,4,4-trifluorobutanamida (50 mg, 0,259 mmol) y DIEA (0,150 mL, 0,862 mmol) en NMP (1 mL) a temperatura ambiente durante 20 h. Se agregaron agua y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío para proporcionar 2-(6-cloro-5-cianopirazin-2-ilamino)-4,4,4-trifluorobutanamida (67 mg).

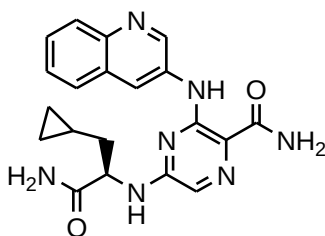
Una mezcla de 2-(6-cloro-5-cianopirazin-2-ilamino)-4,4,4-trifluorobutanamida (67 mg, 0,228 mmol), 6-aminoquinolina (48 mg, 0,333 mmol), K₂CO₃ (100 mg, 0,724 mmol), BINAP (25 mg, 0,040 mmol) y Pd(OAc)₂ (10 mg, 0,044 mmol) en dioxano (2 mL) se desgasificó con Ar, luego se agitó a 110 °C durante 20 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar 2-(5-ciano-6-(quinolin-6-ilamino)pirazin-2-ilamino)-4,4,4-trifluorobutanamida (5 mg).

Se disolvió el compuesto 2-(5-ciano-6-(quinolin-6-ilamino)pirazin-2-ilamino)-4,4,4-trifluorobutanamida (5 mg, 0,012 mmol) en EtOH (1 mL) y DMSO (0,5 mL), se agregaron NaOH 1N ac. (0,5 mL) y H₂O₂ acuoso (50 %, 0,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se agregó HOAc (0,5 mL). La mezcla luego se concentró al vacío.

El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título (4 mg). MS 420,3 (M+H); UV 204,7, 263,3, 297,7 nm; t 0,417 min.

5 Ejemplo 7. (R)-5-(1-amino-3-ciclopropil-1-oxopropan-2-ilamino)-3-(quinolin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

10



15

Se agitó una solución de 3,5-dicloropirazin-2-carbonitrilo (158 mg, 0,908 mmol), clorhidrato de (R)-2-amino-3-ciclopropilpropanamida (150 mg, 0,911 mmol) y DIEA (0,400 mL, 2,30 mmol) en NMP (5 mL) a temperatura ambiente durante 20 h. Se agregaron agua y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío para proporcionar (R)-2-(6-cloro-5-cianopirazin-2-ilamino)-3-ciclopropilpropanamida (240 mg).

20

Una mezcla de (R)-2-(6-cloro-5-cianopirazin-2-ilamino)-3-ciclopropilpropanamida (78 mg, 0,293 mmol), 3-aminoquinolina (60 mg, 0,416 mmol), K₂CO₃ (70 mg, 0,507 mmol), BINAP (25 mg, 0,040 mmol) y Pd(OAc)₂ (10 mg, 0,044 mmol) en dioxano (2 mL)

se desgasificó con Ar, luego se agitó a 110 °C durante 3 h. La mezcla luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar (R)-2-(5-ciano-6-(quinolin-3-ilamino)pirazin-2-ilamino)-3-ciclopropilpropanamida (48 mg).

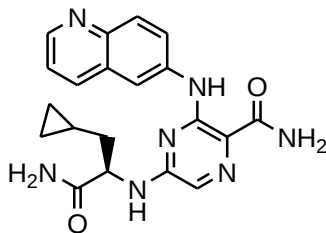
5

Se disolvió el compuesto (R)-2-(5-ciano-6-(quinolin-3-ilamino)pirazin-2-ilamino)-3-ciclopropilpropanamida (48 mg, 0,128 mmol) en EtOH (2 mL) y DMSO (1 mL), se agregaron NaOH 1N ac.(1,0 mL) y H₂O₂ acuoso (50 %, 1,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se agregó HOAc (0,5 mL). La mezcla luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título (35 mg). MS 392,3 (M+H); UV 202,9, 223,0, 246,8, 296,0, 351,7 nm; t 0,437 min.

15

Ejemplo 8. (R)-5-(1-amino-3-ciclopropil-1-oxopropan-2-ilamino)-3-(quinolin-6-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

20



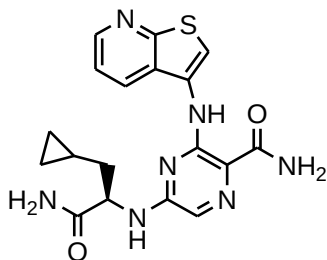
Una mezcla de (R)-2-(6-cloro-5-cianopirazin-2-ilamino)-3-ciclopropilpropanamida (80 mg, 0,301 mmol), 6-aminoquinolina (60 mg, 0,416 mmol), K₂CO₃ (65 mg, 0,471 mmol), BINAP (25 mg, 0,040 mmol) y Pd(OAc)₂ (10 mg, 0,044 mmol) en dioxano (2 mL) se desgasificó con Ar, luego se agitó a 110 °C durante 20 h. Se agregó agua y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío para proporcionar (R)-2-(5-ciano-6-(quinolin-6-ilamino)pirazin-2-ilamino)-3-ciclopropilpropanamida en bruto (130 mg).

10

Se disolvió (R)-2-(5-ciano-6-(quinolin-6-ilamino)pirazin-2-ilamino)-3-ciclopropilpropanamida en bruto (130 mg) en EtOH (2 mL) y DMSO (1 mL), se agregaron NaOH 1N ac. (1,0 mL) y H₂O₂ acuoso (50 %, 1,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se agregó HOAc (0,5 mL). La mezcla luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título (35 mg). MS 392,2 (M+H); UV 203,6, 266,4, 299,0, 358,5 nm; t 0,406 min.

20

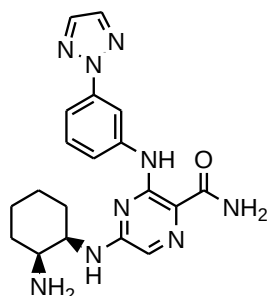
Ejemplo 9. (R)-5-(1-amino-3-ciclopropil-1-oxopropan-2-ilamino)-3-(tieno[2,3-b]piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



- 5 Una mezcla de (R)-2-(6-cloro-5-cianopirazin-2-ilamino)-3-ciclopropilpropanamida (78 mg, 0,293 mmol), tieno[2,3-b]piridin-3-amina (60 mg, 0,400 mmol), K_2CO_3 (70 mg, 0,507 mmol), BINAP (25 mg, 0,040 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (10 mg, 0,044 mmol) en dioxano (2 mL) se desgasificó con Ar, luego se agitó
- 10 a 110 °C durante 3 h. La mezcla luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar (R)-2-(5-ciano-6-(tieno[2,3-b]piridin-3-ilamino)pirazin-2-ilamino)-3-ciclopropilpropanamida (33 mg).
- 15 Se disolvió el compuesto (R)-2-(5-ciano-6-(tieno[2,3-b]piridin-3-ilamino)pirazin-2-ilamino)-3-ciclopropilpropanamida (33 mg, 0,087 mmol) en EtOH (2 mL) y DMSO (1 mL), se agregaron NaOH 1N ac. (1,0 mL) y H_2O_2 acuoso (30 %, 1,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente
- 20 durante 30 minutos. Luego se agregó HOAc (0,5 mL). La mezcla luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título (34 mg). MS 398,2 (M+H); UV 203,6, 224,8, 262,1, 294,1, 357,3 nm; t 0,532 min.

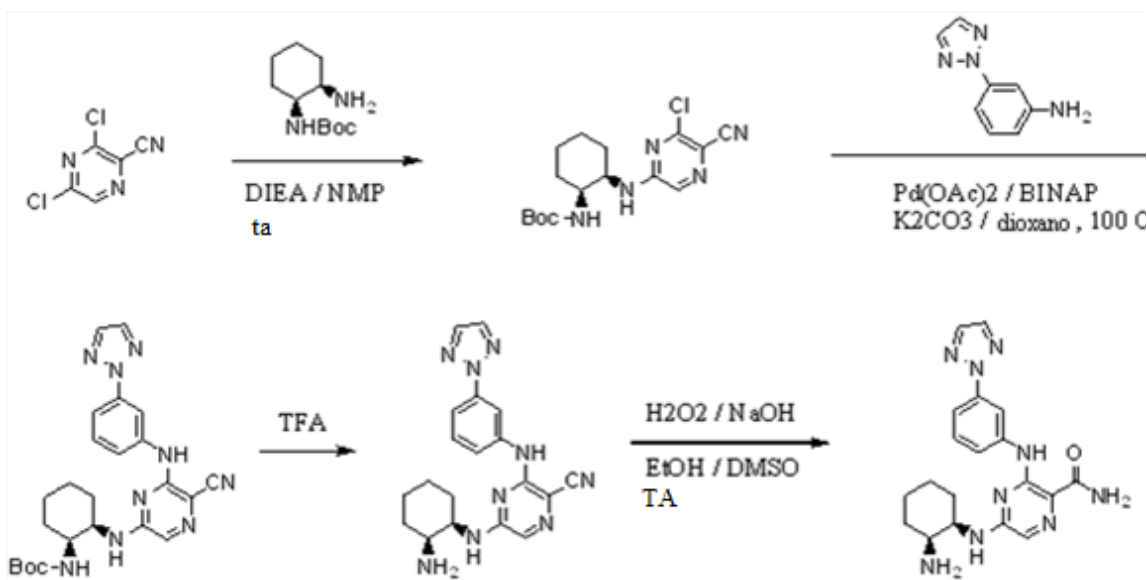
Ejemplo 10. 3-(3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilamino)-5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)pirazina-2-carboxamida.

5



Esquema 2

10



15

Se agitó una solución de 3,5-dicloropirazin-2-carbonitrilo (100 mg, 0,574 mmol), (1S,2R)-2-aminociclohexilcarbamato de
 20 terc-butilo (123 mg, 0,574 mmol) y DIEA (0,150 mL, 0,862 mmol) en NMP (3 mL) a temperatura ambiente durante 20 h. Se agregó HOAc (0,3 mL). Luego, se agregó agua para inducir la precipitación. Se recolectó el precipitado, se secó al vacío

para proporcionar (1S,2R)-2-(6-cloro-5-cianopirazin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (165 mg).

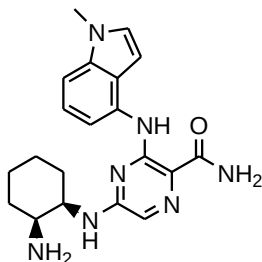
Una mezcla (1S,2R)-2-(6-cloro-5-cianopirazin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (80 mg, 0,227 mmol), 3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina (50 mg, 0,312 mmol), K₂CO₃ (60 mg, 0,434 mmol), BINAP (20 mg, 0,032 mmol) y Pd(OAc)₂ (10 mg, 0,044 mmol) en dioxano (2 mL) se desgasificó con Ar, luego se agitó a 100 °C durante 20 h. Se agregó agua y EtOAc. Se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc nuevamente. Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se concentraron al vacío para proporcionar (1S,2R)-2-(6-(3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilamino)-5-cianopirazin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo en bruto (170 mg).

Se disolvió (1S,2R)-2-(6-(3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilamino)-5-cianopirazin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo en bruto (170 mg) en TFA (4 mL). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar 3-(3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilamino)-5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)pirazina-2-carbonitrilo (28 mg).

Se disolvió el compuesto 3-(3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilamino)-5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)pirazina-2-carbonitrilo (28 mg) en EtOH (2 mL) y DMSO (1 mL), se
 5 agregaron NaOH 1N ac. (1,0 mL) y H₂O₂ acuoso (50 %, 1,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Luego se agregó HOAc (0,5 mL). La mezcla luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título (26 mg). MS 394,4 (M+H); UV 201,7,
 10 262,8, 304,6, 359,2 nm; t 0,520 min.

Ejemplo 11. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(1-metil-1H-indol-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

15



Una mezcla (1S,2R)-2-(6-cloro-5-cianopirazin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (80 mg, 0,227
 20 mmol), 1-metil-1H-indol-4-amina (50 mg, 0,342 mmol), K₂CO₃ (65 mg, 0,471 mmol), BINAP (25 mg, 0,040 mmol) y Pd(OAc)₂ (10 mg, 0,044 mmol) en dioxano (2 mL) se desgasificó con Ar, luego se agitó a 100 °C durante 20 h. Se agregó agua y EtOAc. Se

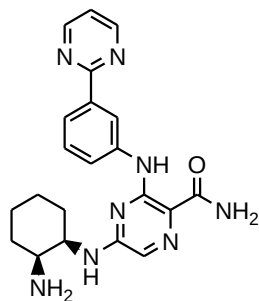
separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc nuevamente. Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se concentraron al vacío para proporcionar (1S,2R)-2-(5-ciano-6-(1-metil-1H-indol-4-ilamino)pirazin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo en bruto (153 mg).

Se disolvió (1S,2R)-2-(5-ciano-6-(1-metil-1H-indol-4-ilamino)pirazin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo en bruto (153 mg) en TFA (4 mL). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(1-metil-1H-indol-4-ilamino)pirazina-2-carbonitrilo (18 mg).

Se disolvió el compuesto 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(1-metil-1H-indol-4-ilamino)pirazina-2-carbonitrilo (18 mg) en EtOH (2 mL) y DMSO (1 mL), se agregaron NaOH 1N ac. (1,0 mL) y H₂O₂ acuoso (50 %, 1,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Luego se agregó HOAc (0,5 mL). La mezcla luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título (9 mg). MS 380,5 (M+H); UV 221,2, 273,8, 322,5 nm; t_R 0,518 min.

Ejemplo 12. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(3-(pirimidin-2-il)fenilamino)pirazina-2-carboxamida.

5



Una mezcla (1S,2R)-2-(6-cloro-5-cianopirazin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (100 mg, 0,284 mmol), 3-(pirimidin-2-il)anilina (100 mg, 0,584 mmol), K₂CO₃ (118 mg, 0,855 mmol), BINAP (30 mg, 0,048 mmol) y Pd(OAc)₂ (15 mg, 0,066 mmol) en dioxano (2 mL) se desgasificó con Ar, luego se agitó a 110 °C durante 20 h. Se agregó agua y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío para proporcionar (1S,2R)-2-(5-ciano-6-(3-(pirimidin-2-il)fenilamino)pirazin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo en bruto.

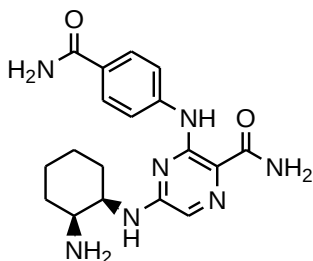
Se disolvió (1S,2R)-2-(5-ciano-6-(3-(pirimidin-2-il)fenilamino)pirazin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo en bruto en TFA (3 mL). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(3-pirimidin-2-

il)fenilamino)pirazina-2-carbonitrilo (60 mg).

Se disolvió el compuesto 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-
3-(3-(pirimidin-2-il)fenilamino)pirazina-2-carbonitrilo (60
5 mg) en EtOH (2 mL) y DMSO (1 mL), se agregaron NaOH 1N ac.
(1,0 mL) y H2O2 acuoso (50 %, 1,0 mL). La mezcla se agitó a
temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se agregó HOAc
(0,5 mL). La mezcla luego se concentró al vacío. El residuo
se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del
10 título (47 mg). MS 405,3 (M+H); UV 202,9, 254,8, 304,6 nm; t
0,471 min.

Ejemplo 13. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(4-
carbamoilfenilamino)pirazina-2-carboxamida.

15



20

Una mezcla (1S,2R)-2-(6-cloro-5-cianopirazin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (90 mg, 0,256 mmol), 4-aminobenzonitrilo (42 mg, 0,355 mmol), K₂CO₃ (100 mg, 0,724 mmol), BINAP (30 mg, 0,048 mmol) y Pd(OAc)₂ (15 mg,

0,066 mmol) en dioxano (2 mL) se desgasificó con Ar, luego se agitó a 110 °C durante 20 h. Se agregó agua y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío para proporcionar (1S,2R)-2-(5-ciano-6-(4-cianofenilamino)pirazin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo en bruto (166 mg).

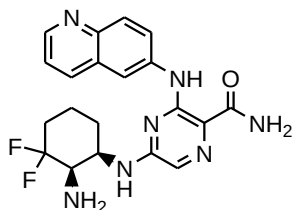
Se disolvió (1S,2R)-2-(5-ciano-6-(4-cianofenilamino)pirazin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo en bruto (166 mg) en TFA (5 mL). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(4-cianofenilamino)pirazina-2-carbonitrilo (40 mg).

15

Se disolvió el compuesto 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(4-cianofenilamino)pirazina-2-carbonitrilo (40 mg) en EtOH (2 mL) y DMSO (1 mL), se agregaron NaOH 1N ac. (1,0 mL) y H₂O₂ acuoso (50 %, 1,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se agregó HOAc (0,5 mL). La mezcla luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título (41 mg). MS 370,2 (M+H); UV 204,2, 269,5, 320,0 nm; t 0,375 min.

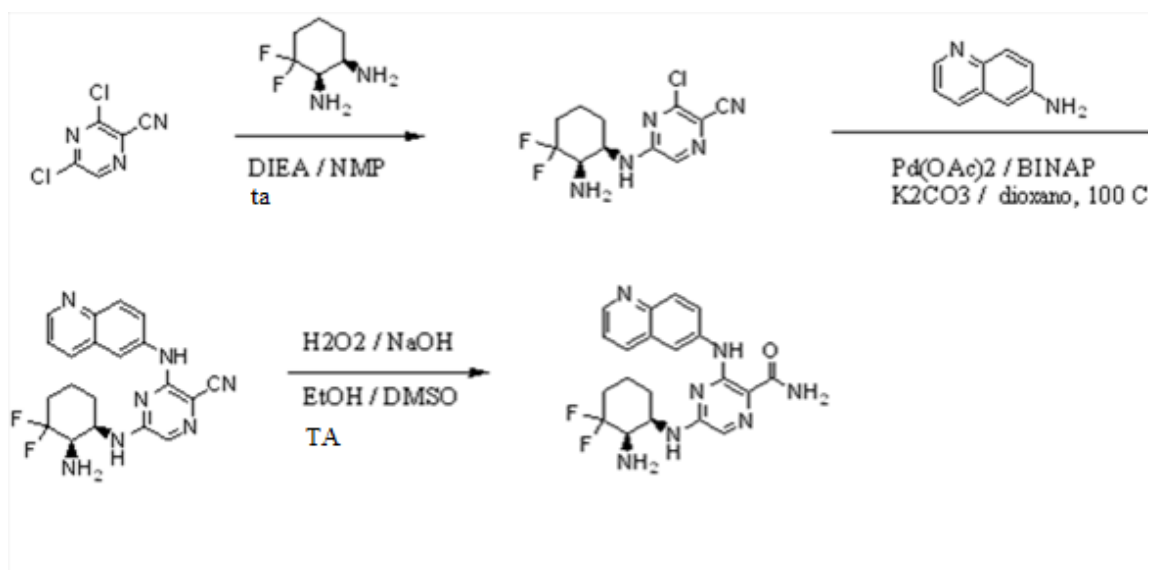
Ejemplo 14. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(quinolin-6-ilamino)pirazina-2-carboxamida

5



Esquema 3

10



15

Se agitó una solución de 3,5-dicloropirazin-2-carbonitrilo (102 mg, 0,586 mmol), diclorhidrato de (1R,2R)-3,3-difluorociclohexano-1,2-diamina (132 mg, 0,591 mmol) y DIEA (0,400 mL, 2,30 mmol) en DMF (2 mL) a temperatura ambiente durante 20 h. Se agregaron agua y EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío para proporcionar 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-cloropirazina-2-carbonitrilo (153

mg).

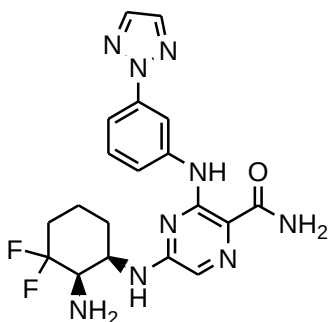
Una mezcla de 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-cloropirazina-2-carbonitrilo (97
5 mg, 0,241 mmol), 6-aminoquinolina (50 mg, 0,347 mmol), K₂CO₃
(100 mg, 0,724 mmol), BINAP (25 mg, 0,040 mmol) y Pd(OAc)₂
(10 mg, 0,044 mmol) en dioxano (2 mL) se desgasificó con Ar,
luego se agitó a 110 °C durante 20 h. Se agregó agua para
inducir la precipitación. El precipitado se recolectó, se
10 secó al vacío para proporcionar 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-
difluorociclohexilamino)-3-(quinolin-6-ilamino)pirazina-2-
carbonitrilo como un sólido.

Se disolvió el sólido 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-
15 difluorociclohexilamino)-3-(quinolin-6-ilamino)pirazina-2-
carbonitrilo en EtOH (4 mL) y DMSO (2 mL), se agregaron NaOH
1N ac. (1,0 mL) y H₂O₂ acuoso (50 %, 1,0 mL). La mezcla se
agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se
agregó HOAc (0,5 mL). La mezcla luego se concentró al vacío.
20 El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el
compuesto del título (26 mg). MS 414,2 (M+H); UV 200,0,
263,4, 296,0, 356,1 nm; t 0,335 min.

Ejemplo 15. 3-(3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilamino)-5-

((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)pirazina-2-carboxamida.

5



10 Una mezcla de 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-cloropirazina-2-carbonitrilo (76 mg, 0,264 mmol), 3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina (60 mg, 0,375 mmol), K₂CO₃ (80 mg, 0,579 mmol), BINAP (25 mg, 0,040 mmol) y Pd(OAc)₂ (10 mg, 0,044 mmol) en dioxano (2 mL) se
15 desgasificó con Ar, luego se agitó a 110 °C durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar 3-(3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilamino)-5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)pirazina-2-carbonitrilo (41 mg).

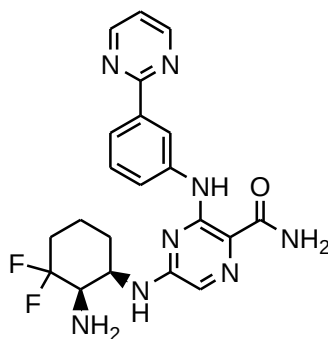
20

Se disolvió el compuesto 3-(3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilamino)-5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)pirazina-2-carbonitrilo (41 mg) en EtOH (2 mL) y DMSO (1 mL), se agregaron NaOH 1N ac. (1,0 mL)

y H₂O₂ acuoso (50 %, 1,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se agregó HOAc (0,5 mL). La mezcla luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del
5 título (38 mg). MS 430,3 (M+H); UV 202,3, 262,1, 299,7, 358,5 nm; t 0,488 min.

Ejemplo 16. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(3-(pirimidin-2-il)fenilamino)pirazina-2-carboxamida.

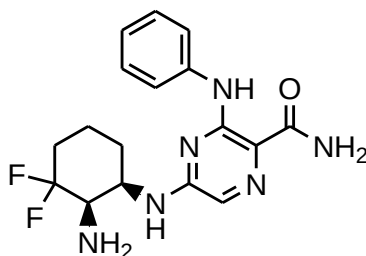
10



15 Una mezcla de 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-cloropirazina-2-carbonitrilo (76 mg, 0,264 mmol), 3-(pirimidin-2-il)anilina (64 mg, 0,375 mmol), K₂CO₃ (90 mg, 0,652 mmol), BINAP (30 mg, 0,048 mmol) y Pd(OAc)₂ (10 mg, 0,044 mmol) en dioxano (2 mL) se desgasificó
20 con Ar, luego se agitó a 110 °C durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(3-(pirimidin-2-il)fenilamino)pirazina-2-carbonitrilo (58 mg).

Se disolvió el 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(3-(pirimidin-2-il)fenilamino)pirazina-2-carbonitrilo (58 mg, 0,131 mmol) en EtOH (2 mL) y DMSO (1 mL), se agregaron NaOH 1N ac. (1,0 mL) y H₂O₂ acuoso (30 %, 1,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Luego se agregó HOAc (0,5 mL). La mezcla luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título (43 mg). MS 441,2 (M+H); UV 201,1, 249,3, 301,5 nm; t_R 0,462 min.

Ejemplo 17. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(fenilamino)pirazina-2-carboxamida.



Una mezcla de 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-cloropirazina-2-carbonitrilo (74 mg, 0,257 mmol), anilina (0,040 mg, 0,439 mmol), K₂CO₃ (80 mg, 0,579 mmol), BINAP (25 mg, 0,040 mmol) y Pd(OAc)₂ (10 mg, 0,044 mmol) en dioxano (2 mL) se desgasificó con Ar, luego se

agitó a 110 °C durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(fenilamino)pirazina-2-carbonitrilo (47 mg).

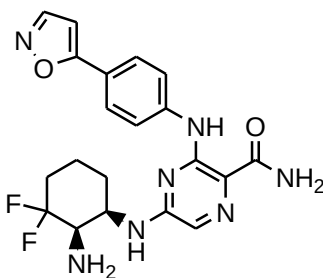
5

Se disolvió el 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(fenilamino)pirazina-2-carbonitrilo (47 mg, 0,136 mmol) en EtOH (2 mL) y DMSO (1 mL), se agregaron NaOH 1N ac. (1,0 mL) y H₂O₂ acuoso (30 %, 1,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se agregó HOAc (0,5 mL). La mezcla luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título (31 mg). MS 363,3 (M+H); UV 203,6, 248,7, 301,5 nm; t 0,477 min.

15

Ejemplo 18. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(4-(isoxazol-5-il)fenilamino)pirazina-2-carboxamida.

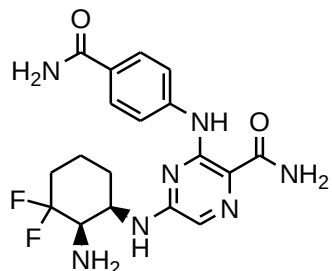
20



Una mezcla de 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-cloropirazina-2-carbonitrilo (74 mg, 0,257 mmol), 4-(isoxazol-5-il)anilina (60 mg, 0,375 mmol), K₂CO₃ (80 mg, 0,579 mmol), BINAP (25 mg, 0,040 mmol) y Pd(OAc)₂ (10 mg, 0,044 mmol) en dioxano (2 mL) se desgasificó con Ar, luego se agitó a 110 °C durante 20 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(4-(isoxazol-5-il)fenilamino)pirazina-2-carbonitrilo (4 mg).

Se disolvió el 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(4-(isoxazol-5-il)fenilamino)pirazina-2-carbonitrilo (4 mg, 0,010 mmol) en EtOH (1 mL) y DMSO (0,5 mL), se agregaron NaOH 1N ac. (0,50 mL) y H₂O₂ acuoso (30 %, 0,50 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. Luego se agregó HOAc (0,25 mL). La mezcla luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título (3 mg). MS 430,4 (M+H); UV 202,3, 234,0, 274,4, 331,8 nm; t 0,483 min.

Ejemplo 19. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(4-carbamoilfenilamino)pirazina-2-carboxamida.



5

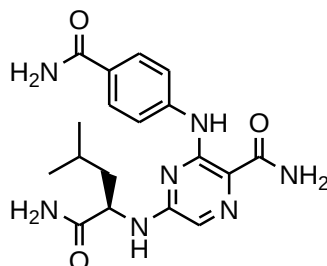
Una mezcla de 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-cloropirazina-2-carbonitrilo (74 mg, 0,257 mmol), 4-cianoanilina (40 mg, 0,339 mmol), K_2CO_3 (80 mg, 0,579 mmol), BINAP (25 mg, 0,040 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (10 mg, 0,044 mmol) en dioxano (2 mL) se desgasicó con Ar, luego se agitó a 110 °C durante 4 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(4-cianofenilamino)pirazina-2-carbonitrilo (36 mg).

15

Se disolvió el 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(4-cianofenilamino)pirazina-2-carbonitrilo (36 mg, 0,100 mmol) en EtOH (2 mL) y DMSO (1 mL), se agregaron NaOH 1N ac. (1,0 mL) y H_2O_2 acuoso (30 %, 1,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se agregó HOAc (0,5 mL). La mezcla luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título (40 mg). MS 406,0 (M+H); UV 204,2, 267,1, 320,0 nm; t 0,365 min.

Ejemplo 20. (R)-5-(1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-(4-carbamoylphenilamino)pirazina-2-carboxamida.

5



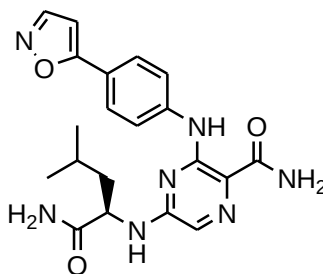
Una mezcla de (R)-2-(6-cloro-5-cianopirazin-2-ilamino)-4-
10 metilpentanamida (75 mg, 0,280 mmol), 4-cianoanilina (40 mg, 0,339 mmol), K₂CO₃ (80 mg, 0,579 mmol), BINAP (25 mg, 0,040 mmol) y Pd(OAc)₂ (10 mg, 0,044 mmol) en dioxano (2 mL) se desgasificó con Ar, luego se agitó a 110 °C durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC
15 para proporcionar (R)-2-(5-ciano-6-(4-cianofenilamino)pirazin-2-ilamino)-4-metilpentanamida (57 mg).

Se disolvió el compuesto (R)-2-(5-ciano-6-(4-
20 cianofenilamino)pirazin-2-ilamino)-4-metilpentanamida (57 mg, 0,163 mmol) en EtOH (2 mL) y DMSO (1 mL), se agregaron NaOH 1N ac. (1,0 mL) y H₂O₂ acuoso (30 %, 1,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. Luego se agregó HOAc (0,5 mL). La mezcla luego se concentró al vacío.

El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título (46 mg). MS 386,4 (M+H); UV 206,0, 269,5, 325,6 nm; t 0,475 min.

- 5 Ejemplo 21. (R)-5-(1-amino-4-metil-1-oxopentán-2-ilamino)-3-(4-(isoxazol-5-il)fenilamino)pirazina-2-carboxamida.

10



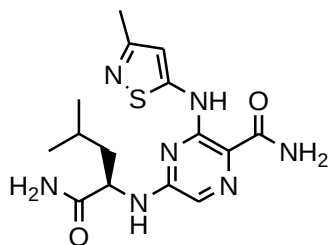
- Una mezcla de (R)-2-(6-cloro-5-cianopirazin-2-ilamino)-4-metilpentanamida (68 mg, 0,254 mmol), 4-(isoxazol-5-il)anilina (60 mg, 0,375 mmol), K₂CO₃ (80 mg, 0,579 mmol),
15 BINAP (25 mg, 0,040 mmol) y Pd(OAc)₂ (10 mg, 0,044 mmol) en dioxano (2 mL) se desgasificó con Ar, luego se agitó a 110 °C durante 20 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar (R)-2-(5-ciano-6-(4-isoxazol-5-il)fenilamino)pirazin-2-ilamino)-4-
20 metilpentanamida (5 mg).

Se disolvió el compuesto (R)-2-(5-ciano-6-(4-(isoxazol-5-il)fenilamino)pirazin-2-ilamino)-4-metilpentanamida (5 mg, 0,012 mmol) en EtOH (1 mL) y DMSO (0,5 mL), se agregaron NaOH

1N ac. (0,50 mL) y H₂O₂ acuoso (30 %, 0,50 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se agregó HOAc (0,2 mL). La mezcla luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el
5 compuesto del título (3 mg). MS 410,3 (M+H); UV 202,3, 235,2, 276,9, 331,2 nm; t 0,627 min.

Ejemplo 22. (R)-5-(1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-(3-metilisotiazol-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

10



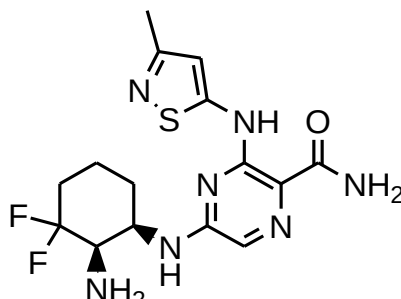
15

Una mezcla de (R)-2-(6-cloro-5-cianopirazin-2-ilamino)-4-metilpentanamida (75 mg, 0,280 mmol), clorhidrato de 3-metilisotiazol-5-amina (50 mg, 0,332 mmol), K₂CO₃ (100 mg, 0,724 mmol), BINAP (25 mg, 0,040 mmol) y Pd(OAc)₂ (15 mg, 0,066 mmol) en dioxano (3 mL) se desgasificó con Ar, luego se agitó a 110 °C durante 20 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar (R)-2-(5-ciano-6-(3-metilisotiazol-5-ilamino)pirazin-2-ilamino)-4-metilpentanamida (17 mg).

Se disolvió el compuesto (R)-2-(5-ciano-6-(3-metilisotiazol-5-ilamino)pirazin-2-ilamino)-4-metilpentanamida (17 mg, 0,049 mmol) en EtOH (1 mL) y DMSO (0,5 mL), se agregaron NaOH 1N
5 ac. (0,50 mL) H₂O₂ acuoso (30 %, 0,50 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. Luego se agregó HOAc (0,1 mL). La mezcla luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título (7 mg). MS 364,3 (M+H); UV 210,2, 275,0, 323,7 nm;
10 t 0,458 min.

Ejemplo 23. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(3-metilisotiazol-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

15



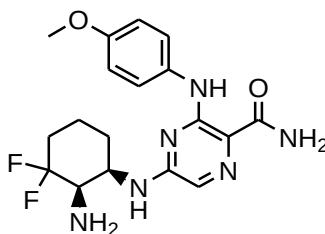
20 Una mezcla de 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-cloropirazina-2-carbonitrilo (74 mg, 0,257 mmol), clorhidrato de 3-metilisotiazol-5-amina (50 mg, 0,332 mmol), K₂CO₃ (100 mg, 0,724 mmol), BINAP (25 mg, 0,040 mmol) y Pd(OAc)₂ (10 mg, 0,044 mmol) en dioxano (2 mL)

se desgasificó con Ar, luego se agitó a 110 °C durante 5 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(3-metilisotiazol-5-ilamino)pirazina-2-carbonitrilo (80 mg).

Se disolvió el 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(3-metilisotiazol-5-ilamino)pirazina-2-carbonitrilo (80 mg, 0,219 mmol) en EtOH (2 mL) y DMSO (1 mL), se agregaron NaOH 1N ac. (1,0 mL) y H₂O₂ acuoso (30 %, 1,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se agregó HOAc (0,5 mL). La mezcla luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título (44 mg). MS 384,2 (M+H); UV 209,0, 270,7, 321,3 nm; t 0,362 min.

Ejemplo 24. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(4-metoxifenilamino)pirazina-2-carboxamida.

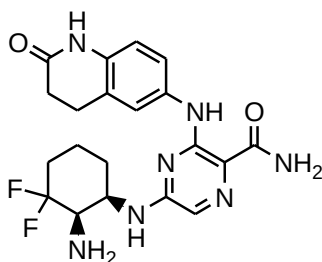
20



Una mezcla de 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-cloropirazina-2-carbonitrilo (74 mg, 0,257 mmol), p-anisidina (42 mg, 0,341 mmol), K₂CO₃ (80 mg, 0,579 mmol), BINAP (25 mg, 0,040 mmol) y Pd(OAc)₂ (10 mg, 0,044 mmol) en dioxano (2 mL) se desgasificó con Ar, luego se agitó a 110 °C durante 4 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(4-metoxifenilamino)pirazina-2-carbonitrilo (43 mg).

Se disolvió el 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(4-metoxifenilamino)pirazina-2-carbonitrilo (43 mg, 0,115 mmol) en EtOH (2 mL) y DMSO (1 mL), se agregaron NaOH 1N ac. (1,0 mL) y H₂O₂ acuoso (30 %, 1,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se agregó HOAc (0,5 mL). La mezcla luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título (32 mg). MS 393,3 (M+H); UV 206,0, 251,1, 297,8 nm; t 0,471 min.

Ejemplo 25. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



5

Una mezcla de 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ilamino)pirazina-2-carboxamida (74 mg, 0,257 mmol), 6-amino-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (50 mg, 0,308 mmol), K₂CO₃ (80 mg, 0,579 mmol), BINAP (25 mg, 0,040 mmol) y Pd(OAc)₂ (15 mg, 0,066 mmol) en dioxano (2 mL) se desgasificó con Ar, luego se agitó a 110 °C durante 4 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ilamino)pirazina-2-carbonitrilo (45 mg).

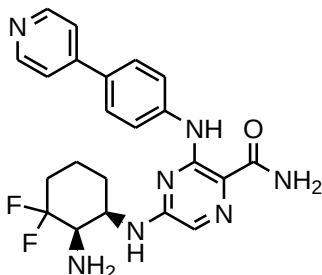
Se disolvió el 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ilamino)pirazina-2-carbonitrilo (45 mg, 0,108 mmol) en EtOH (2 mL) y DMSO (1 mL), se agregaron NaOH 1N (1,0 mL) y 202 acuoso (30 %, 1,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Luego se agregó HOAc (0,1 mL). La mezcla luego se concentró al vacío. El residuo se purificó

por HPLC para proporcionar el compuesto del título (24 mg).

MS 432,3 (M+H); UV 209,6, 308,9 nm; t 0,422 min.

Ejemplo 26. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-

3-(4-(piridin-4-il)fenilamino)pirazina-2-carboxamida.



10

A una mezcla de ácido 4-piridilborónico (500 mg, 4,06 mmol),
1-yodo-4-nitrobenzeno (1,01 g, 4,06 mmol) y Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (140
mg, 0,199 mmol) en dioxano (15 mL), se le agregó una solución
de Na₂CO₃ (1,00 g, 9,43 mmol) en H₂O (10 mL). La mezcla se
15 agitó a 100 °C durante 20 h. Se agregaron agua y EtOAc. Se
separó la fase orgánica, se lavó con NaHCO₃ al 5 %, se secó
en Na₂SO₄, y se concentró al vacío. El residuo se purificó con
columna de gel de sílice en ISCO, eluyó con EtOAc al 20-100 %
en hexanos para proporcionar 4-(4-nitrofenil)piridina como un
20 sólido (342 mg).

Se hidrogenó una mezcla de 4-(4-nitrofenil)piridina (274 mg,
1,37 mmol) y Pd-C (10 %, 80 mg) en MeOH (10 mL) a presión de
balón de H₂ durante 20 h. La mezcla luego se filtró a través

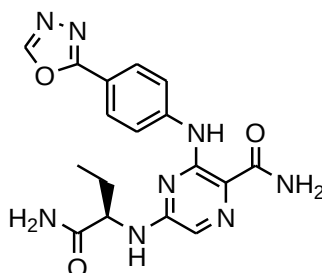
de celite. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 4-(piridin-4-il)anilina como un sólido (211 mg).

Una mezcla de 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-cloropirazina-2-carbonitrilo (74 mg, 0,257 mmol), 4-(piridin-4-il)anilina (60 mg, 0,352 mmol), K₂CO₃ (100 mg, 0,724 mmol), BINAP (25 mg, 0,040 mmol) y Pd(OAc)₂ (15 mg, 0,066 mmol) en dioxano (4 mL) se desgasificó con Ar, luego se agitó a 110 °C durante 20 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(4-(pirimidin-4-il)fenilamino)pirazina-2-carbonitrilo (41 mg).

Se disolvió el 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(4-(pirimidin-4-il)fenilamino)pirazina-2-carbonitrilo (41 mg, 0,097 mmol) en EtOH (2 mL) y DMSO (1 mL), se agregaron NaOH 1N ac. (1,0 mL) y H₂O₂ acuoso (30 %, 1,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Luego se agregó HOAc (0,1 mL). La mezcla luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título (32 mg). MS 440,3 (M+H); UV 201,7, 242,5, 278,7 nm; t_R 0,384 min.

Ejemplo 27. (R)-3-(4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilamino)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

5



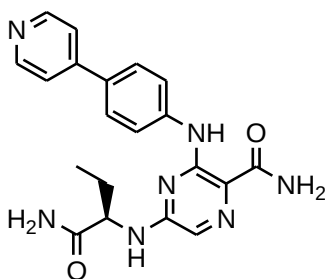
Se agitó una solución de 3,5-dicloropirazin-2-carbonitrilo
10 (628 mg, 3,60 mmol), clorhidrato de 2-(R)-amino-butanamida
(500 mg, 3,60 mmol) y DIEA (1,60 mL, 9,20 mmol) en DMF (10
mL) a temperatura ambiente durante 4 h. Se agregaron agua y
EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó
sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío para proporcionar (R)-2-
15 (6-cloro-5-cianopirazin-2-ilamino)butanamida (843 mg) como un
semisólido.

Una mezcla de (R)-2-(6-cloro-5-cianopirazin-2-
ilamino)butanamida (70 mg, 0,292 mmol), 4-(1,3,4-oxadiazol-2-
20 il)anilina (60 mg, 0,372 mmol), K₂CO₃ (80 mg, 0,579 mmol),
BINAP (25 mg, 0,040 mmol) y Pd(OAc)₂ (10 mg, 0,044 mmol) en
dioxano (2 mL) se desgasificó con Ar, luego se agitó a 110 °C
durante 20 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se
purificó por HPLC para proporcionar (R)-2-(6-(4-(1,3,4-

oxadiazol-2-il)fenilamino)-5-cianopirazin-2-ilamino)butanamida (57 mg).

Se disolvió el compuesto (R)-2-(6-(4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilamino)-5-cianopirazin-2-ilamino)butanamida (57 mg, 0,156 mmol) en EtOH (2 mL) y DMSO (1 mL), se agregaron NaOH 1N ac. (1,0 mL) y H₂O₂ acuoso (30 %, 1,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se agregó HOAc (0,5 mL). La mezcla luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título (3 mg). MS 383,3 (M+H); UV 204,7, 275,5, 329,8 nm; t 0,449 min.

Ejemplo 28. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(4-(piridin-4-il)fenilamino)pirazina-2-carboxamida.



20

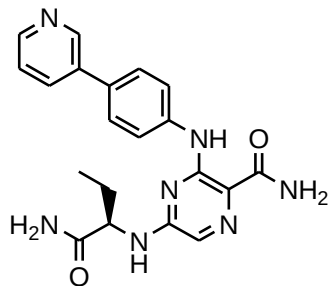
Una mezcla de (R)-2-(6-cloro-5-cianopirazin-2-ilamino)butanamida (80 mg, 0,334 mmol), 4-(piridin-4-il)anilina (56 mg, 0,329 mmol), K₂CO₃ (110 mg, 0,797 mmol),

BINAP (30 mg, 0,048 mmol) y Pd(OAc)₂ (15 mg, 0,066 mmol) en dioxano (3 mL) se desgasificó con Ar, luego se agitó a 110 °C durante 4 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar (R)-2-(5-ciano-6-(4-(piridin-4-il)fenilamino)pirazin-2-ilamino)butanamida (57 mg).

Se disolvió el compuesto (R)-2-(5-ciano-6-(4-(piridin-4-il)fenilamino)pirazin-2-ilamino)butanamida (57 mg, 0,152 mmol) en EtOH (2 mL) y DMSO (1 mL), se agregaron NaOH 1N ac. (1,0 mL) y H₂O₂ acuoso (30 %, 1,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se agregó HOAc (0,1 mL). La mezcla luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título (31 mg). MS 392,3 (M+H); UV 204,2, 244,4, 281,2, 360,0 nm; t 0,404 min.

Ejemplo 29. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(4-(piridin-3-il)fenilamino)pirazina-2-carboxamida.

20



A una mezcla de ácido 3-piridilborónico (500 mg, 4,06 mmol),
1-yodo-4-nitrobenzeno (1,01 g, 4,06 mmol) y $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ (140
mg, 0,199 mmol) en dioxano (15 mL), se le agregó una solución
de Na_2CO_3 (1,00 g, 9,43 mmol) en H_2O (10 mL). La mezcla se
5 agitó a 100 °C durante 2 h. Se agregaron agua y EtOAc. Se
separó la fase orgánica, se lavó con NaHCO_3 al 5 %, se secó
en Na_2SO_4 , y se concentró al vacío. El residuo se purificó con
columna de gel de sílice en ISCO, eluyó con EtOAc al 20-100 %
en hexanos para proporcionar 3-(4-nitrofenil)piridina como un
10 sólido (487 mg).

Se hidrogenó una mezcla de 3-(4-nitrofenil)piridina (487 mg,
2,43 mmol) y Pd-C (10 %, 80 mg) en MeOH (25 mL) y EtOAc (5
mL) a presión de balón de H_2 durante 5 h. La mezcla luego se
15 filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío
para proporcionar 4-(piridin-3-il)anilina como un sólido (403
mg).

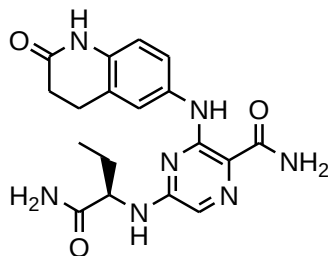
Una mezcla de (R)-2-(6-cloro-5-cianopirazin-2-
20 ilamino)butanamida (100 mg, 0,417 mmol), 4-(piridin-3-
il)anilina (77 mg, 0,452 mmol), K_2CO_3 (100 mg, 0,724 mmol),
BINAP (30 mg, 0,048 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (15 mg, 0,066 mmol) en
dioxano (3 mL) se desgasificó con Ar, luego se agitó a 110 °C
durante 20 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se

purificó por HPLC para proporcionar (R)-2-(5-ciano-6-(4-(piridin-3-il)fenilamino)pirazin-2-ilamino)butanamida (90 mg).

5 Se disolvió el compuesto (R)-2-(5-ciano-6-(4-(piridin-3-il)fenilamino)pirazin-2-ilamino)butanamida (90 mg, 0,241 mmol) en EtOH (2 mL) y DMSO (1 mL), se agregaron NaOH 1N ac. (1,0 mL) y H₂O₂ acuoso (30 %, 1,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Luego se agregó HOAc
10 (0,1 mL). La mezcla luego se concentró al vacío. Se le agregó al residuo CH₃CN (6 mL) y H₂O (8 mL) para inducir la precipitación. El precipitado se recogió por filtración, y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (40 mg). El filtrado se purificó por HPLC para proporcionar el
15 compuesto del título adicional (11 mg). MS 392,3 (M+H); UV 202,3, 235,8, 274,4, 336,1 nm; t 0,404 min.

Ejemplo 30. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

20



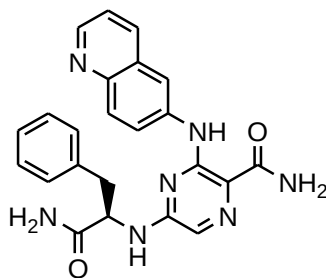
Una mezcla de (R)-2-(6-cloro-5-cianopirazin-2-ilamino)butanamida (80 mg, 0,334 mmol), 6-amino-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (60 mg, 0,370 mmol), K₂CO₃ (100 mg, 0,724 mmol), BINAP (25 mg, 0,040 mmol) y Pd(OAc)₂ (10 mg, 0,044 mmol) en dioxano (2 mL) se desgasificó con Ar, luego se agitó a 110 °C durante 4 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar (R)-2-(5-ciano-6-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ilamino)pirazin-2-ilamino)butanamida (72 mg).

10

Se disolvió el compuesto (R)-2-(5-ciano-6-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ilamino)pirazin-2-ilamino)butanamida (72 mg, 0,197 mmol) en EtOH (2 mL) y DMSO (1 mL), se agregaron NaOH 1N acuoso (1,0 mL) y H₂O₂ acuoso (30 %, 1,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Luego se agregó HOAc (0,1 mL). La mezcla luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título (48 mg). MS 384,3 (M+H); UV 207,8, 308,9 nm; t 0,465 min.

20

Ejemplo 31. (R)-5-(1-amino-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilamino)-3-(quinolin-6-ilamino)pirazin-2-carboxamida.



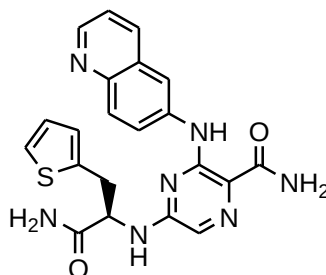
5 Se agitó una solución de 3,5-dicloropirazin-2-carbonitrilo (86 mg, 0,494 mmol), D-fenilalaninamida (81 mg, 0,494 mmol) y DIEA (0,130 mL, 0,747 mmol) en DMF (2 mL) a temperatura ambiente durante 20 h. Se agregaron agua y EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con HCl 1N, luego con NaHCO₃ al 5
10 %, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío para proporcionar (R)-2-(6-cloro-5-cianopirazin-2-ilamino)-3-fenilpropanamida (128 mg) como un aceite.

Una mezcla de (R)-2-(6-cloro-5-cianopirazin-2-ilamino)-3-fenilpropanamida (128 mg, 0,424 mmol), 6-aminoquinolina (80
15 mg, 0,555 mmol), K₂CO₃ (100 mg, 0,724 mmol), BINAP (30 mg, 0,048 mmol) y Pd(OAc)₂ (15 mg, 0,066 mmol) en dioxano (3 mL) se desgasificó con Ar, luego se agitó a 110 °C durante 20 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por
20 HPLC para proporcionar (R)-2-(5-ciano-6-(quinolin-6-ilamino)pirazin-2-ilamino)-3-fenilpropanamida (21 mg).

Se disolvió el compuesto (R)-2-(5-ciano-6-(quinolin-6-ilamino)pirazin-2-ilamino)-3-fenilpropanamida (21 mg, 0,051

mmol) en EtOH (2 mL) y DMSO (1 mL), se agregaron NaOH 1N ac.
(1,0 mL) y H₂O₂ acuoso (30 %, 1,0 mL). La mezcla se agitó a
temperatura ambiente durante 60 minutos. Luego se agregó HOAc
(0,1 mL). La mezcla luego se concentró al vacío. El residuo
5 se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del
título (17 mg). MS 428,3 (M+H); UV 204,7, 265,7, 297,7 nm; t
0,465 min.

Ejemplo 32. (R)-5-(1-amino-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-
10 ilamino)-3-(quinolin-6-ilamino)pirazin-2-carboxamida.



15 Se agitó una solución de Boc-β(2-tienil)-D-alanina (504 mg,
1,86 mmol), hidrato de HOBt (340 mg, 2,22 mmol) y EDC (460
mg, 2,39 mmol) en DMF (8 mL) a temperatura ambiente durante
30 min. Se agregó NH₄OH concentrado (0,800 mL). La mezcla se
20 agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se agregaron agua
y EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con NaHCO₃ al 5
%, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío para
proporcionar 1-amino-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-
ilcarbamato de (R)-terc-butilo como un sólido (448 mg).

El 1-amino-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-ilcarbamato de (R)-
terc-butilo sólido (448 mg) se disolvió en dioxano (4 mL), se
le agregó HCl 6N acuoso (5 mL). Luego de agitar a temperatura
5 ambiente durante 1 h, la mezcla se concentró al vacío para
proporcionar clorhidrato de (R)-2-amino-3-(tiofen-2-
il)propanamida como un sólido (337 mg).

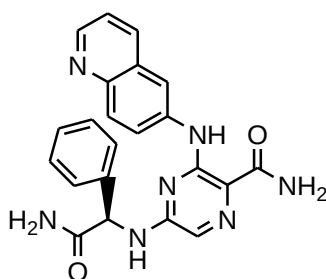
Se agitó una solución de 3,5-dicloropirazin-2-carbonitrilo
10 (137 mg, 0,787 mmol), clorhidrato de (R)-2-amino-3-(tiofen-2-
il)propanamida (163 mg, 0,789 mmol) y DIEA (0,350 mL, 2,01
mmol) en DMF (4 mL) a temperatura ambiente durante 4 h. Se
agregaron agua y EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó
con HCl 1N, luego con NaHCO₃ al 5 %, se secó sobre Na₂SO₄, se
15 concentró al vacío para proporcionar (R)-2-(6-cloro-5-
cianoanopirazin-2-ilamino)-3-(tiofen-2-il)propanamida (185 mg).

Una mezcla de (R)-2-(6-cloro-5-cianoanopirazin-2-ilamino)-3-
(tiofen-2-il)propanamida (92 mg, 0,299 mmol), 6-
20 aminoquinolina (60 mg, 0,416 mmol), K₂CO₃ (80 mg, 0,579 mmol),
BINAP (25 mg, 0,040 mmol) y Pd(OAc)₂ (15 mg, 0,066 mmol) en
dioxano (2 mL) se desgasificó con Ar, luego se agitó a 110 °C
durante 6 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se
purificó por HPLC para proporcionar (R)-2-(5-ciano-6-

(quinolin-6-ilamino)pirazin-2-ilamino)-3-(tiofen-2-il)propanamida (40 mg).

Se disolvió el compuesto (R)-2-(5-ciano-6-(quinolin-6-ilamino)pirazin-2-ilamino)-3-(tiofen-2-il)propanamida (40 mg, 0,096 mmol) en EtOH (2 mL) y DMSO (1 mL), se agregaron NaOH acuoso (1,0 mL) y H₂O₂ acuoso (30 %, 1,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se agregó HOAc (0,1 mL). La mezcla luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título (11 mg). MS 434,3 (M+H); UV 204,2, 265,8, 298,4, 357,9 nm; t 0,453 min.

Ejemplo 33. (R)-5-(2-amino-2-oxo-1-feniletilamino)-3-(quinolin-6-ilamino)pirazin-2-carboxamida.



Se agitó una solución de Boc-D-fenilglicina (500 mg, 1,99 mmol), hidrato de HOBt (370 mg, 2,41 mmol) y EDC (500 mg, 2,60 mmol) en DMF (8 mL) a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó NH₄OH concentrado (1,00 mL). La mezcla se

agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se agregaron agua y EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con NaHCO₃ al 5 %, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío para proporcionar 2-amino-2-oxo-1-feniletilcarbamato de (R)-terc-butilo como un sólido (446 mg).

El 2-amino-2-oxo-1-feniletilcarbamato de (R)-terc-butilo sólido (446 mg) se disolvió en dioxano (5 mL), se le agregó HCl 6N acuoso (8 mL). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 20 h, la mezcla se concentró al vacío para proporcionar clorhidrato de (R)-2-amino-2-fenilacetamida como un sólido (329 mg).

Se agitó una solución de 3,5-dicloropirazin-2-carbonitrilo (150 mg, 0,862 mmol), clorhidrato de (R)-2-amino-2-fenilacetamida (160 mg, 0,858 mmol) y DIEA (0,400 mL, 2,30 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente durante 6 h. Se agregaron agua y EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con HCl 1N, luego con NaHCO₃ al 5 %, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío para proporcionar (R)-2-(6-cloro-5-cianopirazin-2-ilamino)-2-fenilacetamida (245 mg).

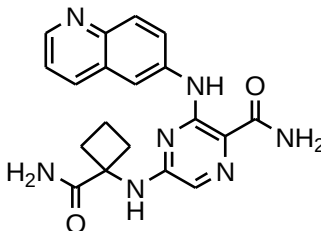
Una mezcla de (R)-2-(6-cloro-5-cianopirazin-2-ilamino)-2-fenilacetamida (81 mg, 0,281 mmol), 6-aminoquinolina (60 mg,

0,416 mmol), K_2CO_3 (100 mg, 0,724 mmol), BINAP (25 mg, 0,040 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (15 mg, 0,066 mmol) en dioxano (2 mL) se desgasificó con Ar, luego se agitó a 110 °C durante 20 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC
5 para proporcionar (R)-2-(5-ciano-6-(quinolin-6-ilamino)pirazin-2-ilamino)-2-fenilacetamida (15 mg).

Se disolvió el compuesto (R)-2-(5-ciano-6-(quinolin-6-ilamino)pirazin-2-ilamino)-2-fenilacetamida (15 mg, 0,037
10 mmol) en EtOH (2 mL) y DMSO (1 mL), se agregaron NaOH 1N acuoso (1,0 mL) y H_2O_2 acuoso (30 %, 1,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Luego se agregó HOAc (0,1 mL). La mezcla luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el
15 compuesto del título (9 mg). MS 414,3 (M+H); UV 201,1, 265,8, 297,2, 358,5 nm; t 0,445 min.

Ejemplo 34. 5-(1-carbamoilciclobutilamino)-3-(quinolin-6-ilamino)pirazin-2-carboxamida.

20



Se agitó una solución de 3,5-dicloropirazin-2-carbonitrilo (100 mg, 0,574 mmol), clorhidrato de 1-aminociclobutancarboxamida (108 mg, 0,717 mmol) y DIEA (0,350 mL, 2,01 mmol) en DMF (4 mL) a temperatura ambiente durante 70 h. Se agregaron agua y EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con HCl 1N, luego con NaHCO₃ al 5 %, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar 1-(6-cloro-5-cianopirazin-2-ilamino)ciclobutancarboxamida (22 mg).

Una mezcla de 1-(6-cloro-5-cianopirazin-2-ilamino)ciclobutancarboxamida (22 mg, 0,087 mmol), 6-aminoquinolina (30 mg, 0,208 mmol), K₂CO₃ (90 mg, 0,652 mmol), BINAP (25 mg, 0,040 mmol) y Pd(OAc)₂ (15 mg, 0,066 mmol) en dioxano (2 mL) se desgasificó con Ar, luego se agitó a 110 °C durante 5 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar 1-(5-ciano-6-(quinolin-6-ilamino)pirazin-2-ilamino)ciclobutancarboxamida (10 mg).

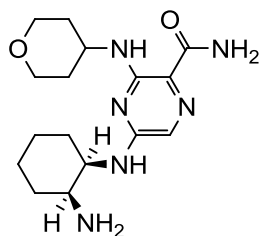
20

Se disolvió el compuesto 1-(5-ciano-6-(quinolin-6-ilamino)pirazin-2-ilamino)ciclobutancarboxamida (10 mg, 0,028 mmol) en EtOH (1 mL) y DMSO (0,5 mL), se agregaron NaOH 1N acuoso (0,50 mL) y H₂O₂ acuoso (30 %, 0,50 mL). La mezcla se

agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Luego se agregó HOAc (0,1 mL). La mezcla luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título (7 mg). MS 378,2 (M+H); UV 204,8, 267,7, 297,8, 358,5 nm; t 0,423 min.

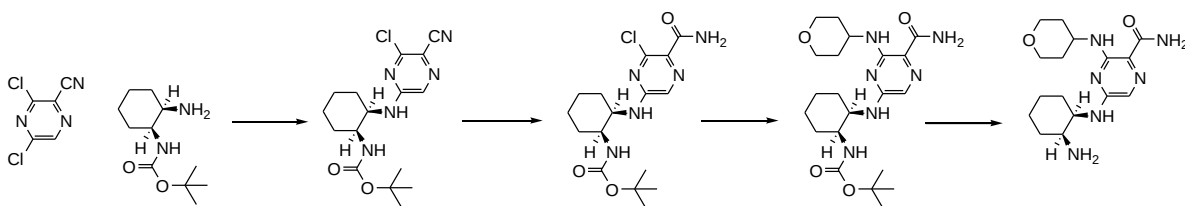
Ejemplo 35. Preparación de 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazin-2-carboxamida.

10



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el esquema de síntesis ilustrado a continuación:

15



20

A la solución de 3,5-dicloropirazin-2-carbonitrilo (2,00 g, 11,5 mmol) en 30 mL de NMP se le agregaron (1S,2R)-2-aminociclohexilcarbamato de terc-butilo (2,71 g, 12,6 mmol) y DIEA (4,07 mL, 13,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 1,5 horas. A esta se le vertieron 300 mL de agua. Luego de agitar vigorosamente durante 2 h, el sólido se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío durante la noche para proporcionar (1S,2R)-2-(6-cloro-5-cianopirazin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo en rendimiento cuantitativo.

Se disolvió (1S,2R)-2-(6-cloro-5-cianopirazin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (300 mg) en 20 mL de metanol y 10 mL de DMSO. A este se agregó polvo de K_2CO_3 (300 mg) y luego 3 mL de H_2O_2 (solución al 50 %). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora. A esta se le vertieron 200 mL de EtOAc. La mezcla se lavó luego con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se concentró al vacío y se bombeó hasta sequedad para proporcionar (1S,2R)-2-(5-carbamoil-6-cloropirazin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato en rendimiento cuantitativo.

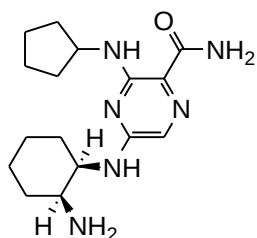
Se disolvió (1S,2R)-2-(5-carbamoil-6-cloropirazin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (60 mg, 0,16 mmol) en 3 mL de NMP. A este se le agregó 4-aminoterahidropirano (100 mg, 0,96 mmol) y DIEA (55 μ L, 0,32 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante la noche en un tubo sellado. Se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con

una solución de NH_4Cl saturado, se secó sobre MgSO_4 , se concentró al vacío para proporcionar (1S,2R)-2-(5-carbamoyl-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirazin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo en bruto. Se trató con 1:1 DCM y TFA a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se concentró y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa para aislar el compuesto del título como una sal de HCl (57 mg). MS encontrada para $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2$ como $(\text{M}+\text{H})^+$ 335,5. UV: $\lambda=282$ nm.

10

Ejemplo 36. Preparación de 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(ciclopentilamino)pirazin-2-carboxamida.

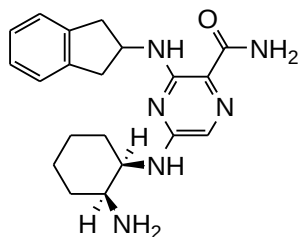
15



20

El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 35. MS encontrada para $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}$ como $(\text{M}+\text{H})^+$ 319,5. UV: $\lambda=282$ nm.

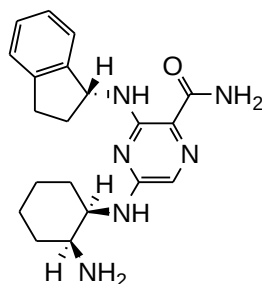
Ejemplo 37. Preparación de 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)pirazin-2-carboxamida.



5 El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 35. MS encontrada para C₂₀H₂₆N₆O como (M+H)⁺ 367,5. UV: λ=278 nm.

Ejemplo 38. Preparación de 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-((R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)pirazin-2-carboxamida.

15

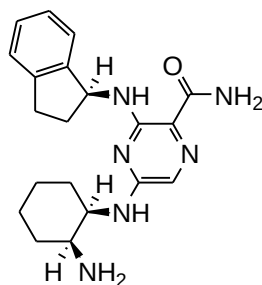


El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 35. La etapa final de desprotección se llevó a cabo utilizando la mezcla de DCM y TFA 9:1. MS encontrada para C₂₀H₂₆N₆O como (M+H)⁺ 367,6. UV: λ=282 nm.

Ejemplo 39. Preparación de 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-((S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-

ilamino)pirazin-2-carboxamida.

5



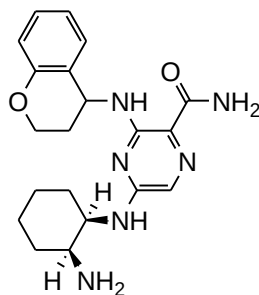
El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 35. La etapa final de desprotección se llevó a cabo utilizando la mezcla de DCM y TFA 9:1. MS encontrada para C₂₀H₂₆N₆O como (M+H)⁺ 367,6. UV: λ=273 nm.

Los siguientes compuestos pueden elaborarse usando un procedimiento similar:

15

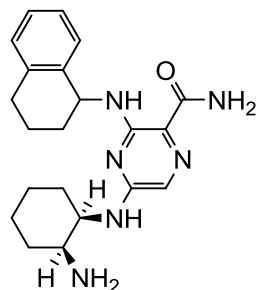
Ejemplo 40. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(croman-4-ilamino)pirazin-2-carboxamida.

20



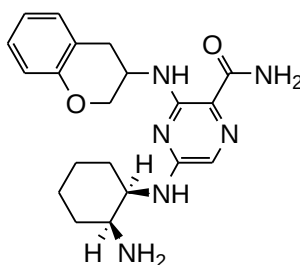
Ejemplo 41. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)pirazin-2-carboxamida.

5



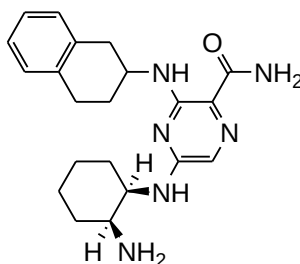
Ejemplo 42. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(croman-3-ilamino)pirazin-2-carboxamida.

10



15 Ejemplo 43. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pirazin-2-carboxamida

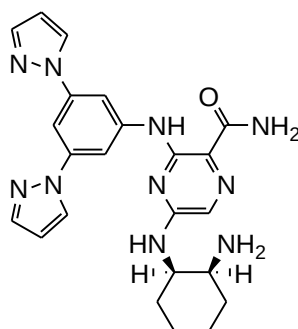
20



Para el compuesto del título, MS encontrada para C₂₁H₂₈N₆O como (M+H)⁺ 381,6. UV: λ=278 nm.

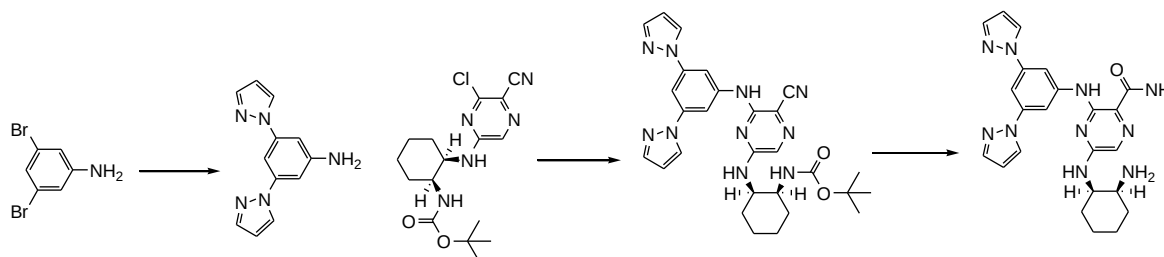
Ejemplo 44. Preparación de 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(3,5-di(1H-pirazol-1-il)fenilamino)pirazin-2-carboxamida.

10



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el esquema de síntesis ilustrado a continuación:

15



20 La mezcla de 3,5-dibromoanilina (1,16 g, 4,6 mmol), pirazol (1,88 g, 27,6 mmol), K₃PO₄ (3,90 g, 18,4 mmol), CuI (176 mg, 0,92 mmol), etilendiamina (61 µL, 0,92 mmol) en 20 mL de dioxano y 5 mL de DMSO se agitó en un tubo sellado a 120 °C durante dos días. La mezcla se enfrió hasta temperatura

ambiente y se diluyó con 300 mL de cloroformo. La suspensión se agitó vigorosamente y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con salmuera tres veces, se secó sobre MgSO_4 , se concentró al vacío y se sometió a cromatografía ultrarrápida en columna para aislar un producto principal, 3,5-di(1H-pirazol-1-il)anilina (720 mg), y un producto secundario, 3-bromo-5-(1H-pirazol-1-il)anilina (400 mg).

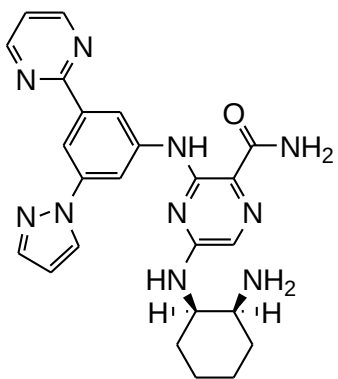
La mezcla de (1S,2R)-2-(6-cloro-5-cianopirazin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (170 mg, 0,50 mmol), 3,5-di(1H-pirazol-1-il)anilina (150 mg, 1,0 mmol), polvo fino de Cs_2CO_3 (650 mg, 2,0 mmol), BINAP (62 mg, 0,1 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (23 mg, 0,1 mmol) en 20 mL de dioxano se desgasificó utilizando una corriente de argón y se agitó a 110 °C en una atmósfera de argón durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 200 mL de EtOAc, se agitó vigorosamente durante 15 m y luego se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío y se sometió a cromatografía ultrarrápida en columna para aislar el producto de acoplamiento.

El producto de acoplamiento se trató con TFA puro a temperatura ambiente durante 30 m. Se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 50 mL de hexano y se concentró al vacío

para deshacerse completamente del TFA. El residuo luego se
disolvió en 2 mL de DMSO y 10 mL de metanol. A esta solución
se le agregó KOH (100 mg) y luego 1 mL de H₂O₂ (50 %). La
mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se
5 inactivó con 5 mL de acetonitrilo. Se acidificó luego con 0,5
mL de TFA. La mezcla se concentró al vacío y se sometió a
HPLC preparativa de fase inversa para aislar el compuesto del
título. MS encontrada para C₂₃H₂₆N₁₀O como (M+H)⁺ 459,6. UV:
λ=254, 306 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,37 (2H, d, J=2,4Hz), 8,15
10 (2H, d, J=2,0Hz), 7,79 (2H, d, J=2,0Hz), 7,70 (1H, t,
J=2,0Hz), 7,59 (1H, s), 6,58 (2H, m), 4,70 (1H, m), 3,72 (1H,
m), 1,84-1,50 (8H, m) ppm.

Ejemplo 45. Preparación de 3-(3-(1H-pirazol-1-il)-5-
15 (pirimidin-2-il)fenilamino)-5-((1R,2S)-2-
aminociclohexilamino)pirazin-2-carboxamida.

20

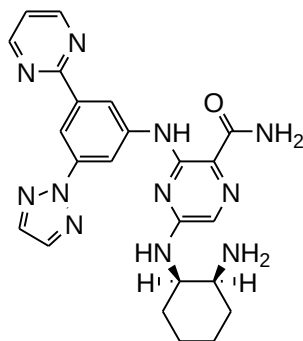


El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 53. Para preparar 3-(1H-pirazol-1-il)-5-(pirimidin-2-il)anilina, la mezcla de 3-bromo-5-(1H-pirazol-1-il)anilina (400 mg, 1,69 mmol), 2-tributilestanilpirimidina (820 μ L, 2,54 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (300 mg, 0,25 mmol) en 20 mL de tolueno se desgasificó utilizando una corriente de argón y se agitó a 100 °C en una atmósfera de argón durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se sometió a cromatografía ultrarrápida en columna para aislar la anilina (190 mg). Para el compuesto del título, MS encontrada para C₂₄H₂₆N₁₀ como (M+H)⁺ 471,6. UV: λ =249, 306 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,93-8,89 (2H, m), 8,59 (1H, m), 8,45 (1H, m), 8,35 (2H, m), 7,81 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,43 (1H, m), 6,60 (1H, s), 4,75 (1H, m), 3,72 (1H, m), 1,87-1,50 (8H, m) ppm.

Los siguientes compuestos pueden elaborarse usando un procedimiento similar al antemencionado.

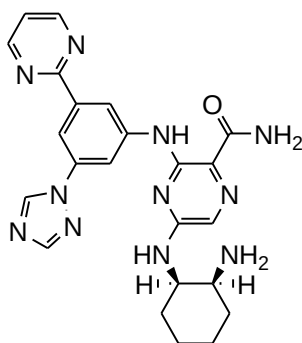
Ejemplo 46. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(3-(pirimidin-2-il)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilamino)pirazin-2-carboxamida.

5



Ejemplo 47. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(3-(pirimidin-2-il)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilamino)pirazin-2-carboxamida.

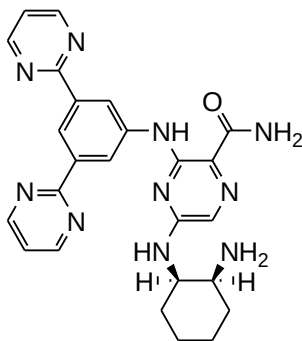
10



15

Ejemplo 48. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(3,5-di(pirimidin-2-il)fenilamino)pirazin-2-carboxamida.

20

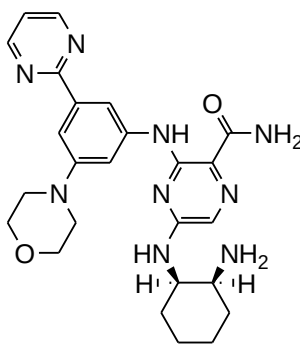


Para el compuesto del título, MS encontrada para C₂₅H₂₆N₁₀O

como $(M+H)^+$ 483,5. UV: $\lambda=254, 315$ nm.

Ejemplo 49. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(3-morfolino-5-(pirimidin-2-il)fenilamino)pirazin-2-carboxamida.

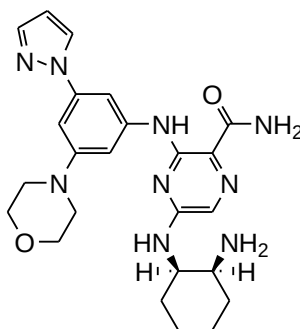
5



10

Ejemplo 50. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(3-morfolino-5-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)pirazin-2-carboxamida.

15

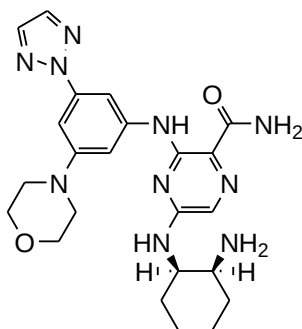


20 Para el compuesto del título, MS encontrada $C_{24}H_{31}N_9O_2$ como $(M+H)^+$ 478,6. UV: $\lambda=254, 306$ nm.

Ejemplo 51. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(3-morfolino-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilamino)pirazin-2-

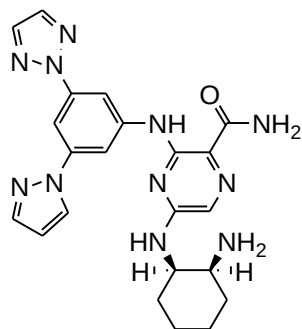
carboxamida.

5



Ejemplo 52. 3-(3-(1H-pirazol-1-il)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilamino)-5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)pirazin-2-carboxamida.

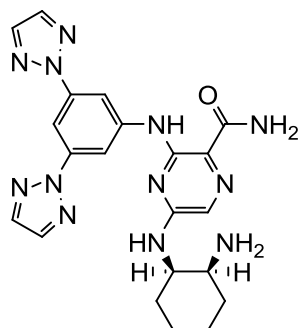
10



15

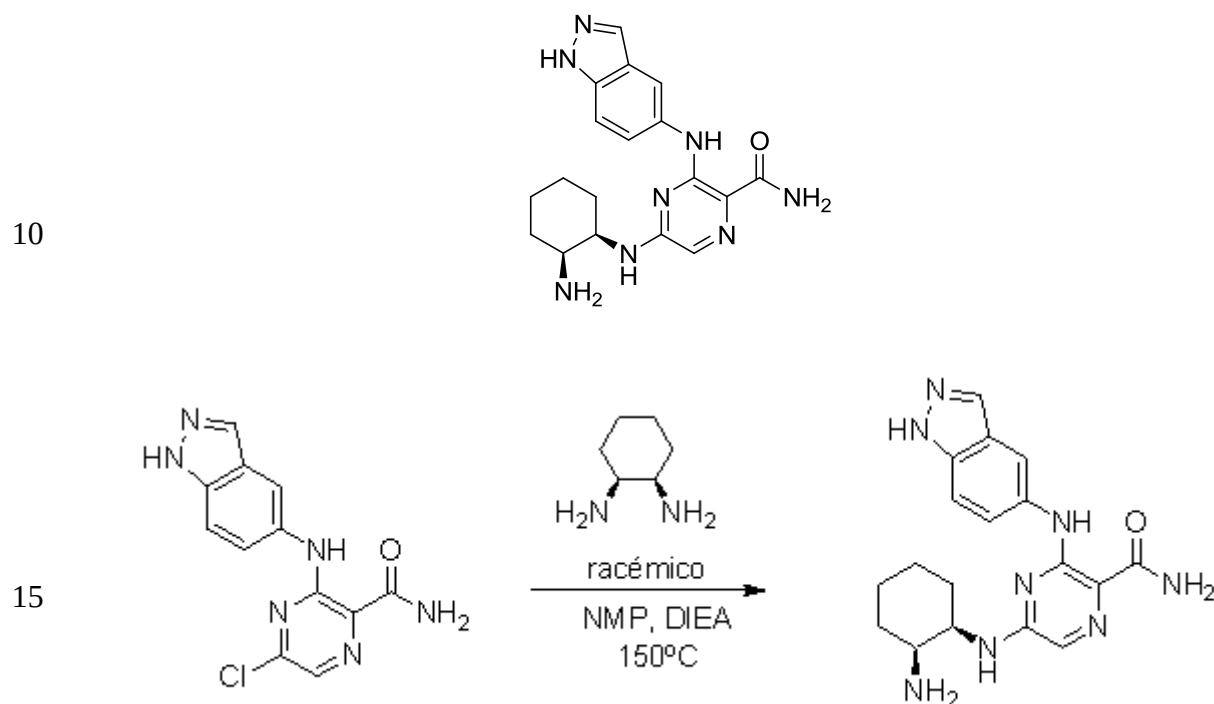
Ejemplo 53. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(3,5-di(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilamino)pirazin-2-carboxamida.

20



Para el compuesto del título, MS encontrada para C₂₁H₂₄N₁₂O como (M+H)⁺ 461,5. UV: λ=259, 311 nm.

Ejemplo 54. Preparación de *cis*-3-(1H-indazol-5-ilamino)-5-(2-aminociclohexilamino)pirazin-2-carboxamida.

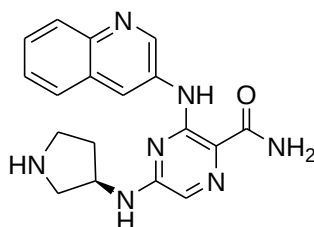


A 3-(1H-indazol-5-ilamino)-5-cloropirazin-2-carboxamida (~100 mg) en ~3 mL de NMP se le agregaron 6 equivalentes de DIEA y 20 equivalentes de *cis*-1,2-ciclohexandiamina racémica. La mezcla se calentó a 150 °C en un tubo sellado durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se acidificó con TFA, se diluyó con agua y se preparó mediante rpHPLC para proporcionar el compuesto del título. MS encontrada para

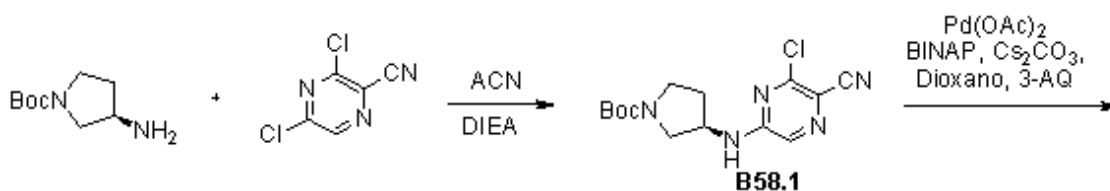
C₁₈H₂₂N₈O como (M+H)⁺367,2.

Ejemplo 55. Preparación de (R)-5-(pirrolidin-3-ilamino)-3-(quinolin-3-ilamino)pirazin-2-carboxamida

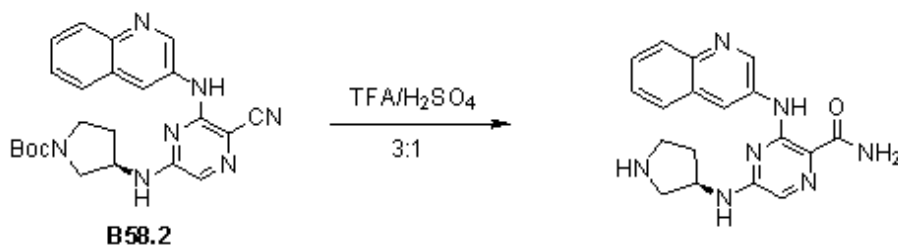
5



10



15

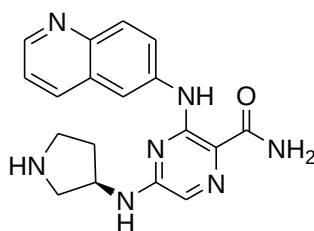


20

Se disolvieron (R)-(+)-N-Boc-3-aminopirrolidina (1,0 g, 5,3 mmol) y 3,5-dicloropirazin-2-carbonitrilo (928 mg, 5,1 mmol), comercialmente disponibles, en ~25 mL de ACN. A estos se agregó 1,4 mL de DIEA. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó agua, se precipitó un sólido y se filtró y secó para proporcionar B58.1 en bruto (1,56 g, 93 % de rendimiento). A 120 mg de B58.1 se le agregaron 100 mg de 3-aminoquinolina (3-AQ), 375

mg de Cs_2CO_3 , 60 mg de *rac*-BINAP y 16 mg de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Estos sólidos se mezclaron con 10 mL de dioxano y la suspensión subsiguiente se desgasificó con argón durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 horas y
5 luego se enfrió hasta aproximadamente 60 °C. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar B58.2 en bruto. Este producto en bruto se disolvió en 3 mL de TFA y 1 mL de H_2SO_4 . La mezcla se agitó a 70 °C durante 30 minutos. Los volátiles se retiraron y se agregaron 5 mL de H_2O y 1 mL
10 de ACN al residuo resultante. El precipitado se filtró y el filtrado se sometió a rpHPLC para proporcionar el compuesto del título. MS encontrada para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}$ como $(\text{M}+\text{H})^+350,2$.

Ejemplo 56. Preparación de (R)-5-(pirrolidin-3-ilamino)-3-(quinolin-6-ilamino)pirazin-2-carboxamida
15

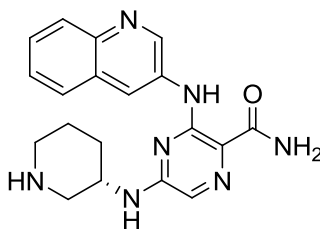


20

El compuesto del título se preparó como se describe en el esquema B58 utilizando 6-aminoquinolina en lugar de 3-aminoquinolina. MS encontrada para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}$ como $(\text{M}+\text{H})^+350,2$.

Ejemplo 57. Preparación de (S)-5-(piperidin-3-ilamino)-3-(quinolin-3-ilamino)pirazin-2-carboxamida

5

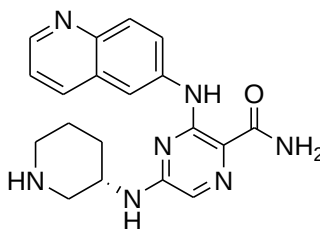


El compuesto del título se preparó como se describe en el esquema B58 utilizando (S)-N-Boc-3-aminopiperidina en lugar de (R)-(+)-N-Boc-3-aminopirrolidina. MS encontrada para $C_{19}H_{21}N_7O$ como $(M+H)^+364,2$.

10

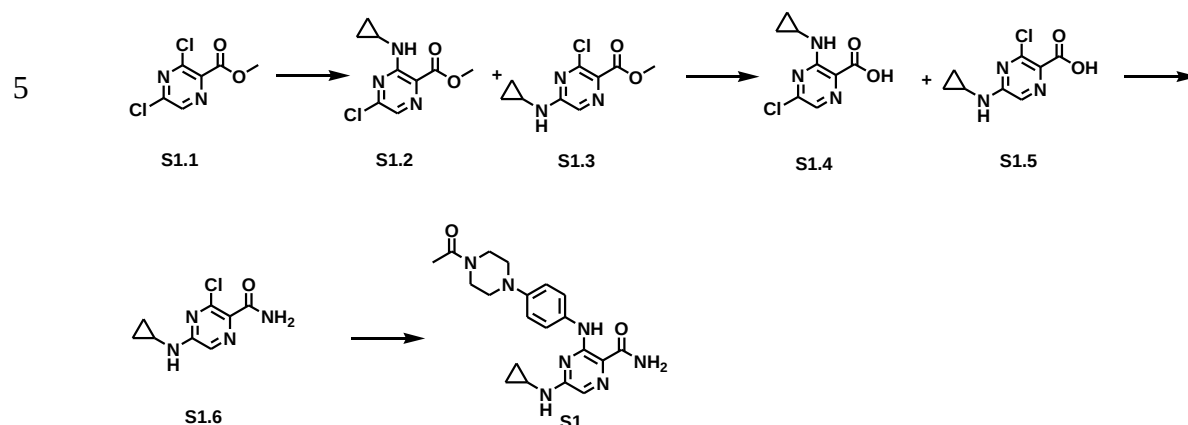
Ejemplo 58. Preparación de (S)-5-(piperidin-3-ilamino)-3-(quinolin-6-ilamino)pirazin-2-carboxamida

15



20 El compuesto del título se preparó como se describe en el esquema B58 utilizando (S)-N-Boc-3-aminopiperidina en lugar de (R)-(+)-N-Boc-3-aminopirrolidina y 6-aminoquinolina en lugar de 3-aminoquinolina. MS encontrada para $C_{19}H_{21}N_7O$ como $(M+H)^+364,2$.

Ejemplo 59. 3-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-5-(ciclopropilamino)pirazin-2-carboxamida.



Etapa 1:

Dicloropirazina S1.1 (sintetizada como se describe en Yamada, K.; Mastuki, K.; Omori, K.; Kikkawa, K. solicitud de patente
 15 estadounidense 2004/0142930A1) (0,46 g, 2,7 mmol) se diluyó con 10 mL de acetonitrilo. A esto se le agregó DIPEA (0,52 mL, 3,0 mmol) y ciclopropilamina (0,19 mL, 2,7 mmol) y las reacciones se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Al día siguiente la reacción se concentró mediante
 20 evaporación rotatoria y el jarabe resultante se diluyó con agua y se agitó hasta que se formó un precipitado filtrable. El sólido se aisló por filtración y se lavó con agua para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo brillante que contenía los regioisómeros S1.2 y S1.3.

Etapa 2:

La mezcla de regioisómeros S1.2 y S1.3 (0,42 g, 1,9 mmol) se
5 diluyó con 20 mL de dioxano y 2,0 mL de LiOH 1 M. La reacción
se agitó a temperatura ambiente hasta que todo el material de
partida se había consumido. La reacción se acidificó a pH=2
con HCl 1 M y se diluyó con agua hasta un volumen total de 70
mL. El sólido resultante se aisló por filtración para
10 proporcionar un isómero principal, s1.4, como un sólido
amarillo (107 mg, 26 %). Luego de asentarse, se formó un
precipitado en el filtrado, el cual se aisló y se identificó
como el regioisómero s1.5 (0,17 g, 42 %).

15 Etapa 3:

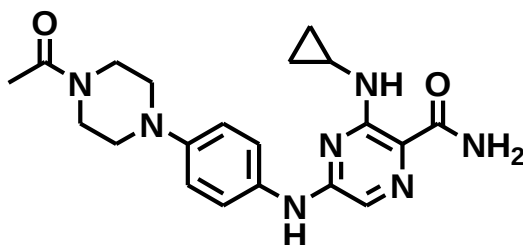
Se diluyó ácido carboxílico S1.5 (0,17 g, 0,73 mmol) con 5 mL
de DMF. A esto se le agregó HOBt (0,14 g, 1,0 mmol) y EDC
(0,19 g, 1,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a
20 temperatura ambiente durante 10 min, momento en el cual todo
el ácido carboxílico se había consumido y se formó la especie
activada. Se agregó Ammonaid (0,5 M en 1,4-dioxano, 3 mL, 1,5
mmol) a la solución en agitación y la reacción se agitó a
temperatura ambiente durante la noche. La reacción se

concentró para retirar el 1,4-dioxano, luego se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con NaHCO₃, luego se concentraron para proporcionar la amida deseada, S1.6, como
5 un sólido amarillo brillante.

Etapa 4:

Se diluyó cloropirazina S1.6 (25 mg, 0,12 mmol) con NMP (5
10 mL) y se trató con 1-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)etanona (52 mg, 0,24 mmol) y DIPEA (42 uL, 0,24 mmol) y la solución resultante se agitó a 150 °C durante tres días. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se acidificó con una pequeña cantidad de TFA, luego se purificó mediante HPLC preparativa
15 para proporcionar el producto deseado (10 mg) después de la liofilización. MS encontrada para C₂₀H₂₅N₇O₂ como (M+H)⁺ 396,0. UV: λ = 203, 262, 309 nm.

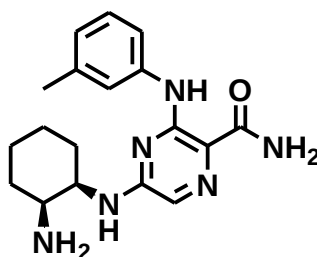
Ejemplo 60. 5-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-3-(ciclopropilamino)pirazin-2-carboxamida.
20



El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo S1, utilizando el intermedio S1.2. MS encontrada para C₂₀H₂₅N₇O₂ como (M+H)⁺ 396,2. UV: λ = 201, 284 nm.

Ejemplo 61. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(m-tolilamino)pirazin-2-carboxamida.

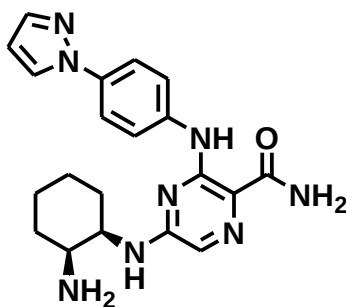
10



15 El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo S1, utilizando m-toluidina en lugar de ciclopropilamina y Boc(1S, 2R)-ciclohexandiamina en lugar de la anilina en la Etapa 4. El grupo Boc se retiró utilizando HCl 4 M en dioxano antes de la purificación mediante HPLC preparativa. MS encontrada para C₁₈H₂₄N₆O como (M+H)⁺ 341,4. UV: λ = 201, 284 nm. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7,48 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,58 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,77 (m, 3H), 1,51 - 1,70 (m, 3H).

Ejemplo 62. 3-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)-5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)pirazin-2-carboxamida.

5

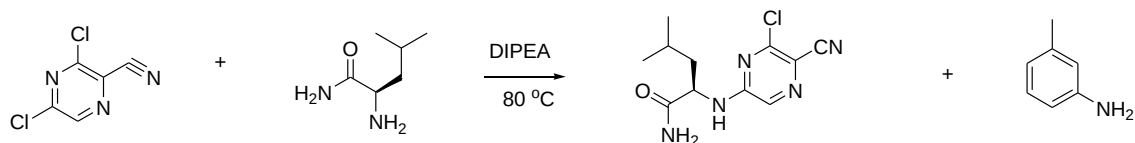


10

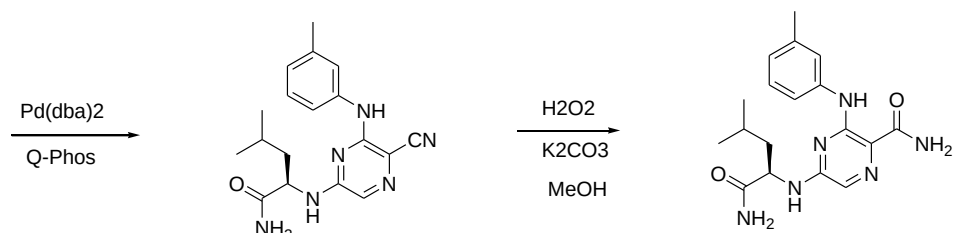
El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo S1, utilizando 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en lugar de ciclopropilamina y Boc(1S, 2R)-ciclohexandiamina en lugar de la anilina en la Etapa 4. El grupo Boc se retiró utilizando HCl 4 M en dioxano antes de la purificación mediante HPLC preparativa. MS encontrada para C₁₈H₂₀N₈O como (M+H)⁺ 393,4. UV: λ = 203, 232, 291 nm. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,16 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), (7,48 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,68 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,52 - 1,87 (m, 4H).

20

Ejemplo 63 (R)-5-(1-amino-4-metil-1-oxopentán-2-ilamino)-3-(m-tolilamino)pirazin-2-carboxamida.



5



Etapa 1: A una mezcla de 3,5-dicloropirazin-2-carbonitrilo
 10 (100 mg, 0,57 mmol) y sal HCl de D-leucinamida (104 mg, 0,625
 mmol) en AcCN (2 mL) se le agregó DIPEA (0,223 mL, 1,254
 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 4
 horas, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, se
 separó la capa orgánica y se lavó con salmuera, se secó y se
 15 concentró para proporcionar (R)-2-(6-cloro-5-cianopirazin-2-
 ilamino)-4-metilpentanamida (150 mg).

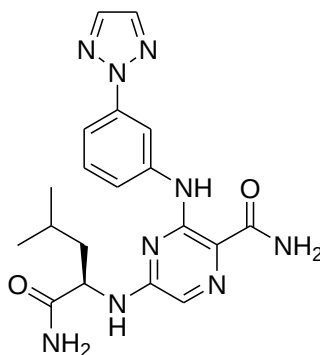
Etapa 2: A una mezcla de (R)-2-(6-cloro-5-cianopirazin-2-
 ilamino)-4-metilpentanamida (75 mg, 0,28 mmol) en tolueno
 20 (1,5 mL) y dioxano (0,5 mL) se le agregó m-toluidina (45 mg,
 0,42 mmol), Pd(dba)₂ (16 mg, 0,028 mmol), Q-Phos (30 mg,
 0,042 mmol) y Cs₂CO₃ (274 mg, 0,84 mmol). Luego de calentar a
 95 °C durante 15 horas, la mezcla se filtró, el filtrado se
 concentró y se purificó mediante cromatografía en columna

para proporcionar (R)-2-(5-ciano-6-(m-tolilamino)pirazin-2-ilamino)-4-metilpentanamida.

Etapa 3: A una mezcla de (R)-2-(5-ciano-6-(m-tolilamino)pirazin-2-ilamino)-4-metilpentanamida en metanol (1 ml) se le agregó K_2CO_3 (exceso) y H_2O_2 (al 50 %, unas pocas gotas). Luego de completar, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (R)-5-(1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-(m-tolilamino)pirazin-2-carboxamida (6 mg). MS encontrada para $C_{18}H_{24}N_6O_2$ como $(M+H)^+$ 357,3, UV: $\lambda = 253,4, 304,5$.

Ejemplo 64 (R)-3-(3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilamino)-5-(1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)pirazin-2-carboxamida

15

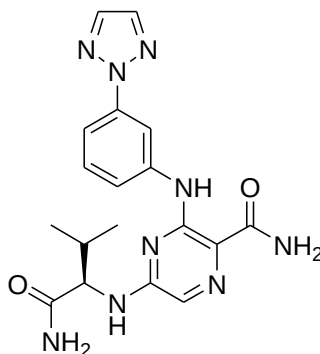


20

El compuesto del título se sintetizó de manera similar al Ejemplo 63. MS encontrada para $C_{19}H_{23}N_9O_2$ como $(M+H)^+$ 410,3, UV: $\lambda = 261,7, 305,6$.

Ejemplo 65 (R)-3-(3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilamino)-5-(1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)pirazin-2-carboxamida

5

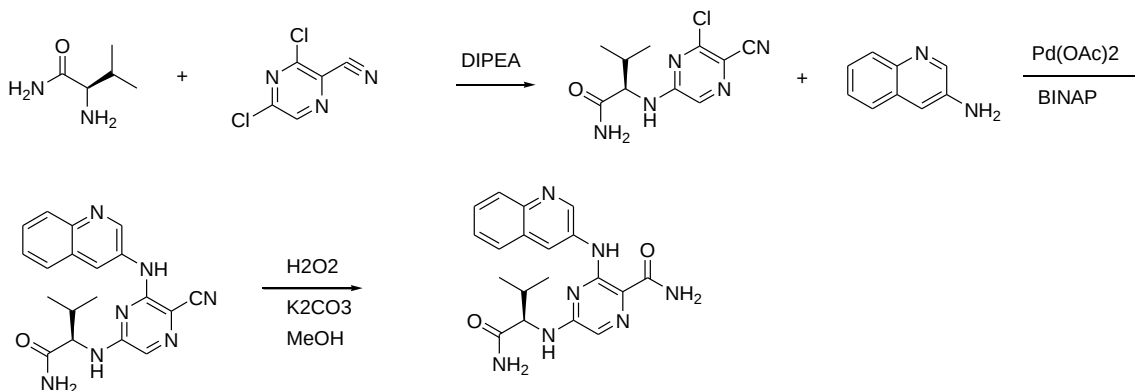


10 El compuesto del título se sintetizó de manera similar al Ejemplo 63. MS encontrada para $C_{18}H_{21}N_9O_2$ como $(M+H)^+$ 396,3, UV: $\lambda = 262,9, 306,8$.

Ejemplo 66 (R)-5-(1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(quinolin-3-ilamino)pirazin-2-carboxamida

15

20



Etapa 1: A una mezcla de 3,5-dicloropirazin-2-carbonitrilo

(500 mg, 2,84 mmol) y sal HCl de D-valinamida (476 mg, 3,12 mmol) en AcCN (10 mL) se le agregó DIPEA (1,11 mL, 6,25 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, se
5 separó la capa orgánica y se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar (R)-2-(6-cloro-5-cianopirazin-2-ilamino)-3-metilbutanamida (740 mg).

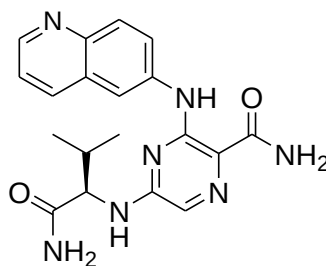
Etapa 2: A una mezcla de (R)-2-(6-cloro-5-cianopirazin-2-ilamino)-3-metilbutanamida (100 mg, 0,394 mmol) en dioxano (2
10 mL) se le agregó 3-aminoquinolina (71 mg, 0,492 mmol), Pd(OAc)₂ (18 mg, 0,079 mmol), BINAP (49 mg, 0,079 mmol) y K₂CO₃ (163 mg, 1,18 mmol). Luego de calentar a 95 °C durante 5 horas, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró y se
15 purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (R)-2-(5-ciano-6-(quinolin-3-il)pirazin-2-ilamino)-3-metilbutanamida (113 mg).

Etapa 3: A una mezcla de (R)-2-(5-ciano-6-(quinolin-3-il)pirazin-2-ilamino)-3-metilbutanamida (113 mg) en metanol
20 (2 ml) se le agregó K₂CO₃ (exceso) y H₂O₂ (al 50 %, unas pocas gotas). Luego de completar, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (R)-5-(1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(quinolin-3-ilamino)pirazin-2-

carboxamida (31 mg). MS encontrada para $C_{19}H_{21}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 380,3, UV: $\lambda = 292,6$.

Ejemplo 67. (R)-5-(1-amino-3-metiol-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(quinolin-6-ilamino)pirazin-2-carboxamida

10

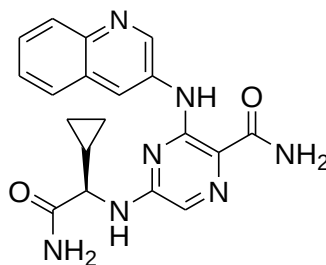


El compuesto del título se sintetizó de manera similar al Ejemplo 66. MS encontrada para $C_{19}H_{21}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 380,3, UV: $\lambda = 265,3, 292,6$.

15

Ejemplo 68 (R)-5-(2-amino-3-ciclopropil-1-oxoetilamino)-3-(quinolin-3-ilamino)pirazin-2-carboxamida

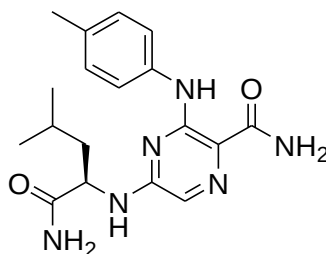
20



El compuesto del título se sintetizó de manera similar al

Ejemplo 66. MS encontrada para $C_{19}H_{19}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 378,3. λ = 246,3, 296,1.

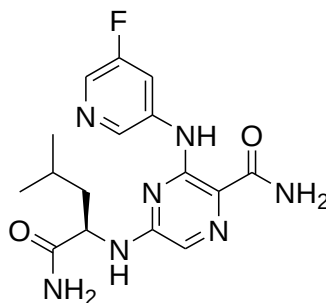
Ejemplo 69. (R)-5-(1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-(p-tolilamino)pirazin-2-carboxamida.



10

El compuesto del título se sintetizó de manera similar al Ejemplo 66. MS encontrada para $C_{18}H_{24}N_6O_2$ como $(M+H)^+$ 357,3, UV: λ = 253,4, 302,1.

15 Ejemplo 70 (R)-5-(1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-(5-fluoropiridin-3-ilamino)pirazin-2-carboxamida.

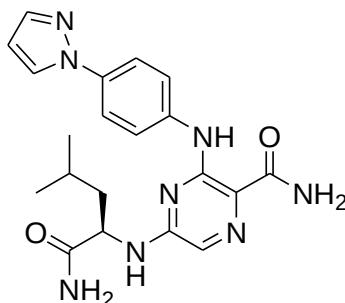


20

El compuesto del título se sintetizó de manera similar al

Ejemplo 66. MS encontrada para $C_{16}H_{20}FN_7O_2$ como $(M+H)^+$ 362,3,
UV: $\lambda = 232,2, 259,4, 300,9$.

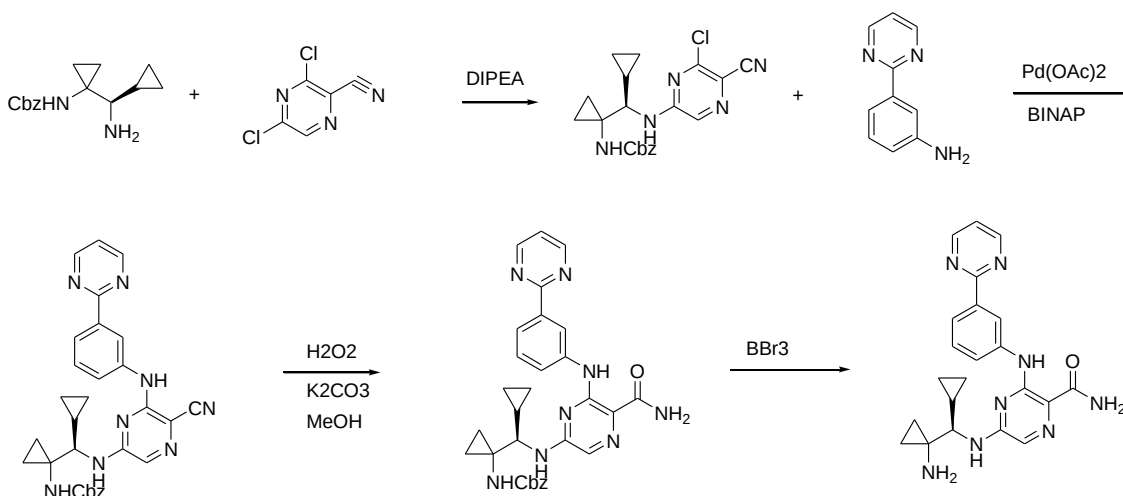
Ejemplo 71. (R)-3-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)-5-(1-amino-
5 3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)pirazin-2-carboxamida



10

El compuesto del título se sintetizó de manera similar al
Ejemplo 66. MS encontrada para $C_{20}H_{24}N_8O_2$ como $(M+H)^+$ 409,4, UV:
 $\lambda = 205,1, 268,8, 316,4$.

15 Ejemplo 72 (R)-5-((1-aminociclopropil)
(ciclopropil)metilamino)-3-(3-(pirimidin-2-
il)fenilamino)pirazin-2-carboxamida



20

(208 mg, 1,19 mmol) y sal HCl de 1-(amino(ciclopropil)metil)ciclopropilcarbamato de (R)-bencilo (350 mg, 1,19 mmol) en AcCN (2 mL) se le agregó DIPEA (0,467 mL, 2,62 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente
5 durante 3 horas, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, se separó la capa orgánica y se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar (R)-bencil-1-((6-cloro-5-cianopirazin-2-ilamino)(ciclopropil)metil)ciclopropilcarbamato (480 mg).

10

Etapla 2: A una mezcla de (R)-bencil-1-((6-cloro-5-cianopirazin-2-ilamino)(ciclopropil)metil)ciclopropilcarbamato (80 mg, 0,20 mmol) en dioxano (2 mL) se le agregó 3-(pirimidin-2-il)anilina (41 mg, 0,24 mmol), Pd(OAc)₂ (9 mg, 0,04 mmol),
15 BINAP (25 mg, 0,04 mmol) y K₂CO₃ (83 mg, 0,6 mmol). Luego de calentar a 95 °C durante 2 horas, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (R)-bencil-1-((5-ciano-6-(3-(pirimidin-2-il)fenilamino)pirazin-2-ilamino)(ciclopropil)metil)ciclopropilcarbamato.
20

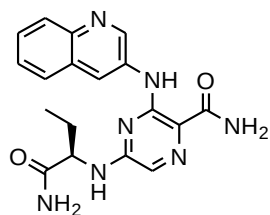
Etapla 3: A una mezcla de (R)-bencil-1-((5-ciano-6-(3-(pirimidin-2-il)fenilamino)pirazin-2-

ilamino)(ciclopropil)metil)ciclopropilcarbamato en metanol (2 ml) se le agregó K_2CO_3 (exceso) y H_2O_2 (al 50 %, unas pocas gotas). Luego de completar, se concentró para proporcionar (R)-bencil-1-((5-carbamoyl-6-(3-(pirimidin-2-il)fenilamino)pirazin-2-ilamino)(ciclopropil)metil)ciclopropilcarbamato.

Etapas 4: a una suspensión de (R)-bencil-1-((5-carbamoyl-6-(3-(pirimidin-2-il)fenilamino)pirazin-2-ilamino)(ciclopropil)metil)ciclopropilcarbamato en DCM se le agregó BBr_3 (exceso), luego de completar, la solución se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (R)-5-((1-aminociclopropil)(ciclopropil)metilamino)-3-(3-(pirimidin-2-il)fenilamino)pirazin-2-carboxamida. MS encontrada para $C_{22}H_{24}N_8O$ como $(M+H)^+$ 417,4, UV: $\lambda = 257,0, 303,3$.

Ejemplo 73. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(quinolin-3-ilamino)pirazin-2-carboxamida

20

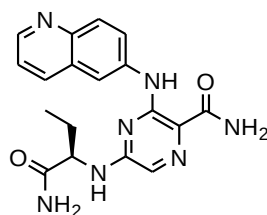


El compuesto del título se sintetizó de manera similar al Ejemplo 66. MS encontrada para $C_{18}H_{19}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 366,3, UV: $\lambda = 246,3, 294,9$.

5

Ejemplo 74 (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(quinolin-6-ilamino)pirazin-2-carboxamida

10

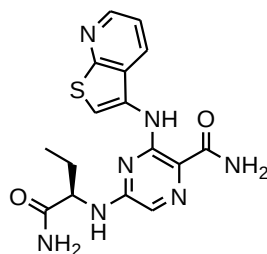


El compuesto del título se sintetizó de manera similar al Ejemplo 66. MS encontrada para $C_{18}H_{19}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 366,3, UV: $\lambda = 202,8, 265,3, 298,5$.

15

Ejemplo 75 (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(tieno[2,3-b]piridin-3-ilamino)pirazin-2-carboxamida

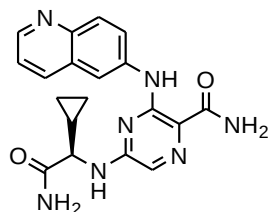
20



El compuesto del título se sintetizó de manera similar al

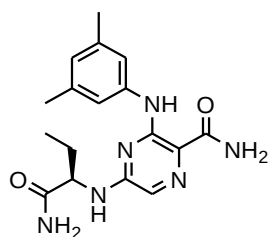
Ejemplo 66. MS encontrada para $C_{16}H_{17}N_7O_2S$ como $(M+H)^+$ 372,2,
UV: $\lambda = 246,3, 294,9$.

Ejemplo 76. (R)-5-(2-amino-1-ciclopropil-2-oxoetilamino)-3-
5 (quinolin-6-ilamino)pirazin-2-carboxamida



10 El compuesto del título se sintetizó de manera similar al
Ejemplo 66. MS encontrada para $C_{19}H_{19}N_7O_2S$ como $(M+H)^+$ 378,3,
UV: $\lambda = 265,3, 298,5$.

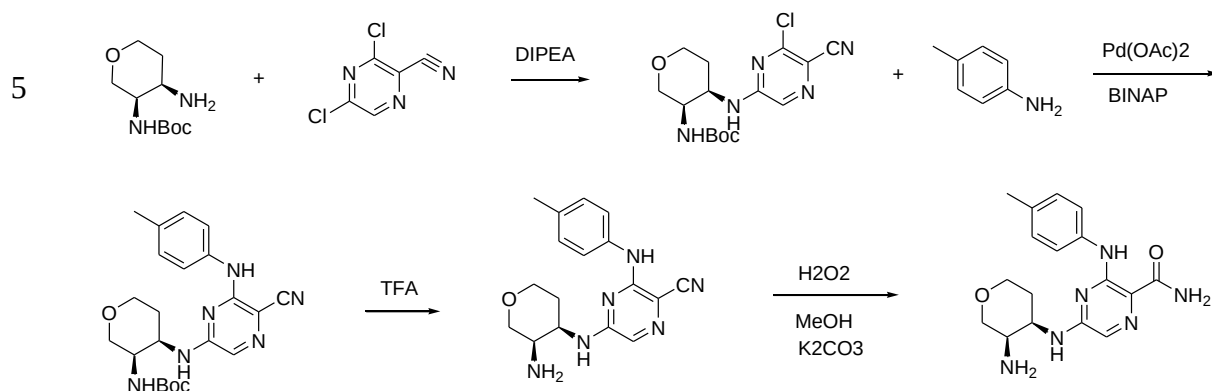
Ejemplo 77 (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(3,5-
15 dimetilfenilamino)pirazin-2-carboxamida



20

El compuesto del título se sintetizó de manera similar al
Ejemplo 66. MS encontrada para $C_{17}H_{22}N_6O_2$ como $(M+H)^+$ 343,3, UV:
 $\lambda = 297,3$.

Ejemplo 78. 5-((3*R*, 4*R*)-3-aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-3-(*p*-tolilamino)pirazin-2-carboxamida



10

Etapa 1: A una mezcla de 3,5-dicloropirazin-2-carbonitrilo (369 mg, 2,09 mmol) y (3*R*, 4*R*)-4-aminotetrahidro-2*H*-piran-3-ilcarbamato de terc-butilo (500 mg, 2,3 mmol) en AcCN (7,5 mL) se le agregó DIPEA (0,41 mL, 2,3 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, se separó la capa orgánica y se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar (3*R*, 4*R*)-4-(6-cloro-5-cianopirazin-2-ilamino)tetrahidro-2*H*-piran-3-ilcarbamato de terc-butilo (880 mg).

20

Etapa 2: A una mezcla de (3*R*, 4*R*)-4-(6-cloro-5-cianopirazin-2-ilamino)tetrahidro-2*H*-piran-3-ilcarbamato de terc-butilo (100 mg, 0,28 mmol) en dioxano (2 mL) se le agregó *p*-toluidina (37 mg, 0,35 mmol), Pd(OAc)₂ (13 mg, 0,056 mmol),

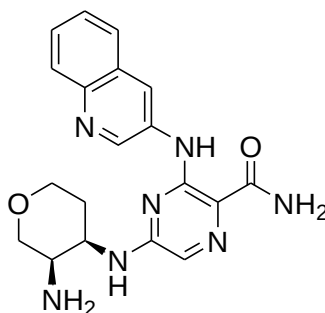
BINAP (35 mg, 0,056 mmol) y K_2CO_3 (116 mg, 0,84 mmol). Luego de calentar a 95 °C durante 4 horas, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (3*R*, 4*R*)-4-(5-ciano-6-(p-tolilamino)pirazin-2-ilamino)tetrahidro-2*H*-piran-3-ilcarbamato de terc-butilo (53 mg).

Etapa 3: A una suspensión de (3*R*, 4*R*)-4-(5-ciano-6-(p-tolilamino)pirazin-2-ilamino)tetrahidro-2*H*-piran-3-ilcarbamato de terc-butilo en DCM (1 mL) se le agregó TFA (1 ml), luego de completar, la solución se concentró para proporcionar 5-((3*R*, 4*R*)-3-aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-3-(p-tolilamino)pirazina-2-carbonitrilo como un residuo en bruto.

Etapa 4: A una solución de 5-((3*R*, 4*R*)-3-aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-3-(p-tolilamino)pirazin-2-carbonitrilo en metanol (1 ml) se le agregó K_2CO_3 (exceso) y H_2O_2 (al 50 %, unas pocas gotas). Luego de completar, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 5-((3*R*, 4*R*)-3-aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-3-(p-tolilamino)pirazin-2-carboxamida. MS encontrada para $C_{17}H_{22}N_6O_2$ como $(M+H)^+$ 343,3, UV: λ = 251,2, 302,9.

Ejemplo 79. 5-((3*R*, 4*R*)-3-aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-3-(quinolin-3-ilamino)pirazin-2-carboxamida

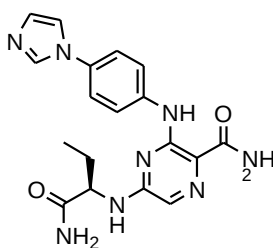
5



El compuesto del título se sintetizó de manera similar al
Ejemplo 78. MS encontrada para $C_{19}H_{21}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 380,3, UV:
 $\lambda = 242,8, 292,6$.

Ejemplo 80. (*R*)-3-(4-(1*H*-imidazol-1-il)fenilamino)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-pirazin-2-carboxamida

15

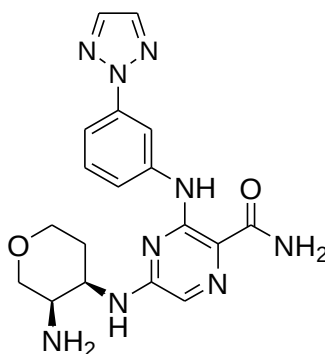


20

El compuesto del título se sintetizó de manera similar al
Ejemplo 66. MS encontrada para $C_{18}H_{20}N_8O_2$ como $(M+H)^+$ 381,3, UV:
 $\lambda = 262,9, 316,4$.

Ejemplo 81. 3-(3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenilamino)-5-((3*R*, 4*R*)-3-aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)pirazin-2-carboxamida

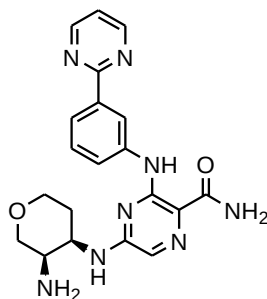
5



10 El compuesto del título se sintetizó de manera similar al Ejemplo 78. MS encontrada para $C_{18}H_{21}N_9O_2$ como $(M+H)^+$ 396,4, UV: $\lambda = 262,9, 306,6$.

Ejemplo 82. 5-((3*R*, 4*R*)-3-aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-3-(3-(pirimidin-2-il)fenilamino)pirazin-2-carboxamida

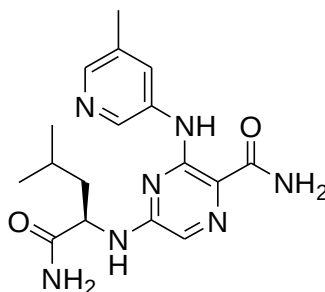
20



El compuesto del título se sintetizó de manera similar al Ejemplo 78. MS encontrada para $C_{20}H_{22}N_8O_2$ como $(M+H)^+$ 407,4, UV: $\lambda = 249,9, 302,1$.

Ejemplo 83. (R)-5-(1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-(5-metilpiridin-3-ilamino)pirazin-2-carboxamida.

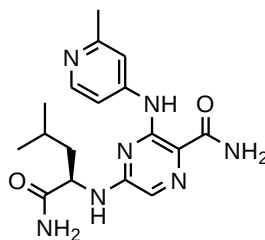
5



El compuesto del título se sintetizó de manera similar al
Ejemplo 66. MS encontrada para $C_{17}H_{23}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 358,3, UV:
 $\lambda = 234,5, 261,7, 300,9$.

Ejemplo 84. (R)-5-(1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-(2-metilpiridin-4-ilamino)pirazin-2-carboxamida.

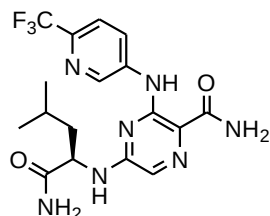
15



El compuesto del título se sintetizó de manera similar al
Ejemplo 66. MS encontrada para $C_{17}H_{23}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 358,6, UV:
 $\lambda = 273,6, 318,8$.

Ejemplo 85. (R)-5-(1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-

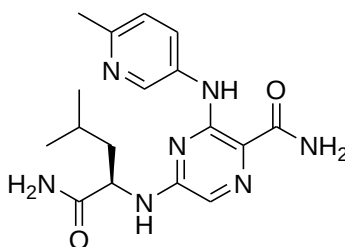
(6-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)pirazin-2-carboxamida.



5

El compuesto del título se sintetizó de manera similar al Ejemplo 66. MS encontrada para $C_{17}H_{20}F_3N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 412,4, UV: $\lambda = 258,2, 302,1$.

10 Ejemplo 86. (R)-5-(1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-(6-metilpiridin-3-ilamino)pirazin-2-carboxamida.



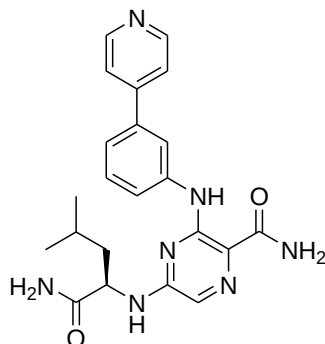
15

El compuesto del título se sintetizó de manera similar al Ejemplo 66. MS encontrada para $C_{17}H_{23}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 358,3, UV: $\lambda = 259,4, 300,9$.

20

Ejemplo 87. (R)-5-(1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-(3-(piridin-4-il)fenilamino)pirazin-2-carboxamida.

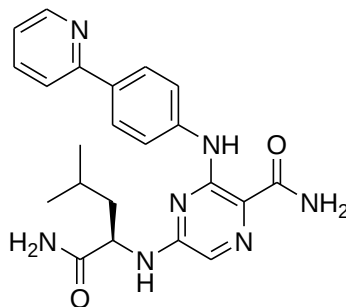
5



El compuesto del título se sintetizó de manera similar al Ejemplo 66. MS encontrada para $C_{22}H_{25}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 420,3, UV: $\lambda = 261,7, 300,9$.

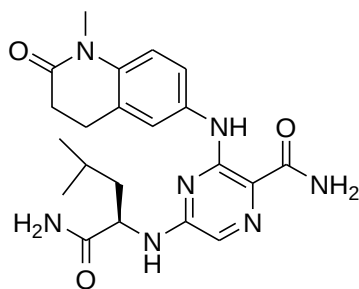
10 Ejemplo 88. (R)-5-(1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-(4-(piridin-2-il) fenilamino)pirazin-2-carboxamida.

15



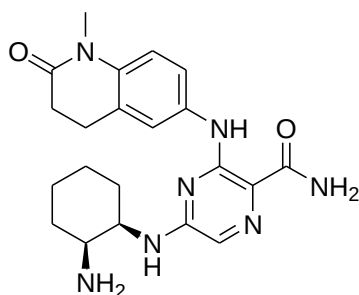
20 $\lambda = 277,1$.

Ejemplo 89. (R)-5-(1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-ilamino)pirazin-2-carboxamida.



5 El compuesto del título se sintetizó de manera similar al
Ejemplo 66. MS encontrada para $C_{21}H_{27}N_7O_3$ como $(M+H)^+$ 426,3, UV:
 $\lambda = 312,8$.

Ejemplo 90. 5-((1*R*, 2*S*)-2-aminociclohexilamino)-3-(1-metil-2-
10 oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-ilamino)pirazin-2-
carboxamida



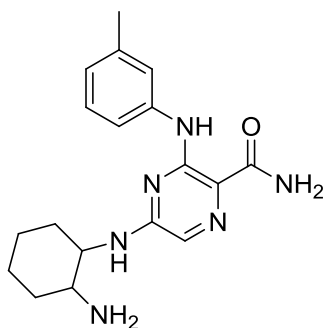
15

El compuesto del título se sintetizó de manera similar al
Ejemplo 78. MS encontrada para $C_{21}H_{27}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 410,3, UV:
 $\lambda = 314,0$.

20

Ejemplo 91. 5-((2-aminociclohexil)amino)-3-(*m*-
tolilamino)pirazin-2-carboxamida

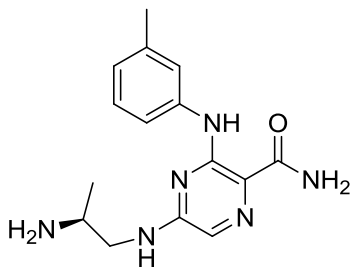
5



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita anteriormente.

10 Ejemplo 92. (S)-5-((2-aminopropil) amino)-3-(m-tolilamino)pirazin-2-carboxamida

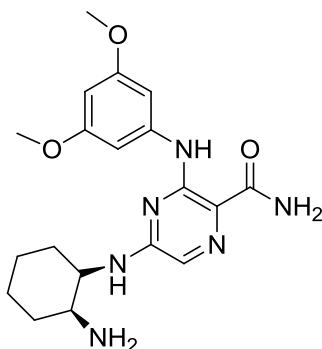
15



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita anteriormente.

20 Ejemplo 93. 5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil) amino)-3-((3,5-dimetoxifenil) amino)pirazin-2-carboxamida

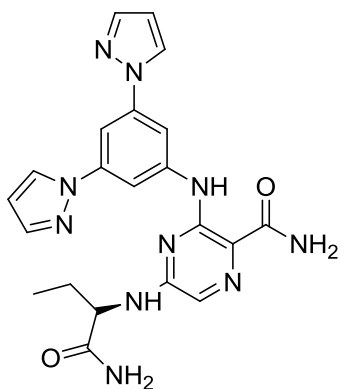
5



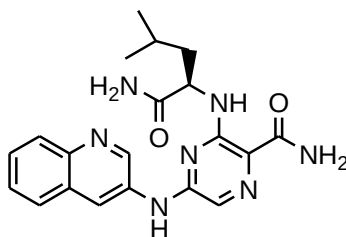
El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita anteriormente.

10 Ejemplo 94. (S)-5-((1-amino-1-oxobutan-2-yl)amino)-3-((3,5-di(1H-pirazol-1-yl)fenil)amino)pirazin-2-carboxamida

15



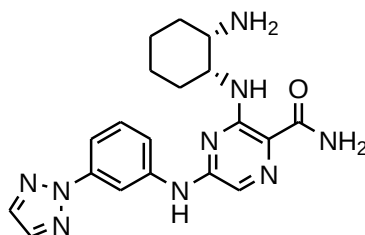
20 Ejemplo 95. (R)-3-(1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-5-(quinolin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita anteriormente. MS 394,4 (M+H); UV 201,7, 284,9
5 nm.

Ejemplo 96. 5-(3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilamino)-3-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)pirazina-2-carboxamida

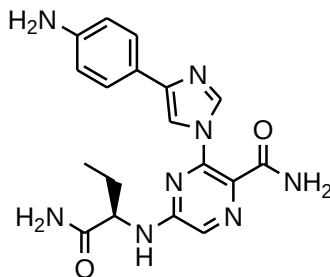
10



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita anteriormente. MS 394,3 (M+H); UV 206,6, 280,6
15 nm.

Ejemplo 97. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(4-(4-aminofenil)-1H-imidazol-1-il)pirazin-2-carboxamida

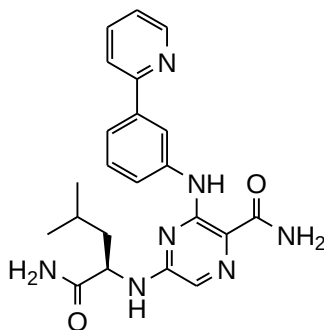
20



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita anteriormente. MS 381,4 (M+H); UV 206,6, 259,1
5 nm.

Ejemplo 98. (R)-5-(1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-(3-(piridin-2-il)fenilamino)pirazin-2-carboxamida

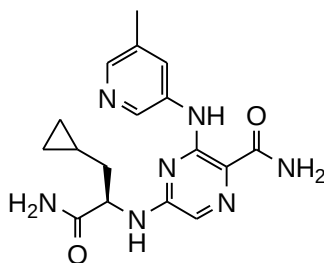
10



15

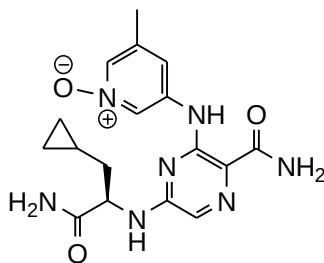
El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₂₂H₂₅N₇O₂ como (M+H)⁺ 420,3. UV: λ = 241,6, 302,1.

20 Ejemplo 99. (R)-5-(1-amino-3-ciclopropil-1-oxopropan-2-ilamino)-3-(5-metilpiridin-3-ilamino)pirazin-2-carboxamida



5 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₇H₂₁N₇O₂ como (M+H)⁺ 356,2. UV: λ = 234,5, 259,4, 305,6.

Ejemplo 100. 1-óxido de (R)-3-(6-(1-amino-3-ciclopropil-1-oxopropan-2-ilamino)-3-carbamoylpirazin-2-ilamino)-5-
10 metilpiridina

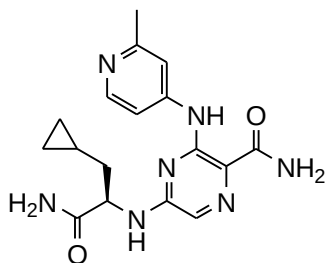


15

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrada para C₁₇H₂₁N₇O₃ como (M+H)⁺ 372,2. UV: λ = 260,5, 303,3.

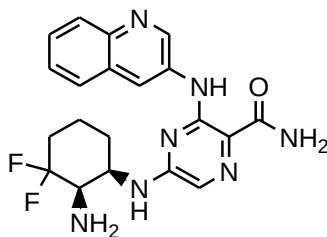
20

Ejemplo 101. (R)-5-(1-amino-3-ciclopropil-1-oxopropan-2-ilamino)-3-(2-metilpiridin-4-ilamino)pirazin-2-carboxamida



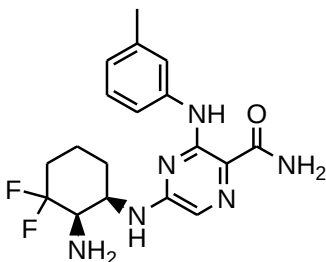
5 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para $C_{17}H_{21}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 356,2. UV: $\lambda = 273,6, 317,6$.

Ejemplo 102. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-
10 3-(quinolin-3-ilamino)pirazin-2-carboxamida



15 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 14. MS 414,2 $(M+H)^+$; UV 201,1, 241,9, 293,5, 349,2 nm.

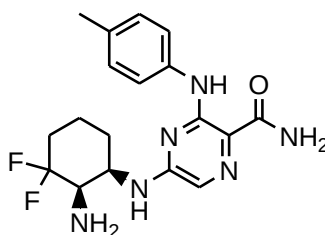
Ejemplo 103. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-
20 3-(m-tolilamino)pirazin-2-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 14. MS 377,2 (M+H); UV 200,5, 249,3, 301,5 nm.

Ejemplo 104. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(p-tolilamino)pirazin-2-carboxamida

10

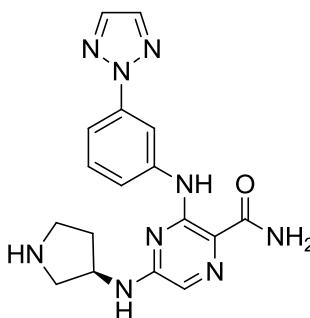


15

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 14. MS 377,3 (M+H); UV 205,4, 249,3, 299,7 nm.

Ejemplo 105. Preparación de (R)-3-((3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)amino)-5-(pirrolidin-3-ilamino)pirazin-2-carboxamida.

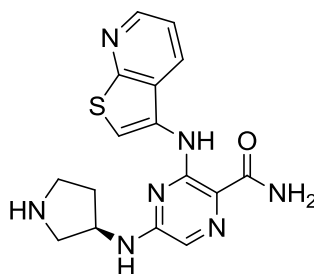
20



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 11. MS encontrada para C₁₇H₁₉N₉O como (M+H)⁺ 366,3. UV: λ =262, 305 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,97 (1H, t, J=2,0 Hz), 7,86 (2H, s), 7,63 (1H, m), 7,35 (2H, m), 7,12 (1H, m), 4,80 (1H, m), 3,66 (1H, m), 3,47-3,30 (3H, m), 2,49-2,38 (1H, m), 2,14-2,05 (1H, m) ppm.

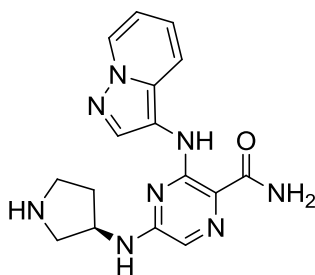
Ejemplo 106. Preparación de (R)-5-(pirrolidin-3-ilamino)-3-(tieno[2,3-b]piridin-3-ilamino)pirazin-2-carboxamida.

10



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 11. MS encontrado para C₁₆H₁₇N₇O S como (M+H)⁺ 356,2. UV: λ =225, 262, 293, 357 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,60 (1H, dd, J=1,2 Hz, 4,4 Hz), 8,24 (1H, dd, J=1,6 Hz, 7,6 Hz), 7,98 (1H, s), 7,52 (1H, dd, J=4,8 Hz, 8,4 Hz), 7,46 (1H, s), 4,76 (1H, m), 3,63 (1H, m), 3,47-3,34 (3H, m), 2,52-2,42 (1H, m), 2,21-2,12 (1H, m) ppm.

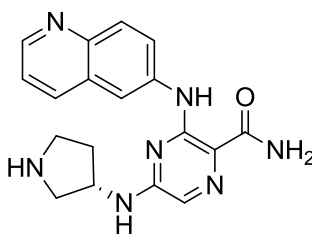
Ejemplo 107. Preparación de (R)-3-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilamino)-5-(pirrolidin-3-ilamino)pirazin-2-carboxamida.



5 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 11. MS encontrada para C₁₆H₁₈N₈O como (M+H)⁺ 339,2. UV: λ =216, 293 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,46 (1H, dd, J=1,2 Hz, 6,0 Hz), 8,29 (1H, s), 7,56 (1H, dt, J=1,2 Hz, 8,4 Hz), 7,34 (1H, s), 7,20 (1H, m), 6,88 (1H, td, J=1,6 Hz, 6,4 Hz), 4,45 (1H, m), 3,44-3,20 (3H, m), 2,37-2,27 (1H, m), 2,13-2,04 (1H, m) ppm.

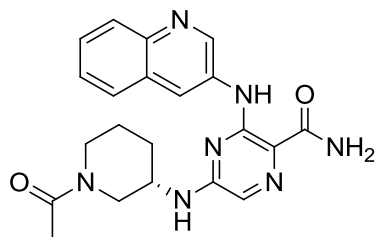
Ejemplo 108. Preparación de (S)-5-(pirrolidin-3-ilamino)-3-(quinolin-6-ilamino)pirazin-2-carboxamida.

15

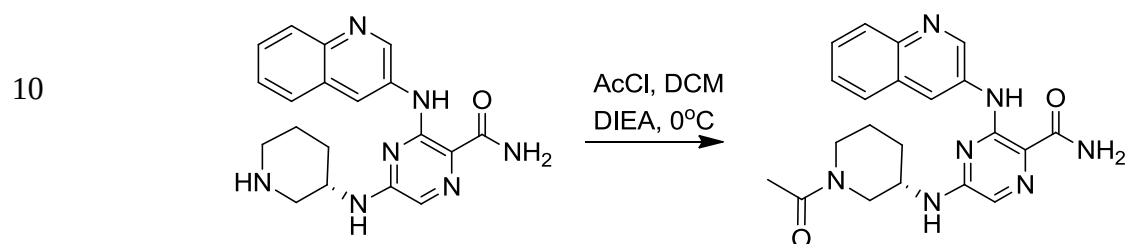


20 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 11. MS encontrada para C₁₈H₁₉N₇O como (M+H)⁺ 350,2. UV: λ =204, 265, 297, 357 nm.

Ejemplo 109. Preparación de (S)-5-((1-acetilpiperidin-3-il)amino)-3-(quinolin-3-ilamino)pirazin-2-carboxamida.



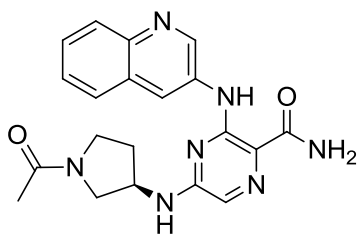
5 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 11 y utilizando el material del Ejemplo 57 para el material de partida como se ve más adelante.



MS encontrado para C₂₁H₂₃N₇O₂ como (M+H)⁺ 406,3. UV: λ =204,
15 250, 297.353 nm.

Ejemplo 110. Preparación de (R)-5-((1-acetilpirrolidin-3-il)amino)-3-(quinolin-3-ilamino)pirazin-2-carboxamida.

20

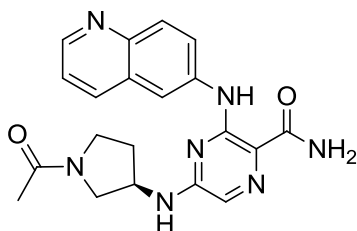


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a

la descrita en el Ejemplo 11 y 109. MS encontrada para $C_{20}H_{21}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 392,4. UV: $\lambda = 203, 249, 296, 352$ nm.

Ejemplo 111. Preparación de (R)-5-((1-acetilpirrolidin-3-il)amino)-3-(quinolin-6-ilamino)pirazin-2-carboxamida.

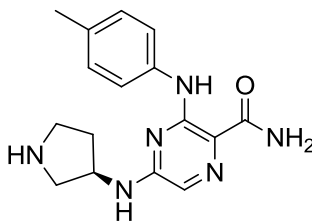
10



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 11 y 109. MS encontrada para $C_{20}H_{21}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 392,3. UV: $\lambda = 203, 267, 298, 358$ nm.

15 Ejemplo 112. Preparación de (R)-5-(pirrolidin-3-ilamino)-3-(p-tolilamino)pirazin-2-carboxamida

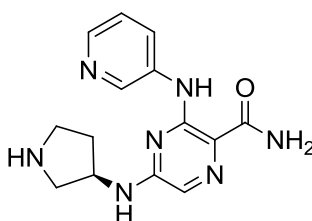
20



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 11. MS encontrada para $C_{16}H_{20}N_6O$ como $(M+H)^+$ 313,2. UV: $\lambda = 205, 253, 302$ nm.

Ejemplo 113. Preparación de (R)-3-(piridin-3-ilamino)-5-(pirrolidin-3-ilamino)pirazin-2-carboxamida.

5

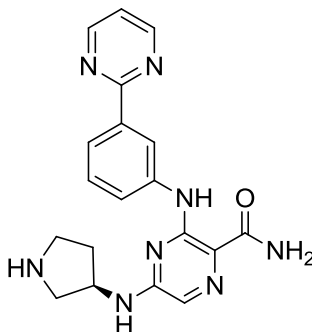


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 11. MS encontrada para C₁₄H₁₇N₇O como (M+H)⁺ 300,2. UV: λ =230, 259, 301 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 9,40 (1H, br), 8,42 (2H, m), 7,95 (1H, br), 7,58 (1H, s), 4,76 (1H, m), 3,69 (1H, dd), 3,53 (1H, dd), 3,36 (1H, m), 2,30 (1H, m), 2,19 (1H, m) ppm.

15

Ejemplo 114. Preparación de (R)-3-((3-(pirimidin-2-il)fenil)amino)-5-(pirrolidin-3-ilamino)pirazin-2-carboxamida.

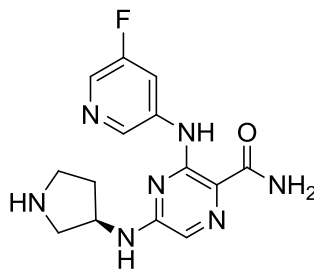
20



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a

la descrita en el Ejemplo 11. MS encontrada para C₁₉H₂₀N₈O como (M+H)⁺ 377,3. UV: λ =208, 250.302 nm.

Ejemplo 115. Preparación de (R)-3-((5-fluoropiridin-3-il)amino)-5-(pirrolidin-3-ilamino)pirazin-2-carboxamida.



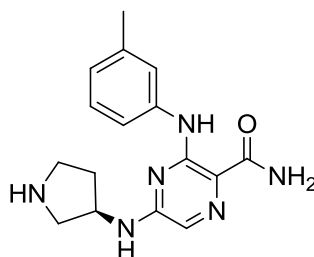
10

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 11. MS encontrada para C₁₄H₁₆FN₇O como (M+H)⁺ 318,2. UV: λ =230, 259, 302 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,81 (1H, br), 8,16-8,08 (3H, m), 7,51 (1H, s), 4,65 (1H, m), 3,61 (1H, dd), 3,52-3,36 (3H, m), 2,47 (1H, m), 2,19 (1H, m) ppm.

15

Ejemplo 116. Preparación de (R)-5-(pirrolidin-3-ilamino)-3-(m-tolilamino)pirazin-2-carboxamida

20

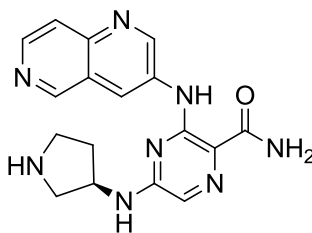


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a

la descrita en el Ejemplo 11. MS encontrada para C₁₆H₂₀N₆O como (M+H)⁺ 313,2. UV: λ =207, 253, 292. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 7,45 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,39-7,35 (2H, m), 7,20 (1H, t, J=8,0 Hz), 6,86 (1H, m), 4,60 (1H, m), 3,58 (1H, dd), 3,50-3,34 (3H, m), 2,47 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,19 (1H, m) ppm.

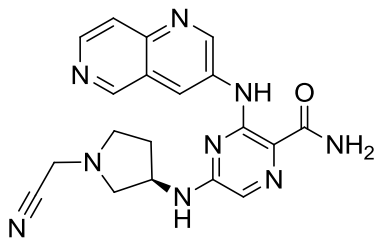
Ejemplo 117. Preparación de (R)-3-((1,6-naftiridin-3-il)amino)-5-(pirrolidin-3-ilamino)pirazin-2-carboxamida.

10



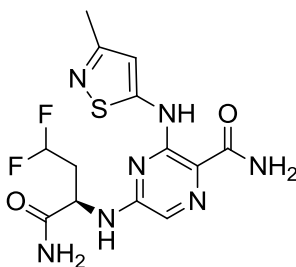
El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita anteriormente. MS encontrada para C₁₇H₁₈N₈O como (M+H)⁺ 351,3. UV: λ =. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 9,42 (2H, dd), 8,96 (1H, dd), 8,62 (1H, dd), 8,16 (1H, dd), 7,58 (1H, s), 4,80 (1H, m), 3,68 (1H, dd), 3,50-3,39 (3H, m), 2,52 (1H, m), 2,23 (1H, m) ppm.

20 Ejemplo 118. Preparación de (R)-3-((1,6-naftiridin-3-il)amino)-5-((1-(cianometil)pirrolidin-3-il)amino)pirazin-2-carboxamida.



5 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 11. MS encontrada para C₁₉H₁₉N₉O como (M+H)⁺ 390,2. UV: λ =212, 267, 323. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 9,62 (1H, s), 9,35 (1H, d, J=2,4 Hz), 9,25 (1H, br), 8,61 (1H, d, J=6,8 Hz), 8,30 (1H, d, J=6,0 Hz), 7,52 (1H, s), 4,70 (1H, m), 3,98 (2H, d, J=4,4 Hz), 3,38 (1H, m), 3,14 (1H, m), 3,03-2,91 (2H, m), 2,56 (1H, m), 2,03 (1H, m) ppm.

Ejemplo 119. Preparación de (R)-5-((1-amino-4,4-difluoro-1-oxobutan-2-il)amino)-3-((3-metilisotiazol-5-il)amino)pirazin-2-carboxamida.



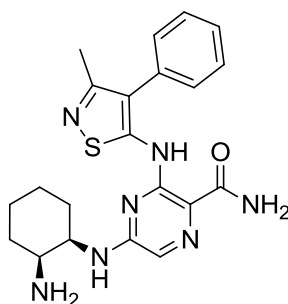
20

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 29. MS encontrada para C₁₃H₁₅F₂N₇O₂S como (M+H)⁺ 372,2. UV: λ =208, 272, 321 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 7,69 (1H, s), 6,90 (1H, s), 6,17 (1H, tt),

4,80 (1H, m), 2,63 (1H, m), 2,47-2,32 (4H, m) ppm.

Ejemplo 120. Preparación de 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-((3-metil-4-fenilisotiazol-5-il)amino)pirazin-2-carboxamida.

10

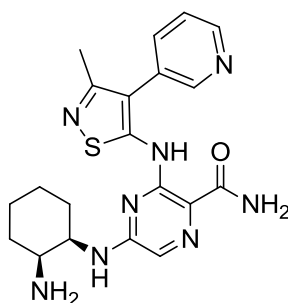


15

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 11. MS encontrada para C₂₁H₂₅N₇O₂ como (M+H)⁺ 424,4. UV: λ =269, 325 nm.

20

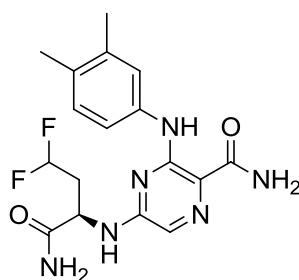
Ejemplo 121. Preparación de 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-((3-metil-4-(piridin-3-il)isotiazol-5-il)amino)pirazin-2-carboxamida.



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 11. MS encontrada para C₂₀H₂₄N₈O₅ como (M+H)⁺ 425,3. UV: λ =207, 241, 274, 329, 355 nm.

5 Ejemplo 122. Preparación de (R)-5-((1-amino-4,4-difluoro-1-oxobutan-2-il)amino)-3-((3,4-dimetilfenil)amino)pirazin-2-carboxamida.

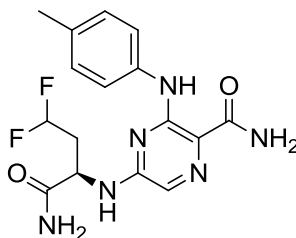
10



15 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 29. MS encontrada para C₁₇H₂₀F₂N₆O₂ como (M+H)⁺ 379,3. UV: λ =210, 253, 302 nm. ¹H NMR: (DMSO-d₆) δ 11,36 (1H, s), 7,93 (1H, d, 7,6 Hz), 7,74 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,57 (1H, br), 7,39-7,36 (2H, m), 7,28 (1H, br), 7,01 (1H, d, 8,0 Hz), 6,15 (1H, tdd), 4,51 (1H, m), 2,49-2,20 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,15 (3H, s) ppm.

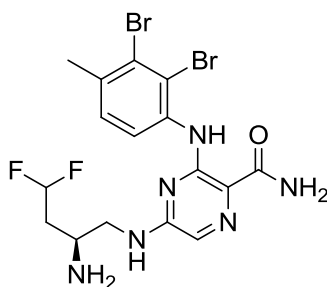
20

Ejemplo 123. Preparación de (R)-5-((1-amino-4,4-difluoro-1-oxobutan-2-il)amino)-3-(p-tolilamino)pirazin-2-carboxamida.



5 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 29. MS encontrada para C₁₆H₁₈F₂N₆O₂ como (M+H)⁺ 365,3. UV: λ =213, 252, 303 nm.

Ejemplo 124. Preparación de (S)-5-((2-amino-4,4-
10 difluorobutil)amino)-3-((2,3-dibromo-4-metilfenil)amino)pirazin-2-carboxamida.

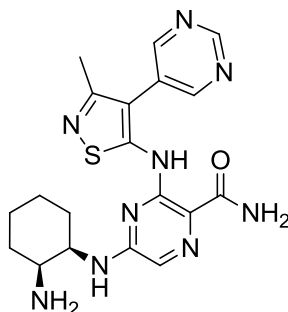


15

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 11. MS encontrada para C₁₆H₁₈Br₂F₂N₆O como (M+H)⁺ 506, 508, 510. UV: λ =204, 252, 302
20 nm.

Ejemplo 125. Preparación de 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-((3-metil-4-(pirimidin-5-il)isotiazol-5-il)amino)pirazin-2-carboxamida.

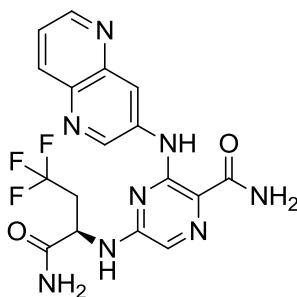
5



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 11. MS encontrada para C₁₉H₂₃N₉O₅ como (M+H)⁺ 426,3. UV: λ =210, 240, 271, 326.

15

Ejemplo 126. Preparación de (R)-3-((1,5-naftiridin-3-yl)amino)-5-((1-amino-4,4,4-trifluoro-1-oxobutan-2-yl)amino)pirazin-2-carboxamida.

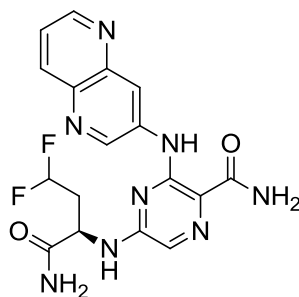


20 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita anteriormente. MS encontrada para C₁₇H₁₅F₃N₈O₂ como (M+H)⁺ 421,3. UV: λ =213, 250, 303, 352.

Ejemplo 127. Preparación de (R)-3-((1,5-naftiridin-3-

il) amino)-5-((1-amino-4,4-difluoro-1-oxobutan-2-il) amino)pirazin-2-carboxamida.

5

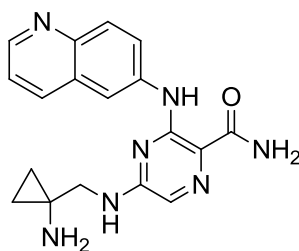


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita anteriormente. MS encontrada para C₁₇H₁₆F₂N₈O₂ como (M+H)⁺ 403,3. UV: λ =213, 250, 304, 352.

10

Ejemplo 128. Preparación de 5-(((1-aminociclopropil)metil) amino)-3-(quinolin-6-ilamino)pirazin-2-carboxamida.

15



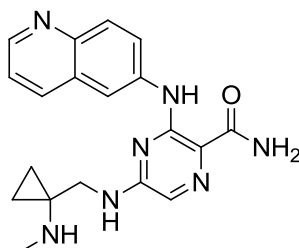
El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita anteriormente. MS encontrada para C₁₈H₁₉N₇O como (M+H)⁺ 350,3. UV: λ =266, 298.

20

Ejemplo 129. Preparación de 5-(((1-

(metilamino)ciclopropil)metil) amino)-3-(quinolin-6-ilamino)pirazin-2-carboxamida.

5

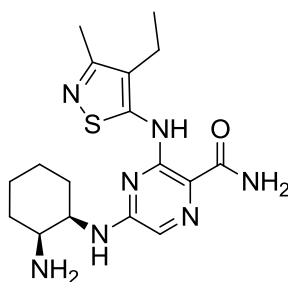


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita anteriormente. MS encontrada para C₁₉H₂₁N₇O como (M+H)⁺ 364,3. UV: λ =266, 298.

10

Ejemplo 130. Preparación de 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-((4-etil-3-metilisotiazol-5-il)amino)pirazin-2-carboxamida.

15



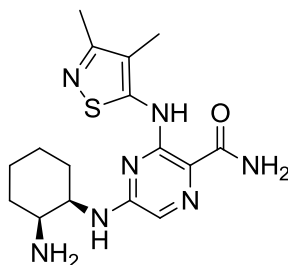
El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita anteriormente. MS encontrada para C₁₇H₂₅N₇O₂ como (M+H)⁺ 376,3. UV: λ =212, 280, 327.

20

Ejemplo 131. Preparación de 5-(((1R,2S)-2-

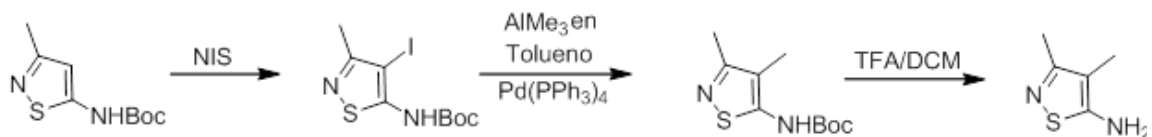
aminociclohexil) amino)-3-((3,4-dimetilisotiazol-5-il) amino)pirazin-2-carboxamida.

5



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 11. El intermedio isotiazol que se utilizó se sintetizó como se describe más adelante.

10

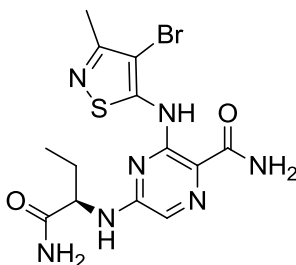


15

MS encontrada para $C_{16}H_{23}N_7OS$ como $(M+H)^+$ 362,4. UV: $\lambda = 212, 281, 327$.

Ejemplo 132. Preparación de (R)-5-((1-amino-1-oxobutan-2-il) amino)-3-((4-bromo-3-metilisotiazol-5-il) amino)pirazin-2-carboxamida.

20



El compuesto del título se sintetizó utilizando el intermedio no bromado que se muestra más adelante (precursor preparado como se describió en el Ejemplo 22).

5

10



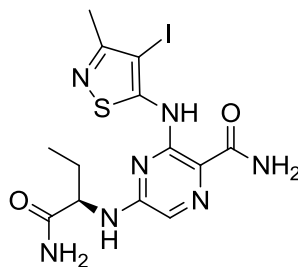
Sintetizado de acuerdo con los procedimientos en el Ejemplo 22

MS encontrada para $C_{13}H_{16}BrN_7O_2S$ como $(M+H)^+$ 414,2, 416,2. UV: $\lambda = 202, 272, 315$. ^1H NMR: (CD_3OD) δ

15

Ejemplo 133. Preparación de (R)-5-((1-amino-1-oxobutan-2-il)amino)-3-((4-yodo-3-metilisotiazol-5-il)amino)pirazin-2-carboxamida.

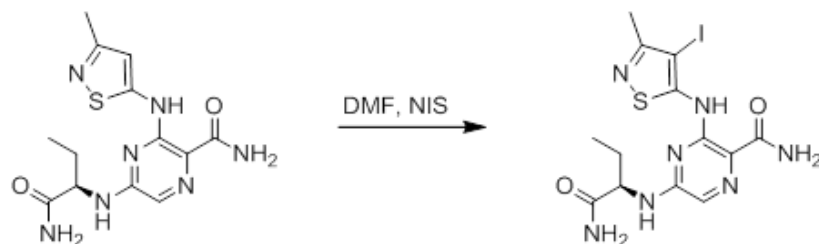
20



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a

la descrita anteriormente.

5



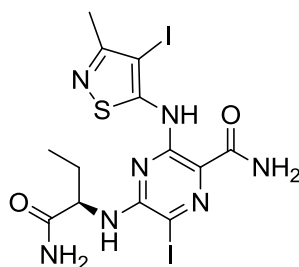
Sintetizado de acuerdo con
los procedimientos en el Ejemplo 22

MS encontrada para $C_{13}H_{16}IN_7O_2S$ como $(M+H)^+$ 462,2. UV: $\lambda = 202,$
272, 315.

10

Ejemplo 134. Preparación de (R)-5-((1-amino-1-oxobutan-2-il)amino)-6-yodo-3-((4-yodo-3-metilisotiazol-5-il)amino)pirazin-2-carboxamida.

15



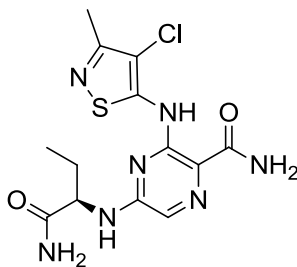
20 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a
la descrita anteriormente.



Sintetizado de acuerdo con
los procedimientos en el Ejemplo 22

MS encontrada para $C_{13}H_{15}I_2N_7O_2S$ como $(M+H)^+$ 588,2. UV: λ
=204, 273, 315.

Ejemplo 135. Preparación de (R)-5-((1-amino-1-oxobutan-2-
il)amino)-3-((4-cloro-3-metilisotiazol-5-il)amino)pirazin-2-
carboxamida.



El compuesto del título se sintetizó como se describe más
adelante.

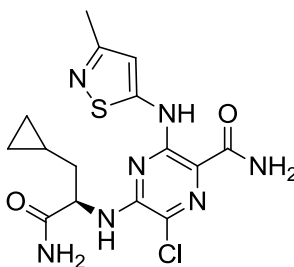


Sintetizado de acuerdo con
los procedimientos en el Ejemplo 22

MS encontrada para C₁₃H₁₆ClN₇O₂S como (M+H)⁺ 370,3, 372,2. UV:
λ =203, 271, 315.

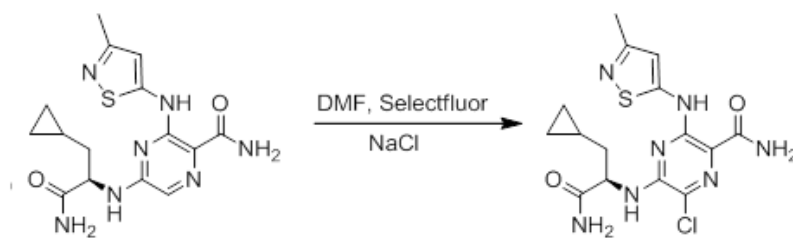
Ejemplo 136. Preparación de (R)-5-((1-amino-3-ciclopropil-1-oxopropan-2-il)amino)-6-cloro-3-((3-metilisotiazol-5-il)amino)pirazin-2-carboxamida.

10



El compuesto del título se sintetizó como se describe más
adelante.

15



20

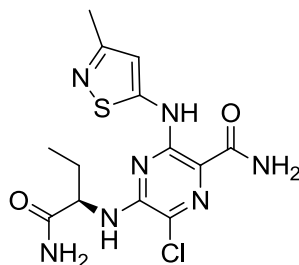
Sintetizado de acuerdo con
los procedimientos en el Ejemplo 22

MS encontrada para C₁₅H₁₈ClN₇O₂S como (M+H)⁺ 396,3, 398,4. UV:
λ =208, 273, 321.

Ejemplo 137. Preparación de (R)-5-((1-amino-1-oxobutan-2-

il) amino)-6-cloro-3-((3-metilisotiazol-5-il) amino)pirazin-2-carboxamida.

5



El compuesto del título se sintetizó como se describe más adelante.

10

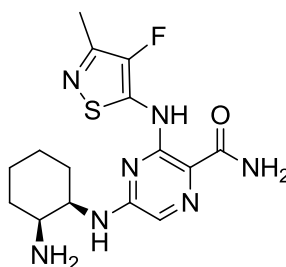


Sintetizado de acuerdo con los procedimientos en el Ejemplo 22

15 MS encontrada para $C_{13}H_{16}ClN_7O_2S$ como $(M+H)^+$ 370,3, 372,3. UV: $\lambda = 207, 273, 322$.

Ejemplo 138. Preparación de 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil) amino)-3-((4-fluoro-3-metilisotiazol-5-il) amino)pirazin-2-carboxamida.

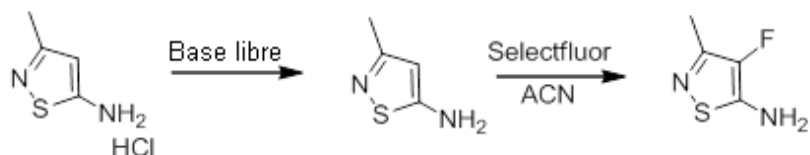
20



271

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita anteriormente. El intermedio que contenía fluoro se sintetizó como se muestra más adelante.

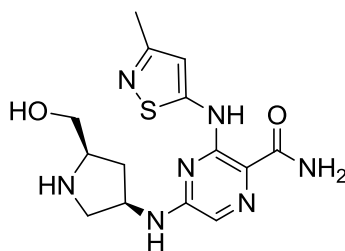
5



MS encontrado para C₁₅H₂₀FN₇O₂S como (M+H)⁺ 366,3. UV: λ =207,
10 270, 313.

Ejemplo 139. Preparación de 5-(((3R,5R)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il)amino)-3-((3-metilisotiazol-5-il)amino)pirazin-2-carboxamida.

15

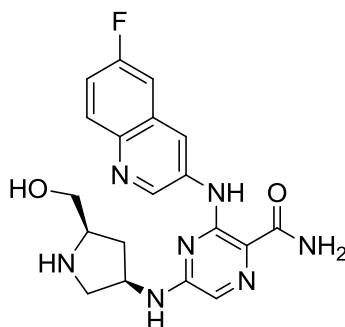


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita anteriormente. MS encontrado para C₁₄H₁₉N₇O₂S
20 como (M+H)⁺ 350,3. UV: λ =209, 275, 323.

Ejemplo 140. Preparación de 3-((6-fluoroquinolin-3-il)amino)-5-(((3R,5R)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il)amino)pirazin-2-

carboxamida.

5

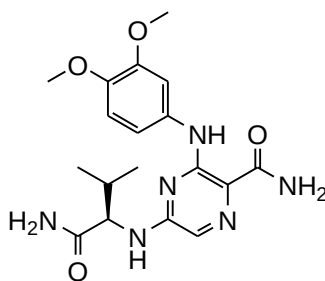


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita anteriormente. MS encontrado para C₁₉H₂₀FN₇O₂ como (M+H)⁺ 398,4. UV: λ = 205, 246, 297, 352.

10

Ejemplo 141. (R)-5-(1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(3,4-dimetoxifenilamino)pirazin-2-carboxamida.

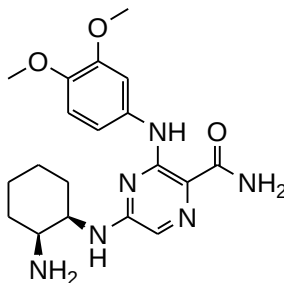
15



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrada para C₁₈H₂₄N₆O₄ como (M+H)⁺ 389,4. UV: λ = 216,9, 259,4, 304,5.

20

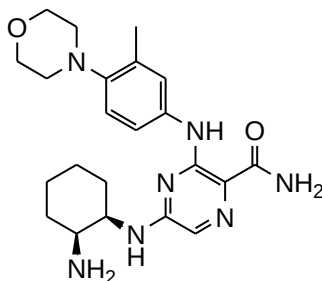
Ejemplo 142. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(3,4-dimetoxifenilamino)pirazin-2-carboxamida.



5

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78. MS encontrada para C₁₉H₂₆N₆O₃ como (M+H)⁺ 387,6. UV: λ = 216,9, 258,2, 302,1.

10 Ejemplo 143. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(3-metil-4-morfolinofenilamino)pirazin-2-carboxamida.



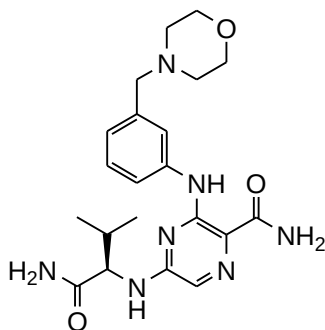
15

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78. MS encontrada para C₂₂H₃₁N₇O₂ como (M+H)⁺ 426,6. UV: λ = 258,2, 308,0.

20

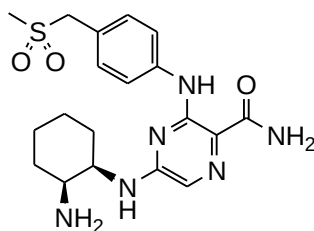
Ejemplo 144. (R)-5-(1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(3-(morfolinometil)fenilamino)pirazina-2-carboxamida.

5



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₂₁H₂₉N₇O₃ como (M+H)⁺ 428,4. UV: λ = 255,8, 305,6.

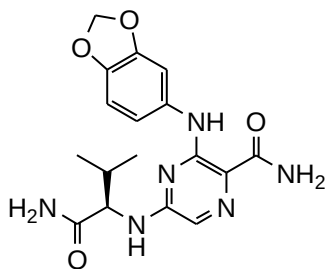
10 Ejemplo 145. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(4-(metilsulfonilmetil)fenilamino)pirazin-2-carboxamida.



15

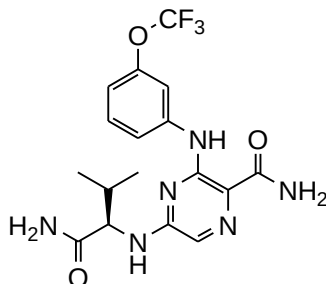
El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78. MS encontrada para C₁₉H₂₆N₆O₃S como (M+H)⁺ 419,5. UV: λ = 258,4, 308,2.

20 Ejemplo 146. (R)-5-(1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)pirazin-2-carboxamida.



5 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrada para C₁₇H₂₀N₆O₄ como (M+H)⁺ 373,5. UV: λ = 260,5, 304,5.

Ejemplo 147. (R)-5-(1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-3-
10 (3-(trifluorometoxi)fenilamino)pirazin-2-carboxamida.

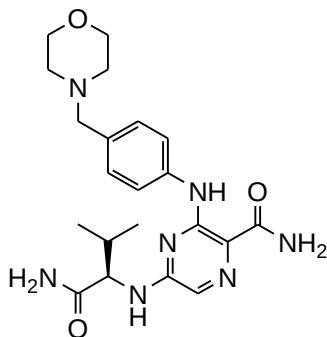


15

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrada para C₁₇H₁₉F₃N₆O₃ como (M+H)⁺ 413,5. UV: λ = 255,3, 305,1.

20 Ejemplo 148. (R)-5-(1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(4-(morfolinometil)fenilamino)pirazina-2-carboxamida.

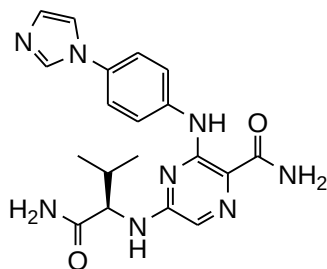
5



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₂₁H₂₉N₇O₃ como (M+H)⁺ 428,6. UV: λ = 259,0, 310,0.

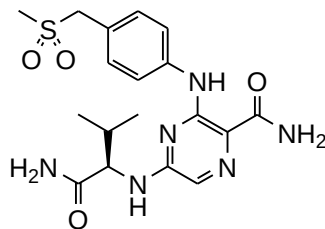
10 Ejemplo 149. (R)-3-(4-(1H-imidazol-1-il)fenilamino)-5-(1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)pirazin-2-carboxamida

15



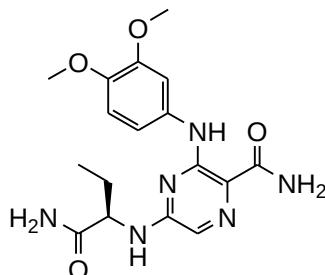
20 como (M+H)⁺ 395,4. UV: λ = 264,1, 314,0.

Ejemplo 150. (R)-5-(1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(4-(metilsulfonilmetil)fenilamino)pirazin-2-carboxamida.



5 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrada para C₁₈H₂₄N₆O₄S como (M+H)⁺ 421.3. UV: λ = 259,0, 310,0.

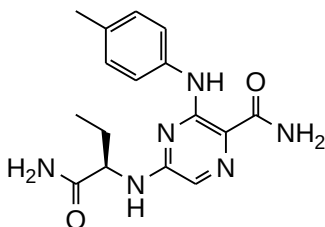
Ejemplo 151. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(3,4-
10 dimetoxifenilamino)pirazina-2-carboxamida.



15

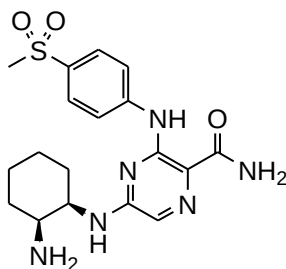
El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₇H₂₂N₆O₄ como (M+H)⁺ 375,5. UV: λ = 258,4, 305,1.

20 Ejemplo 152. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(p-tolilamino)pirazina-2-carboxamida.



5 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para $C_{16}H_{20}N_6O_2$ como $(M+H)^+$ 329,2. UV: $\lambda = 253,4, 303,3$.

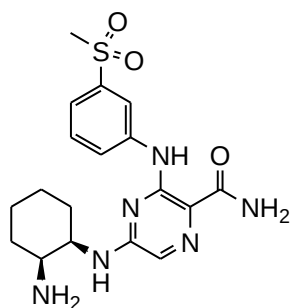
Ejemplo 153. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(4-(metilsulfonil)fenilamino)pirazina-2-carboxamida.



15 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78. MS encontrado para $C_{18}H_{24}N_6O_3S$ como $(M+H)^+$ 405,4. UV: $\lambda = 266,6, 317,7$.

Ejemplo 154. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenilamino)pirazina-2-carboxamida.

5

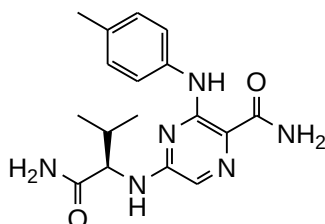


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78. MS encontrado para $C_{18}H_{24}N_6O_3S$ como $(M+H)^+$ 405,3. UV: $\lambda = 258,0, 306,0$.

10

Ejemplo 155. (R)-5-(1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(p-tolilamino)pirazina-2-carboxamida.

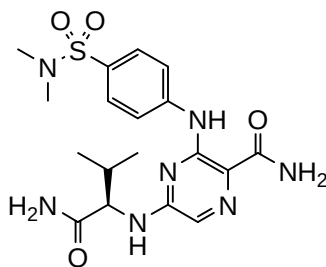
15



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para $C_{17}H_{22}N_6O_2$ como $(M+H)^+$ 343,4. UV: $\lambda = 254,3, 302,9$.

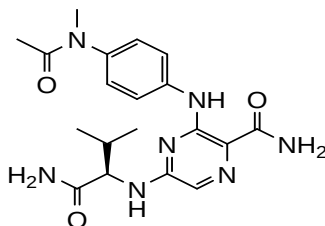
20

Ejemplo 156. (R)-5-(1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(4-(N,N-dimetilsulfamoil)fenilamino)pirazina-2-carboxamida.



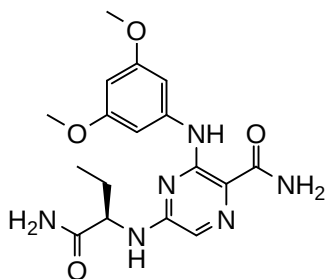
5 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₈H₂₅N₇O₄S como (M+H)⁺ 436,3. UV: λ = 266,5, 317,6.

Ejemplo 157. (R)-5-(1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-3-
10 (4-(N-metilacetamido)fenilamino)pirazina-2-carboxamida.



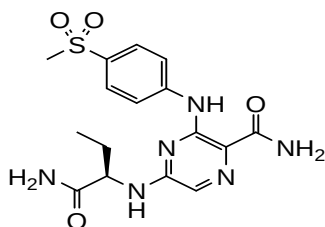
15 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₉H₂₅N₇O₃ como (M+H)⁺ 400,3. UV: λ = 257,0, 305,6.

Ejemplo 158. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(3,5-
20 dimetoxifenilamino)pirazina-2-carboxamida.



5 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₇H₂₂N₆O₄ como (M+H)⁺ 375,3. UV: λ = 257,1, 295,2.

Ejemplo 159. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ylamino)-3-(4-(metilsulfonil)fenilamino)pirazina-2-carboxamida.

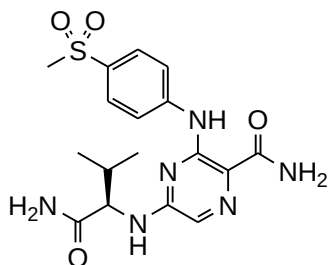


15

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₆H₂₀N₆O₄S como (M+H)⁺ 393,2. UV: λ = 266,5, 311,6.

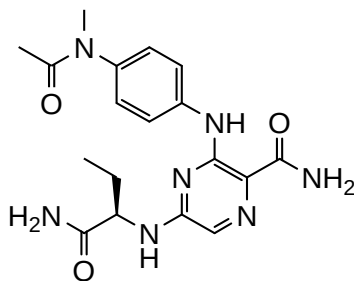
20

Ejemplo 160. (R)-5-(1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ylamino)-3-(4-(metilsulfonil)fenilamino)pirazina-2-carboxamida.



5 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₇H₂₂N₆O₄S como (M+H)⁺ 407,3. UV: λ = 266,5, 317,6.

Ejemplo 161. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(4-(N-
10 metilacetamido)fenilamino)pirazina-2-carboxamida.

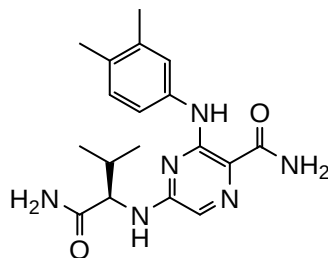


15

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₈H₂₃N₇O₃ como (M+H)⁺ 386,3. UV: λ = 258,4, 308,8.

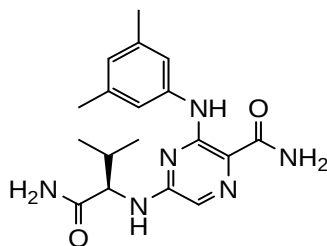
20

Ejemplo 162. (R)-5-(1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(3,4-dimetilfenilamino)pirazina-2-carboxamida.



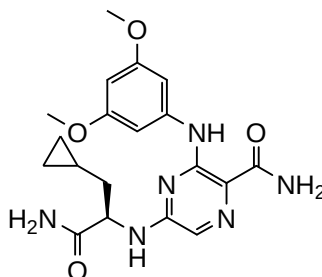
5 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₈H₂₄N₆O₂ como (M+H)⁺ 357,3. UV: λ =255,8, 303,3.

Ejemplo 163. (R)-5-(1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-3-
10 (3,5-dimetilfenilamino)pirazina-2-carboxamida.



15 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₈H₂₄N₆O₂ como (M+H)⁺ 357,3. UV: λ =254,6, 304,5.

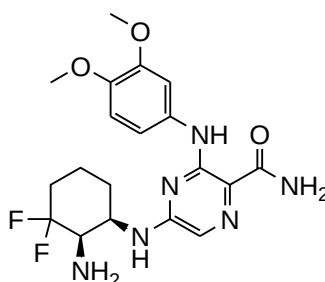
Ejemplo 164. (R)-5-(1-amino-3-ciclopropil-1-oxopropan-2-
20 ilamino)-3-(3,5-dimetoxifenilamino)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₉H₂₄N₆O₄ como (M+H)⁺ 401,3. UV: λ =255,5, 305,4.

5 Ejemplo 165. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(3,4-dimetoxifenilamino)pirazina-2-carboxamida.

10

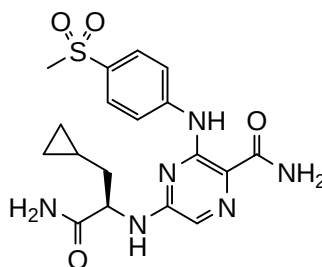


15

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78. MS encontrado para C₁₉H₂₄F₂N₆O₃ como (M+H)⁺ 423,4. UV: λ =254,9, 302,3.

Ejemplo 166. (R)-5-(1-amino-3-ciclopropil-1-oxopropan-2-ilamino)-3-(4-(metilsulfonil)fenilamino)pirazina-2-carboxamida.

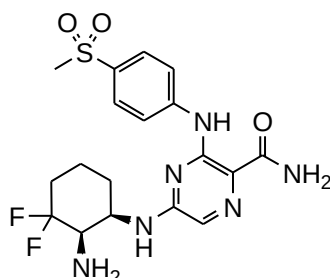
20



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₈H₂₂N₆O₄S como (M+H)⁺ 419,3. UV: λ =266,3, 318,0.

5 Ejemplo 167. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(4-(metilsulfonil)fenilamino)pirazina-2-carboxamida.

10

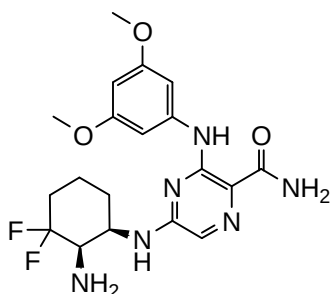


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78. MS encontrado para C₁₈H₂₂F₂N₆O₃S como (M+H)⁺ 441,3. UV: λ =263,3, 317,4.

15

Ejemplo 168. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(3,5-dimetoxifenilamino)pirazina-2-carboxamida.

20

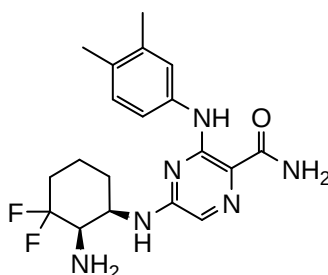


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a

la descrita en el Ejemplo 78. MS encontrado para C₁₉H₂₄F₂N₆O₃ como (M+H)⁺ 423,3. UV: λ =302.1.

Ejemplo 169. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-
5 3-(3,4-dimetilfenilamino)pirazina-2-carboxamida.

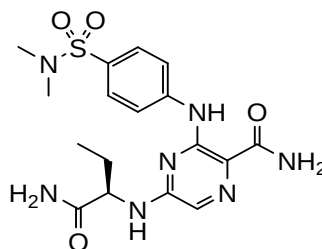
10



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78. MS encontrado para C₁₉H₂₄F₂N₆O como (M+H)⁺ 391,3. UV: λ =251,0, 302,6.

15 Ejemplo 170. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(4-(N,N-dimetilsulfamoyl)fenilamino)pirazina-2-carboxamida.

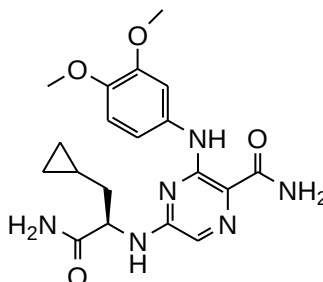
20



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₇H₂₃N₇O₄S como (M+H)⁺ 422,4. UV: λ =266,5, 317,6.

Ejemplo 171. (R)-5-(1-amino-3-ciclopropil-1-oxopropan-2-ilamino)-3-(3,4-dimetoxifenilamino)pirazina-2-carboxamida.

5

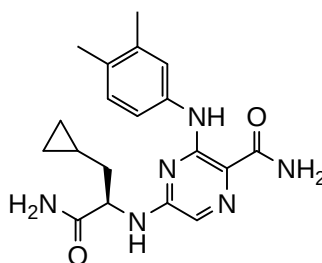


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₉H₂₄N₆O₄ como (M+H)⁺ 401,3. UV: λ =259,2, 306,6.

10

Ejemplo 172. (R)-5-(1-amino-3-ciclopropil-1-oxopropan-2-ilamino)-3-(3,4-dimetilfenilamino)pirazina-2-carboxamida.

15

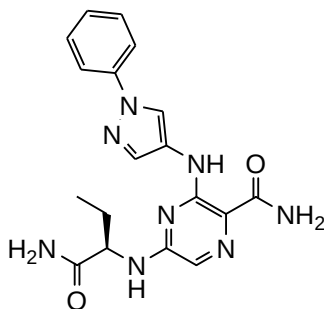


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₉H₂₄N₆O₂ como (M+H)⁺ 369,4. UV: λ =254,6, 304,5.

20

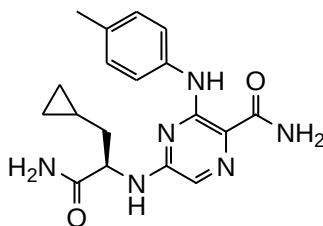
Ejemplo 173. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(1-fenil-1H-pirazol-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

5



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₈H₂₀N₈O₂ como (M+H)⁺ 381,3. UV: λ =241,2, 305,1.

10 Ejemplo 174. (R)-5-(1-amino-3-ciclopropil-1-oxopropan-2-ilamino)-3-(p-tolilamino)pirazina-2-carboxamida.

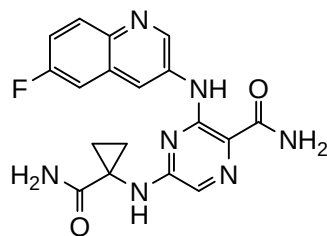


15

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₈H₂₂N₆O₂ como (M+H)⁺ 355,3. UV: λ =253,5, 302,6.

20

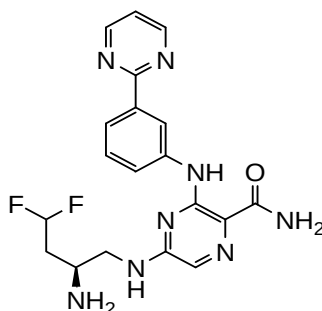
Ejemplo 175. 5-(1-carbamoilciclopropilamino)-3-(6-fluoroquinolin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a
 5 la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₈H₁₆FN₇O₂
 como (M+H)⁺ 382,3. UV: λ = 245,7, 295,5.

Ejemplo 176. (S)-5-(2-amino-4,4-difluorobutylamino)-3-(3-(3-(pirimidin-2-il)fenilamino)pirazina-2-carboxamida.

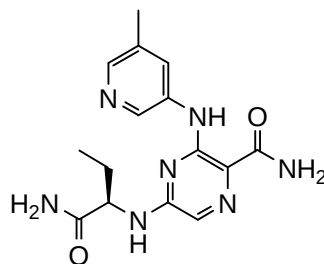
10



15

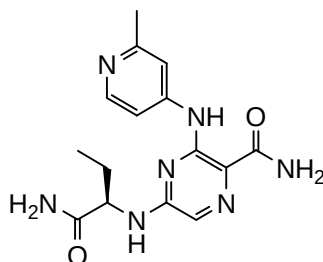
El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a
 la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₉H₂₀F₂N₈O
 como (M+H)⁺ 415,3. UV: λ = 207,5, 249,9, 302,1.

20 Ejemplo 177. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ylamino)-3-(5-metilpiridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



5 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₅H₁₉N₇O₂ como (M+H)⁺ 330,2. UV: λ = 234,5, 261,7, 303,3.

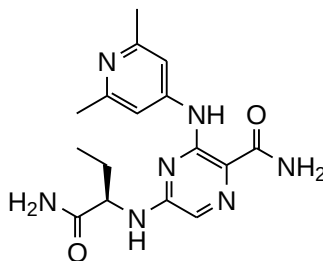
Ejemplo 178. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ylamino)-3-(2-
10 metilpiridin-4-ylamino)pirazina-2-carboxamida.



15

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₇H₂₁N₇O₂ como (M+H)⁺ 330,2. UV: λ = 273,6, 319,9.

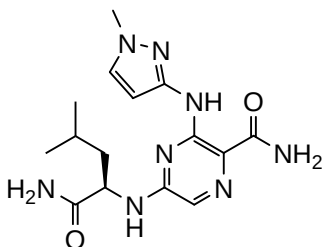
20 Ejemplo 179. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ylamino)-3-(2,6-dimetilpiridin-4-ylamino)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a
 5 la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₆H₂₁N₇O₂
 como (M+H)⁺ 344,2. UV: λ = 273,6, 319,9.

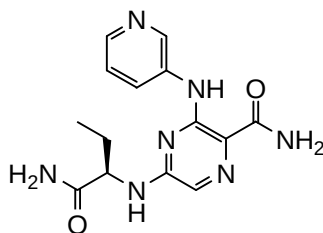
Ejemplo 180. (R)-5-(1-amino-4-metil-1-oxopent-2-ilamino)-3-
 (1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

10



15 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a
 la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₅H₂₂N₈O₂
 como (M+H)⁺ 347,2. UV: λ = 249,9, 297,3.

Ejemplo 181. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(piridin-
 20 3-ilamino)pirazina-2-carboxamida

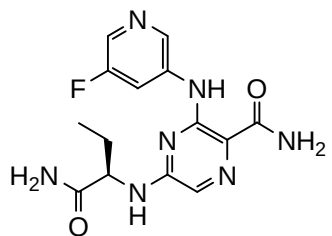


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₄H₁₇N₇O₂ como (M+H)⁺ 316,2. UV: λ = 259,4, 302,1.

5

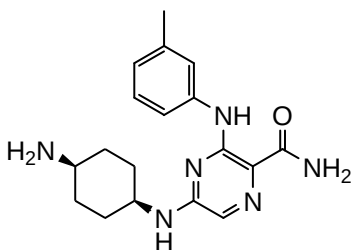
Ejemplo 182. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(5-fluoropiridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

10



15 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₄H₁₆FN₇O₂ como (M+H)⁺ 334,2. UV: λ = 259,4, 299,7.

Ejemplo 183. 5-((1s,4s)-4-aminociclohexilamino)-3-(m-
20 tolilamino)pirazina-2-carboxamida.

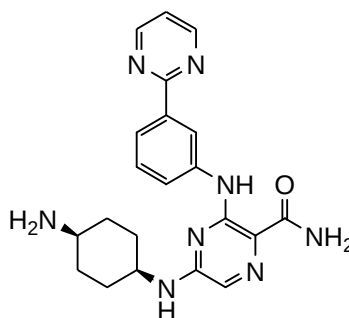


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78. MS encontrado para C₁₈H₂₄N₆O como (M+H)⁺ 341,3. UV: λ = 258,2, 304,5.

5

Ejemplo 184. 5-((1s,4s)-4-aminociclohexilamino)-3-(3-(pirimidin-2-il)fenilamino)pirazina-2-carboxamida.

10

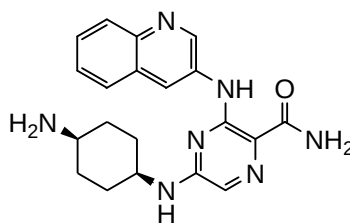


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78. MS encontrado para C₂₁H₂₄N₈O como (M+H)⁺ 405,3. UV: λ = 258,2, 304,5.

15

Ejemplo 185. 5-((1s,4s)-4-aminociclohexilamino)-3-(quinolin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

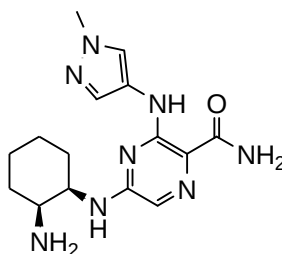
20



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a

la descrita en el Ejemplo 78. MS encontrado para C₂₀H₂₃N₇O como (M+H)⁺ 378,2. UV: λ = 249,1, 296,6.

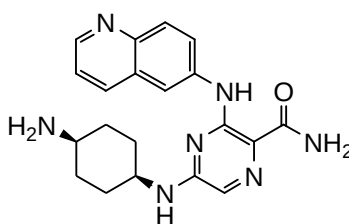
Ejemplo 186. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(1-metil-
5 1H-pirazol-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



10

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78. MS encontrado para C₁₅H₂₂N₈O como (M+H)⁺ 331,2. UV: λ = 244,0, 292,6.

15 Ejemplo 187. 5-((1s,4s)-4-aminociclohexilamino)-3-(quinolin-6-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

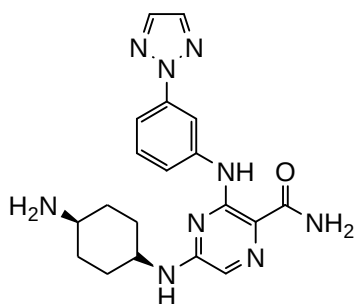


20

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78. MS encontrado para C₂₀H₂₃N₇O como (M+H)⁺ 378,2. UV: λ = 268,1, 301,3.

Ejemplo 188. 3-(3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilamino)-5-((1r,4r)-4-aminociclohexilamino)pirazina-2-carboxamida.

5

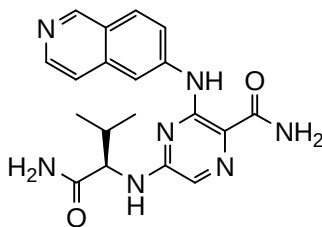


10

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78. MS encontrado para C₁₉H₂₃N₉O como (M+H)⁺ 394,3. UV: λ = 262,9, 305,6.

15 Ejemplo 189. (R)-5-(1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(isoquinolin-6-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

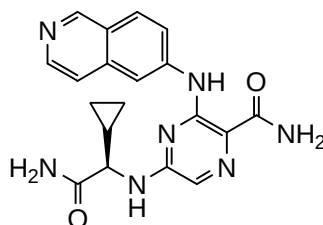
20



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₉H₂₁N₇O₂ como (M+H)⁺ 380,3. UV: λ = 255,8, 284,2.

Ejemplo 190. (R)-5-(2-amino-1-ciclopropil-2-oxoetilamino)-3-(isoquinolin-6-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

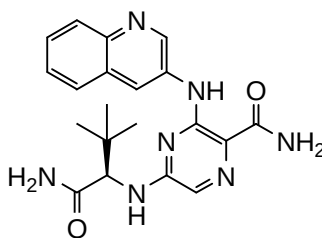
5



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₉H₁₉N₇O₂ como (M+H)⁺ 378,2. UV: λ = 222,8, 255,8, 279,5.

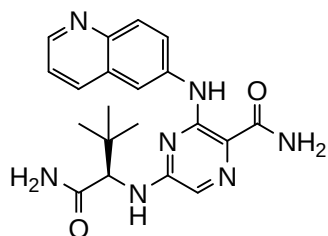
Ejemplo 191. (R)-5-(1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(quinolin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

15



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₂₀H₂₃N₇O₂ como (M+H)⁺ 394,2. UV: λ = 247,5, 304,5.

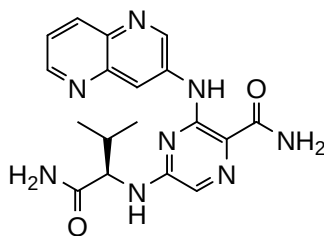
Ejemplo 192. (R)-5-(1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(quinolin-6-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₂₀H₂₃N₇O₂ como (M+H)⁺ 394,3. UV: λ = 216,9, 265,3, 293,8.

Ejemplo 193. (R)-3-(1,5-naftiridin-3-ilamino)-5-(1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

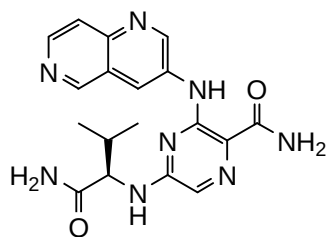
10



15 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₈H₂₀N₈O₂ como (M+H)⁺ 381,1. UV: λ = 206,3, 252,3, 304,5.

Ejemplo 194. (R)-3-(1,6-naftiridin-3-ilamino)-5-(1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

20

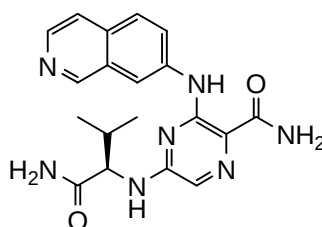


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₈H₂₀N₈O₂ como (M+H)⁺ 381,3. UV: λ = 260,5, 314,0.

5

Ejemplo 195. (R)-5-(1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(isoquinolin-7-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

10

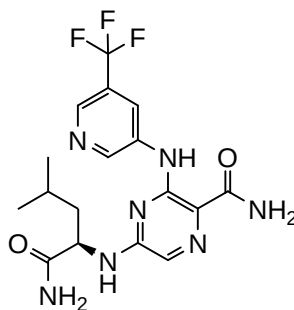


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₉H₂₁N₇O₂ como (M+H)⁺ 380,3. UV: λ = 262,9, 312,8.

15

Ejemplo 196. (R)-5-(1-amino-4-metil-1-oxopentán-2-ilamino)-3-(5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

20

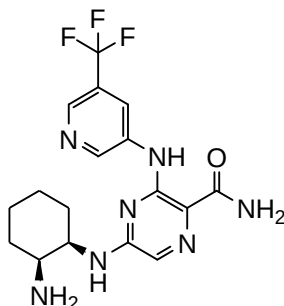


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a

la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₇H₂₀F₃N₇O₂ como (M+H)⁺ 412,3. UV: λ = 261,7, 299,7.

Ejemplo 197. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

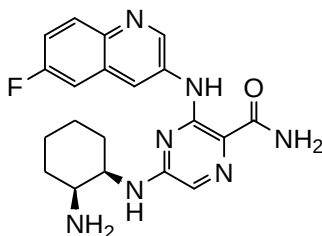
10



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78. MS encontrado para C₁₇H₂₀F₃N₇O como (M+H)⁺ 396,3. UV: λ = 260,5, 302,1.

15 Ejemplo 198. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(6-fluoroquinolin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

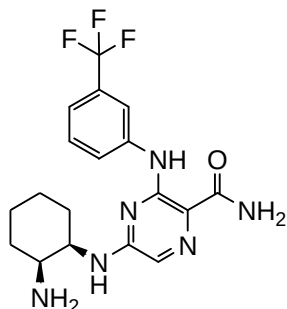
20



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78. MS encontrado para C₂₀H₂₂FN₇O como (M+H)⁺ 396,3. UV: λ = 245,2, 302,1.

Ejemplo 199. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirazina-2-carboxamida.

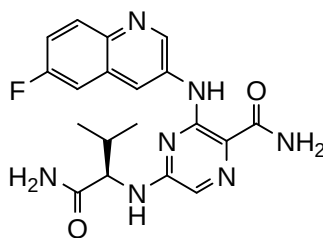
5



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78. MS encontrado para C₁₈H₂₁F₃N₆O como (M+H)⁺ 395,3. UV: λ = 255,8, 303,3.

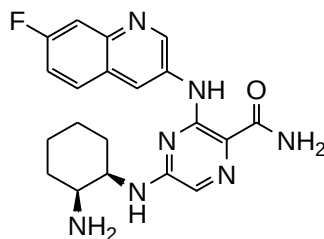
15

Ejemplo 200. (R)-5-(1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(6-fluoroquinolin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



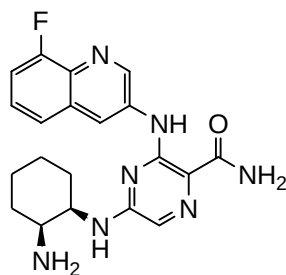
El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₉H₂₀FN₇O₂ como (M+H)⁺ 398,3. UV: λ = 246,3, 294,9.

Ejemplo 201. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(7-fluoroquinolin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



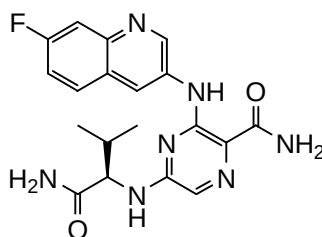
5 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78. MS encontrado para C₂₀H₂₂FN₇O como (M+H)⁺ 396,5. UV: λ = 251,1, 292,6.

Ejemplo 202. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(8-
10 fluoroquinolin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



15 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78. MS encontrado para C₂₀H₂₂FN₇O como (M+H)⁺ 396,4. UV: λ = 254,6, 302,1.

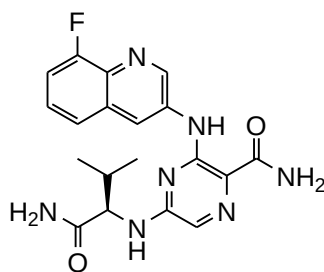
Ejemplo 203. (R)-5-(1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-3-
20 (7-fluoroquinolin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78. MS encontrado para C₁₉H₂₀FN₇O₂ como (M+H)⁺ 398,4. UV: λ = 251,1, 292,6.

5 Ejemplo 204. (R)-5-(1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(8-fluoroquinolin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

10

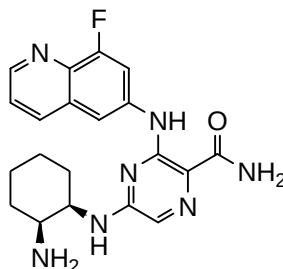


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₉H₂₀FN₇O₂ como (M+H)⁺ 398,4. UV: λ = 247,5, 293,8.

15

Ejemplo 205. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(8-fluoroquinolin-6-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

20

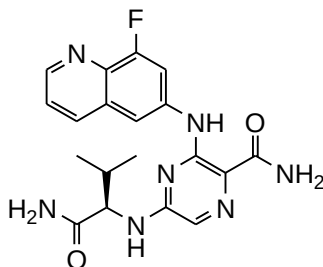


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78. MS encontrado para C₂₀H₂₂FN₇O

como $(M+H)^+$ 396,4. UV: $\lambda = 267,6, 299,7$.

Ejemplo 206. (R)-5-(1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(8-fluoroquinolin-6-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

5

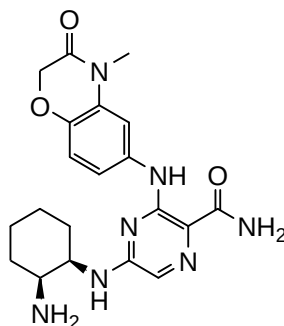


10

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para $C_{19}H_{20}FN_7O_2$ como $(M+H)^+$ 398,3. UV: $\lambda = 261,7, 292,6$.

15 Ejemplo 207. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(4-(metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

20

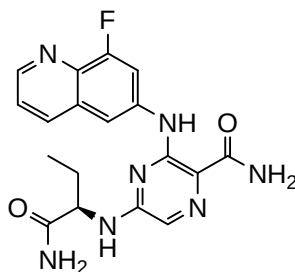


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78. MS encontrado para $C_{20}H_{25}N_7O_3$

como $(M+H)^+$ 412,3. UV: $\lambda = 239,3, 302,1$.

Ejemplo 208. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(8-fluoroquinolin-6-ilamino)pirazina-2-carboxamida

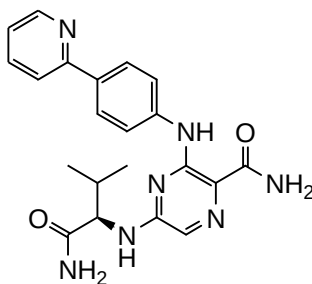
5



10

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para $C_{18}H_{18}FN_7O_2$ como $(M+H)^+$ 384,3. UV: $\lambda = 265,3, 308,0$.

15 Ejemplo 209. (R)-5-(1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(4-(piridin-2-il)fenilamino)pirazina-2-carboxamida.

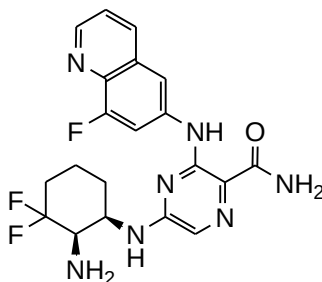


20

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para $C_{21}H_{23}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 406,4. UV: $\lambda = 209,8, 279,5, 330,0$.

Ejemplo 210. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(8-fluoroquinolin-6-ilamino)pirazina-2-carboxamida

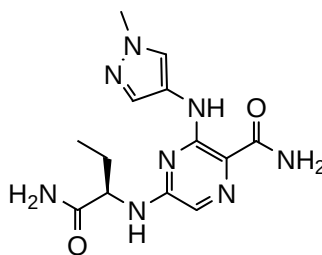
5



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 14. MS encontrado para C₂₀H₂₀F₃N₇O como (M+H)⁺ 432,4. UV: λ = 214,5, 266,5, 298,5.

15

Ejemplo 211. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

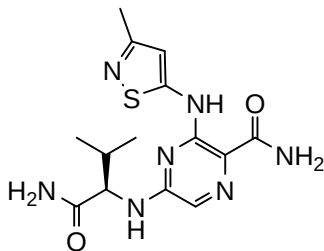


20

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₃H₁₈N₈O₂ como (M+H)⁺ 319,3. UV: λ = 242,8, 293,8.

Ejemplo 212. (R)-5-(1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(3-metilisotiazol-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

5

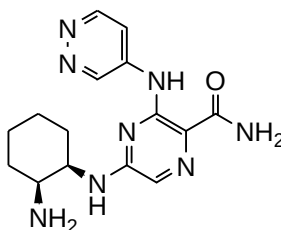


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₄H₁₉N₇O₂S como (M+H)⁺ 350,3. UV: λ = 274,8, 316,4.

10

Ejemplo 213. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(piridazin-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

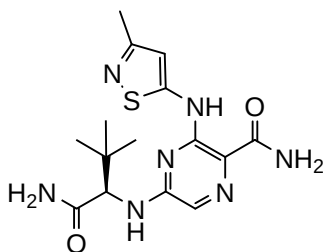
15



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78. MS encontrado para C₁₅H₂₀N₈O como (M+H)⁺ 329,3. UV: λ = 257,0, 292,6, 325,9.

20

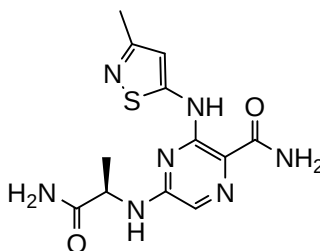
Ejemplo 214. (R)-5-(1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(3-metilisotiazol-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



5

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₅H₂₁N₇O₂S como (M+H)⁺ 364,4. UV: λ = 277,1, 314,0.

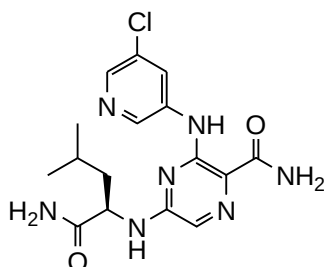
10 Ejemplo 215. (R)-5-(1-amino-1-oxopropan-2-ylamino)-3-(3-metilisotiazol-5-ylamino)pirazina-2-carboxamida.



15

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₂H₁₅N₇O₂S como (M+H)⁺ 322,4. UV: λ = 274,8, 322,3.

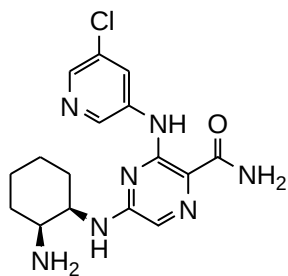
20 Ejemplo 216. (R)-5-(1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-ylamino)-3-(5-cloropiridin-3-ylamino)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a
 5 la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para $C_{16}H_{20}ClN_7O_2$
 como $(M+H)^+$ 378,3. UV: $\lambda = 211,0, 262,9, 304,5$.

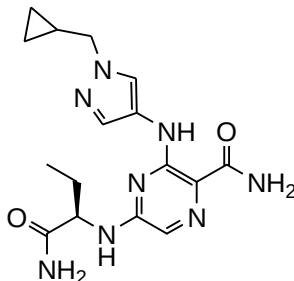
Ejemplo 217. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(5-
 cloropiridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

10



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a
 15 la descrita en el Ejemplo 78. MS encontrado para $C_{16}H_{20}ClN_7O_2$
 como $(M+H)^+$ 362,3, 364,3. UV: $\lambda = 262,9, 304,5$.

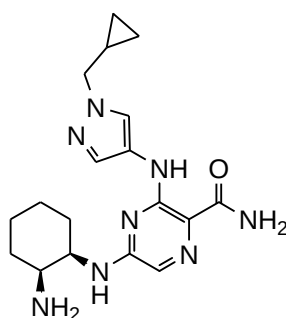
Ejemplo 218. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-
 (ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-ilamino)pirazina-2-
 20 carboxamida.



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₆H₂₂N₈O₂ como (M+H)⁺ 359,4. UV: λ = 244,0, 292,6.

5 Ejemplo 219. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

10

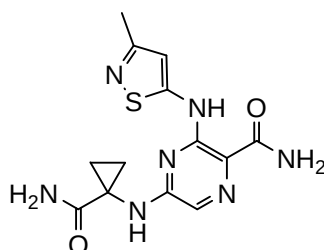


15

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78. MS encontrado para C₁₈H₂₆N₈O como (M+H)⁺ 371,4. UV: λ = 244,0, 291,4.

Ejemplo 220. 5-(1-carbamoylciclopropilamino)-3-(3-metilisotiazol-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

20

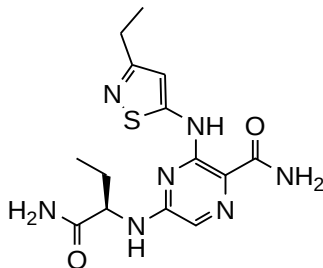


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₃H₁₅N₇O₂S

como $(M+H)^+$ 334,3. UV: λ = 245,2, 273,6, 324,7.

Ejemplo 221. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(3-etilisotiazol-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

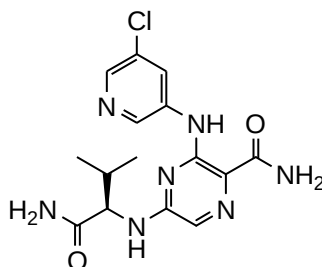
5



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para $C_{14}H_{19}N_7O_2S$ como $(M+H)^+$ 350,3. UV: λ = 212,2, 275,9, 315,2.

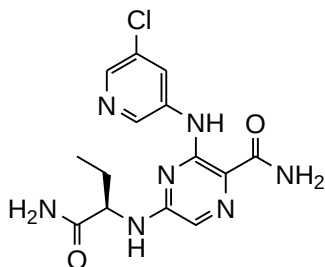
Ejemplo 222. (R)-5-(1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(5-cloropiridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

15



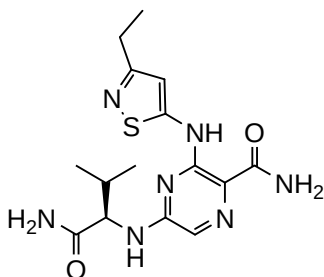
El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para $C_{15}H_{18}ClN_7O_2$ como $(M+H)^+$ 364,3, 366,3. UV: λ = 264,1, 306,8.

Ejemplo 223. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(5-cloropiridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



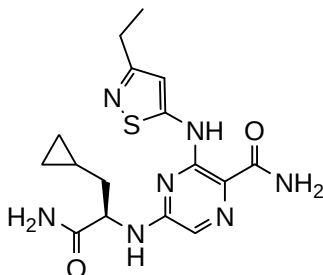
5 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para $C_{14}H_{16}ClN_7O_2$ como $(M+H)^+$ 350,3, 352,3. UV: $\lambda = 262,9, 306,8$.

Ejemplo 224. (R)-5-(1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-3-
10 (3-etilisotiazol-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



15 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para $C_{15}H_{21}N_7O_2S$ como $(M+H)^+$ 364,2. UV: $\lambda = 209,8, 275,9, 323,5$.

Ejemplo 225. (R)-5-(1-amino-3-ciclopropil-1-oxopropan-2-
20 ilamino)-3-(3-etilisotiazol-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

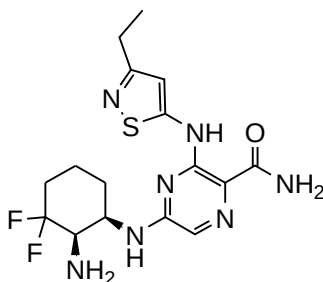


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₆H₂₁N₇O₂S como (M+H)⁺ 376,2. UV: λ = 212,2, 274,8, 316,4.

5

Ejemplo 226. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(3-etilisotiazol-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

10

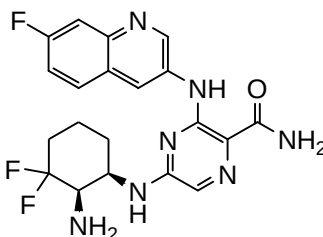


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 23. MS encontrado para C₁₆H₂₁F₂N₇O₂S como (M+H)⁺ 398,3. UV: λ = 209,8, 271,2, 319,9.

15

Ejemplo 227. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(7-fluoroquinolin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida

20

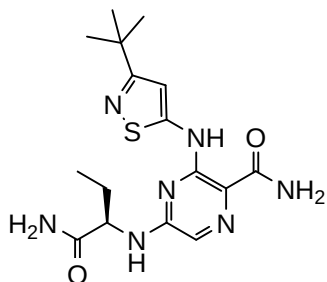


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 14. MS encontrado para C₂₀H₂₀F₃N₇O

como $(M+H)^+$ 432,2. UV: $\lambda = 215,7, 246,3, 291,4$.

Ejemplo 228. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(3-terc-butilisotiazol-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

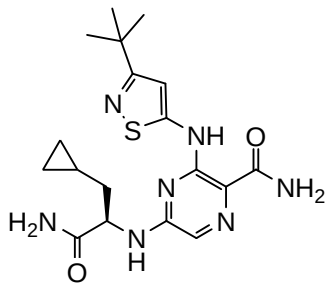
5



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para $C_{16}H_{23}N_7O_2S$ como $(M+H)^+$ 378,2. UV: $\lambda = 212,2, 275,9, 327,1$.

Ejemplo 229. (R)-5-(1-amino-3-ciclopropil-1-oxopropan-2-ilamino)-3-(3-terc-butilisotiazol-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

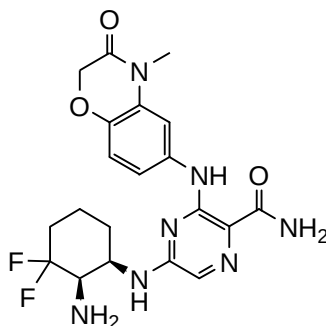
15



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para $C_{18}H_{25}N_7O_2S$ como $(M+H)^+$ 404,3. UV: $\lambda = 211,0, 275,9, 324,7$.

Ejemplo 230. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

5

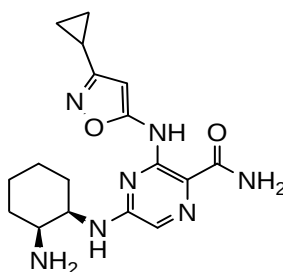


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 14. MS encontrado para C₂₀H₂₃F₂N₇O₃ como (M+H)⁺ 448,4. UV: λ =238,1, 300,9.

10

Ejemplo 231. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(3-ciclopropylisoxazol-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

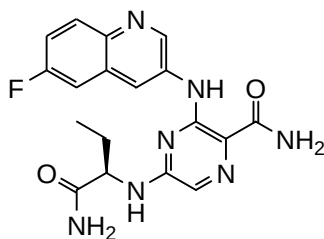
15



20

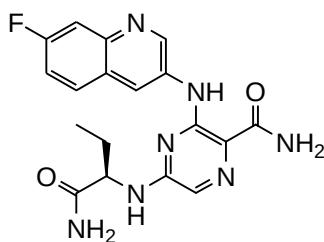
El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78. MS encontrado para C₁₇H₂₃N₇O₂ como (M+H)⁺ 358,3. UV: λ =255,8, 297,3.

Ejemplo 232. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(6-fluoroquinolin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



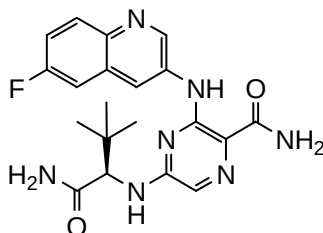
5 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₈H₁₈FN₇O₂ como (M+H)⁺ 384,3. UV: λ =226,3, 244,0, 294,9.

Ejemplo 233. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ylamino)-3-(7-fluoroquinolin-3-ylamino)pirazina-2-carboxamida.



15 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₈H₁₈FN₇O₂ como (M+H)⁺ 384,3. UV: λ =251,1, 293,8.

Ejemplo 234. (R)-5-(1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ylamino)-3-(6-fluoroquinolin-3-ylamino)pirazina-2-carboxamida.

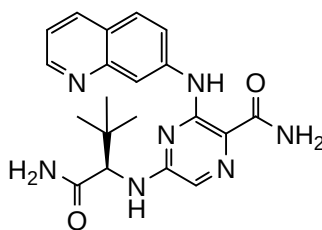


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₂₀H₂₂N₇O₂ como (M+H)⁺ 412,4. UV: λ =247,5, 296,1.

5

Ejemplo 235. (R)-5-(1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(quinolin-7-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

10

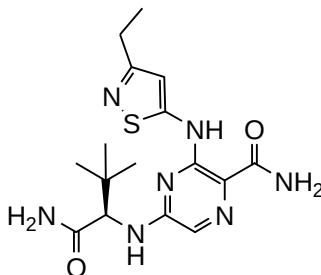


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₂₀H₂₃N₇O₂ como (M+H)⁺ 394,4. UV: λ =262,9, 292,6.

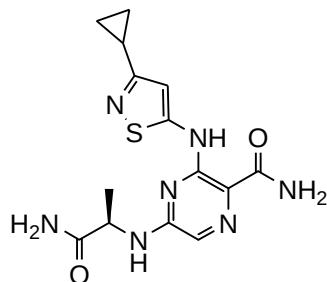
15

Ejemplo 236. (R)-5-(1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(3-etilisotiazol-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

20

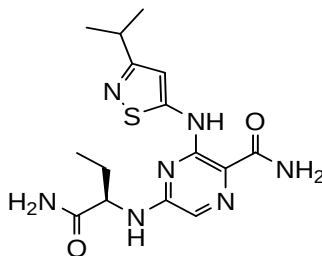


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₆H₂₃N₇O₂S como (M+H)⁺ 378,3. UV: λ =275,9, 327,1.



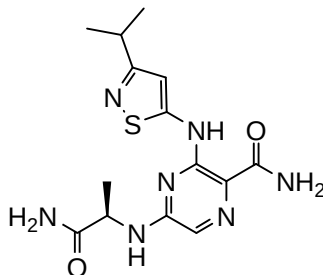
5 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₄H₁₇N₇O₂S como (M+H)⁺ 348,3. UV: λ =275,9, 325,9.

Ejemplo 240. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ylamino)-3-(3-
10 isopropylisotiazol-5-ylamino)pirazina-2-carboxamida.



15 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₅H₂₁N₇O₂S como (M+H)⁺ 364,3. UV: λ =275,9, 316,4.

Ejemplo 241. (R)-5-(1-amino-1-oxopropan-2-ylamino)-3-(3-
20 isopropylisotiazol-5-ylamino)pirazina-2-carboxamida.

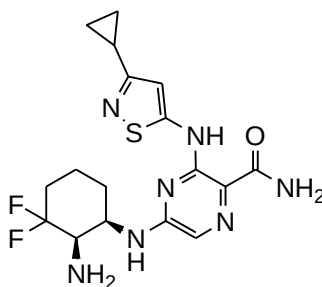


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₄H₁₉N₇O₂S como (M+H)⁺ 350,3. UV: λ =274,8, 322,3.

5

Ejemplo 242. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(3-ciclopropilisotiazol-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

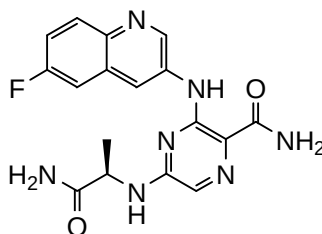
10



15 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 23. MS encontrado para C₁₇H₂₁F₂N₇O₂S como (M+H)⁺ 410,4. UV: λ =271,2, 318,8.

Ejemplo 243. (R)-5-(1-amino-1-oxopropan-2-ilamino)-3-(6-fluoroquinolin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

20

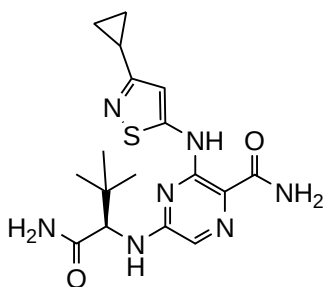


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a

la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₇H₁₆N₇O₂ como (M+H)⁺ 370,3. UV: λ =296,1.

Ejemplo 244. (R)-5-(1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(3-ciclopropilisotiazol-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

10

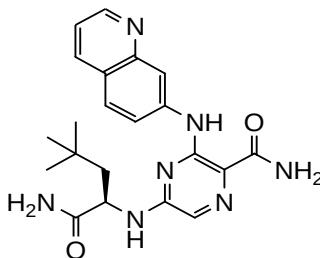


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₇H₂₃N₇O₂S como (M+H)⁺ 390,3. UV: λ =277,1, 324,7.

15

Ejemplo 245. (R)-5-(1-amino-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-(quinolin-7-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

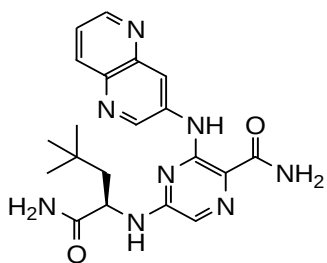
20



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₂₁H₂₅N₇O₂ como (M+H)⁺ 408,4. UV: λ =262,9, 293,8.

Ejemplo 246. (R)-3-(1,5-naftiridin-3-ilamino)-5-(1-amino-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

5

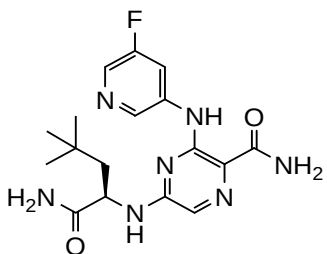


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₂₀H₂₄N₈O₂ como (M+H)⁺ 409,4. UV: λ =252,3, 303,3.

10

Ejemplo 247. (R)-5-(1-amino-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-(5-fluoropiridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

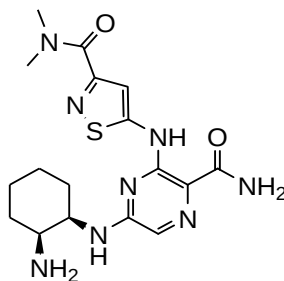
15



20

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₇H₂₂FN₇O₂ como (M+H)⁺ 376,3. UV: λ =233,4, 259,4, 302,1.

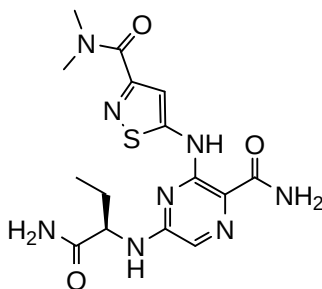
Ejemplo 248. 5-(6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-carbamoylpirazin-2-ilamino)-N,N-dimetilisotiazol-3-carboxamida.



5

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78. MS encontrado para C₁₇H₂₄N₈O₂S como (M+H)⁺ 405,4. UV: λ =268,8, 318,8.

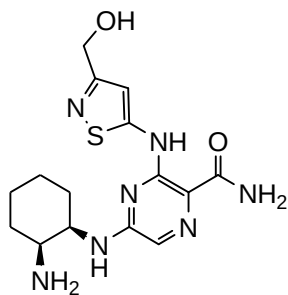
10 Ejemplo 249. (R)-5-(6-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-carbamoylpirazin-2-ilamino)-N,N-dimetilisotiazol-3-carboxamida.



15

20 como (M+H)⁺ 393,3. UV: λ =268,8, 317,6.

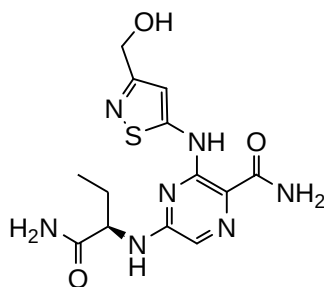
Ejemplo 250. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(3-(hidroximetil)isotiazol-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a
 5 la descrita en el Ejemplo 78. MS encontrado para $C_{15}H_{21}N_7O_2S$
 como $(M+H)^+$ 364,3. UV: $\lambda = 268,8, 315,2$.

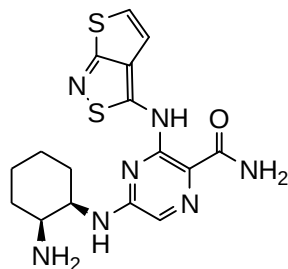
Ejemplo 251. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(3-(
 (hidroximetil)isotiazol-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

10



15 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a
 la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para $C_{13}H_{17}N_7O_3S$
 como $(M+H)^+$ 352,3. UV: $\lambda = 213,3, 270,8, 321,3$.

Ejemplo 252. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(tieno[2,3-
 20 c]isotiazol-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

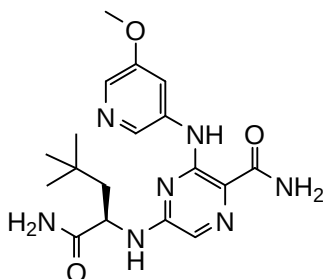


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78. MS encontrado para C₁₆H₁₉N₇O₂ como (M+H)⁺ 390,2. UV: λ =246,9, 279,4, 350,7.

5

Ejemplo 253. (R)-5-(1-amino-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-(5-metoxipiridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

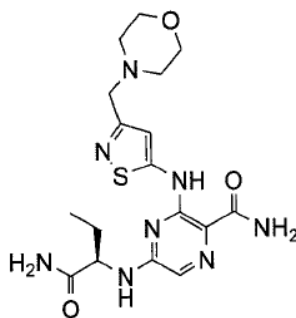
10



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₈H₂₅N₇O₃ como (M+H)⁺ 388,4. UV: λ =274,5, 310,8.

20

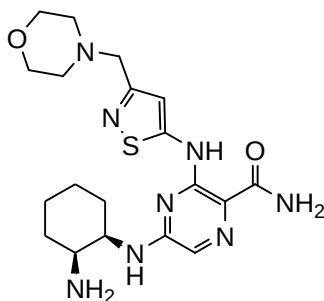
Ejemplo 254. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(3-(morfolinometil)isotiazol-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₇H₂₄N₈O₃S como (M+H)⁺ 421,4. UV: λ =271,2, 315,2.

5 Ejemplo 255. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(3-(morfolinometil)isotiazol-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

10

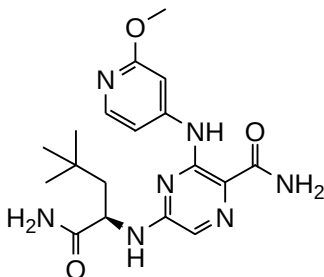


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78. MS encontrado para C₁₉H₂₈N₈O₂S como (M+H)⁺ 433,4. UV: λ =271,4, 316,4.

15

Ejemplo 256. (R)-5-(1-amino-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-(2-metoxipiridin-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

20

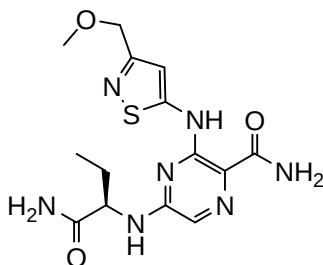


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₈H₂₅N₇O₃

como $(M+H)^+$ 388,3. UV: λ =274,5, 319,5.

Ejemplo 257. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(3-(metoximetil)isotiazol-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

5

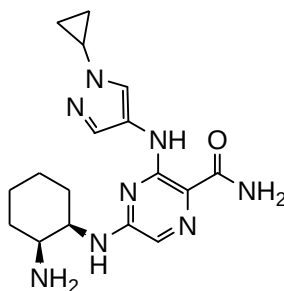


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para $C_{14}H_{19}N_7O_3S$ como $(M+H)^+$ 366,3. UV: λ =268,8, 316,4.

10

Ejemplo 258. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

15



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78. MS encontrado para $C_{17}H_{24}N_8O$ como $(M+H)^+$ 357,4. UV: λ =244,0, 293,8.

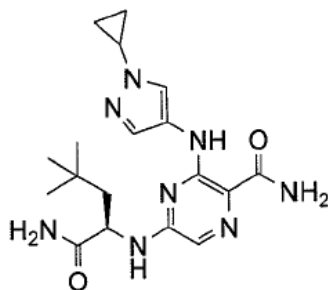
20

Ejemplo 259. (R)-5-(1-amino-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-



ilamino)-3-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

5

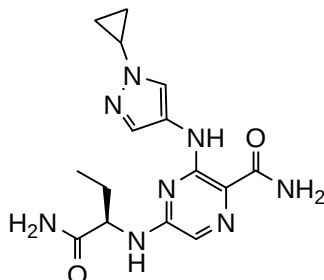


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₈H₂₆N₈O₂ como (M+H)⁺ 387,4. UV: λ =245,2, 294,9.

10

Ejemplo 260. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

15



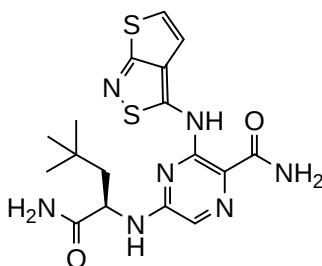
20

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₅H₂₀N₈O₂ como (M+H)⁺ 345,3. UV: λ =243,8, 295,4.

Ejemplo 261. (R)-5-(1-amino-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-(tieno[2,3-c]isotiazol-3-ilamino)pirazina-2-

carboxamida.

5

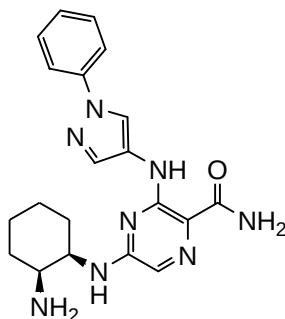


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₇H₂₁N₇O₂S₂ como (M+H)⁺ 420,3. UV: λ =247,5, 279,5, 354,3.

10

Ejemplo 262. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(1-fenil-1H-pirazol-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

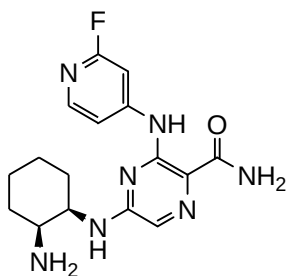
15



20

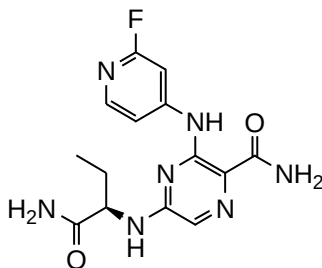
El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78. MS encontrado para C₂₀H₂₄N₈O como (M+H)⁺ 393,4. UV: λ =241,6, 302,1.

Ejemplo 263. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(2-fluoropiridin-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



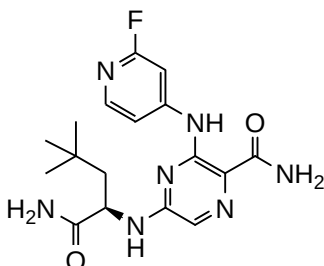
5 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78. MS encontrado para C₁₆H₂₀FN₇O como (M+H)⁺ 346,3. UV: λ =257,0, 303,3.

Ejemplo 264. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ylamino)-3-(2-
10 fluoropiridin-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



15 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₄H₁₆FN₇O₂ como (M+H)⁺ 334,3. UV: λ =211,0, 258,2, 308,0.

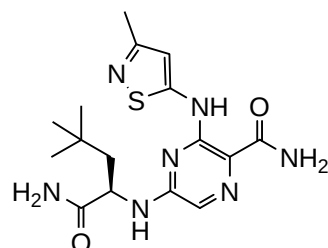
Ejemplo 265. (R)-5-(1-amino-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-
20 ilamino)-3-(2-fluoropiridin-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₇H₂₂N₇O₂ como (M+H)⁺ 376,3. UV: λ =258,2, 299,7.

5 Ejemplo 266. (R)-5-(1-amino-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-(3-metilisotiazol-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

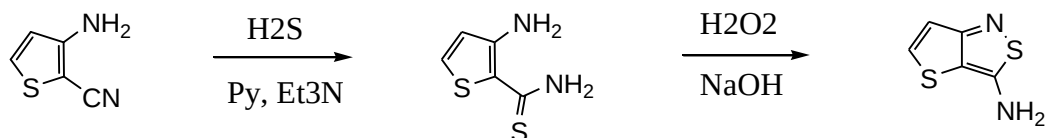
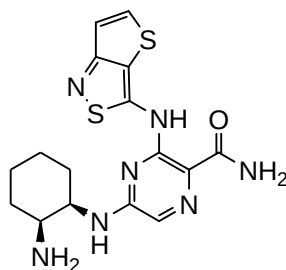
10



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₆H₂₃N₇O₂S como (M+H)⁺ 378,3. UV: λ =275,9, 322,3.

15 Ejemplo 267. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(tieno[3,2-c]isotiazol-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

20



Síntesis de tieno[3,2-c]isotiazol-3-amina:

Etapa 1: A una solución de 3-aminotiofeno-2-carbonitrilo (400 mg, 3,22 mmol) en piridina (5 mL) se agregó Et₃N (0,5 mL) y
5 luego la solución se burbujeó con gas H₂S durante 5 min. Luego de agitarse a temperatura ambiente durante 15 h. la solución se concentró para proporcionar 3-aminotiofeno-2-carbotioamida en bruto.

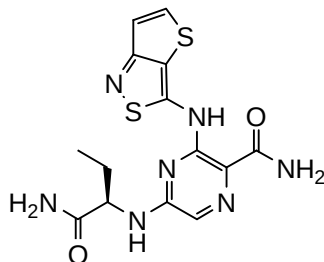
10 Etapa 2: A una solución de 3-aminotiofeno-2-carbotioamida en bruto en MeOH (5 mL) se le agregó H₂O₂ (30 %, 0,6 mL), luego de agitarla a temperatura ambiente durante 15 min, se concentró para quitar la mayoría de MeOH, y luego se diluyó con EtOAC, la capa orgánica se lavó con salmuera, se
15 concentró para proporcionar el producto en bruto, la purificación mediante cromatografía en columna (DCM/EtOAC = 3:1) proporcionó tieno[3,2-c]isotiazol-3-amina (334 mg).

Con tieno[3,2-c]isotiazol-3-amina, el compuesto del título se
20 sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78. MS encontrado para C₁₆H₁₉N₇O₂S₂ como (M+H)⁺ 390,2. UV: λ =265,3.

Ejemplo 268. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino) (tieno[3,2-

c]isotiazol-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

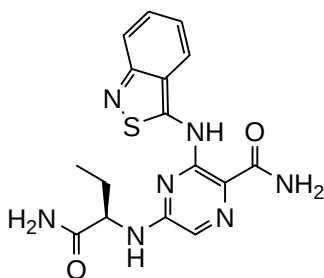
5



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₄H₁₅N₇O₂S₂ como (M+H)⁺ 378,2. UV: λ =265,9, 351,8.

10 Ejemplo 269. (R)-5-((1-amino-1-oxobutan-2-ilamino) (benzo[c]isotiazol-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

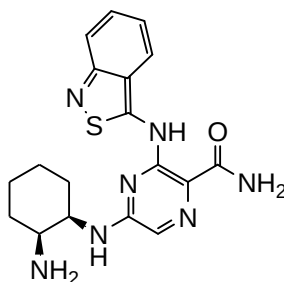
15



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₆H₁₇N₇O₂S como (M+H)⁺ 372,3. UV: λ =231,0, 273,6.

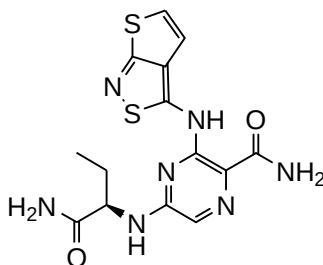
20

Ejemplo 270. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(benzo[c]isotiazol-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



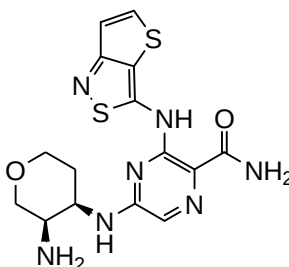
5 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 267. MS encontrado para C₁₈H₂₁N₇O₂S como (M+H)⁺ 384,3. UV: λ =231,0, 274,8.

Ejemplo 271. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ylamino)-3-(thieno[2,3-c]isotiazol-3-ylamino)pyrazine-2-carboxamida.



15 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66. MS encontrado para C₁₄H₁₅N₇O₂S₂ como (M+H)⁺ 378,3. UV: λ =246,3, 279,5, 346,8.

Ejemplo 272. 5-((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-ylamino)-3-(thieno[3,2-c]isotiazol-3-ylamino)pyrazine-2-carboxamida.

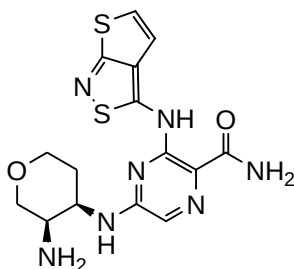


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 267. MS encontrado para $C_{15}H_{17}N_7O_2S_2$ como $(M+H)^+$ 392,3. UV: $\lambda = 264.1$.

5

Ejemplo 273. 5-((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-3-(tieno[2,3-c]isotiazol-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

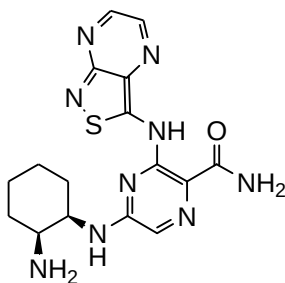
10



15 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 267. MS encontrado para $C_{15}H_{17}N_7O_2S_2$ como $(M+H)^+$ 392,3. UV: $\lambda = 246,3, 278,8, 348,0$.

Ejemplo 274. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(isotiazolo[4,3-b]pirazin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

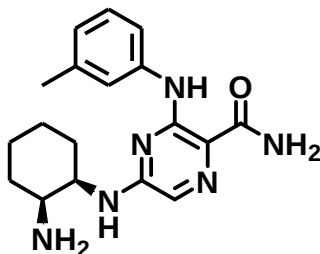
20



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a

la descrita en el Ejemplo 267. MS encontrado para C₁₆H₁₉N₉O₅ como (M+H)⁺ 386,4. UV: λ =242,8, 297,3.

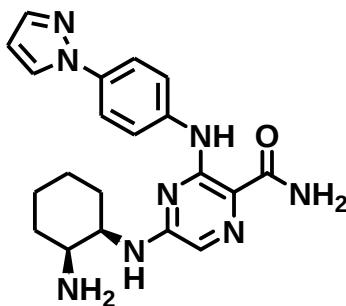
Ejemplo 275. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(m-
5 tolilamino)pirazina-2-carboxamida.



10 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Esquema 1 utilizando (1S,2R)-2-aminociclohexilcarbamato de terc-butilo en lugar de leucinamida en la Etapa 1 yHCl/dioxano 4M para la desprotección de la amina Boc como una etapa final antes de
15 la purificación. MS encontrado para C₁₈H₂₄N₆O como (M+H)⁺ 341,6. UV: λ =208, 253, 303.

Ejemplo 276. 3-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)-5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)pirazina-2-carboxamida.

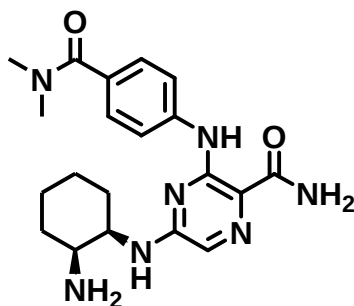
20



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₂₀H₂₄N₈O como (M+H)⁺ 393,6. UV: λ =204, 314.

5 Ejemplo 277. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(4-(dimetilcarbamoil)fenilamino)pirazina-2-carboxamida.

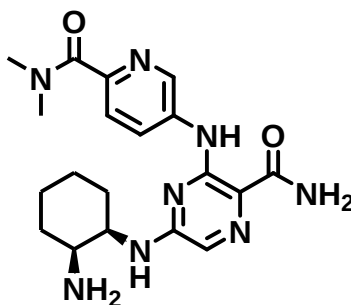
10



15 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₂₀H₂₇N₇O₂ como (M+H)⁺ 398,5. UV: λ =214, 266, 315. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 7,72 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,08 (s, 6H), 1,57 - 1,96 (m, 8H).

20

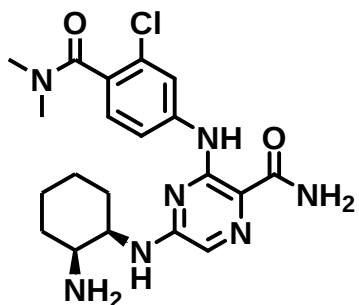
Ejemplo 278. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(6-(dimetilcarbamoil)piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₁₉H₂₆N₈O₂ como (M+H)⁺ 399,5. UV: λ =204, 265, 315. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,96 (s, 1H), 8,18 (dd, 1H, 2,4Hz, 8,4Hz), 7,62 (d, 1H, 8,4Hz), 7,61 (s, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 1,60 - 1,92 (m, 8H).

Ejemplo 279. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(3-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenilamino)pirazina-2-carboxamida.

10

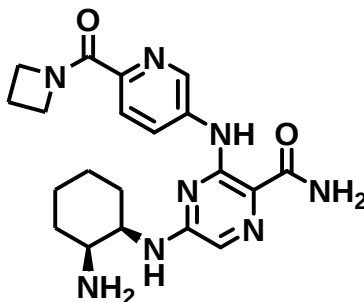


15 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₂₀H₂₆ClN₇O₂ como (M+H)⁺ 432,5, 434,5. UV: λ =219, 261, 313. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,18 (s amplio, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38 (m amplio, 1H), 7,27 (d, 1H, 8Hz), 4,40 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 1,63 - 1,96 (m, 8H).

20

Ejemplo 280. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(6-(azetidina-1-carbonil)piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

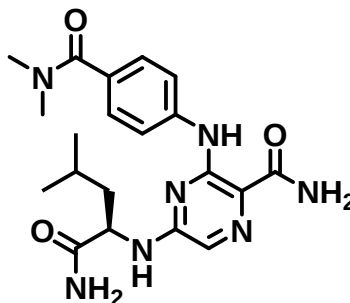
5



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₂₀H₂₆N₈O₂ como (M+H)⁺ 411,6. UV: λ =211, 269, 326. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,81 (d, 1H, 2Hz), 8,29 (dd, 1H, 2,8Hz, 9Hz), 7,96 (d, 1H, 9Hz), 7,60 (s, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,22 (t, 2H, 8Hz), 3,79 (m, 1H), 2,39 (m, 8Hz), 1,62 – 1,91 (m, 8H).

Ejemplo 281. (R)-5-(1-amino-4-metil-1-oxopent-2-ilamino)-3-(4-(dimetilcarbamoil)fenilamino)pirazina-2-carboxamida.

20

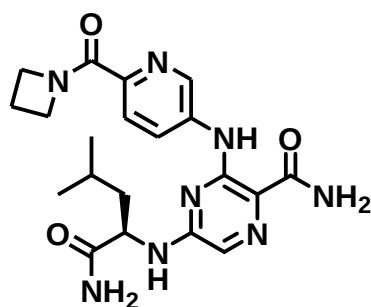


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₂₀H₂₇N₇O₃ como (M+H)⁺ 414,6. UV: λ =204, 265, 314. ¹H NMR: (CD₃OD) δ

7,74 (d, 2H, 8Hz), 7,49 (s, 1H), 7,41 (d, 2H, 8Hz), 4,44 (dd, 1H, 4,4Hz, 10Hz), 3,09 (s, 6H), 1,83 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,01 (d, 3H, 7Hz), 0,93 (d, 3H, 6Hz).

5 Ejemplo 282. (R)-5-(1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-(6-(azetidina-1-carbonil)piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

10

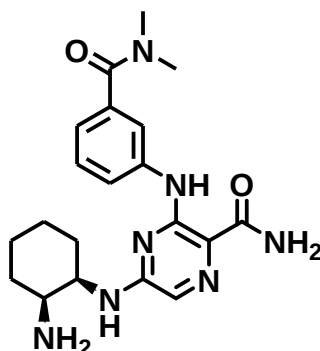


15 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₂₀H₂₆N₈O₃ como (M+H)⁺ 427,5. UV: λ =203, 269, 326. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,71 (s, 1H), 8,45 (d, 1H, 9Hz), 7,96 (d, 1H, 9Hz), 7,56 (s, 1H), 4,74 (t, 2H, 8Hz), 4,42 (dd, 1H, 4Hz, 15Hz), 4,22 (t, 2H, 7Hz), 2,39 (m, 2H, 8Hz), 1,86 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,01 (d, 3H, 6Hz), 0,94 (d, 3H, 6Hz).

20

Ejemplo 283. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(3-(dimetilcarbamoyl)fenilamino)pirazina-2-carboxamida.

5

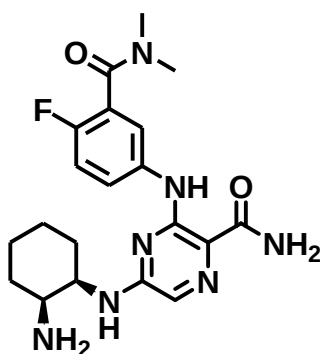


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₂₀H₂₇N₇O₂ como (M+H)⁺ 398,5. UV: λ =207, 254, 295. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,11 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 1,58 - 1,86 (m, 8H).

15

Ejemplo 284. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(3-(dimetilcarbamoil)-4-fluorofenilamino)pirazina-2-carboxamida.

20

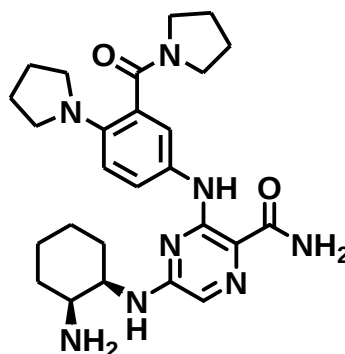


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₂₀H₂₆FN₇O₂ como (M+H)⁺ 416,5. UV: λ =205, 251, 293 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ

8,02 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,18 (t, 1H, 9Hz),
4,15 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 1,56
- 1,85 (m, 8H).

5 Ejemplo 285. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(4-(pirrolidin-1-il)-3-(pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirazina-2-carboxamida.

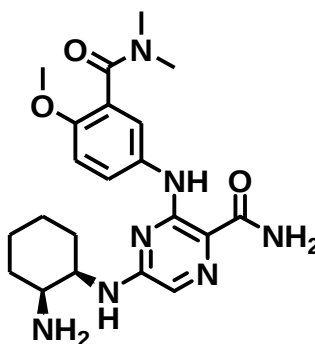
10



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a
15 la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₂₆H₃₆N₈O₂ como (M+H)⁺ 493,6. UV: λ =205, 261, 313, 354 nm.

Ejemplo 286. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(3-(dimetilcarbamoil)-4-metoxifenilamino)pirazina-2-carboxamida.

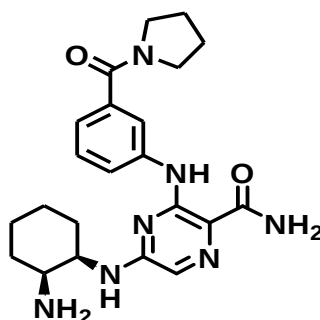
20



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₂₁H₂₉N₇O₃ como (M+H)⁺ 428,5. UV: λ = 205, 254, 295 nm.

5 Ejemplo 287. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(3-(pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirazina-2-carboxamida.

10

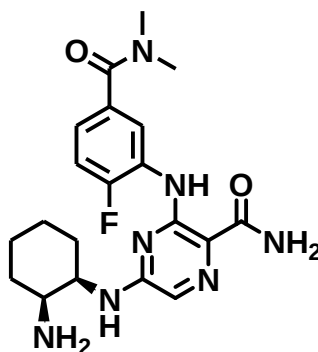


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₂₂H₂₉N₇O₂ como (M+H)⁺ 424,5. UV: λ = 205, 256, 293 nm.

15

Ejemplo 288. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(5-(dimetilcarbamoyl)-2-fluorofenilamino)pirazina-2-carboxamida.

20

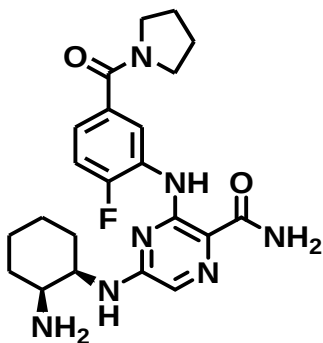


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a

la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₂₀H₂₆N₇O₂ como (M+H)⁺ 416,5. UV: λ = . 205, 254, 298, 352 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,67 (dd, 1H, 2Hz, 8Hz), 7,59 (s, 1H), 7,38 (d, 1H, 8Hz), 7,25 (dd, 1H, 8Hz, 11Hz), 7,10 (ddd, 1H, 2Hz, 4,8Hz), 8Hz), 4,48 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,68 - 1,85 (m, 6H), 1,61 (m, 2H).

Ejemplo 289. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(2-fluoro-5-(pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirazina-2-carboxamida.

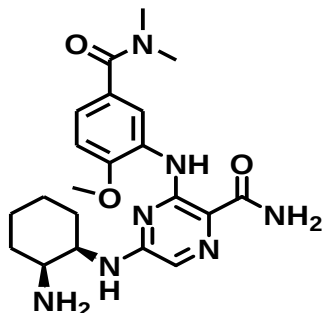
10



15 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₂₂H₂₈N₇O₂ como (M+H)⁺ 442,5. UV: λ = 207, 251, 288, 349 nm.

Ejemplo 290. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(5-(dimetilcarbamoyl)-2-metoxifenilamino)pirazina-2-carboxamida.

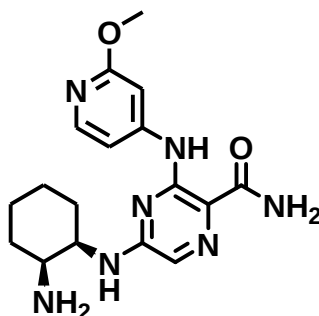
20



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₂₁H₂₉N₇O₃ como (M+H)⁺ 428,5. UV: λ =202, 261, 317. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,71 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,71 (m, 1H), 3,12 (s, 6H), 1,70 - 1,92 (m, 6H), 1,64 (m, 2H).

Ejemplo 291. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(2-metoxipiridin-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

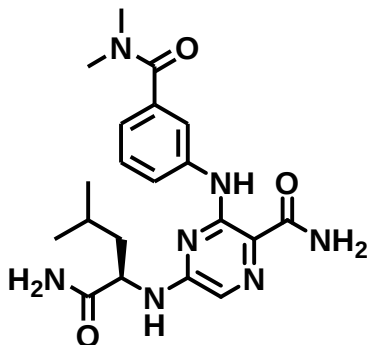
10



15 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₁₇H₂₃N₇O₂ como (M+H)⁺ 358,5. UV: λ =205, 271, 308, 347. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,00 (d, 1H, 7Hz), 7,73 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,76 (m, 1H), 1,71 - 1,98 (m, 6H), 1,62 (m, 2H).

20

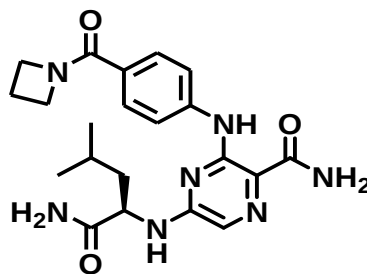
Ejemplo 292. (R)-5-(1-amino-4-metil-1-oxopentán-2-ilamino)-3-(3-(dimetilcarbamoyl)fenilamino)pirazina-2-carboxamida.



5 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₂₀H₂₇N₇O₃ como (M+H)⁺ 414,5. UV: λ = 212, 154, 303 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,04 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, 8Hz), 7,45 (s, 1H), 7,37 (t, 1H, 8Hz), 7,02 (d, 1H, 8Hz), 4,52 (dd, 1H, 5Hz, 9Hz), 3,11 (s, 10 3H), 3,04 (s, 3H), 1,81 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,01 (d, 3H, 7Hz), 0,93 (d, 3H, 6Hz).

Ejemplo 293. (R)-5-(1-amino-4-metil-1-oxopent-2-ilamino)-3-(4-(azetidina-1-carbonil)fenilamino)pirazina-2-carboxamida.

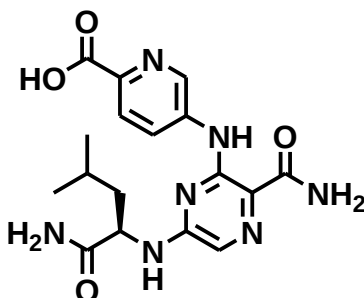
15



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₂₁H₂₇N₇O₃ como (M+H)⁺ 426,5. UV: λ = 205, 268, 320. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 7,34 (d, 2H, 9Hz), 7,62 (d, 2H, 9Hz), 7,50 (s, 1H), 4,44 (m, 4H), 4,19 (t, 2H, 8Hz), 2,38 (m, 2H, 8Hz), 1,82 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,01 (d, 3H, 7Hz), 0,94 (d, 3H, 6Hz).

Ejemplo 294. Ácido (R)-5-(6-(1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-carbamoylpirazin-2-ilamino)picolínico.

5

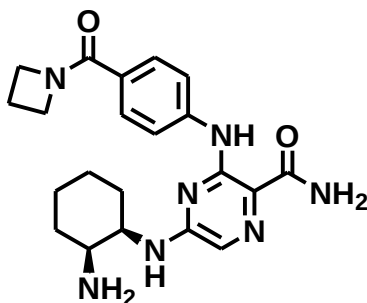


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₁₇H₂₁N₇O₄ como (M+H)⁺ 388,5. UV: λ =205, 278, 325 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 9,04 (d, 1H, 2Hz), 8,44 (dd, 1H, 2Hz, 9Hz), 8,19 (d, 1H, 8Hz), 7,62 (s, 1H), 4,41 (dd, 1H, 5Hz, 11Hz), 1,84 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,02 (d, 3H, 6Hz), 0,95 (d, 3H, 7Hz).

15

Ejemplo 295. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(4-(azetidina-1-carbonil)fenilamino)pirazina-2-carboxamida.

20

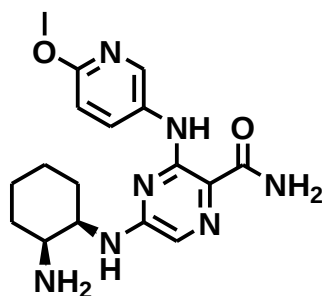


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a

la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₂₁H₂₇N₇O₂ como (M+H)⁺ 410,5. UV: λ = 207, 268, 320 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 7,72 (d, 2H, 8Hz), 7,63 (d, 2H, 9Hz), 7,55 (s, 1H), 4,44 (t distorsionado, 3H, 6Hz), 4,20 (2H, 8Hz), 3,81 (m, 1H), 2,39 (m, 2H, 8Hz), 1,84 (m, 5H), 1,64 (m, 3H).

Ejemplo 296. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(6-metoxipiridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

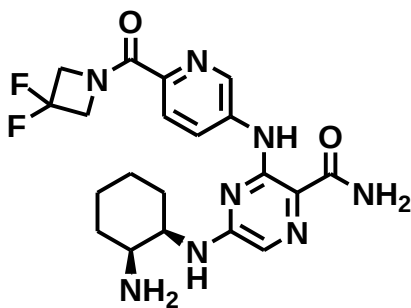
10



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₁₇H₂₃N₇O₂ como (M+H)⁺ 358,5. UV: λ = 205, 256, 298 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,43 (d, 1H, 2Hz), 7,83 (dd, 1H, 3Hz, 9Hz), 7,48 (s, 1H), 6,83 (d, 1H, 9Hz), 4,32 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,69 (m, 1H), 1,55 - 1,85 (m, 8H).

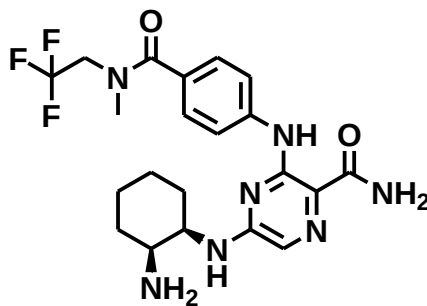
20

Ejemplo 297. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(6-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



5 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para $C_{20}H_{24}F_2N_8O_2$ como $(M+H)^+$ 447,5. UV: $\lambda = 212, 268, 325$.

Ejemplo 298. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(4-(metil(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)fenilamino)pirazina-2-carboxamida.



15

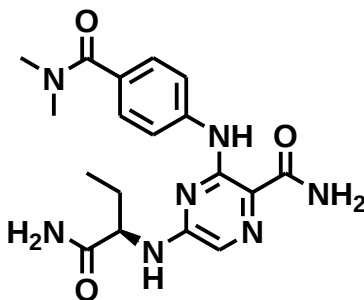
El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para $C_{21}H_{26}F_3N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 466,5. UV: $\lambda = 207, 266, 315$ nm. ^1H NMR: (CD_3OD) δ 7,75 (d, 2H, 9Hz), 7,55 (s, 1H), 7,45 (d, 2H, 8Hz), 4,30 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,59 - 1,94 (m, 8H).

20

Ejemplo 299. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(4-

(dimetilcarbamoil)fenilamino)pirazina-2-carboxamida.

5

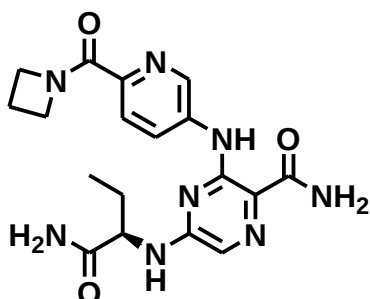


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₁₈H₂₃N₇O₃ como (M+H)⁺ 386,5. UV: λ = 210, 266, 315 nm.

10

Ejemplo 300. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(6-(azetidina-1-carbonil)piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

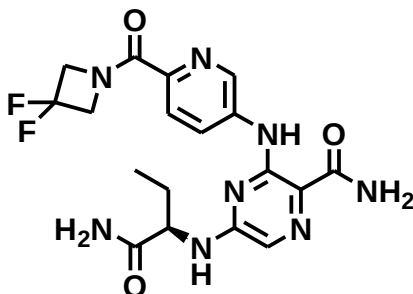
15



20 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₁₈H₂₂N₈O₃ como (M+H)⁺ 399,5. UV: λ = 205, 236, 271, 325 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,73 (d, 1H), 8,47 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 4,23 (t, 4H), 2,39 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,89 (m, 1H),

1,08 (t, 3H).

Ejemplo 301. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(6-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



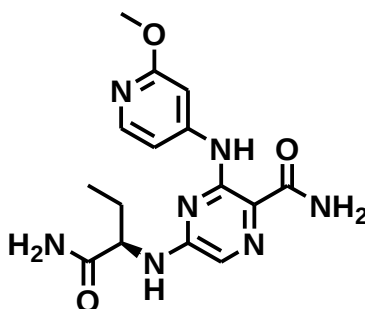
10

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para $C_{18}H_{20}F_2N_8O_3$ como $(M+H)^+$ 435,5. UV: $\lambda = 212, 271, 330$ nm. ^1H NMR: (CD_3OD) δ 8,78 (d, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 4,23 (dd, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,08 (t, 3H).

15

Ejemplo 302. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(2-metoxipiridin-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

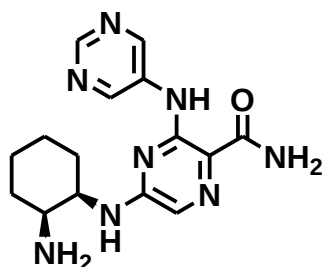
20



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₁₅H₁₉N₇O₃ como (M+H)⁺ 346,4. UV: λ = 205, 271, 320 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 7,98 (d, 1H, 7Hz), 7,77 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,27 (dd, 1H, 5,2Hz, 8Hz), 4,16 (s, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,09 (t, 3H, 8Hz).

Ejemplo 303. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(pirimidin-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

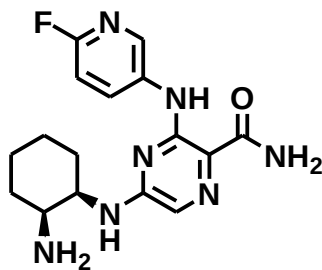
10



15 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₁₅H₂₀N₈O como (M+H)⁺ 329,5. UV: λ = 202, 258, 303, 352. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 9,14 (s, 2H), 8,79 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 1,88 (m, 4H), 1,73 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

20

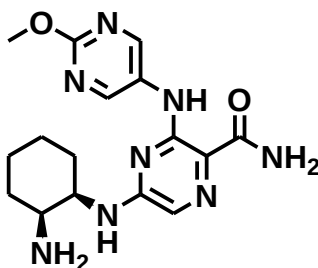
Ejemplo 304. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(6-fluoropiridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₁₆H₂₀FN₇O como (M+H)⁺ 346,5. UV: λ = 251, 278, 305, 351 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,58 (m, 1H, 3Hz), 8,07 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,07 (dd, 1H, 3Hz, 9Hz), 4,36 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 1,55 - 1,88 (m, 8H).

10

Ejemplo 305. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(2-metoxipirimidin-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

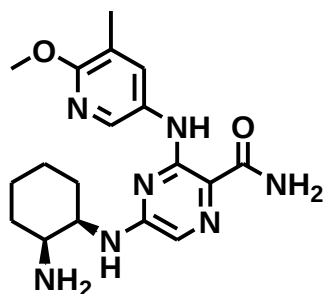


15

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₁₆H₂₂N₈O₂ como (M+H)⁺ 359,5. UV: λ = 205, 293 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,82 (s, 2H), 7,54 (s, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,66 (m, 1H), 1,52 - 1,87 (m, 8H).

20

Ejemplo 306. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

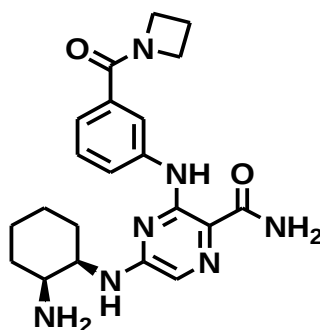


5

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₁₈H₂₅N₇O₂ como (M+H)⁺ 372,5. UV: λ = 210, 254, 298 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,28 (d, 1H, 2Hz), 7,64 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,69 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,55 - 1,83 (m, 8H).

10

Ejemplo 307. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(3-(azetidina-1-carbonil)fenilamino)pirazina-2-carboxamida.



15

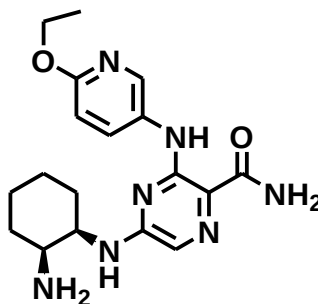
El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₂₁H₂₇N₇O₂ como (M+H)⁺ 410,5. UV: λ = 224, 251, 303 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,43 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,42 (m, 2H, 8Hz), 4,22 (m, 2H, 6Hz), 3,74 (m, 4Hz),

20

2,39 (m, 2H, 8Hz), 1,56 - 1,95 (m, 8H).

Ejemplo 308. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(6-etoxipiridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

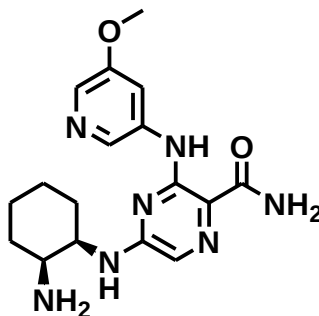
5



10 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₁₈H₂₅N₇O₂ como (M+H)⁺ 372,5. UV: λ = 214, 263, 305, 354 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,41 (d, 1H, 3Hz), 7,83 (dd, 1H, 3Hz, 9Hz), 7,48 (s, 1H), 6,81 (d, 1H, 9Hz), 4,31 (m, 1H), 4,29 (q, 2H, 7Hz),
15 3,70 (m, 1H), 1,55 - 1,85 (m, 8H), 1,38 (t, 3H, 7Hz).

Ejemplo 309. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(5-metoxipiridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

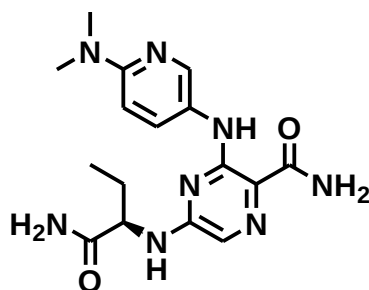
20



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₁₇H₂₃N₇O₂ como (M+H)⁺ 358,5. UV: λ = 224, 281, 347 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,76 (d, 1H, 2Hz), 8,04 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 1,55 - 1,93 (m, 8H).

Ejemplo 310. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(6-(dimetilamino)piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

10

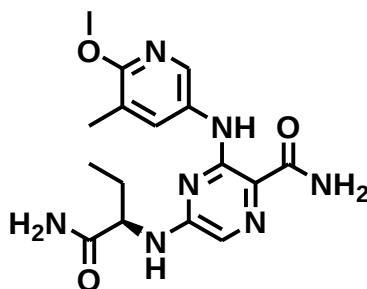


15

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₁₆H₂₂N₈O₂ como (M+H)⁺ 359,5. UV: λ = 217, 305 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,55 (d, 1H, 3Hz), 8,01 (dd, 1H, 3Hz, 10Hz), 7,56 (s, 1H), 7,24 (d, 1H, 10Hz), 4,11 (dd, 1H, 5Hz, 8Hz), 3,29 (s, 6H), 1,98 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,13 (t, 3H, 8Hz).

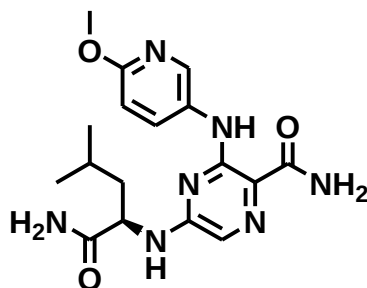
20

Ejemplo 311. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida



5 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₁₆H₂₁N₇O₃ como (M+H)⁺ 360,5. UV: λ = 207, 256, 300 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,35 (d, 1H, 3Hz), 7,73 (d, 1H, 2Hz), 7,45 (s, 1H), 4,31 (dd, 1H, 5Hz, 8Hz), 2,66 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,84
10 (m, 1H), 1,06 (t, 3H, 7Hz).

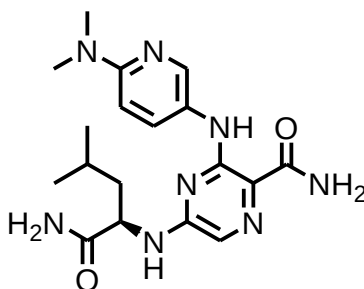
Ejemplo 312. (R)-5-(1-amino-4-metil-1-oxopent-2-ilamino)-3-(6-metoxipiridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



15 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₁₇H₂₃N₇O₃ como (M+H)⁺ 362,5. UV: λ = 202, 256, 300 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,48 (d, 1H, 2Hz), 8,11 (dd, 1H, 3Hz, 9Hz), 7,47 (s, 1H), 6,98 (d, 1H, 9Hz), 4,35 (dd, 1H, 5Hz, 10Hz), 3,93 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,67 - 1,82 (m, 3H), 0,99 (d, 3H, 7Hz), 0,91
20 (d, 3H, 7Hz).

Ejemplo 313. (R)-5-(1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-(6-(dimetilamino)piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

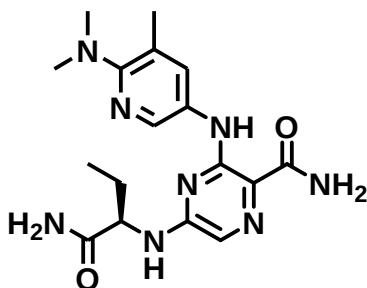
5



10 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₁₈H₂₆N₈O₂ como (M+H)⁺ 387,5. UV: λ = 202, 261, 305 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,54 (d, 1H, 2Hz), 8,00 (dd, 1H, 3Hz, 10Hz), 7,55 (s, 1H), 7,24 (d, 1H, 10Hz), 4,23 (dd, 1H, 4Hz, 10Hz), 1,70 - 1,88
15 (m, 3H), 1,02 (d, 3H, 6Hz), 0,94 (d, 3H, 6Hz).

Ejemplo 314. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(6-(dimetilamino)-5-metilpiridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

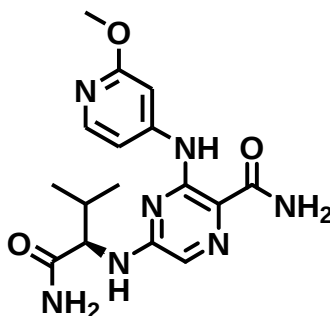
20



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₁₇H₂₄N₈O₂ como (M+H)⁺ 373,2. UV: λ = 221, 310 nm.

5 Ejemplo 315. (R)-5-(1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(2-metoxipiridin-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

10

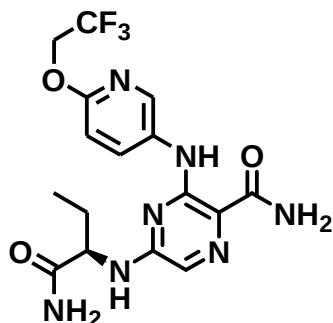


15

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₁₆H₂₁N₇O₃ como (M+H)⁺ 360,3. UV: λ = 205, 273, 319 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 7,99 (d, 1H, 7Hz), 7,83 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 4,25 (d, 1H, 5Hz), 4,16 (s, 3H), 2,31 (m, 1H, 6Hz), 1,11 (m, 6H).

20

Ejemplo 316. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



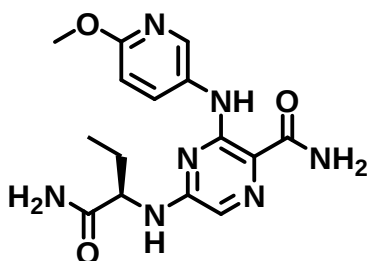
5

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para $C_{16}H_{18}F_3N_7O_3$ como $(M+H)^+$ 414,3. UV: $\lambda = 203, 252, 298, 359$ nm. ^1H NMR: (CD_3OD) δ 8,31 (d, 1H, 6Hz), 8,12 (dd, 1H, 3Hz, 9Hz), 7,47 (s, 1H), 6,89 (d, 1H, 9Hz), 4,82 (q, 8Hz), 4,23 (dd, 1H, 5Hz, 8Hz), 1,95 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,07 (t, 3H, 8Hz).

10

Ejemplo 317. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ylamino)-3-(6-metoxipiridin-3-ylamino)pirazina-2-carboxamida.

15

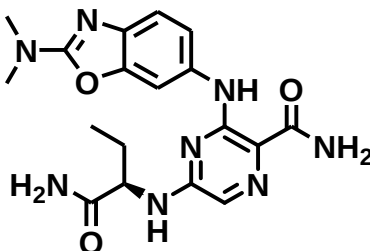


20

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para $C_{15}H_{19}N_7O_3$ como $(M+H)^+$ 346,3. ^1H NMR: (CD_3OD) δ 8,53 (d, 1H, 3Hz), 8,19 (dd, 1H, 3Hz, 9Hz), 7,51 (s, 1H), 7,07 (d, 1H, 9Hz), 4,20 (dd, 1H, 5Hz, 8Hz), 1,94 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,08 (t, 3H,

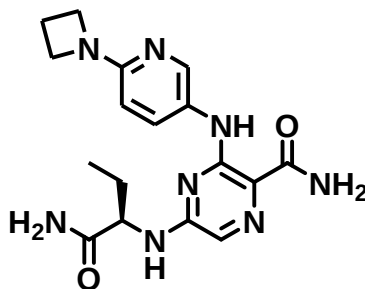
8Hz) .

Ejemplo 318. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(2-(dimetilamino)benzo[d]oxazol-6-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₁₈H₂₂N₈O₃ como (M+H)⁺ 399,3. UV: λ = 209, 260, 317 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,29 (d, 1H, 9Hz), 7,24 (d, 1H, 9Hz), 4,25 (dd, 1H, 5Hz, 9Hz), 1,98 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,10 (t, 3H, 7Hz).

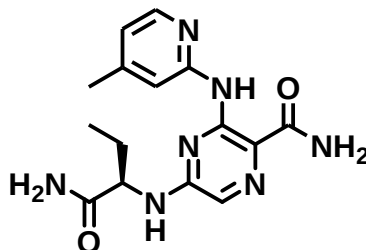
Ejemplo 319. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(6-(azetidín-1-il)piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₁₇H₂₂N₈O₂ como (M+H)⁺ 371,3. UV: λ = 217, 261, 305 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,47 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H, 2Hz, 9Hz), 7,54 (s, 1H), 6,83 (d, 1H, 10Hz), 4,33 (t, 4H, 7Hz), 4,08 (dd, 1H, 6Hz, 9Hz), 2,59 (m, 2H, 8Hz), 1,96 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1.11 (t, 3H, 7Hz).

Ejemplo 320. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(4-metilpiridin-2-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

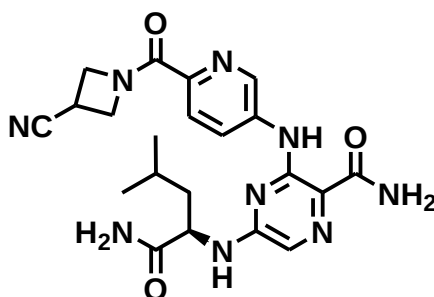
10



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₁₅H₁₉N₇O₂ como (M+H)⁺ 330,3. UV: λ = 213, 270, 329 nm.

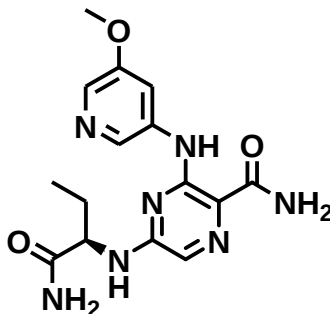
Ejemplo 321. (R)-5-(1-amino-4-metil-1-oxopentán-2-ilamino)-3-(6-(3-cianoazetidina-1-carbonil)piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

20



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₂₁H₂₅N₉O₃ como (M+H)⁺ 452,4. UV: λ =211, 269, 329 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,73 (dd, 1H, 2Hz, 10Hz), 8,43 (m, 1H), 8,01 (d, 1H, 9Hz), 7,57 (s, 1H), 4,48 (t, 1H, 5Hz), 4,42 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,01 (d, 3H, 6Hz), 0,94 (d, 3H, 6Hz).

Ejemplo 322. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(5-metoxipiridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

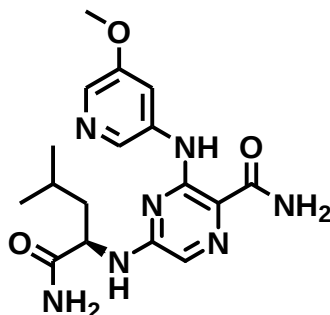


15

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₁₅H₁₉N₇O₃ como (M+H)⁺ 346,3. UV: λ =224, 284, 301, 350. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 9,03 (2Hz), 8,11 (d, 1H, 2Hz), 8,00 (t, 1H, 2Hz), 7,66 (s, 1H), 4,20 (dd, 1H, 6Hz, 8Hz), 1,99 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,11 (t, 3H, 8Hz).

20

Ejemplo 323. (R)-5-(1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-(5-metoxipiridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



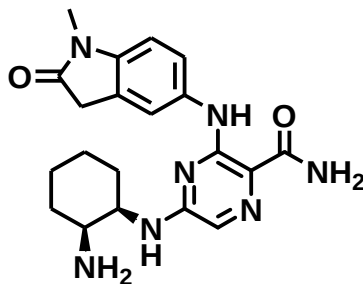
5

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₁₇H₂₃N₇O₃ como (M+H)⁺ 374,3. UV: λ =201, 224, 285 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 9,04 (d, 1H, 2Hz), 8,11 (d, 1H, 2Hz), 8,02 (t, 1H, 2Hz), 7,65 (s, 1H), 4,30 (dd, 1H, 5Hz), 10Hz), 4,03 (s, 3H), 1,73 – 1,92 (m, 3H), 1,02 (d, 3H, 6Hz), 0,94 (d, 3H, 6Hz).

10

Ejemplo 324. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(1-metil-2-oxoindolin-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

15

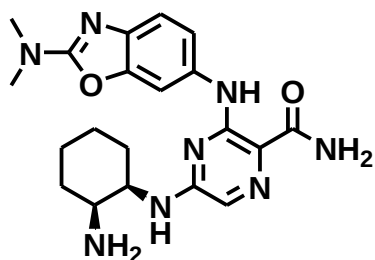


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₂₀H₂₅N₇O₂ como (M+H)⁺ 396,4. UV: λ =205, 306 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 7,06 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,96 (d, 1H, 9Hz), 4,31

20

(m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 1,58 - 1,84 (m, 8H).

Ejemplo 325. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(2-(dimetilamino)benzo[d]oxazol-6-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

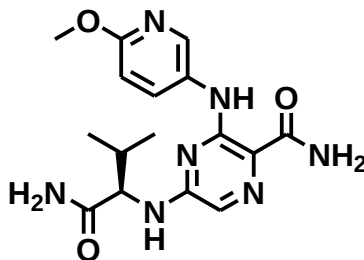


10

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₂₀H₂₆N₈O₂ como (M+H)⁺ 411,4. UV: λ = 206, 260, 316. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 7,87 (d, 1H, 2Hz), 7,47 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,22 (s, 6H), 1,54 - 1,90 (m, 8H).

15

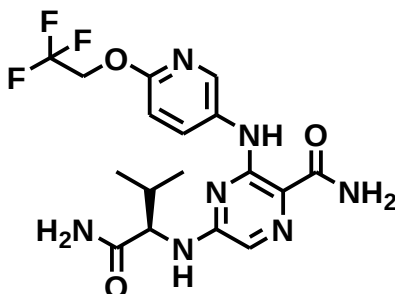
Ejemplo 326. (R)-5-(1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(6-metoxipiridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



20

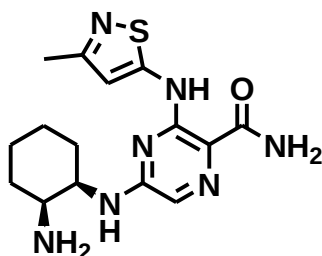
El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₁₆H₂₁N₇O₃ como (M+H)⁺ 360,3. UV: λ =203, 256, 300, 355 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,55 (d, 1H, 2Hz), 8,13 (dd, 1H, 2Hz, 9Hz), 7,56 (s, 1H), 7,04 (d, 1H, 9Hz), 4,21 (d, 1H, 6Hz), 3,98 (s, 3H), 2,23 (m, 1H, 6Hz), 1,09 (d, 6H, 7Hz).

Ejemplo 327. (R)-5-(1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₁₇H₂₀F₃N₇O₃ como (M+H)⁺ 428,3. UV: λ =203, 253, 298, 360 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,33 (d, 1H, 3Hz), 8,11 (dd, 1H, 3Hz, 8Hz), 7,53 (s, 1H), 6,91 (d, 1H, 9Hz), 4,81 (q, 2H, 9Hz), 4,24 (d, 1H, 5Hz), 2,24 (m, 1H), 1,06 (d, 6H, 6Hz).

Ejemplo 328. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(3-metilisotiazol-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

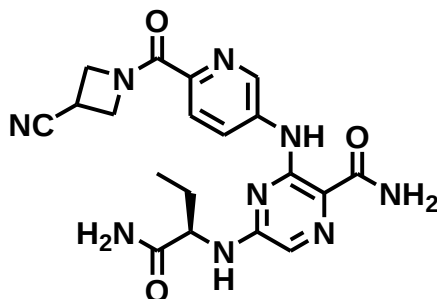


5 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₁₅H₂₁N₇O₃ como (M+H)⁺ 348,3. UV: λ =209, 275, 322 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 7,62 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,68 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,69 (m, 3H).

10

Ejemplo 329. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(6-(3-cianoazetidina-1-carbonil)piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

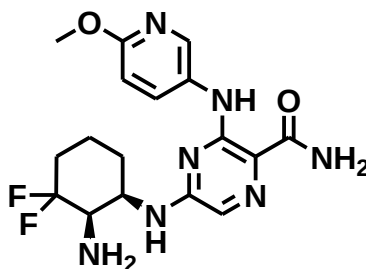
15



20 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₁₉H₂₁N₉O₃ como (M+H)⁺ 424,3. UV: λ =211, 269, 329 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ

8,74 (d, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 4,47 (t, 2H), 4,31 (m, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,12 (t, 3H).

- 5 Ejemplo 330. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(6-metoxipiridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

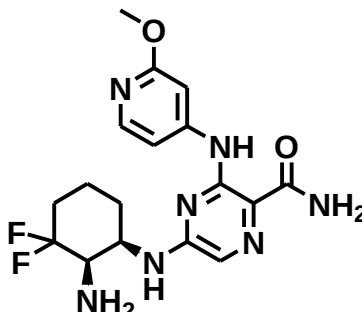


10

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₁₇H₂₁F₂N₇O₂ como (M+H)⁺ 394,3. UV: λ =202, 253, 295, 355 nm.
¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,32 (d, 1H, 3Hz), 7,91 (dd, 1H, 3Hz, m 9Hz),
15 7,51 (s, 1H), 6,80 (d, 1H, 9Hz), 4,62 (m, 1H), 4,10 (m, 1H),
3,89 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,84 (m, 4H).

- Ejemplo 331. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(2-metoxipiridin-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

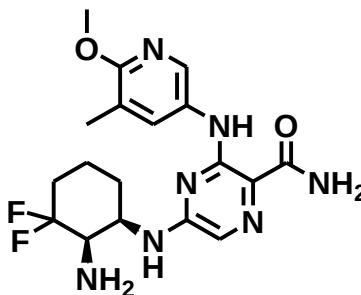
20



368

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para $C_{17}H_{21}F_2N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 394,3. UV: $\lambda = 207, 271, 317$ nm. ^1H NMR: (CD₃OD) δ 7,98 (d, 1H, 6Hz), 7,79 (s, 1H), 7,56 (m amplio, 1H), 7,42 (m amplio, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 1,91 - 2,27 (m, 5H), 1,84 (m, 1H).

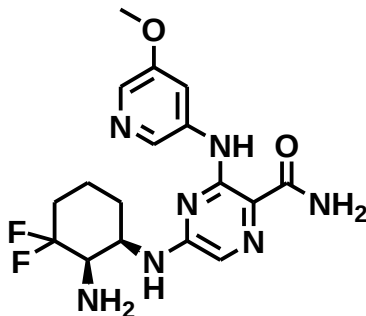
Ejemplo 332. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para $C_{18}H_{23}F_2N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 408,3. UV: $\lambda = 207, 250, 295$ nm. ^1H NMR: (CD₃OD) δ 8,19 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,17 - 1,72 (m, 6H).

Ejemplo 333. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-

3-(5-metoxipiridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



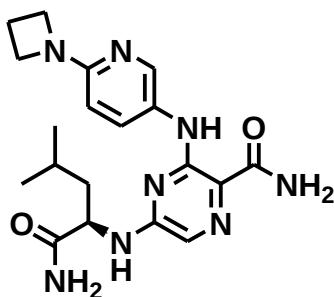
5

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₁₇H₂₁F₂N₇O₂ como (M+H)⁺ 394,3. UV: λ =223, 281.349 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,71 (d, 1H, 2Hz), 8,04 (d, 1H, 3Hz), 7,92 (t distorsionada, 1H, 2Hz), 7,67 (s, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,89 - 2,33 (m, 5H), 1,83 (m, 1H).

10

Ejemplo 334. (R)-5-(1-amino-4-metil-1-oxopentán-2-ilamino)-3-(6-(azetidín-1-il)piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

15

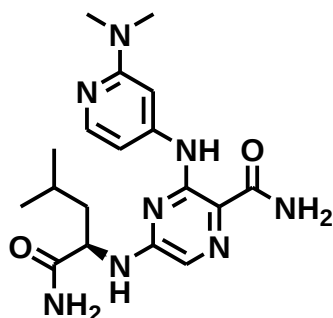


20

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₁₉H₂₆N₈O₂ como (M+H)⁺ 399,3. UV: λ =202, 262, 306, 357 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,47 (d, 1H, 2Hz), 7,95 (dd, 1H, 2Hz, 10Hz), 7,53

(s, 1H), 6,83 (d, 1H, 10Hz), 4,33 (t, 4H, 8Hz), 4,18 (dd, 1H, 4Hz, 6Hz), 2,59 (m, 2H, 8Hz), 1,70 - 1,83 (m, 3H), 1,02 (d, 3H, 6Hz), 0,93 (d, 3H, 6Hz).

5 Ejemplo 335. (R)-5-(1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-(2-(dimetilamino)piridin-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



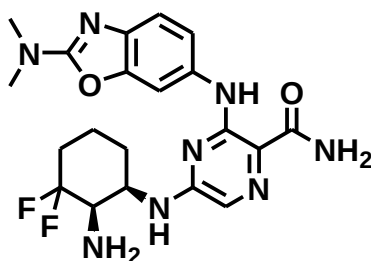
10

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para $C_{18}H_{26}N_8O_2$ como $(M+H)^+$ 387,3. UV: $\lambda = 202, 255, 316$ nm. ^1H NMR: (CD_3OD) δ 7,72 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, 7Hz), 7,31 (d, 1H, 2Hz), 7,24 (dd, 1H, 2Hz, 8Hz), 4,38 (dd, 1H, 5Hz, 9Hz), 3,26 (s, 6H), 1,75 - 1,84 (m, 3H), 1,01 (d, 3H, 6Hz), 0,93 (d, 3H, 6Hz).

15

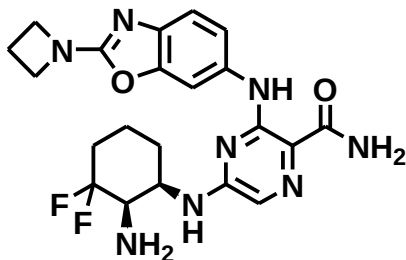
Ejemplo 336. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(2-(dimetilamino)benzo[d]oxazol-6-ilamino)pirazina-2-

20 carboxamida.



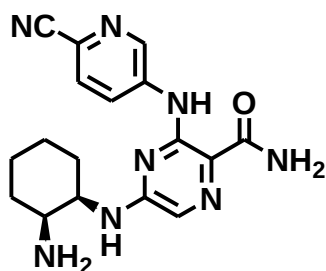
El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para $C_{20}H_{24}F_2N_8O_2$ como $(M+H)^+$ 447.4. UV: $\lambda = 207, 256, 316$ nm. ^1H NMR: (CD_3OD) δ 7,81 (d, 1H, 2Hz), 7,47 (s, 1H), 7,28 (dd, 1H, 2Hz, 9Hz), 7,22 (d, 1H, 8Hz), 4,58 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,21 (s, 6H), 2,13 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,79 (m, 2H).

Ejemplo 337. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(2-(azetidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



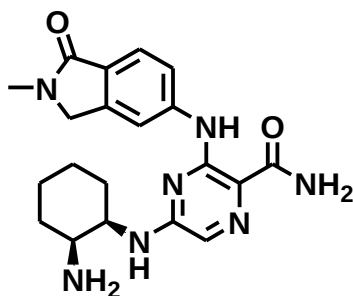
El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para $C_{21}H_{24}F_2N_8O_2$ como $(M+H)^+$ 459,4. UV: $\lambda = 207, 254, 317$ nm. ^1H NMR: (CD_3OD) δ 7,77 (d, 1H, 2Hz), 7,48 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H, 2Hz, 8Hz), 7,23 (d, 1H, 8Hz), 4,60 (m, 1H), 4,31 (t, 4H, 8Hz), 4,19 (m, 1H), 2,55 (m, 2H, 7Hz), 2,12 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).

Ejemplo 338. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(6-cianopiridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



5 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₁₇H₂₀N₈O como (M+H)⁺ 353,3. UV: λ = 211, 271, 330 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 9,10 (d, 1H, 2Hz), 8,20 (dd, 1H, 3Hz, 9Hz), 7,81 (d, 1H, 8Hz), 7,66 (s, 1H), 4,74 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 1,90 (m, 2H),
10 1,86 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,64 (m, 2H).

Ejemplo 339. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(2-metil-1-oxoisoindolin-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



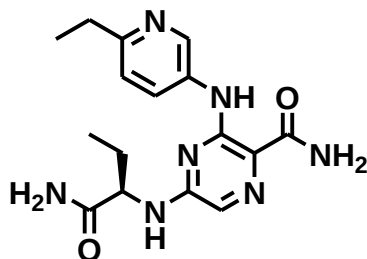
15

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₂₀H₂₅N₇O₂
20 como (M+H)⁺ 396,4. UV: λ = 203, 237, 270, 322 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 7,85 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, 9Hz), 7,68 (d, 1H, 8Hz), 7,54 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,39 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,18

(s, 3H), 1,61 - 1,89 (m, 8H).

Ejemplo 340. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(6-etilpiridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

5

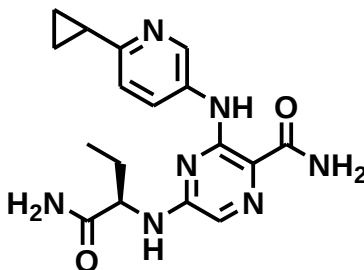


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para $C_{16}H_{21}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 344,3. UV: λ = 203, 233, 260, 303, 50 nm. ^1H NMR: (CD₃OD) δ 9,23 (d, 1H, 2,8 Hz), 8,47 (dd, 1H, 3Hz, 9Hz), 7,78 (d, 1H, 9Hz), 7,66 (s, 1H), 4,14 (dd, 1H, 5Hz, 8Hz), 3,00 (q, 2H, 8Hz), 1,99 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,40 (t, 3H, 8Hz), 1,27 (t, 3H, 8Hz).

15

Ejemplo 341. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(6-ciclopropilpiridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

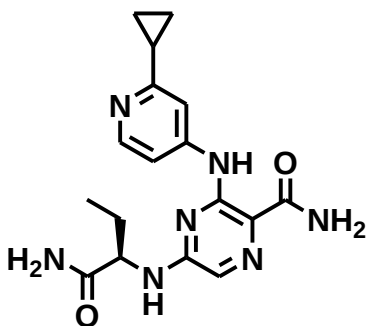
20



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para $C_{17}H_{21}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 356,3. UV: λ = 203, 239, 263, 305, 353 nm. ^1H NMR: (CD₃OD) δ 9,15 (s, 1H), 8,37 (dd, 1H, 2Hz, 9Hz), 7,65 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, 9Hz), 4,14 (dd, 1H, 5Hz, 8Hz), 2,28 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,36 (m, 2H), 1,13 (m, 5H).

Ejemplo 342. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(2-ciclopropilpiridin-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

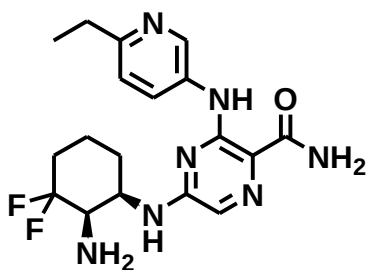
10



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para $C_{17}H_{21}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 356,3. UV: λ = 214, 276, 321 nm. ^1H NMR: (CD₃OD) δ 8,23 (d, 1H, 6Hz), 8,17 (d, 1H, 7Hz), 7,80 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,21 (dd, 1H, 5Hz, 8Hz), 2,29 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,35 (m, 2H), 1,17 (m, 2H), 1,13 (t, 3H, 8Hz).

20

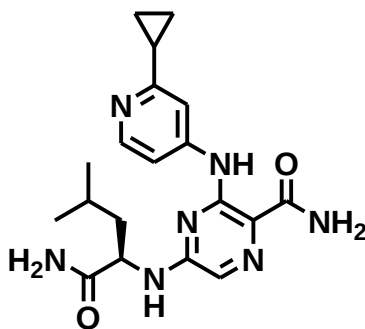
Ejemplo 343. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(6-etilpiridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₁₈H₂₃F₂N₇O como (M+H)⁺ 392,3. UV: λ = 203,231,257,303,349 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,49 (dd, 1H, 2Hz, 9Hz), 7,12 (d, 1H, 8Hz), 7,69 (s, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 2,98 (q, 2H, 8Hz), 2,40 (m, 2H), 1,82 – 1,02 (m, 4H), 1,38 (t, 3H, 8Hz).

10

Ejemplo 344. (R)-5-(1-amino-4-metil-1-oxopent-2-ilamino)-3-(2-ciclopropilpiridin-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



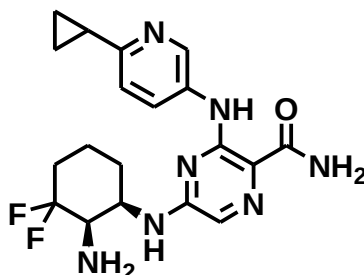
15

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₁₉H₂₅N₇O₂ como (M+H)⁺ 384,4. UV: λ = 214, 276, 321 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,18 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,31 (dd, 1H, 5Hz, 10Hz), 2,30 (m, 1H), 1,76 – 1,86 (m, 3H), 1,36 (m, 2H), 1,16 (m, 2H), 1,03 (d, 3H, 6Hz), 0,95 (d, 3H, 6Hz).

20

Ejemplo 345. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(6-ciclopropilpiridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

5

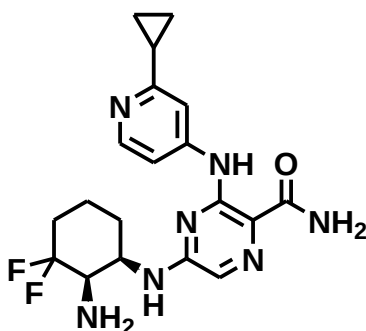


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₁₉H₂₃F₂N₇O como (M+H)⁺ 404,4. UV: λ =207, 235, 260, 303, 350 nm.

10

Ejemplo 346. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(2-ciclopropilpiridin-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

15



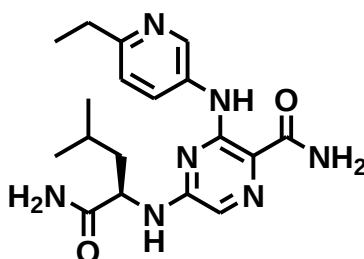
20

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para C₁₉H₂₃F₂N₇O como (M+H)⁺ 404,4. UV: λ =214, 273, 321 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,19 (d, 1H, 7Hz), 8,13 (d, 1H, 5Hz), 7,85 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 2,22 (m, 3H), 1,97 (m, 3H),

1,85 (m, 1H), 1,37 (m, 2H), 1,16 (m, 2H).

Ejemplo 347. (R)-5-(1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-(6-etilpiridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

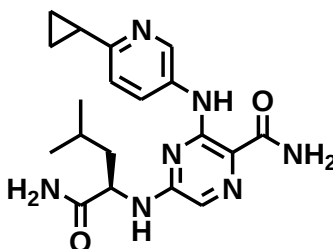
5



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a
la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para $C_{18}H_{25}N_7O_2$
como $(M+H)^+$ 372,3. UV: $\lambda = 207, 235, 260, 303, 353$ nm. ^1H NMR:
(CD_3OD) δ 9,25 (d, 1H, 2Hz), 8,45 (dd, 1H, 2Hz, 9Hz), 7,80
(d, 1H, 9Hz), 7,65 (s, 1H), 4,24 (dd, 1H, 5Hz, 10Hz), 3,00
(q, 2H, 8Hz), 1,73 - 1,89 (m, 3H), 1,41 (t, 3H, 8Hz), 1,03
(d, 3H, 6Hz), 0,95 (d, 3H, 7Hz).

20

Ejemplo 348. (R)-5-(1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-3-(6-ciclopropilpiridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

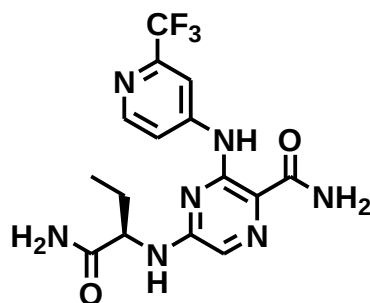


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a

la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para $C_{19}H_{25}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 384,3. UV: $\lambda = 204, 263, 305, 353$ nm. ^1H NMR: (CD₃OD) δ 9,19 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, 9Hz), 7,65 (d, 1H, 4Hz), 7,52 (dd, 1H, 4Hz, 9Hz), 4,24 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,73 - 1,87 (m, 3H), 1,37 (m, 2H), 1,14 (m, 2H), 1,03 (m, 3H), 0,95 (m, 3H).

Ejemplo 349. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

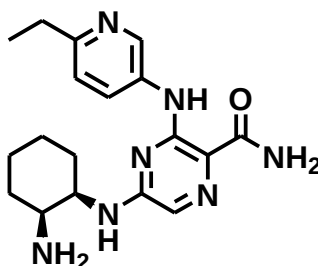
10



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para $C_{15}H_{16}F_3N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 384,3. UV: $\lambda = 204, 263, 313$ nm.

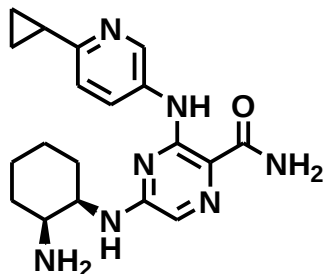
Ejemplo 350. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(6-etilpiridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

20



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para $C_{18}H_{25}N_7O$ como $(M+H)^+$ 356,3. UV: λ = 204, 260, 303, 350 nm. ^1H NMR: (CD₃OD) δ 9,28 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, 9Hz), 7,68 (s, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,00 (q, 2H, 8Hz), 1,75 - 1,92 (m, 6H), 1,60 (m, 2H), 1,40 (t, 3H, 8Hz).

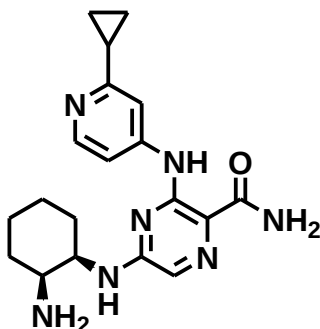
Ejemplo 351. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(6-ciclopropilpiridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



15

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para $C_{19}H_{25}N_7O$ como $(M+H)^+$ 368,4. UV: λ = 205, 238, 263, 306, 350 nm.

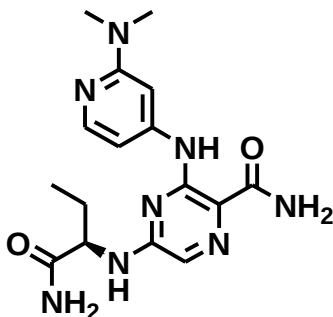
20 Ejemplo 352. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(2-ciclopropilpiridin-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



5

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para $C_{19}H_{25}N_7O$ como $(M+H)^+$ 368,4. UV: $\lambda = 214, 276, 321$ nm.

10 Ejemplo 353. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(2-(dimetilamino)piridin-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



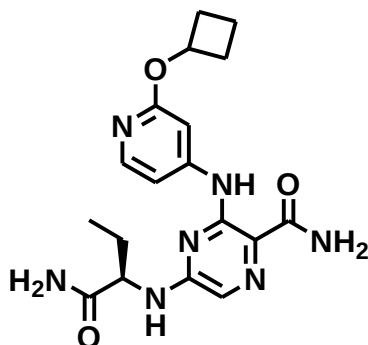
15

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para $C_{16}H_{22}N_8O_2$ como $(M+H)^+$ 359,3. UV: $\lambda = 256, 314$ nm. ^1H NMR: (CD_3OD) δ 7,73 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, 7Hz), 7,36 (dd, 1H, 2Hz, 7Hz), 7,22 (s, 1H), 4,27 (dd, 1H, 5Hz, 8Hz), 3,25 (s, 6H), 2,01 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,09 (t, 3H, 7Hz).

20

Ejemplo 354. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(2-ciclobutoxipiridin-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

5

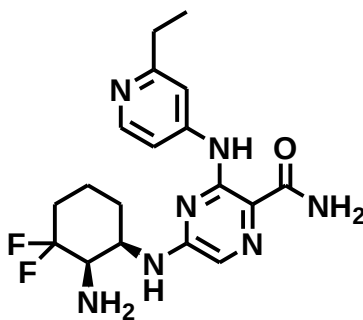


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para $C_{18}H_{23}N_7O_3$ como $(M+H)^+$ 386,3. UV: $\lambda = 208, 273, 319$ nm. ^1H NMR: (CD_3OD) δ 7,99 (d, 1H, 7Hz), 7,93 (s amplio, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,22 (s amplio, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,23 (dd, 1H, 5Hz, 12Hz), 2,60 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,81 - 1,94 (m, 3H), 1,13 (t, 3H, 8Hz).

15

Ejemplo 355. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(2-etilpiridin-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

20

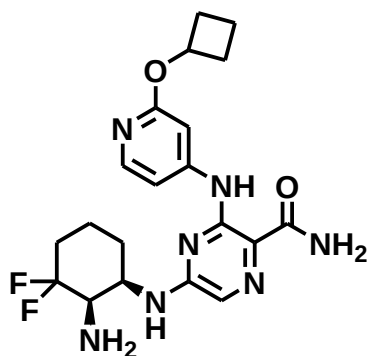


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a

la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para $C_{18}H_{23}F_2N_7O$ como $(M+H)^+$ 392,4. UV: $\lambda = 205, 271, 319$ nm. ^1H NMR: (CD_3OD) δ 8,31 (d, 1H, 7Hz), 8,18 (d, 1H, 6Hz), 7,87 (d, 1H, 2Hz), 7,86 (s, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 2,95 (q, 2H, 8Hz), 2,20 (m, 2H), 1,99 (3H), 1,84 (m, 1H), 1,40 (t, 3H, 8Hz).

Ejemplo 356. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(2-ciclobutoxipiridin-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

10

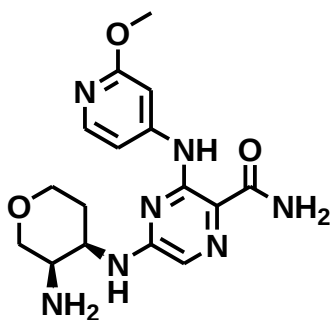


15

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para $C_{20}H_{25}F_2N_7O_2$ como $(M+H)^+$ 434,4. UV: $\lambda = 210, 271, 317$ nm.

Ejemplo 357. 5-((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-3-(2-metoxipiridin-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

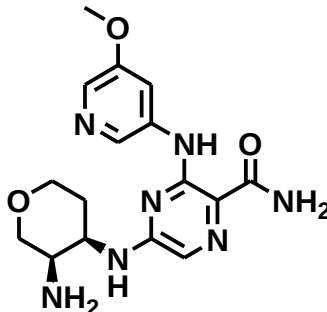
20



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para $C_{16}H_{21}N_7O_3$ como $(M+H)^+$ 360,3. UV: λ =210, 261, 307, 357 nm. ^1H NMR: (CD₃OD) δ 8,00 (d, 1H, 2Hz), 7,64 (s, 1H), 7,47 (d, 1H, 2Hz), 7,26 (d amplio, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,92 - 4,08 (m, 5H), 3,88 (d, 1H, 13Hz), 3,71 (dt, 1H, 3Hz, 12Hz), 2,10 (m, 1H), 1,93 (m, 1H).

Ejemplo 358. 5-((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-3-(5-metoxipiridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

15



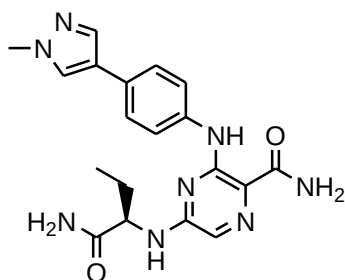
20

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 275. MS encontrado para $C_{16}H_{21}N_7O_3$ como $(M+H)^+$ 360,3. UV: λ =201, 224, 281,346 nm. ^1H NMR: (CD₃OD) δ 8,64 (d, 1H), 8,04 (d, 1H, 2Hz), 7,94 (t distorsionada, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,36 (dt, 1H, 5Hz, 11Hz), 4,12 (dd, 1H, 4Hz, 12Hz), 3,99 (d, 1H, 14Hz), 3,96 (s, 3H), 3,86 (m, 2H), 3,68 (dt, 3Hz, 12Hz), 2,07 (m, 1H), 1,90 (m,

1H) .

Ejemplo 359. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilamino)pirazina-2-carboxamida.

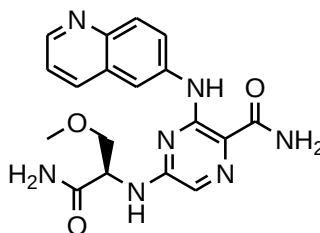
5



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 27. MS encontrado para C₁₉H₂₂N₈O₂ como (M+H)⁺ MS 395,3; UV 207,2, 268,3, 322,5 nm; t 0,535 min.

Ejemplo 360. (R)-5-(1-amino-3-metoxi-1-oxopropan-2-ilamino)-3-(quinolin-6-ilamino)pirazina-2-carboxamida

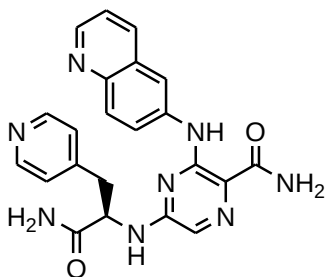
15



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. MS encontrado para C₁₈H₁₉N₇O₃ como (M+H)⁺ MS 382,2; UV 202,9, 264,6, 297,2 nm; t 0,382 min.

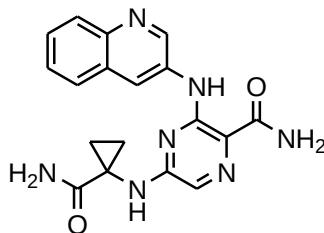
Ejemplo 361. (R)-5-(1-amino-1-oxo-3-(piridin-4-il)propan-2-ilamino)-3-(quinolin-6-ilamino)pirazina-2-carboxamida

5



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. MS encontrado para $C_{22}H_{20}N_8O_2$ como $(M+H)^+$ MS 429,2; UV 201,7, 260,3, 296,6, 359,2 nm; t 0,265 min. ^1H NMR: (CD_3OD) δ 9,10 (d, 1H), 8,90 (dd, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,66 (d, 2H), 8,10 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,91-7,84 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 4,88 (dd, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,49 (dd, 1H).

15 Ejemplo 362. 5-(1-carbamoylciclopropilamino)-3-(quinolin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida

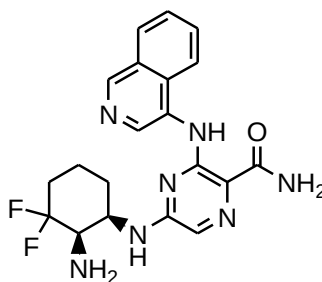


20 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. MS encontrado para $C_{18}H_{17}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ MS 364,1; UV 202,3, 223,0, 246,2, 294,1, 351,7 nm; t

0,390 min.

Ejemplo 363. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-
3-(isoquinolin-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida

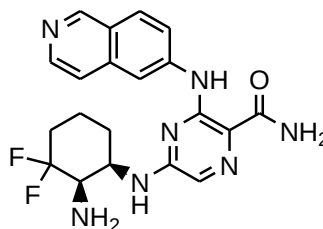
5



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a
la descrita en el Ejemplo 14. MS encontrado para C₂₀H₂₁F₂N₇O
como (M+H)⁺ MS 414,2; UV 219,4, 267,1, 284,9, 349,2 nm; t
0,374 min.

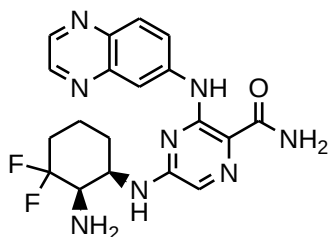
Ejemplo 364. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-
3-(isoquinolin-6-ilamino)pirazina-2-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a
la descrita en el Ejemplo 14. MS encontrado para C₂₀H₂₁F₂N₇O
como (M+H)⁺ MS 414,2; UV 212,7, 253,6, 282,4, 348,6 nm; t
0,347 min.



Ejemplo 365. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(quinoxalin-6-ilamino)pirazina-2-carboxamida

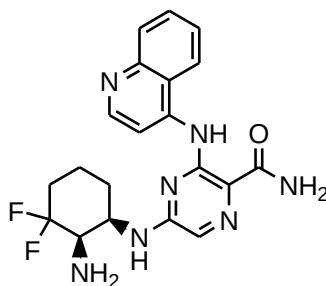
5



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 14. MS encontrado para C₁₉H₂₀F₂N₈O como (M+H)⁺ MS 415,2; UV 212,7, 257,8, 291,6, 358,5 nm; t 10 0,421 min.

Ejemplo 366. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(quinolin-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida

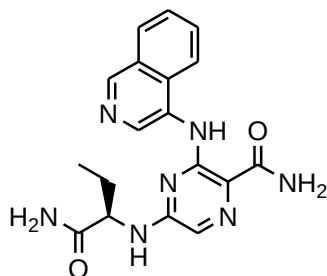
15



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 14. MS encontrado para C₂₀H₂₁F₂N₇O como (M+H)⁺ MS 414,2; UV 235,2, 267,1, 336,7 nm; t 20 0,374 min.

Ejemplo 367. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-

(isoquinolin-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida

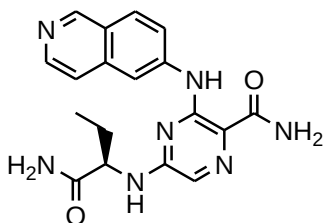


5

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. MS encontrado para $C_{18}H_{19}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ MS 366,2; UV 218,7, 268,3, 287,3, 350,5 nm; t 0,402 min.

10

Ejemplo 368. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(isoquinolin-6-ilamino)pirazina-2-carboxamida



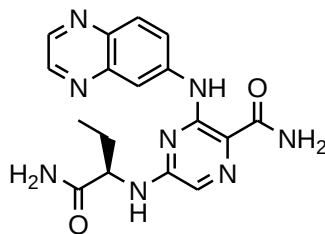
15

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. MS encontrado para $C_{18}H_{19}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ MS 366,2; UV 213,9, 256,0, 283,0, 349,2 nm; t 0,378 min.

20

Ejemplo 369. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-

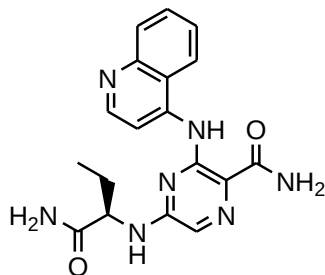
(quinoxalin-6-ilamino)pirazina-2-carboxamida



5

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. MS encontrado para $C_{17}H_{18}N_8O_2$ como $(M+H)^+$ MS 367,2; UV 200,0, 259,7, 292,9 nm; t 0,437 min.

10 Ejemplo 370. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(quinolin-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida

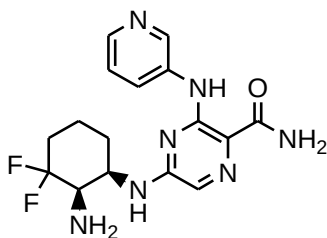


15

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. MS encontrado para $C_{18}H_{19}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ MS 366,2; UV 200,5, 230,3, 268,9, 337,4 nm; t 0,394 min.

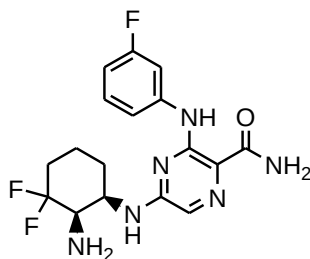
20

Ejemplo 371. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida



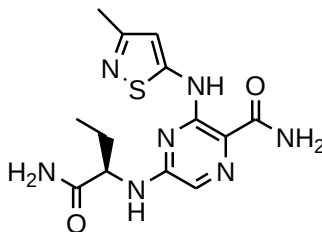
5 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 14. MS encontrado para $C_{16}H_{19}F_2N_7O$ como $(M+H)^+$ MS 364,2; UV 200,5, 228,5, 257,2, 302,1, 347,4 nm.

Ejemplo 372. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-
10 3-(3-fluorofenilamino)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a
15 la descrita en el Ejemplo 14. MS encontrado para $C_{17}H_{19}F_3N_6O$ como $(M+H)^+$ MS 381,2; UV 203,6, 249,3, 304,6, 358,5 nm; t 0,496 min.

Ejemplo 373. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(3-metilisotiazol-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



5

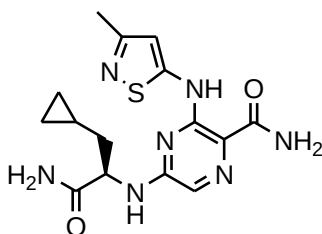
Una mezcla de clorhidrato de (R)-2-(6-cloro-5-cianopirazin-2-ilamino)butanamida (90 mg, 0,375 mmol), clorhidrato de 3-metilisotiazol-5-amina (70 mg, 0,464 mmol), K_2CO_3 (130 mg, 0,942 mmol), BINAP (30 mg, 0,048 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (15 mg, 0,066 mmol) en dioxano (2 mL) se desgasificó con Ar, luego se agitó a 110 °C durante 20 h. Se agregó EtOAc y H₂O. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío para proporcionar (R)-2-(5-ciano-6-(3-metilisotiazol-5-ilamino)pirazin-2-ilamino)butanamida (106 mg).

15

Se disolvió el compuesto (R)-2-(5-ciano-6-(3-metilisotiazol-5-ilamino)pirazin-2-ilamino)butanamida (106 mg, 0,334 mmol) en EtOH (2 mL) y DMSO (1 mL), se agregó NaOH ac. 1N (1,0 mL) y H₂O₂ ac. (30 %, 1,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Luego se agregó HOAc (0,1 mL). La mezcla luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título (38 mg). MS encontrado para C₁₃H₁₇N₇O₂S como (M+H)⁺ MS 336,2; UV 206,0,

275,0, 323,1 nm; t 0,365 min. ^1H NMR: (CD_3OD) δ 7,70 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,65 (s amplio, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,10 (t, 3H).

5 Ejemplo 374. (R)-5-(1-amino-3-ciclopropil-1-oxopropan-2-ilamino)-3-(3-metilisotiazol-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



10

Una mezcla de (R)-2-(6-cloro-5-cianopirazin-2-ilamino)-3-ciclopropilpropanamida (86 mg, 0,323 mmol), clorhidrato de 3-metilisotiazol-5-amina (70 mg, 0,464 mmol), K_2CO_3 (130 mg, 0,942 mmol), BINAP (30 mg, 0,048 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (15 mg, 0,066 mmol) en dioxano (2 mL) se desgasificó con Ar, luego se agitó a 110 °C durante 20 h. Se agregó EtOAc y H_2O . La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró al vacío para proporcionar (R)-2-(5-ciano-6-(3-metilisotiazol-5-ilamino)pirazin-2-ilamino)-3-ciclopropilpropanamida (143 mg).

20

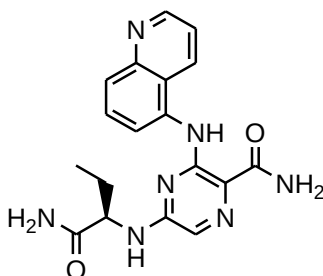
Se disolvió el compuesto (R)-2-(5-ciano-6-(3-metilisotiazol-5-ilamino)pirazin-2-ilamino)-3-ciclopropilpropanamida (143 mg, 0,323 mmol) en EtOH (2 mL) y DMSO (1 mL), Se agregó NaOH

ac. 1N (1,0 mL) y H₂O₂ ac. (30 %, 1,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Luego se agregó HOAc (0,1 mL). La mezcla luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título (39 mg). MS encontrado para C₁₅H₁₉N₇O₂S como (M+H)⁺ MS 362,2; UV 205,4, 275,6, 324,4 nm; t 0,418 min. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 7,51 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,68-4,60 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,84-1,75 (m, 1H), 1,65-1,57 (m, 1H), 0,82-0,72 (m, 1H), 0,40-0,28 (m, 2H), 0,10-0,0 (m, 2H).

10

Ejemplo 375. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(quinolin-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida

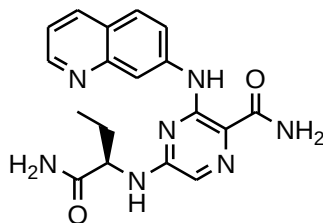
15



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. MS encontrado para C₁₈H₁₉N₇O₂ como (M+H)⁺ MS 366,2; UV 204,2, 237,7, 272,0, 352,9 nm; t 0,356 min.

20

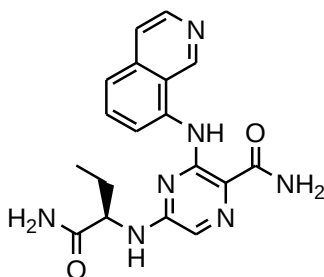
Ejemplo 376. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(quinolin-7-ilamino)pirazina-2-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a
 5 la descrita en el Ejemplo 1. MS encontrado para $C_{18}H_{19}N_7O_2$ como
 $(M+H)^+$ MS 366,2; UV 262,1, 292,3, 354,8 nm; t 0,401 min.

Ejemplo 377. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-
 (isoquinolin-8-ilamino)pirazina-2-carboxamida

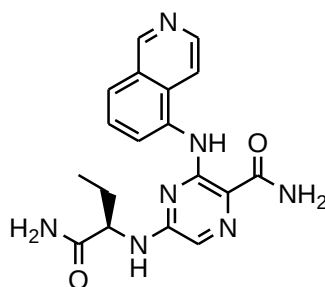
10



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a
 15 la descrita en el Ejemplo 1. MS encontrado para $C_{18}H_{19}N_7O_2$
 como $(M+H)^+$ MS 366,2; UV 213,3, 283,0, 346,1 nm; t 0,368 min.

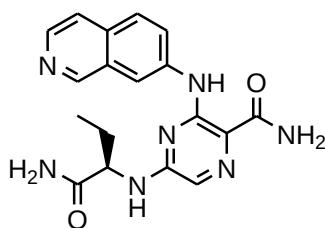
Ejemplo 378. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-
 (isoquinolin-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida

20



5 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. MS encontrado para $C_{18}H_{19}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ MS 366,2; UV 214,5, 250,5, 288,0, 352,9 nm; t 0,362 min.

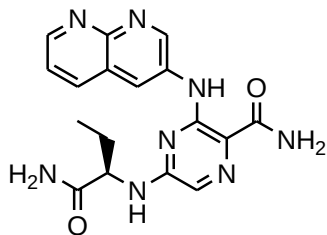
10 Ejemplo 379. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ylamino)-3-(isoquinolin-7-ylamino)pirazina-2-carboxamida



15 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. MS encontrado para $C_{18}H_{19}N_7O_2$ como $(M+H)^+$ MS 366,2; UV 208,4, 264,6, 322,5 nm; t 0,381 min.

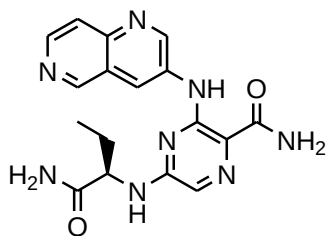
Ejemplo 380. (R)-3-(1,8-naftiridin-3-ylamino)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ylamino)pirazina-2-carboxamida

20



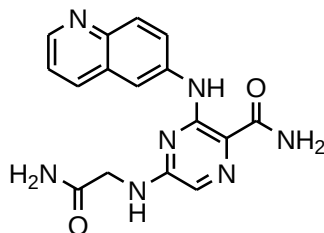
El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a
 5 la descrita en el Ejemplo 1. MS encontrado para $C_{18}H_{19}N_7O_2$ como
 (M+H)⁺ MS 367,2; UV 204,2, 257,2, 292,3, 354,2 nm; t 0,368
 min.

Ejemplo 381. (R)-3-(1,6-naftiridin-3-ilamino)-5-(1-amino-1-
 10 oxobutan-2-ilamino)pirazina-2-carboxamida



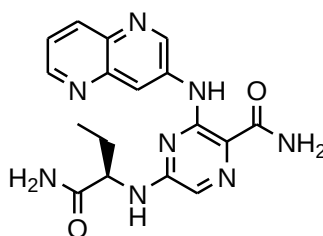
15 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a
 la descrita en el Ejemplo 1. MS encontrado para $C_{17}H_{18}N_8O_2$
 como (M+H)⁺ MS 367,2; UV 209,0, 266,4, 322,5 nm; t 0,363 min.

Ejemplo 382. 5-(2-amino-2-oxoetilamino)-3-(quinolin-6-
 20 ilamino)pirazina-2-carboxamida



5 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. MS encontrado para C₁₆H₁₅N₇O₂ como (M+H)⁺ MS 338,2; UV 203,6, 264,7, 297,3, 357,5 nm; t_R 0,330 min.

10 Ejemplo 383. (R)-3-(1,5-naftiridin-3-ilamino)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)pirazina-2-carboxamida



15

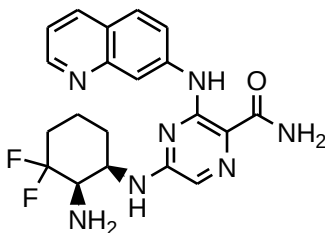
El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita anteriormente. MS encontrado para C₁₇H₁₈N₈O₂ como (M+H)⁺ MS 367,2; UV 202,9, 251,1, 303,4, 351,7 nm; t_R 0,388 min. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 9,25 (d, 1H), 9,04 (dd, 1H), 8,97 (d, 1H), 8,74 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,68 (s, 1H), 4,43 (dd, 1H), 2,13-1,90 (m, 2H), 1,16 (t, 3H).

20

Ejemplo 384. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-

3-(quinolin-7-ilamino)pirazina-2-carboxamida

5

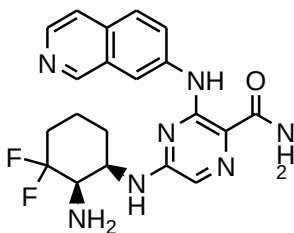


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 14. MS encontrado para C₂₀H₂₁F₂N₇O como (M+H)⁺ MS 414,3; UV 215,1, 260,3, 291,6, 353,6 nm; t_R 0,341 min.

10

Ejemplo 385. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(isoquinolin-7-ilamino)pirazina-2-carboxamida

15

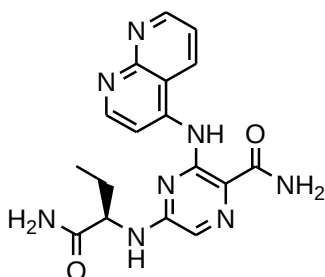


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 14. MS encontrado para C₂₀H₂₁F₂N₇O como (M+H)⁺ MS 414,2; UV 212,7, 260,3, 321,3 nm; t_R 0,338 min.

20

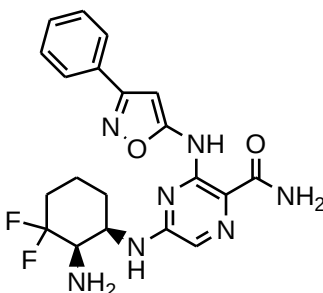
Ejemplo 386. (R)-3-(1,8-naftiridin-4-ilamino)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)pirazina-2-carboxamida

5



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. MS encontrado para C₁₇H₁₈N₈O₂ como (M+H)⁺ MS 367,2; UV 201,1, 276,3, 339,2 nm; t 0,344 min.

10 Ejemplo 387. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(3-fenilisoxazol-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida

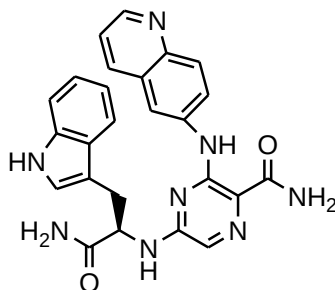


15

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 14. MS encontrado para C₂₀H₂₁F₂N₇O₂ como (M+H)⁺ MS 430,2; UV 201,7, 243,8, 301,5, 348,6 nm; t 0,512 min.

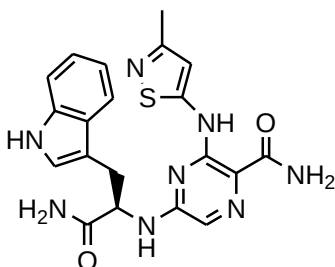
20

Ejemplo 388. (R)-5-(1-amino-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-ilamino)-3-(quinolin-6-ilamino)pirazina-2-carboxamida



5 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. MS encontrado para C₂₅H₂₂N₈O₂ como (M+H)⁺ MS 467,3; UV 223,0, 295,3, 358,5 nm; t 0,429 min.

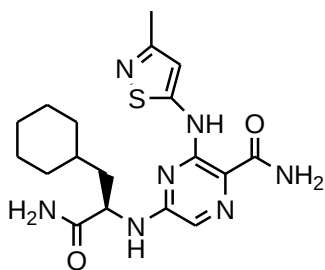
Ejemplo 389. (R)-5-(1-amino-3-(1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-
10 ilamino)-3-(3-metilisotiazol-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida



15

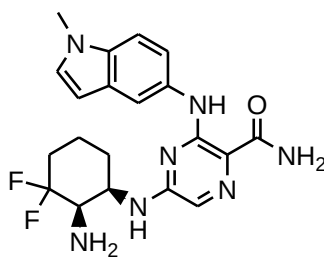
El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 22. MS encontrado para C₂₀H₂₀N₈O₂S como (M+H)⁺ MS 437,2; UV 218,7, 274,4, 323,1 nm; t 0,439 min.

20 Ejemplo 390. (R)-5-(1-amino-3-ciclohexil-1-oxopropan-2-ilamino)-3-(3-metilisotiazol-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



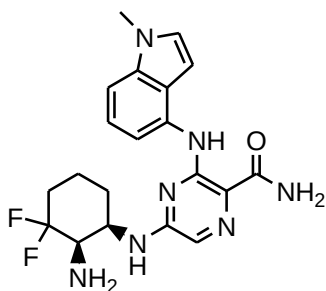
5 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 22. MS encontrado para C₁₈H₂₅N₇O₂S como (M+H)⁺ MS 404,2; UV 275,0, 323,1 nm; t 0,505 min.

Ejemplo 391. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-
10 3-(1-metil-1H-indol-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida



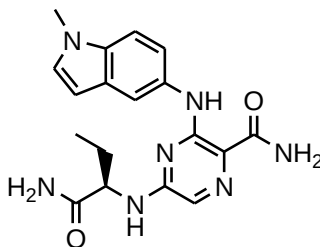
15 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 14. MS encontrado para C₂₀H₂₃F₂N₇O como (M+H)⁺ MS 416,2; UV 249,9, 288,6 nm; t 0,483 min.

Ejemplo 392. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-
20 3-(1-metil-1H-indol-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida



5 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 14. MS encontrado para C₂₀H₂₃F₂N₇O como (M+H)⁺ MS 416,2; UV 200,5, 220,0, 272,0, 322,5 nm; t 0,493 min.

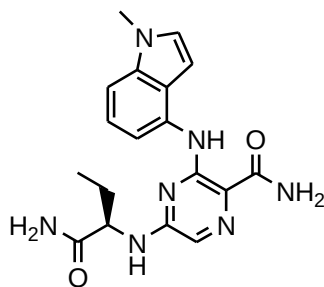
10 Ejemplo 393. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ylamino)-3-(1-metil-1H-indol-5-ylamino)pirazina-2-carboxamida.



15

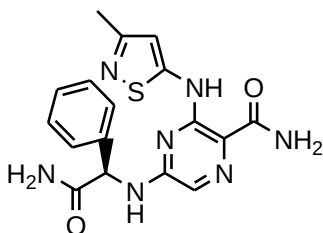
El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. MS encontrado para C₁₈H₂₁N₇O₂ como (M+H)⁺ MS 368,2; UV 205,4, 252,9, 297,8 nm; t 0,549 min.

20 Ejemplo 394. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ylamino)-3-(1-metil-1H-indol-4-ylamino)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a
 5 la descrita en el Ejemplo 1. MS encontrado para C₁₈H₂₁N₇O₂
 como (M+H)⁺ MS 368,2; UV 201,7, 221,2, 273,2, 325,0 nm; t
 0,550 min.

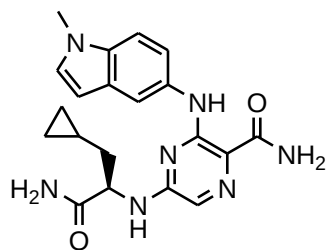
Ejemplo 395. (R)-5-(2-amino-2-oxo-1-feniletilamino)-3-(3-
 10 metilisotiazol-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a
 15 la descrita en el Ejemplo 22. MS encontrado para C₁₇H₁₇N₇O₂S
 como (M+H)⁺ MS 384,1; UV 210,2, 274,4, 322,5 nm; t 0,420 min.

Ejemplo 396. (R)-5-(1-amino-3-ciclopropil-1-oxopropan-2-
 ilamino)-3-(1-metil-1H-indol-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida

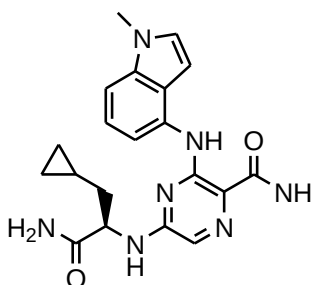
20



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a
 5 la descrita en el Ejemplo 1. MS encontrado para C₂₀H₂₃N₇O₂ como (M+H)⁺ MS 394,2; UV 205,4, 252,9, 296,0 nm; t 0,595 min.

Ejemplo 397. (R)-5-(1-amino-3-ciclopropil-1-oxopropan-2-
 ilamino)-3-(1-metil-1H-indol-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida

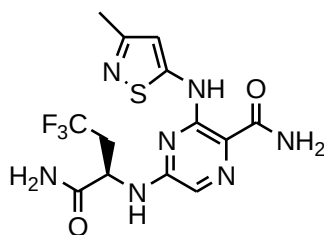
10



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a
 15 la descrita en el Ejemplo 1. MS encontrado para C₂₀H₂₃N₇O₂ como (M+H)⁺ MS 394,2; UV 200,0, 273,2, 324,4 nm; t 0,601 min.

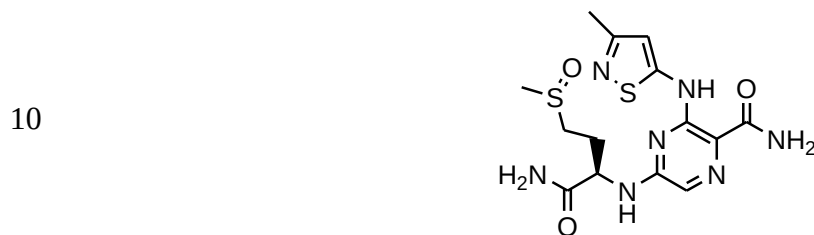
Ejemplo 398. (R)-5-(1-amino-4,4,4-trifluoro-1-oxobutan-2-
 ilamino)-3-(3-metilisotiazol-5-ilamino)pirazina-2-

20 carboxamida.



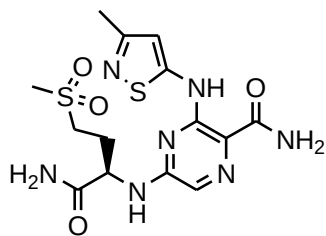
El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 22. MS encontrado para $C_{13}H_{14}F_3N_7O_2S$ como $(M+H)^+$ MS 390,2; UV 207,8, 272,0, 318,8 nm; t 0,417 min.

Ejemplo 399. 5-((2R)-1-amino-4-(metilsulfinil)-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(3-metilisotiazol-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 22. MS encontrado para $C_{14}H_{19}N_7O_3S_2$ como $(M+H)^+$ MS 398,2; UV 207,2, 273,2, 321,9 nm; t 0,297 min.

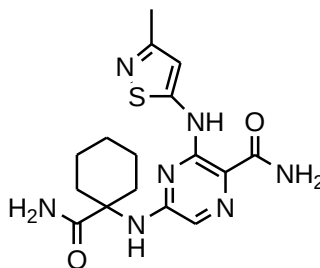
Ejemplo 400. (R)-5-(1-amino-4-(metilsulfonil)-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(3-metilisotiazol-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a
 5 la descrita en el Ejemplo 22. MS encontrado para C₁₄H₁₉N₇O₄S₂
 como (M+H)⁺ MS 414,2; UV 205,4, 273,2, 322,5 nm; t 0,314 min.

Ejemplo 401. 5-(1-carbamoylciclohexilamino)-3-(3-
 metilisotiazol-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

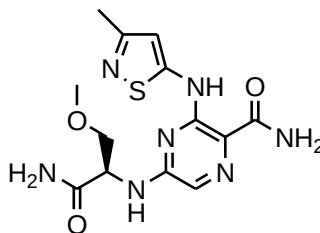
10



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a
 15 la descrita en el Ejemplo 22. MS encontrado para C₁₆H₂₁N₇O₂S
 como (M+H)⁺ MS 376,3. UV: λ = UV 201,1, 245,0, 277,5, 325,6 nm.

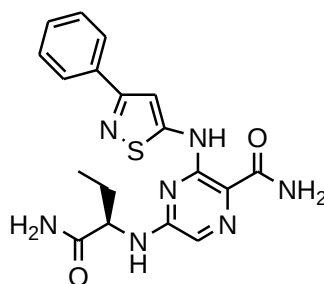
Ejemplo 402. (R)-5-(1-amino-3-metoxi-1-oxopropan-2-ilamino)-
 3-(3-metilisotiazol-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

20



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 22. MS encontrado para C₁₃H₁₇N₇O₃S como (M+H)⁺ MS 352,2. UV: λ =UV 208,4, 273,8, 323,1 nm.

5 Ejemplo 403. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(3-fenilisotiazol-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida



10

Una mezcla de benzoilacetonitrilo (510 mg, 3,51 mmol) y NH₄OH conc. (4 mL, 56,0 mmol) en un tubo sellado se agitó a 80 °C durante 20 h. Luego de que se enfrió, los sólidos se precipitaron, los cuales se recolectaron por filtración, se
15 secaron al vacío para proporcionar (Z)-3-amino-3-fenilacrilonitrilo (95 mg).

A una solución de (Z)-3-amino-3-fenilacrilonitrilo (95 mg, 0,660 mmol) en EtOH (1,0 mL) y THF (1.0 mL) en un tubo
20 sellado, se le burbujeó gas H₂S durante 5 min. Luego se agitó a 90 °C durante 20 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH ac. (2,0 mL). Se agregó H₂O₂ (30

%, 0,5 mL). Luego de agitarla a temperatura ambiente durante 2 minutos, la reacción se completó. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar 3-fenilisotiazol-5-amina (22 mg).

5

Una mezcla de (R)-2-(6-cloro-5-cianopirazin-2-ilamino)butanamida (50 mg, 0,208 mmol), 3-fenilisotiazol-5-amina (22 mg, 0,125 mmol), K₂CO₃ (100 mg, 0,724 mmol), BINAP (25 mg, 0,040 mmol) y Pd(OAc)₂ (15 mg, 0,066 mmol) en dioxano 10 (2 mL) se desgasificó con Ar, luego se agitó a 110 °C durante 4 h. Se agregó HOAc (0,2 mL). La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar (R)-2-(5-ciano-6-(3-fenilisotiazol-5-ilamino)pirazin-2-ilamino)butanamida (8 mg).

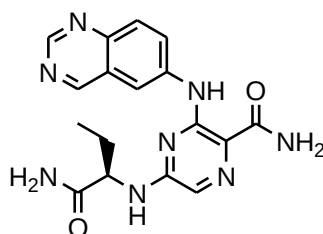
15

Se disolvió el compuesto (R)-2-(5-ciano-6-(3-fenilisotiazol-5-ilamino)pirazin-2-ilamino)butanamida (8 mg, 0,021 mmol) en EtOH (1 mL) y DMSO (0,5 mL), Se agregó NaOH ac. 1N (0,5 mL) y H₂O₂ ac. (30 %, 0,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura 20 ambiente durante 20 minutos. Luego se agregó HOAc (0,1 mL). La mezcla luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título (5 mg). MS encontrado para C₁₈H₁₉N₇O₂S como (M+H)⁺ MS398,2. UV: λ =UV

201,1, 267,7, 321,9 nm.

Ejemplo 404. (R)-5-(1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-3-(quinazolin-6-ilamino)pirazina-2-carboxamida

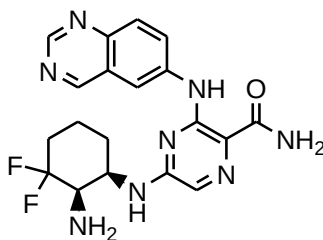
5



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. MS encontrado para C₁₇H₁₈N₈O₂ como (M+H)⁺ MS 367,2. UV: λ =UV 206,0, 325,0 nm.

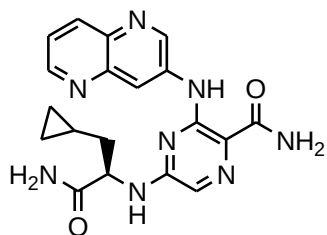
Ejemplo 405. 5-((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-3-(quinazolin-6-ilamino)pirazina-2-carboxamida

15



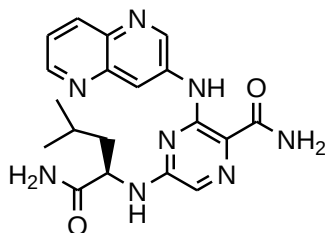
El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 14. MS encontrado para C₁₉H₂₀F₂N₈O como (M+H)⁺ MS 415,3. UV: λ =UV 211,4, 275,6, 321,9 nm.

Ejemplo 406. (R)-3-(1,5-naftiridin-3-ilamino)-5-(1-amino-3-ciclopropil-1-oxopropan-2-ilamino)pirazina-2-carboxamida



5 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. MS encontrado para C₁₉H₂₀N₈O₂ como (M+H)⁺ MS 393,3. UV: λ =UV 203,6, 251,7, 304,6, 352,9 nm.

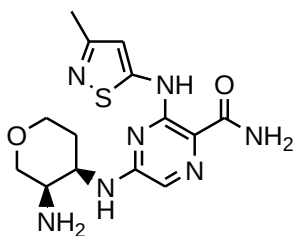
Ejemplo 407. (R)-3-(1,5-naftiridin-3-ilamino)-5-(1-amino-4-
10 metil-1-oxopentan-2-ilamino)pirazina-2-carboxamida



15

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. MS encontrado para C₁₉H₂₂N₈O₂ como (M+H)⁺ MS 395,3. UV: λ =UV 204,2, 251,7, 304,6, 352,3 nm.

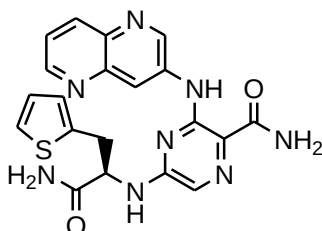
20 Ejemplo 408. 5-((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-3-(3-metilisotiazol-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a
 5 la descrita en el Ejemplo 78. MS encontrado para C₁₄H₁₉N₇O₂S
 como (M+H)⁺ MS 350.2. UV: λ =UV 207,2, 272,0, 322,5 nm.

Ejemplo 409. (R)-3-(1,5-naftiridin-3-ilamino)-5-(1-amino-1-
 oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-ilamino)pirazina-2-carboxamida

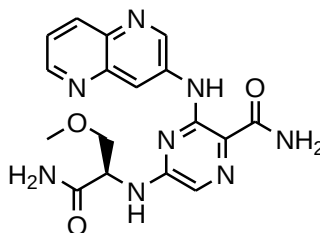
10



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a
 15 la descrita en el Ejemplo 1. MS encontrado para C₂₀H₁₈N₈O₂S
 como (M+H)⁺ MS 435,2. UV: λ =UV 204.8, 246.8, 305.8, 352.9 nm.

Ejemplo 410. (R)-3-(1,5-naftiridin-3-ilamino)-5-(1-amino-3-
 metoxi-1-oxopropan-2-ilamino)pirazina-2-carboxamida

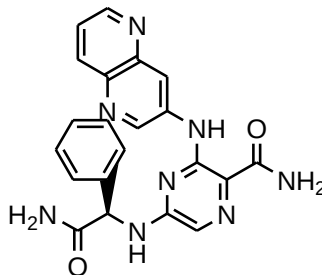
20



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a

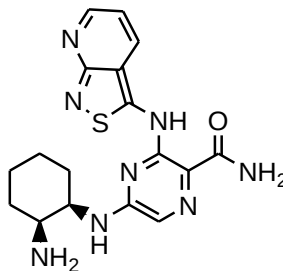
la descrita en el Ejemplo 1. MS encontrado para C₁₇H₁₈N₈O₃ como (M+H)⁺ MS 383,3. UV: λ =UV 204,2, 250,5, 302,7, 351,7 nm.

Ejemplo 411. (R)-3-(1,5-naftiridin-3-ilamino)-5-(2-amino-2-oxo-1-feniletilamino)pirazina-2-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. MS encontrado para C₂₁H₁₈N₈O₂ como (M+H)⁺ MS 415,3. UV: λ =UV 202,9, 251,7, 304,6, 352,9 nm.

Ejemplo 412. 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(isotiazolo[3,4-b]piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



A una solución de 2-amino-3-cianopiridina (1,00 g, 8,40 mmol) en piridina (8 mL) y THF (0,8 mL) en un tubo sellado, se le burbujeó gas H₂S durante 5 min. Luego se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en MeOH (10 mL). A la

solución se le agregó H₂O₂ (30 %, 3 mL). Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, tiempo durante el cual se precipitaron los sólidos. Los sólidos se recolectaron por filtración, se secaron al vacío para
5 proporcionar isotiazolo[3,4-b]piridin-3-amina (860 mg).

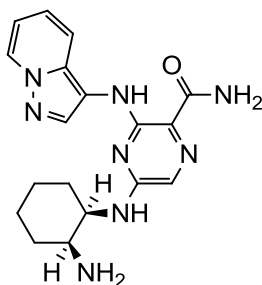
Una mezcla de (1S,2R)-2-(6-cloro-5-cianopirazin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (53 mg, 0,150 mmol), isotiazolo[3,4-b]piridin-3-amina (29 mg, 0,0,192
10 mmol), Cs₂CO₃ (100 mg, 0,304 mmol), 2'-(diciclohexilfosfino)-N,N-dimetilbifenil-2-amina (DavePhos) (12 mg, 0,030 mmol) y Pd₂dba₃ (15 mg, 0,016 mmol) en dioxano (1 mL) se desgasificó con Ar, luego se agitó a 110 °C durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en TFA (4 mL).
15 Luego de 20 min de agitación, el exceso de TFA se eliminó al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(isotiazolo[3,4-b]piridin-3-ilamino)pirazina-2-carbonitrilo (36 mg).

20 A una solución de 5-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-(isotiazolo[3,4-b]piridin-3-ilamino)pirazina-2-carbonitrilo (36 mg) en EtOH (1 mL) y DMSO (0,5 mL), Se agregó NaOH ac. 1N (1 mL) y H₂O₂ ac. (30 %, 1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Luego de ser

neutralizada con HOAc (0,3 mL), la mezcla se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título (7 mg). MS encontrado para C₁₇H₂₀N₈O₂S como ((M+H)⁺ MS 385,3. UV: λ =UV 207,4, 245,8, 298,6, 343,2 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,50 (dd, 1H), 8,22 (dd, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,70-4,62 (m, 1H), 4,12-4,05 (m, 1H), 2,14-1,60 (m, 8H).

Ejemplo 413. 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

10

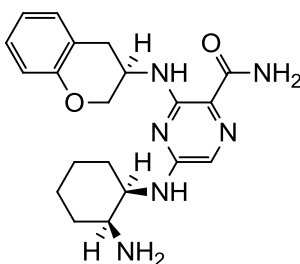


15 La mezcla de ((1S,2R)-2-((6-cloro-5-cianopirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,28 mmol), diclorhidrato de pirazolo[1,5-a]piridin-3-amina (118 mg, 0,56 mmol), carbonato de cesio en polvo (730 mg, 2,24 mmol), BINAP (62 mg, 0,1 mmol), Pd(OAc)₂ (22 mg, 0,1 mmol) en 20 mL de dioxano se desgasificó con una corriente de argón. Se agitó en una atmósfera de argón a 110 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió, se diluyó en 100 mL de EtOAc, se agitó vigorosamente y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y se sometió a cromatografía en columna

ultrarrápida de sílice con EtOAc al 0-60 % en hexano para aislar ((1S,2R)-2-((5-carbamoyl-6-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilamino)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo. Luego se agitó en 5 mL de TFA a TA durante 1 h, y se concentró al vacío hasta que se secó por completo. El residuo se diluyó adicionalmente con heptano y se concentró hasta que se secó. Este residuo se disolvió en 10 mL de MeOH y 2 mL de DMSO. A la solución se le agregó KOH (100 mg) y luego 1 mL de H₂O₂ (50 %). La mezcla se agitó a TA durante 30 m, se inactivó con acetonitrilo y luego TFA, se concentró al vacío y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa para aislar el compuesto del título (72 mg). MS encontrado para C₁₈H₂₂N₈O como (M+H)⁺ 367,5. UV: λ=292nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,47 (1H, m), 8,23 (1H, m), 7,56 (1H, m), 7,45 (1H, m), 7,21 (1H, m), 6,91 (1H, m), 4,18 (1H, m), 3,55 (1H, m), 1,74-1,53 (8H, m) ppm.

Ejemplo 415. 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-((R)-croman-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

20



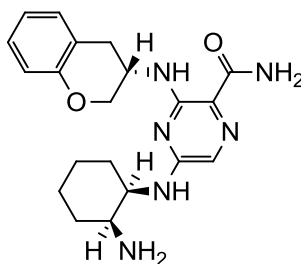
El compuesto del título se separó de 5-(((1R,2S)-2-

aminociclohexil) amino)-3-((S)-croman-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida utilizando HPLC de fase inversa de la mezcla del Ejemplo 42. MS encontrado para C₂₀H₂₆N₆O₂ como (M+H)⁺ 383,5. UV: λ =278nm.

5

Ejemplo 416. 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil) amino)-3-((S)-croman-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

10

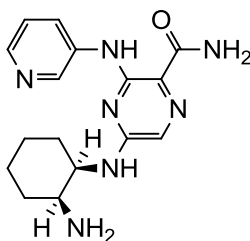


El compuesto del título se separó de 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil) amino)-3-((R)-croman-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida utilizando HPLC de fase inversa de la mezcla del Ejemplo 42. MS encontrado para C₂₀H₂₆N₆O₂ como (M+H)⁺ 383,5. UV: λ =278nm.

15

Ejemplo 417. 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil) amino)-3-(piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

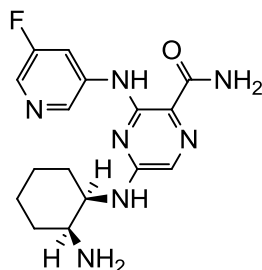
20



La mezcla de ((1S,2R)-2-((6-cloro-5-cianopirazin-2-

il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,28 mmol), 3-aminopiridina (53 mg, 0,56 mmol), carbonato de cesio en polvo (360 mg, 1,12 mmol), BINAP (37 mg, 0,06 mmol), Pd(OAc)₂ (14 mg, 0,06 mmol) en 20 mL de dioxano se
5 desgasificó con una corriente de argón. Se agitó en una atmósfera de argón a 110 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió, se diluyó en 100 mL de EtOAc, se agitó vigorosamente y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida de sílice con
10 EtOAc 0-70 % en hexano para aislar el producto de acoplamiento. Luego se agitó en 6 mL de TFA y 1 mL de H₂SO₄ conc. a 80 °C durante 30 m. Se enfrió en un baño de hielo, se diluyó en agua, se filtró y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa para aislar el compuesto del título (103 mg). MS
15 encontrado para C₁₆H₂₁N₇O como (M+H)⁺ 328,5. UV: λ=230, 259, 301 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 9,50 (1H, s), 8,56 (1H, d, J=8,8Hz), 8,42 (1H, d, J=5,6Hz), 7,95 (1H, dd, J=8,8; 5,6Hz), 7,75 (1H, s), 4,57 (1H, m), 3,70 (1H, m), 1,95-1,58 (8H, m) ppm.

20 Ejemplo 418. 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-((5-fluoropiridin-3-il)amino)pirazina-2-carboxamida.



5

La mezcla de ((1S,2R)-2-((6-cloro-5-cianopirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-tutilo (100 mg, 0,28 mmol), 3-fluoro-5-aminopiridina (60 mg, 0,56 mmol), carbonato de cesio en polvo (360 mg, 1,12 mmol), BINAP (37 mg, 0,06 mmol), Pd(OAc)₂ (14 mg, 0,06 mmol) en 20 mL de dioxano se desgasificó con corriente de argón. Se agitó en una atmósfera de argón a 110 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió, se diluyó en 100 mL de EtOAc, se agitó vigorosamente y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida de sílice con EtOAc 0-60 % en hexano para aislar el producto de acoplamiento. Luego se agitó en 6 mL de TFA y 1 mL de H₂SO₄ conc. a 80 °C durante 30 m. Se enfrió en un baño de hielo, se diluyó en agua, se filtró y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa para aislar el compuesto del título (83 mg). MS encontrado para C₁₆H₂₀FN₇O como (M+H)⁺ 346,5. UV: λ=259, 301 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 9,04 (1H, m), 8,57 (1H, m), 8,40 (1H, m), 7,73 (1H, s), 4,49 (1H, m), 3,74 (1H, m), 1,96-1,60 (8H, m) ppm.

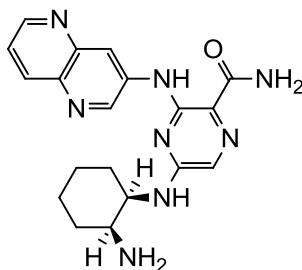
10

15

20

Ejemplo 419. 3-((1,5-naftiridin-3-il)amino)-5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)pirazina-2-carboxamida.

5

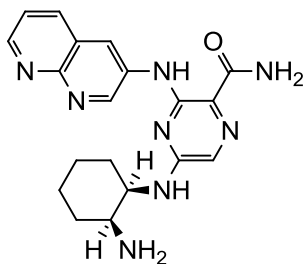


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-(piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida. MS encontrado para C₁₉H₂₂N₈O como (M+H)⁺ 379,5. UV: λ =254, 306 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 9,03 (1H, s), 9,02 (1H, m), 8,95 (1H, dd, J=4,8; 1,6Hz), 8,49 (1H, d, J=8,4Hz), 7,72 (1H, m), 7,70 (1H, s), 4,70 (1H, m), 3,79 (1H, m), 2,00-1,61 (8H, m) ppm.

15

Ejemplo 420. 3-((1,8-naftiridin-3-il)amino)-5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)pirazina-2-carboxamida.

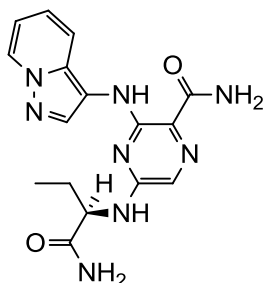
20



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a

la descrita en el Ejemplo 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-(piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida. MS encontrado para C₁₉H₂₂N₈O como (M+H)⁺ 379,5. UV: λ =258, 292, 354 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 9,33 (1H, d, J=2,4Hz), 8,93 (1H, m), 8,68 (1H, d, J=2,4Hz), 8,45 (1H, dd, J=8,4; 2,0Hz), 7,67 (1H, dd, J=8,0; 4,0Hz), 7,65 (1H, s), 4,53 (1H, m), 3,76 (1H, m), 1,90-1,63 (8H, m) ppm.

Ejemplo 421. (R)-5-((1-amino-1-oxobutan-2-il)amino)-3-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



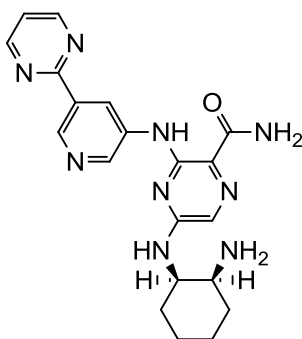
15

La mezcla de (R)-2-((6-cloro-5-cianopirazin-2-il)amino)butanamida (65 mg, 0,27 mmol), diclorhidrato de pirazolo[1,5-a]piridin-3-amina (56 mg, 0,27 mmol), carbonato de cesio en polvo (360 mg, 1,08 mmol), BINAP (31 mg, 0,05 mmol), Pd(OAc)₂ (11 mg, 0,05 mmol) en 15 mL de dioxano se desgasificó con corriente de argón. Se agitó en una atmósfera de argón a 115 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió, se diluyó en 100 mL de EtOAc, se agitó vigorosamente y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y se sometió a

cromatografía en columna ultrarrápida de sílice con MeOH 0-8 % en DCM para aislar el producto de acoplamiento. Se disolvió en 8 mL de MeOH y 2 mL de DMSO. A la solución se le agregó KOH (100 mg) y luego 1 mL de H₂O₂ (50 %). La mezcla se agitó a TA durante 30 m, se inactivó con acetonitrilo y luego TFA, se concentró al vacío y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa para aislar el compuesto del título (9 mg). MS encontrado para C₁₆H₁₈N₈O₂ como (M+H)⁺ 355,4. UV: λ=297 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,33 (2H, m), 7,46 (1H, d, J=9,2Hz), 7,32 (1H, s), 7,09 (1H, dd, J=8,8; 6,8Hz), 6,78 (1H, t, J=7,2Hz), 4,18 (1H, m), 1,83 (1H, m), 1,68 (1H, m), 0,92 (3H, t, J=7,2Hz) ppm.

Ejemplo 422. 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-((5-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)amino)pirazina-2-carboxamida.

20



La mezcla de 2-bromopirimidina (0,76 g, 4,80 mmol), clorhidrato de ácido de (5-aminopiridin-3-il)borónico (1,00 g, 5,75 mmol), Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (0,73 g, 0,96 mmol) y K₂CO₃ (2,78

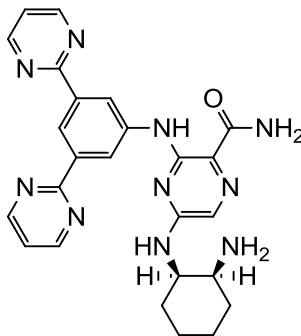
g, 20,2 mmol) en dioxano (40 mL) y agua (10 mL) se desgasificó con corriente de argón. Se agitó a 95 °C en una atmósfera de argón durante la noche. La mezcla se concentró al vacío hasta secarse. El sólido se trituró con dioxano y EtOAc. Las soluciones orgánicas se combinaron, se filtraron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH 0-8 % en DCM) para aislar 5-(pirimidin-2-il)piridin-3-amina (0,24 g).

La mezcla de ((1S,2R)-2-((6-cloro-5-cianopirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-tutilo (100 mg, 0,28 mmol), 5-(pirimidin-2-il)piridin-3-amina (100 mg, 0,58 mmol), carbonato de cesio en polvo (380 mg, 1,16 mmol), BINAP (37 mg, 0,06 mmol), Pd(OAc)₂ (14 mg, 0,06 mmol) en 15 mL de dioxano se desgasificó con corriente de argón. Se agitó en una atmósfera de argón a 110 °C durante la noche. La mezcla se enfrió, se diluyó en 100 mL de EtOAc, se agitó vigorosamente y luego se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida de sílice con EtOAc al 20-100 % en DCM para aislar el producto de acoplamiento. Luego se agitó en 5 mL de TFA y 1 mL de H₂SO₄ conc. a 80 °C durante 30 m. Se enfrió en un baño de hielo, se diluyó en agua, se filtró y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa para aislar el compuesto del

título (35 mg). MS encontrado para C₂₀H₂₃N₉O como (M+H)⁺ 406,5. UV: λ=259, 306 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 9,63 (1H, s), 9,24 (1H, s), 9,02 (1H, s), 8,98 (2H, d, J=4,4Hz), 7,70 (1H, s), 7,53 (1H, t, J=4,8Hz), 4,74 (1H, m), 3,69 (1H, m), 1,92-1,56 (8H, m) ppm.

Ejemplo 423. 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-((3,5-di(pirimidin-2-il)fenil)amino)pirazina-2-carboxamida.

10



15 La mezcla de 3,5-dibromoanilina (1,05 g, 4,2 mmol), 2-tributylestanilpirimidina (5,00 g, 13,6 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (0,97 g, 0,84 mmol) en 60 mL de tolueno se desgasificó con corriente de argón y se agitó a 110 °C en atmósfera de argón durante tres días. Se enfrió a TA, se diluyó en EtOAc, se
20 filtró a través de celite, se concentró al vacío y se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida de sílice para aislar 3,5-di(pirimidin-2-il)anilina y 3-bromo-5-(pirimidin-2-il)anilina.

La mezcla de 3-bromo-5-(pirimidin-2-il)anilina (140 mg, 0,56 mmol), 2-tributylestanilpirimidina (420 mg, 1,12 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (65 mg, 0,056 mmol) en 20 mL de tolueno y 5 mL de dioxano se desgasificó con corriente de argón y se agitó a 110 °C en atmósfera de argón durante dos días. Se enfrió a TA, se diluyó en EtOAc, se filtró a través de celite, se concentró al vacío y se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida de sílice para aislar 3,5-di(pirimidin-2-il)anilina.

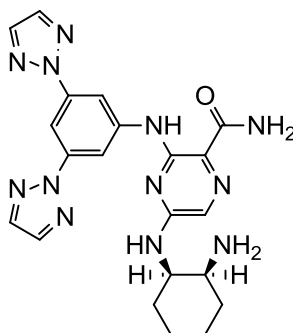
10

La mezcla de ((1S,2R)-2-((6-cloro-5-cianopirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (60 mg, 0,24 mmol), 3,5-di(pirimidin-2-il)anilina (85 mg, 0,24 mmol), carbonato de cesio en polvo (326 mg, 1,00 mmol), BINAP (31 mg, 0,05 mmol), Pd(OAc)₂ (12 mg, 0,05 mmol) en 15 mL de dioxano se desgasificó con corriente de argón. Se agitó en una atmósfera de argón a 110 °C durante 2,5 h. La mezcla se enfrió, se diluyó en 100 mL de EtOAc, se agitó vigorosamente y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida de sílice con EtOAc 0-90 % en hexano para aislar el producto de acoplamiento. Luego se agitó en 5 mL de TFA y 1 mL de H₂SO₄ conc. a 80 °C durante 30 m. Se enfrió en un baño de hielo, se diluyó en agua, se filtró y se sometió a HPLC preparativa de

fase inversa para aislar el compuesto del título (68 mg). MS encontrado para C₂₅H₂₆N₁₀ como (M+H)⁺ 483,5. UV: λ=254, 315 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 9,05 (1H, t, J=1,6Hz), 8,83 (4H, d, J=5,2Hz), 8,75 (2H, d, J=1,6Hz), 7,48 (1H, s), 7,35 (2H, t, J=4,8Hz), 4,71 (1H, m), 3,60 (1H, m), 1,82-1,39 (8H, m) ppm.

Ejemplo 424. 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-((3,5-di(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)amino)pirazina-2-carboxamida.

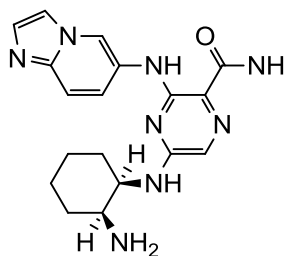
10



La mezcla de 3,5-dibromoanilina (2,00 g, 8,00 mmol), 1,2,3-triazol (3,70 mL, 64,0 mmol), K₃PO₄ (8,48 g, 40,0 mmol), CuI (0,77 g, 4,00 mmol), 1,2-etilenodiamina (0,27 mL, 4,00 mmol) en 40 mL de dioxano y 4 mL de DMSO se agitó a 120 °C en un tubo sellado durante cuatro días. Se diluyó en dioxano y EtOAc, se filtró con celite, se concentró y se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida con MeOH 0-5 % en DCM para aislar 3-bromo-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina (273 mg), 3,5-di(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina (559 mg), 3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina (636 mg) y 3,5-di(1H-1,2,3-triazol-1-il)anilina (100 mg).

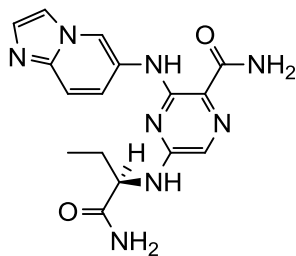
La mezcla de ((1S,2R)-2-((6-cloro-5-cianopirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-tutilo (90 mg, 0,26 mmol), 3,5-di(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina (88 mg, 0,39 mmol), carbonato de cesio en polvo (340 mg, 1,04 mmol), BINAP (31 mg, 0,05 mmol), Pd(OAc)₂ (12 mg, 0,05 mmol) en 15 mL de dioxano se desgasificó con corriente de argón. Se agitó en una atmósfera de argón a 110 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió, se diluyó en 100 mL de EtOAc, se agitó vigorosamente y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida de sílice con EtOAc 0-55 % en hexano para aislar el producto de acoplamiento. Luego se agitó en 5 mL de TFA y 1 mL de H₂SO₄ conc. a 80 °C durante 20 m. Se enfrió en un baño de hielo, se diluyó en agua, se filtró y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa para aislar el compuesto del título (18 mg). MS encontrado para C₂₁H₂₄N₁₂O como (M+H)⁺ 461,5. UV: λ=259, 311 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,52 (2H, d, J=1,6Hz), 8,43 (1H, t, J=1,6Hz), 8,01 (4H, s), 7,61 (2H, s), 4,83 (1H, m), 3,76 (1H, m), 1,93-1,55 (8H, m) ppm.

Ejemplo 425. 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)pirazina-2-carboxamida.



5 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-(piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida. MS encontrado para C₁₈H₂₂N₈O como (M+H)⁺ 367,5. UV: λ =249, 296 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 9,50 (1H, s), 8,23 (1H, d, J=1,6Hz), 8,01 (1H, d, J=2,0Hz), 7,99 (1H, m), 7,88 (1H, d, J=10,0Hz), 7,66 (1H, s), 4,55 (1H, m), 3,72 (1H, m), 1,94-1,58 (8H, m) ppm.

Ejemplo 426. (R)-5-((1-amino-1-oxobutan-2-il)amino)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

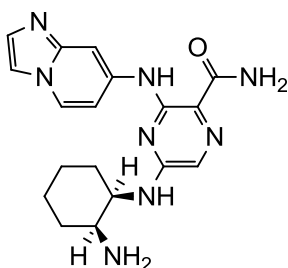


20 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo (R)-5-((1-amino-1-oxobutan-2-il)amino)-3-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida. MS encontrado para C₁₆H₁₈N₈O₂ como (M+H)⁺ 355,4. UV: λ =254, 297, 354 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 9,60 (1H, s), 8,27

(1H, d, J=1,6Hz), 7,83 (1H, d, J=2,0Hz), 7,70 (1H, d, J=10,0Hz), 7,66 (1H, dd, J=9,2; 2,0Hz), 7.54 (1H, s), 4.03 (1H, m), 1,94-1,84 (2H, m), 1,05 (3H, t, J=7,2Hz) ppm.

5 Ejemplo 427. 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-7-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

10

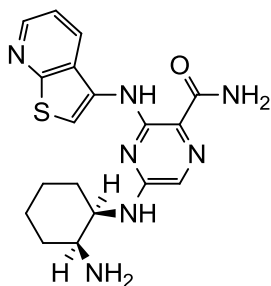


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-(piridin-3-ilamino)pirazina-2-

15 carboxamida. MS encontrado para C₁₈H₂₂N₈O como (M+H)⁺ 367,5. UV: λ =240, 292, 327 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,59 (1H, d, J=7.6Hz), 8,52 (1H, s), 7,97 (1H, dd, J=2,0; 0,8Hz), 7,82 (1H, d, J=2,0Hz), 7,78 (1H, s), 7,41 (1H, dd, J=7,6; 2,0Hz), 4,69 (1H, m), 3,77 (1H, m), 1,98-1,57 (8H, m) ppm.

20

Ejemplo 428. 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-(tieno[2,3-b]piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

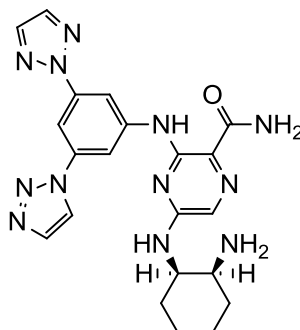


5

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-(piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida. MS encontrado para C₁₈H₂₁N₇O₂S como (M+H)⁺ 384,4.

10 UV: λ =226, 263, 292 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,63 (1H, dd, J=5,2; 1,6Hz), 8,27 (1H, dd, =8,0; 1,6Hz), 7,96 (1H, s), 7,59 (1H, s), 7,57 (1H, dd, J=8,4; 5,2Hz), 4,48 (1H, m), 3,73 (1H, m), 1,89-1,60 (8H, m) ppm.

15 Ejemplo 429. 3-(((3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)amino)-5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)pirazina-2-carboxamida.



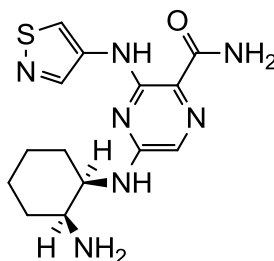
20

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 5-(((1R,2S)-2-

aminociclohexil) amino)-3-((3,5-di(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) amino)pirazina-2-carboxamida. MS encontrado para C₂₁H₂₄N₁₂O como (M+H)⁺ 461,5. UV: λ =254, 311 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,72 (1H, m), 8,55 (1H, m), 8,48 (1H, m), 8,14 (1H, m), 8,02 (2H, s), 7,97 (1H, m), 7,62 (1H, m), 4,38 (1H, m), 3,77 (1H, m), 1,88-1,56 (8H, m) ppm.

Ejemplo 430. 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil) amino)-3-(isotiazol-4-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

10



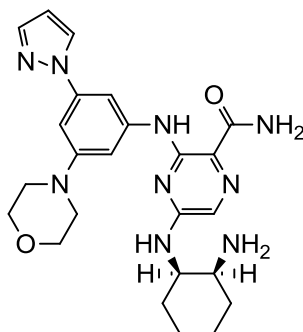
15 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil) amino)-3-(piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida. MS encontrado para C₁₄H₁₉N₇OS como (M+H)⁺ 334,4. UV: λ =230, 249, 306 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,70 (1H, s), 8,60 (1H, s), 7,45 (1H, s), 4,38 (1H, m), 3,62 (1H, m), 1,80-1,50 (8H, m) ppm.

20

Ejemplo 431. 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil) amino)-3-((3-morfolino-5-(1H-pirazol-1-il)fenil) amino)pirazina-2-

carboxamida.

5



La mezcla de 3,5-dibromoanilina (1,16 g, 4,6 mmol), pirazolo
(0,47 g, 6,9 mmol), $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (0,35 g, 1,0 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$
10 (0,18 g, 1,0 mmol) y carbonato de cesio (3,00 g, 9,2 mmol) en
20 mL de DMF se agitó a 135 °C en un tubo sellado por 3 días.
La mezcla se diluyó con EtOAc, se agitó vigorosamente, se
filtró a través de celite, se concentró al vacío y se sometió
a cromatografía en columna ultrarrápida de sílice para aislar
15 3,5-di(1H-pirazol-1-il)anilina y 3-bromo-5-(1H-pirazol-1-
il)anilina (0,52 g).

La mezcla de 3-bromo-5-(1H-pirazol-1-il)anilina (200 mg, 0,84
mmol), morfolina (0,22 mL, 2,52 mmol), prolina (39 mg, 0,34
20 mmol), CuI (33 mg, 0,17 mmol) y K_3PO_4 (540 mg, 2,52 mmol) en
10 mL de DMSO se agitó a 120 °C en un tubo sellado por 4
días. Se diluyó con dioxano, se filtró a través de celite, se
concentró al vacío y se sometió a HPLC preparativa de fase
inversa para aislar 3-morfolino-5-(1H-pirazol-1-il)anilina

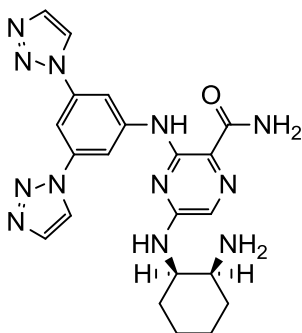
(124 mg).

La mezcla de ((1S,2R)-2-((6-cloro-5-cianopirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (120 mg, 0,34 mmol), 3-morfolino-5-(1H-pirazol-1-il)anilina aislado (124 mg, 0,39 mmol), carbonato de cesio en polvo (670 mg, 2,0 mmol), BINAP (44 mg, 0,07 mmol), Pd(OAc)₂ (16 mg, 0,07 mmol) en 20 mL de dioxano se desgasificó con corriente de argón. Se agitó en una atmósfera de argón a 115 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con 100 mL de EtOAc, se agitó vigorosamente y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida de sílice con EtOAc 0-80 % en hexano para aislar el producto de acoplamiento. Luego se agitó en 5 mL de TFA a TA durante 30 m, y se concentró al vacío hasta que se secó por completo. El residuo se diluyó adicionalmente con heptano y se concentró hasta que se secó. Este residuo se disolvió en 10 mL de MeOH y 2 mL de DMSO. A la solución se le agregó KOH (100 mg) y luego 1 mL de H₂O₂ (50 %). La mezcla se agitó a TA durante 30 m, se inactivó con acetonitrilo y luego TFA, se concentró al vacío y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa para aislar el compuesto del título (36 mg). MS encontrado para C₂₄H₃₁N₉O₂ como (M+H)⁺ 478,6. UV: λ=254, 306 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,30 (1H, d, J=2,4Hz), 8,27 (1H, t,

J=1,6Hz), 7,78 (1H, d, J=2,0Hz), 7,55 (1H, s), 7,03 (1H, s), 6,81 (1H, s), 6,56 (1H, m), 4,61 (1H, m), 3,89 (4H, m), 3,67 (1H, m), 1,82-1,52 (8H, m) ppm.

5 Ejemplo 432. 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-((3,5-di(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)amino)pirazina-2-carboxamida.

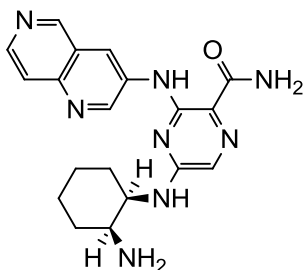
10



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-((3,5-di(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)amino)pirazina-2-carboxamida. MS encontrado para C₂₁H₂₄N₁₂O como (M+H)⁺ 461,5. UV: λ =244, 311 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,73 (2H, d, J=1,2Hz), 8,53 (2H, d, J=2,0Hz), 7,80 (2H, d, J=0,8Hz), 7,94 (1H, m), 7,64 (1H, s), 4,51 (1H, m), 3,80 (1H, m), 1,87-1,57 (8H, m) ppm

Ejemplo 433. 3-((1,6-naftiridin-3-il)amino)-5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)pirazina-2-carboxamida.

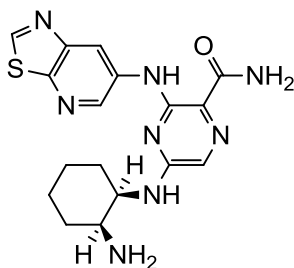
5



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-(piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida. MS encontrado para C₁₉H₂₂N₈O como (M+H)⁺ 379,5. UV: λ =268, 320 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 9,63 (1H, m), 9,55 (1H, m), 9,06 (1H, m), 8,67 (1H, m), 8,31 (1H, m), 7,73 (1H, s), 4,62 (1H, m), 3,76 (1H, m), 1,93-1,63 (8H, m) ppm.

15 Ejemplo 434. 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-(tiazolo[5,4-b]piridin-6-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

20



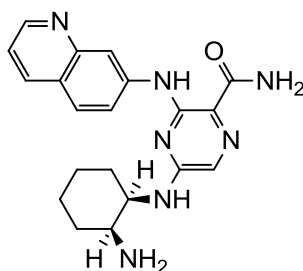
El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-(piridin-3-ilamino)pirazina-2-

carboxamida. MS encontrado para C₁₇H₂₀N₈O₂S como (M+H)⁺ 385,4.
UV: λ =244, 301, 352 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 9,39 (1H, s), 9,02 (1H, d, J=2,8Hz), 8,73 (1H, d, J=2,4Hz), 7,60 (1H, s), 4,49 (1H, m), 3,78 (1H, m), 1,87-1,60 (8H, m) ppm.

5

Ejemplo 435. 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-(quinolin-7-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

10



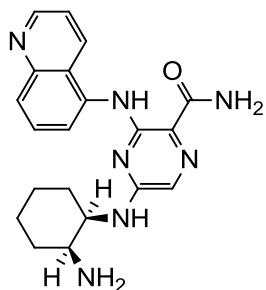
15

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-(piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida. MS encontrado para C₂₀H₂₃N₇O como (M+H)⁺ 378,5.
UV: λ =263, 297, 354 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,90 (1H, dd, J=5,6; 1,2Hz), 8,76 (2H, m), 8,09 (1H, d, J=9,2Hz), 7,76 (1H, m), 7,73 (1H, s), 7,66 (1H, m), 4,80 (1H, m), 3,82 (1H, m), 1,95-1,58 (8H, m) ppm.

20

Ejemplo 436. 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-(quinolin-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

5



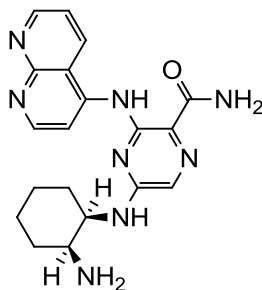
El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-(piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida. MS encontrado para C₂₀H₂₃N₇O como (M+H)⁺ 378,5.

10 UV: λ =240, 273, 352 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 9,18 (1H, d, J=8,4Hz), 9,12 (1H, dd, J=5,2; 1,6Hz), 8,67 (1H, d, J=8,0Hz), 8,08 (1H, t, J=8,0Hz), 7,97 (1H, dd, J=8,0; 5,2Hz), 7,85 (1H, d, J=8,4Hz), 7,66 (1H, s), 4,33 (1H, m), 3,66 (1H, m), 1,88-1,58 (8H, m) ppm.

15

Ejemplo 437. 3-((1,8-naftiridin-4-il)amino)-5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)pirazina-2-carboxamida.

20

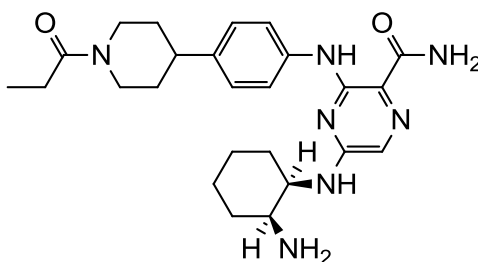


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 5-(((1R,2S)-2-

aminociclohexil)amino)-3-(piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida. MS encontrado para C₁₉H₂₂N₈O como (M+H)⁺ 379,5. UV: λ =278, 332 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 9,18 (1H, dd, J=4,0; 1,6Hz), 9,02 (1H, d, J=7,6Hz), 8,96-8,93 (2H, m), 7,97 (1H, s), 7,93 (1H, dd, J=8,4; 4,8Hz), 4,65 (1H, m), 3,78 (1H, m), 1,98-1,66 (8H, m) ppm.

Ejemplo 438. 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-((4-(1-propionilpiperidin-4-il)fenil)amino)pirazina-2-carboxamida.

10

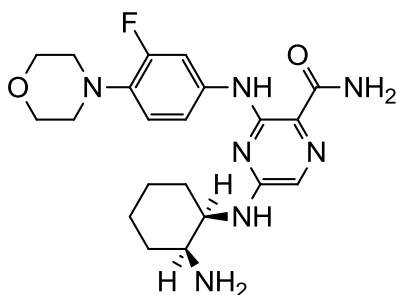


15 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida. MS encontrado para C₂₅H₃₅N₇O₂ como (M+H)⁺ 466.5. UV: λ =254, 305 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 7,53 (2H, m), 7,46 (1H, s), 7,21 (2H, m), 4,68 (1H, m), 4,33 (1H, m), 4,08 (1H, m), 3,82 (1H, m), 3,21 (1H, m), 2,80 (1H, m), 2,71 (1H, m), 2,46 (2H, q, J=7,6Hz), 1,93-1,54 (12H, m), 1,14 (3H, t, J=8,4Hz) ppm.

20

Ejemplo 439. 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-((3-fluoro-4-morfolinofenil)amino)pirazina-2-carboxamida.

5

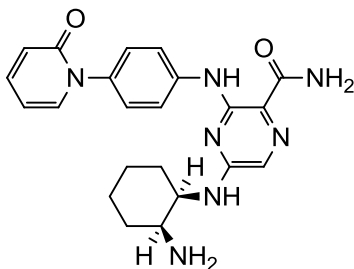


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida. MS encontrado para C₂₁H₂₈FN₇O₂ como (M+H)⁺ 430,5. UV: λ =259, 311 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 7,98 (1H, m), 7,57 (1H, s), 7,44 (1H, m), 7,28 (1H, m), 4,39 (1H, m), 4,00 (4H, m), 3,84 (1H, m), 3,46 (4H, m), 1,94-1,63 (8H, m) ppm.

15

Ejemplo 440. 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-((4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)amino)pirazina-2-carboxamida.

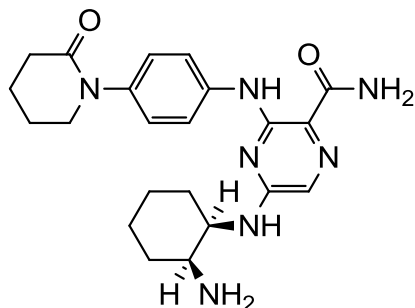
20



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a

la descrita en el Ejemplo 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida. MS encontrado para C₂₂H₂₅N₇O₂ como (M+H)⁺ 420,5. UV: λ =259, 306 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 7,77 (2H, m), 7,67-7,63 (2H,m), 7,55 (1H, s), 7,37 (2H, m), 6,65 (1H, m), 6,51 (1H, m), 4,40 (1H, m), 3,79 (1H, m), 1,89-1,59 (8H, m) ppm.

Ejemplo 441. 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-((4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)amino)pirazina-2-carboxamida.

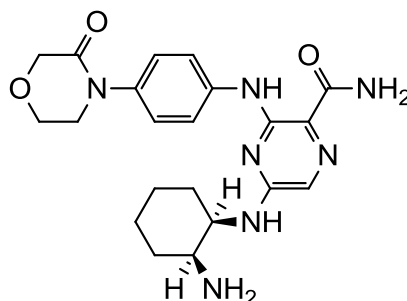


15

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida. MS encontrado para C₂₂H₂₉N₇O₂ como (M+H)⁺ 424,6. UV: λ =259, 306 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 7,64 (2H, m), 7,50 (1H, s), 7,24 (2H, m), 4,33 (1H, m), 3,74 (1H, m), 3,68 (2H, m), 2,52 (2H, m), 1,97 (4H, m), 1,83-1,59 (8H, m) ppm.

Ejemplo 442. 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-((4-(3-oxomorfolino)fenil)amino)pirazina-2-carboxamida.

5

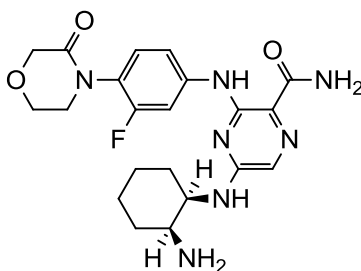


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida. MS encontrado para C₂₁H₂₇N₇O₃ como (M+H)⁺ 426,5. UV: λ =259, 311 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 7,67 (2H, m), 7,51 (1H, s), 7,32 (2H, m), 4,36 (1H, m), 4,29 (2H, s), 4,05 (2H, m), 3,77 (3H, m), 1,86-1,59 (8H, m) ppm.

15

Ejemplo 443. 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-((3-fluoro-4-(3-oxomorfolino)fenil)amino)pirazina-2-carboxamida.

20

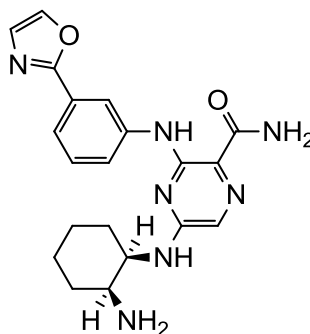


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a

la descrita en el Ejemplo 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida. MS encontrado para C₂₁H₂₆N₇O₃ como (M+H)⁺ 444,5. UV: λ =259, 311 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 7,96 (1H, dd, J=13,2; 2,0Hz), 7,54 (1H, s), 7,32 (1H, t, J=8,4Hz), 7,22 (1H, dd, J=8,8; 2,4Hz), 4,39 (1H, m), 4,30 (2H, s), 4,05 (2H, m), 3,85 (1H, m), 3,72 (2H, m), 1,93-1,63 (8H, m) ppm.

10 Ejemplo 444. 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-((3-(oxazol-2-il)fenil)amino)pirazina-2-carboxamida.

15

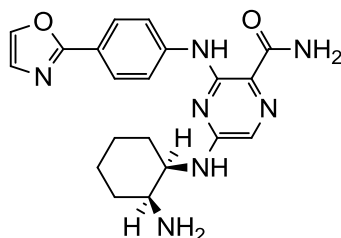


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida. MS encontrado para C₂₀H₂₃N₇O₂ como (M+H)⁺ 394,6. UV: λ =263, 301 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,80 (1H, m), 8,04 (1H, s), 7,66 (1H, m), 7,56 (1H, s), 7,46 (1H, t, J=8,0Hz), 7,40 (1H, m), 7,35 (1H, d, J=1,6Hz), 4,61 (1H,

m), 3,72 (1H, m), 1,85-1,55 (8H, m) ppm.

Ejemplo 445. 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-((4-(oxazol-2-il)fenil)amino)pirazina-2-carboxamida.

5

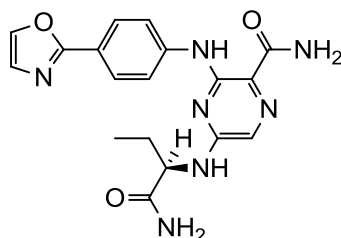


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-3-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida. MS encontrado para C₂₀H₂₃N₇O₂ como (M+H)⁺ 394,6. UV: λ =278, 330 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 7,99 (3H, m), 7,81 (2H, m), 7,56 (1H, s), 7,32 (1H, m), 4,45 (1H, m), 3,85 (1H, m), 1,93-1,65 (8H, m) ppm.

15

Ejemplo 446. (R)-5-((1-amino-1-oxobutan-2-il)amino)-3-((4-(oxazol-2-il)fenil)amino)pirazina-2-carboxamida.

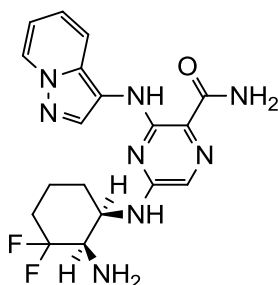
20



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a

la descrita en el Ejemplo (R)-5-((1-amino-1-oxobutan-2-il)amino)-3-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida. MS encontrado para C₁₈H₁₉N₇O₃ como (M+H)⁺ 382,5. UV: λ =276, 332 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,05 (1H, s), 7,98 (2H, m), 7,86 (2H, m), 7,55 (1H, s), 7,43 (1H, s), 4,32 (1H, m), 2,00 (1H, m), 1,91 (1H, m), 1,11 (3H, t, J=7,6Hz) ppm.

Ejemplo 447. 5-(((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexil)amino)-3-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

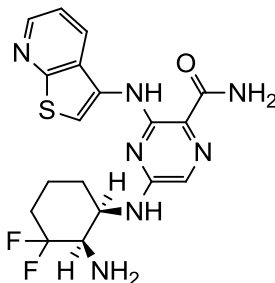


La mezcla de 5-(((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexil)amino)-3-cloropirazina-2-carbonitrilo (115 mg, 0,40 mmol), diclorhidrato de pirazolo[1,5-a]piridin-3-amina (247 mg, 1,20 mmol), carbonato de cesio en polvo (1,04 g, 3,20 mmol), BINAP (50 mg, 0,08 mmol), Pd(OAc)₂ (18 mg, 0,08 mmol) en 20 mL de dioxano se desgasificó con una corriente de argón. Se agitó en una atmósfera de argón a 115 °C durante la noche. La mezcla se enfrió, se diluyó con 100 mL de EtOAc, se agitó vigorosamente y luego se filtró a

través de celite. El filtrado se concentró y se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida de sílice con MeOH al 0-9 % en DCM para aislar el producto de acoplamiento. Se disolvió en MeOH 10 mL y DMSO 2 mL. A la solución se le
 5 agregó KOH (100 mg) y luego 1 mL de H₂O₂ (50 %). La mezcla se agitó a TA durante 30 m, se inactivó con acetonitrilo y luego TFA, se concentró al vacío y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa para aislar el compuesto del título (23 mg). MS encontrado para C₁₈H₂₀F₂N₈O como (M+H)⁺ 403,6. UV: λ=289, 355
 10 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,45 (1H, d, J=7,6Hz), 8,23 (1H, s), 7,53 (1H, d, J=8,8Hz), 7,47 (1H, s), 7,21 (1H, m), 6,89 (1H, t, J=6,8Hz), 4,47 (1H, m), 3,93 (1H, m), 2,07-1,69 (6H, m) ppm.

15 Ejemplo 448. 5-(((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexil)amino)-3-(tieno[2,3-b]piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

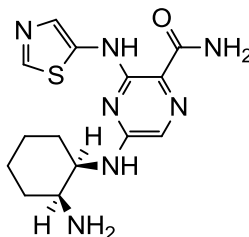
20



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 5-(((1R,2S)-2-amino-3,3-

difluorociclohexil) amino)-3-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida. MS encontrado para C₁₈H₁₉F₂N₇O₃ como (M+H)⁺ 420,5. UV: λ =226, 263, 292 nm. ¹H NMR: (CD₃OD) δ 8,69 (1H, dd, J=5,2; 1,6Hz), 8,37 (1H, dd, J=8,4; 1,2Hz), 8,00 (1H, s), 7,66 (1H, dd, J=8,4; 1,2Hz), 7,61 (1H, s), 4,73 (1H, m), 4,20 (1H, m), 2,21-1,81 (6H, m) ppm.

Ejemplo 449. 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil) amino)-3-(tiazol-5-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

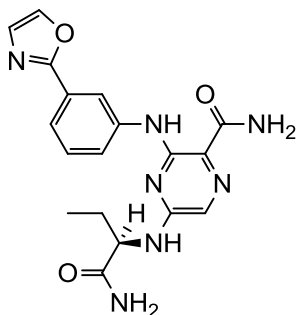


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil) amino)-3-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida. MS encontrado para C₁₄H₁₉N₇O₃ como (M+H)⁺ 334,3. UV: λ =231, 286, 334 nm.

20

Ejemplo 450. (R)-5-((1-amino-1-oxobutan-2-il) amino)-3-((3-(oxazol-2-il) fenil) amino)pirazina-2-carboxamida.

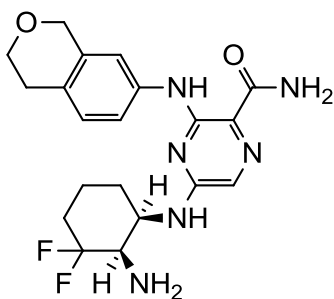
5



10 UV: λ =264, 303, 360 nm.

Ejemplo 451. 5-(((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexil)amino)-3-(isocroman-7-ylamino)pirazina-2-carboxamida.

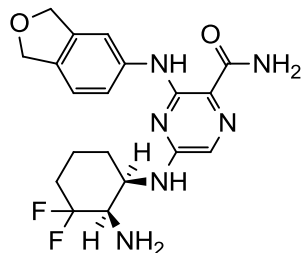
15



20 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 5-(((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexil)amino)-3-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-ylamino)pirazina-2-carboxamida. MS encontrado para C₂₀H₂₄F₂N₆O₂ como (M+H)⁺ 419,4. UV: λ =250, 303 nm.

Ejemplo 452. 5-(((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexil)amino)-3-((1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)amino)pirazina-2-carboxamida.

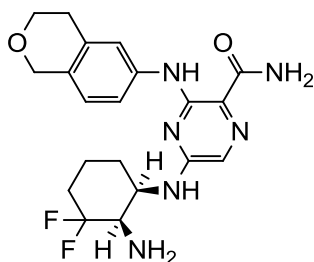
5



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 5-(((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexil)amino)-3-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilamino)pirazina-2-carboxamida. MS encontrado para $C_{19}H_{22}F_2N_6O_2$ como $(M+H)^+$ 405,3. UV: $\lambda = 251, 303$ nm.

15 Ejemplo 453. 5-(((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexil)amino)-3-(isocroman-6-ilamino)pirazina-2-carboxamida.

20

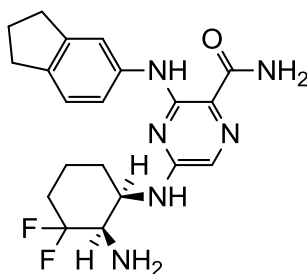


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 5-(((1R,2R)-2-amino-3,3-difluorociclohexil)amino)-3-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-

ilamino)pirazina-2-carboxamida. MS encontrado para
C₂₀H₂₄F₂N₆O₂ como (M+H)⁺ 419,3. UV: λ =251, 303 nm.

Ejemplo 454. 5-(((1R,2R)-2-amino-3,3-
5 difluorociclohexil)amino)-3-((2,3-dihidro-1H-inden-5-
il)amino)pirazina-2-carboxamida.

10



15 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a
la descrita en el Ejemplo 5-(((1R,2R)-2-amino-3,3-
difluorociclohexil)amino)-3-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-
ilamino)pirazina-2-carboxamida. MS encontrado para
C₂₀H₂₄F₂N₆O como (M+H)⁺ 403,3. UV: λ =250, 303 nm.

20 Las actividades de Syk humana *in vitro* y *in vivo* de los
compuestos inventivos se pueden determinar mediante varios
procedimientos conocidos en la técnica, tal como una prueba
para determinar su habilidad para inhibir la actividad de Syk
de plasma humano. Las afinidades potentes para la inhibición
de Syk humana que exhibieron los compuestos inventivos se
pueden medir mediante un valor de IC₅₀ (en nM). El valor de

IC₅₀ es la concentración (en nM) del compuesto requerida para proporcionar el 50 % de inhibición de la actividad proteolítica de Syk humana. Cuanto más bajo sea el valor de IC₅₀, más activo (potente) será un compuesto para inhibir la actividad de Syk.

Un ensayo *in vitro* para detectar y medir la actividad de inhibición contra Syk es el siguiente:

10 *Inhibición de la actividad de fosforilación de la tirosina Syk*

La potencia de moléculas candidatas para inhibir la actividad de fosforilación de la tirosina Syk se evalúa al medir la capacidad de un compuesto experimental de inhibir la fosforilación de tirosina mediada por Syk de un sustrato específico de Syk.

La actividad de fosforilación de la tirosina SYK se mide usando la tecnología LANCE™ desarrollada por Perkin Elmer Life and Analytical Sciences (Boston, MA). LANCE™ se refiere a aplicaciones de fluorometría homogénea resuelta en el tiempo usando técnicas tal como ensayo de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo

(TR-FRET, por sus siglas en inglés) (ver generalmente para procedimientos en la nota de aplicación de Perkin Elmer- How to Optimize a Tyrosine Kinase Assay Using Time Resolved Fluorescence-Based LANCE Detection, www.perkinelmer.com/lifesciences). El principio del ensayo implica la detección de un sustrato fosforilado usando una transferencia de energía de un anticuerpo etiquetado con europio fosfoespecífico a estreptavidina-aloficocianina como el aceptor.

10

Para someter a prueba la capacidad de moléculas candidatas para inhibir la actividad de fosforilación de la tirosina SYK, las moléculas se reconstituyen en DMSO al 30 % y se diluyen en series 1:3, donde la dilución final contiene DMSO en ausencia de la molécula candidata. La concentración final de DMSO en el ensayo es de 3 %. Los ensayos de cinasa se realizan como una reacción de dos partes. La primera reacción es una reacción de cinasa y que comprende una molécula candidata, enzima SYK recombinante activa de longitud completa (Millipore, CA) y sustrato específico de SYK etiquetado con biotina -biotina-DEEDYESP-OH. La segunda reacción implica la finalización de la reactivo de cinasa y la adición simultánea de los reactivos de detección, reactivo anti-fosfotirosina etiquetado con europio (Eu-W1024-PY100,

20

Perkin Elmer, Boston, MA) y reactivo de detección de estreptavidina-aloficocianina (SA-APC, Prozyme, CA). La reacción de cinasa se realiza en una placa de microtitulación negra con fondo en U de 96 pocillos. El volumen de reacción
5 final es de 50 μ L y contiene una concentración final de enzima de SYK activa 1 nM, sustrato de SYK 550 nM y 100 μ M ATP diluido en un amortiguador que contiene Tris 50 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 5 mM y DTT 1 mM. Se dejó que la reacción continuara durante 1 hora a temperatura ambiente. El
10 amortiguador de inactivación contiene Tris 100 mM pH 7,5, $NaCl_2$ 300 mM, EDTA 20 mM, Brij35 al 0,02 % y BSA al 0,5 %. Se agregan los reactivos de detección a la mezcla de reacción con las siguientes diluciones 1:500 para Eu-W1024-PY100 y 1:250 para SA-APC. La reacción de cinasa finaliza tras la
15 adición de amortiguador de inactivación 50 μ L que contiene los reactivos de detección. Se dejó que la detección continuara durante 1 hora a temperatura ambiente. Se mide la detección del sustrato fosforilado en ausencia y presencia de los inhibidores en el instrumento de TR-FRET, Analyst HT
20 (Molecular Probes, Sunnyvale, CA) y la condiciones para las mediciones se establecen usando CriterionHost Release 2.0 (Molecular Probes, Sunnyvale, CA). La configuración usada es la siguiente: excitación 360 nm, emisión 665 - 7,5 nm, divisor de haz 350 nm 50/50, destello 100 pulsos, retraso 60

us, integración 400 us, altura z 2 mm. La inhibición de la actividad de la tirosina cinasa SYK se calcula como la respuesta máxima observada en presencia del inhibidor, en comparación con la respuesta en ausencia del inhibidor. Las
5 IC₅₀ derivaron de análisis de regresión no lineal.

La fosfo-citometría de flujo intracelular se puede usar para someter a prueba la inhibición por parte del compuesto de la actividad de Syk en la línea celular de linfoma no-Hodgkin de
10 Ramos. Se separaron en alícuotas 1×10^6 células en crecimiento fase logarítmica; la cinasa Syk se activa al incubar células durante 10 minutos con 3 $\mu\text{g/ml}$ de anticuerpo específico para el receptor de linfocitos B. Inmediatamente después, las células se fijaron en paraformaldehído al 1 % durante 5
15 minutos a temperatura ambiente, se lavaron en solución salina amortiguada con fosfato y luego se permeabilizaron mediante incubación durante 2 horas en metanol helado. Las células se lavaron nuevamente en solución salina amortiguada con fosfato, luego se incubaron durante 30 minutos con anticuerpo
20 específico para Erk fosforilado (Y204), que son indicadores de la actividad de la cinasa Syk. Todos los anticuerpos usados se obtuvieron de BD Pharmingen (San José, CA). Luego de la incubación con anticuerpo, las células se lavan nuevamente y se someten a citometría de flujo.

Syk ha estado implicada experimentalmente en el desarrollo, proliferación y supervivencia de los linfocitos B. Además, Syk está implicada como un oncogén. La expresión de Syk constitutivamente activa en células de la médula ósea transferidas de forma adoptiva induce la leucemia en ratones y la actividad excesiva de Syk está asociada con una variedad de linfomas en seres humanos. Dado el rol de Syk en la biología de los linfocitos B, su inhibición selectiva puede ser suficiente para proporcionar un beneficio clínico en los trastornos de proliferación de linfocitos B, y al mismo tiempo reduce las toxicidades que pueden surgir debido a la supresión de otras cinasas que no son objetivo.

También se evalúan los efectos antiproliferativos de los compuestos en las líneas celulares B de linfoma no-Hodgkin SUDHL-4, SUDHL-6 y Toledo. Las SUDHL-4 y SUDHL-6 requieren la señalización del receptor de linfocitos B para el crecimiento y la supervivencia, mientras que la línea celular Toledo (que sirve como control negativo) no la requiere. Las células se separan en alícuotas en cada pocillos de una placa de 96 pocillos y se incuban con concentraciones en aumento del compuesto durante 72 horas, luego de lo cual se determina la supervivencia y proliferación celular usando el ensayo MTT

(Chemicon International, Inc., Temecula, CA) siguiendo los protocolos indicados por el fabricante.

La inducción de apoptosis en las líneas celulares B de
5 linfoma no-Hodgkin SUDHL-4, SUDHL-6 y Toledo se evalúa al
medir el marcador de apoptosis Caspasa 3. Las células se
incubaron con 1, 3 o 10 μ M de compuesto durante 24, 48 y 72
horas. Luego de la finalización de cada punto de tiempo, las
células se procesaron para el análisis de citometría de flujo
10 usando el Kit de anticuerpo de conejo monoclonal de Caspasa 3
Anti-Active y protocolos relacionados (BD Pharmingen). En la
Tabla 1 se presentan los datos de dos experimentos
independientes, que representan el porcentaje de células
totales que experimentan apoptosis luego de la incubación con
15 los compuestos en las condiciones indicadas.

La actividad de Syk no solo es necesaria para la
señalización, proliferación y supervivencia de los linfocitos
B, tal como se mostró, sino que también es fundamental para
20 la activación celular tras la reticulación del receptor de
linfocitos B. La activación de los linfocitos B conduce a la
expresión de superficie celular aumentada de varias proteínas
implicadas en la señalización, presentación de antígenos y
adhesión celular. Entre estos, comúnmente se miden CD80, CD86

y CD69 para determinar el estado de activación de los linfocitos B. Los linfocitos B primarios de ratón aislados del bazo se pueden separar en alícuotas e incubar concentraciones en aumento del compuesto (0,05 a 2 μ M) en presencia de IgD de cabra antiratón (eBiosciences, Inc., San Diego, CA) durante 20 horas para reticular el receptor de linfocitos B. Las células se lavaron y se incubaron durante 30 minutos en hielo con anticuerpos específicos para los marcadores de activación de linfocitos B CD80, CD86 y CD69. Los linfocitos B se identifican de la población agrupada al teñir con el marcador de linfocitos B CD45RO. Todos los anticuerpos se obtuvieron de BD Pharmingen.

En la tabla a continuación, la actividad en los ensayos de Syk se proporciona de la siguiente manera: +++++ = $IC_{50} < 0,0010 \mu M$; ++++ = $0.0010 \mu M < IC_{50} < 0,010 \mu M$, +++ = $0,010 \mu M < IC_{50} < 0,10 \mu M$, ++ = $0,10 \mu M < IC_{50} < 1 \mu M$, + = $IC_{50} > 1 \mu M$.

Tabla 1

5

10

15

20

Ejemplo n.º	IC50 de Syk
1	++++
2	++++
3	++++
4	++++
5	++++
6	++++
7	++++
8	++++
9	++++
10	++++
11	++++
12	++++
13	++++
14	++++
15	+++
16	++
17	+++
18	+++
19	+++
20	++++
21	++++

5

10

15

20

22	++++
23	+++
24	+++
25	++++
26	+++
27	+++
28	++++
29	++++
30	++++
31	++++
32	+++++
33	++++
34	++++
35	+
36	+
37	+++
38	++
39	++
44	++++
45	++++
54	+++++
55	++++
56	++++

5

10

15

20

57	++
58	+++
59	++
60	+
61	++
62	++
63	+++
64	+++
65	+++
66	++++
67	++++
68	++++
69	+++
70	+++
71	+++
72	++++
73	++++
74	++++
75	++++
76	++++
77	++++
78	++++

5

10

15

20

79	++++
80	++++
81	+++++
82	++++
83	++++
84	++++
85	+++
86	+++
87	++++
88	++++
89	++++
90	++++
93	++++
95	+
96	+++
97	+
98	+++
99	++++
100	+++
101	++++
102	+++
103	+++
104	

5

10

15

20

105	++++
106	++++
107	+++
108	+++
109	+
110	+
111	+
112	+++
113	+++
114	++++
115	++
116	++++
117	+++
118	++
119	++++
120	+++
121	++
122	+++++
123	++++
125	+
126	++++
127	++++

5

10

15

20

128	++++
129	++++
130	++++
131	+++++
132	+++
133	+++
134	++
135	+++
136	+++
137	+++
138	++++
139	+++
140	++++
141	+++
142	++++
143	++++
144	++
145	+++
146	++
147	++
148	++
149	+++
150	++

5

10

15

20

151	+++
152	+++
153	++++
154	+++
155	+++
156	+++
157	++
158	+++
159	+++
160	+++
161	++
162	+++
163	+++
164	++++
165	++++
166	++++
167	+++
168	+++
169	++++
170	+++
171	++++
172	++++

5

10

15

20

173	+++
174	+++
175	++++
176	+++
177	+++
178	+++
179	+++
180	+
181	+++
182	+++
183	+++
184	++++
185	+++
186	+++
187	++++
188	++++
189	++++
190	++++
191	++++
192	++++
193	+++
194	++++
195	++++

5

10

15

20

196	+++
197	++++
198	++++
199	++++
200	++++
201	++++
202	++++
203	++++
204	++++
205	+++++
206	++++
207	++++
208	++++
209	+++
210	++++
211	++
212	++++
213	+++
214	+++
215	+++
216	++++
217	++++

5

10

15

20

218	++
219	+++
220	++++
221	++++
222	+++
223	+++
224	++++
225	++++
226	+++
227	+++
228	+++
229	+++
230	+++
231	+++
232	++++
233	++++
234	++++
235	+++
236	+++
237	+++
238	++++
239	++++
240	+++

5

10

15

20

241	++++
242	++++
243	++++
244	++++
246	++++
247	++++
248	++++
249	++
250	++++
251	+++
252	+++++
253	++++
254	++
255	+++
256	++++
257	+++
258	+++
259	+++
260	++
261	++++
262	+++++
263	++++

5

10

15

20

264	+++
265	++++
266	+++
267	++++
268	++++
269	+++++
270	+++++
271	+++++
275	+++++
276	++++
277	+++
278	++
279	+++
280	+++
281	+++
282	++++
283	+++
284	++
285	++
286	++
287	+++
288	++
289	+++

5

10

15

20

290	++
291	++++
292	++
293	++++
294	++
295	++++
296	++++
297	++++
298	+++
299	++
300	+++
301	+++
302	+++
303	+++
304	+++
305	+++
306	++++
307	+++
308	++++
309	++++
310	+++
311	+++

5

10

15

20

312	++++
313	+++
314	++
315	+++
316	+++
317	+++
318	+++
319	+++
320	+
321	++++
322	++
323	++++
324	++++
325	++++
326	+++
327	++
328	+++++
329	++++
330	++
331	+++
332	+++
333	++
334	+++

5

10

15

20

335	++++
336	++++
337	+++
338	+++
339	+++++
340	+++
341	+++
342	+++++
343	++
344	+++++
345	+++
346	++++
347	++++
348	++++
349	+++
350	++++
351	++++
352	+++++
353	++++
354	++++
355	+++
356	+++

5

10

15

20

357	++++
358	++++
359	++++
360	+++
361	+++
362	+++
363	+++
364	++++
365	+++
366	+++
367	++++
368	++++
369	++++
370	++++
371	+++
372	+++
373	++++
374	++++
375	++++
376	++++
377	++
378	+++
379	++++

5

10

15

20

380	++++
381	++++
382	+++
383	+++
384	+++
385	++++
386	++++
387	+
388	++++
389	++++
390	+++
391	++++
392	++++
393	++++
394	++++
395	++++
396	++++
397	++++
398	++++
399	++
400	+++
401	+++

5

10

15

20

402	+++
403	+++
404	+++
405	++++
406	++++
407	++++
408	++++
409	++++
410	+++
411	+++
412	+++++
413	+++++
415	+++
416	++
417	+++++
418	++++
419	++++
420	++++
421	++++
422	++++
423	++++
424	++++
425	++++

5

10

15

20

426	++++
427	++++
428	+++++
429	++++
430	+++
431	++++
432	++++
433	++++
434	++++
435	++++
436	+++++
437	++++
438	++++
439	++++
440	+++
441	+++
442	+++
443	+++
444	+++++
445	++++
446	++++
447	++++

5

448	++++
449	+
450	+++
451	++++
452	++++
453	++++
454	+++

10

La presente invención proporciona una cantidad de modalidades. Es evidente que los ejemplos se pueden modificar para proporcionar otras modalidades de esta invención. Por lo tanto, se apreciará que el alcance de la presente invención
15 estará definida por las reivindicaciones adjuntas, más que por las modalidades específicas que han sido representadas a modo de ejemplo.

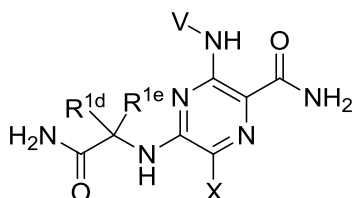
Todas las patentes estadounidenses, publicaciones de
20 solicitudes de patente estadounidense, solicitudes de patente estadounidense, patentes extranjeras, solicitudes de patentes extranjeras y publicaciones que no son patentes a las que se hace referencia en esta memoria descriptiva y/o enumeradas en la hoja de datos de la solicitud, se incorporan en la

presente mediante esta referencia en su totalidad. De lo que antecede se apreciará que, aunque se han descrito modalidades específicas de la invención en la presente con fines de ilustración, pueden realizarse varias modificaciones sin
5 desviarse del espíritu y alcance de la invención. Por consiguiente, la invención no se limita excepto por las reivindicaciones adjuntas.

SE REIVINDICA:

1. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

5



(I)

donde

10 X es H o halo;

V se selecciona del grupo que consiste en:

a) heteroarilo sustituido opcionalmente con uno a cinco grupos R^{1a};

15 b) cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno a cinco grupos R^{1a};

c) heterociclilo sustituido opcionalmente con uno a cinco grupos R^{1a}; y

d) arilo sustituido con R^{1b} y sustituido opcionalmente con uno a cuatro grupos R^{1a};

20 R^{1b} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, cicloalcoxi C₃₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, alcoxialquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, haloalcoxi C₁₋₈, amino, alquilamino C₁₋₈, dialquilamino C₁₋₈, halo, haloalquilaminocarbonilo C₁₋₈, alquilaminocarbonilo C₁₋₈,

dialquilaminocarbonilo C₁₋₈, aminocarbonilo,
heterociclicarbonilo, alquilcarbonilamino C₁₋₈,
alquilsulfonilo C₁₋₈, aminosulfonilo, cicloalquilo C₃₋₈,
alquilcarbonilpiperidinilo C₁₋₈, morfolinilo, fenilo y
5 heteroarilo sustituido opcionalmente con uno a tres grupos
R^{1c};

R^{1a} y R^{1c} se seleccionan independientemente del grupo que
consiste en alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈,
cicloalquilo C₃₋₈ alquilenos C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, cicloalcoxi C₃₋₈,
10 hidroxialquilenos C₁₋₈, alcoxialquilenos C₁₋₈, haloalquilenos C₁₋₈,
haloalcoxi C₁₋₈, amino, hidroxilo, alquilamino C₁₋₈,
dialquilamino C₁₋₈, alquiltio C₁₋₈, oxo, halo, ciano,
haloalquilaminocarbonilo C₁₋₈, alquilaminocarbonilo C₁₋₈,
dialquilaminocarbonilo C₁₋₈, aminocarbonilo,
15 heterociclicarbonilo, alquilcarbonilamino C₁₋₈,
alquilsulfonilo C₁₋₈, aminosulfonilo, cicloalquilo C₃₋₈,
alquilcarbonilpiperidinilo C₁₋₈, heterocicliclo, fenilo,
heteroarilo, heteroarilsulfonilo; arilalquilenos C₁₋₈,
aminoalquilenos C₁₋₈, aminocicloalquilo C₃₋₈ y
20 heterociclicloalquilenos C₁₋₈;

R^{1d} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,
cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈ alquilenos C₁₋₈, alquilo C₁₋₈,
8, arilo, alcoxi C₁₋₈ alquilenos C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈,

alquilsulfinilo C₁₋₈ alquilenos C₁₋₈, y alquilsulfonilo C₁₋₈
alquilenos C₁₋₈ arilalquilenos C₁₋₈, heteroarilo y
heteroarilalquilenos C₁₋₈ donde R^{1d} está sustituido
opcionalmente con uno a cinco grupos seleccionados
5 independientemente de halo, alquilo C₁₋₈, amino, alcoxi C₁₋₈,
alquiltio C₁₋₈ e hidroxilo;

R^{1e} es hidrógeno o junto con R^{1d} y el átomo de carbono al cual
están unidos forman un anillo cicloalquilo C₃₋₈.

10 2. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal
farmacéuticamente aceptable de este, donde X es H.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal
farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{1e} es H.

15

4. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{1d} se
selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, isopropilo,
sec-butilo, terc-butilo, metilo, etilo, CF₃CH₂-, CHF₂CH₂-,
20 metoximetileno, metilsulfiniletileno, y metilsulfoniletileno.

5. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{1d} es
cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈ alquilenos C₁₋₈, arilo,

ariloalquileo C₁₋₈ o heteroarilalquileo C₁₋₈ cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, y amino.

5

6. Un compuesto de la reivindicación 5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{1d} se selecciona del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclopropilmetileno, fenilo y bencilo.

10

7. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{1a} y R^{1c} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈ y alcoxi C₁₋₈.

15

8. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde V es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{1a}.

20

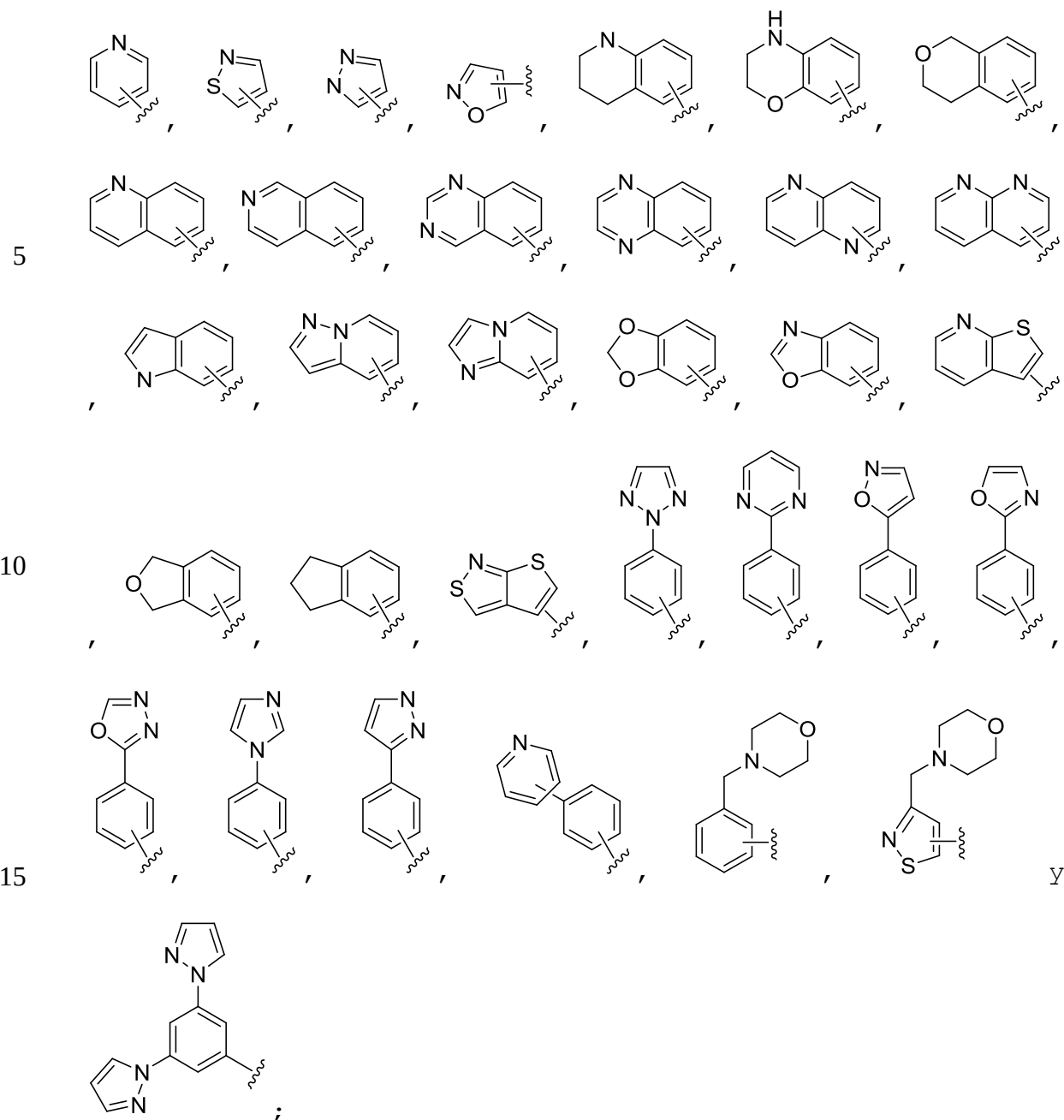
9. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde V es cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{1a}.

10. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7,
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde V es
heterociclilo opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos
5 R^{1a} .

11. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7,
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde V es
fenilo sustituido con R^{1b} y opcionalmente sustituido con uno a
10 cuatro grupos R^{1a} .

12. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7,
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde V es
fenilo sustituido con heteroarilo opcionalmente sustituido
15 uno a tres grupos R^{1c} .

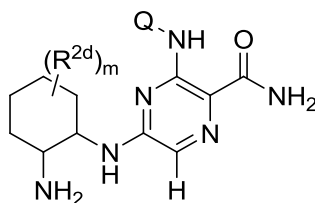
13. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7,
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde V se
selecciona del grupo que consiste en fenilo,
20



20 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, cicloalcoxi C₃₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, alcoxialquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, haloalcoxi C₁₋₈, amino,

alquilamino C₁₋₈, dialquilamino C₁₋₈, oxo, halo,
haloalquilaminocarbonilo C₁₋₈, alquilaminocarbonilo C₁₋₈,
dialquilaminocarbonilo C₁₋₈, aminocarbonilo,
heterociclicarbonilo, alquilcarbonilamino C₁₋₈,
5 alquilsulfonilo C₁₋₈, aminosulfonilo, cicloalquilo C₃₋₈,
alquilcarbonilpiperidinilo C₁₋₈, morfolinilo, fenilo,
piridilo y pirimidilo.

14. Un compuesto de Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente
10 aceptable del mismo:



(II)

15 donde

Q se selecciona del grupo que consiste en:

- heteroarilo sustituido opcionalmente con uno a cinco grupos R^{2a};
- cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno a cinco
20 grupos R^{2a};
- heterociclico sustituido opcionalmente con uno a cinco grupos R^{2a}; y
- arilo sustituido con R^{2b} y sustituido opcionalmente con uno a cuatro grupos R^{2a};

R^{2b} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} ,
 cicloalquilo C_{3-8} alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , cicloalcoxi C_{3-8} ,
 hidroxialquilo C_{1-8} , alcoxialquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} ,
 haloalcoxi C_{1-8} , amino, alquilamino C_{1-8} , dialquilamino C_{1-8} ,
 5 halo, haloalquilaminocarbonilo C_{1-8} , alquilaminocarbonilo C_{1-8} ,
 dialquilaminocarbonilo C_{1-8} , aminocarbonilo,
 heterociclicarbonilo, alquilcarbonilamino C_{1-8} ,
 alquilsulfonilo C_{1-8} , aminosulfonilo, cicloalquilo C_{3-8} ,
 alquilcarbonilpiperidinilo C_{1-8} , morfolinilo, fenilo y
 10 heteroarilo sustituido opcionalmente con uno a tres grupos
 R^{2c} ;

R^{2a} y R^{2c} se seleccionan independientemente del grupo que
 consiste en alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} ,
 cicloalquilo C_{3-8} alquilenilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , cicloalcoxi C_{3-8} ,
 15 hidroxialquilenilo C_{1-8} , alcoxialquilenilo C_{1-8} , haloalquilenilo C_{1-8} ,
 haloalcoxi C_{1-8} , amino, hidroxilo, alquilamino C_{1-8} ,
 dialquilamino C_{1-8} , alquiltio C_{1-8} , oxo, halo, ciano,
 haloalquilaminocarbonilo C_{1-8} , alquilaminocarbonilo C_{1-8} ,
 dialquilaminocarbonilo C_{1-8} , aminocarbonilo,
 20 heterociclicarbonilo, alquilcarbonilamino C_{1-8} ,
 alquilsulfonilo C_{1-8} , aminosulfonilo, cicloalquilo C_{3-8} ,
 alquilcarbonilpiperidinilo C_{1-8} , heterociclico, fenilo,
 heteroarilo, heteroarilsulfonilo; arilalquilenilo C_{1-8} ,

aminoalquilenos C_{1-8} , aminocicloalquilo C_{3-8} y heterociclilalquilenos C_{1-8} ; R^{2d} es halo; y m es 1, 2, 3, 4 o 5.

5

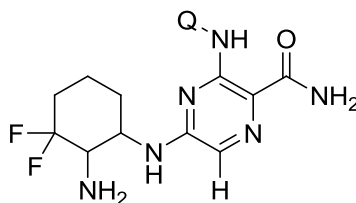
15. Un compuesto de la reivindicación 14, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde m es 2.

16. Un compuesto de la reivindicación 15, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{2d} es fluoro.

10

17. Un compuesto de la reivindicación 16 de la Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

15



(IIa).

18. Un compuesto de la reivindicación 14, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{2a} y R^{2c} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} y alcoxi C_{1-8} .

19. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde Q es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{2a} .

5

20. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde Q es cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{2a} .

10

21. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde Q es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{2a} .

15

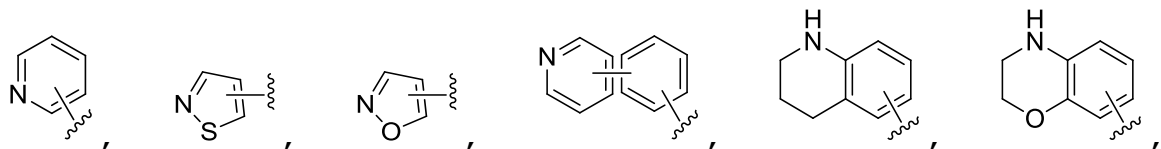
22. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde Q es fenilo sustituido con R^{2b} y opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R^{2a} .

20

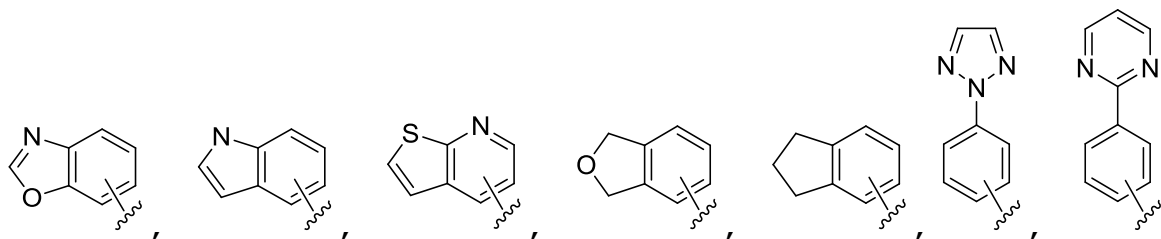
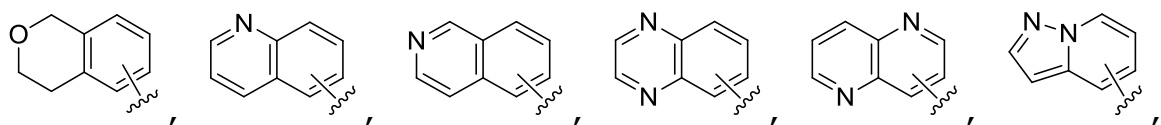
23. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde Q es fenilo sustituido con heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{2c} .

24. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde Q se selecciona del grupo que consiste en fenilo,

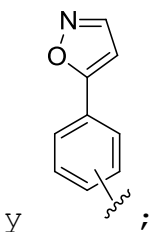
5



10



15



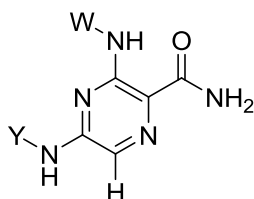
20 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, cicloalcoxi C₃₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, alcoxialquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, haloalcoxi C₁₋₈, amino, alquilamino C₁₋₈, dialquilamino C₁₋₈, oxo, halo,

haloalquilaminocarbonilo C₁₋₈, alquilaminocarbonilo C₁₋₈,
dialquilaminocarbonilo C₁₋₈, aminocarbonilo,
heterociclicarbonilo, alquilcarbonilamino C₁₋₈,
alquilsulfonilo C₁₋₈, aminosulfonilo, cicloalquilo C₃₋₈,
5 alquilcarbonilpiperidinilo C₁₋₈, morfolinilo, fenilo, piridilo
y pirimidilo.

25. Un compuesto de la Fórmula (III) o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo:

10

(III)



donde

15 W se selecciona del grupo que consiste en:

a) heteroarilo sustituido opcionalmente con uno a cinco
grupos R^{3a};

b) cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno a cinco
grupos R^{3a};

20 c) heterociclico sustituido opcionalmente con uno a cinco
grupos R^{3a}; y

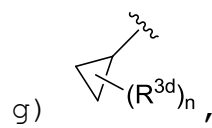
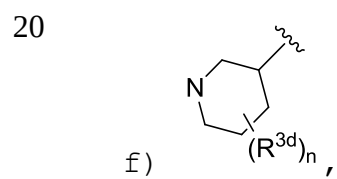
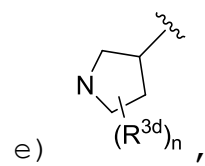
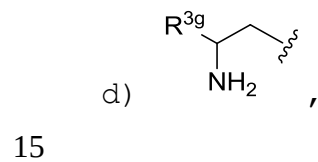
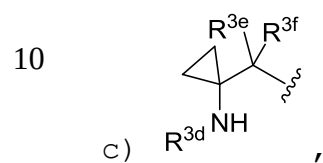
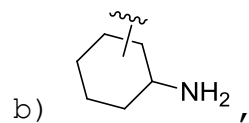
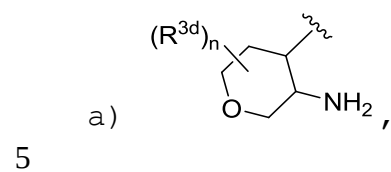
d) arilo sustituido con R^{3b} y sustituido opcionalmente con uno
a cuatro grupos R^{3a};

R^{3b} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈,

cicloalquilo C₃₋₈ alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, cicloalcoxi C₃₋₈,
hidroxialquilo C₁₋₈, alcoxialquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈,
haloalcoxi C₁₋₈, amino, alquilamino C₁₋₈, dialquilamino C₁₋₈,
halo, haloalquilaminocarbonilo C₁₋₈, alquilaminocarbonilo C₁₋₈,
5 dialquilaminocarbonilo C₁₋₈, aminocarbonilo,
heterociclicarbonilo, alquilcarbonilamino C₁₋₈,
alquilsulfonilo C₁₋₈, aminosulfonilo, cicloalquilo C₃₋₈,
alquilcarbonilpiperadinilo C₁₋₈, morfolinilo, fenilo y
heteroarilo sustituido opcionalmente con uno a tres grupos
10 R^{3c};

R^{3a} y R^{3c} se seleccionan independientemente del grupo que
consiste en alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈,
cicloalquilo C₃₋₈ alquilenilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, cicloalcoxi C₃₋₈,
hidroxialquilenilo C₁₋₈, alcoxialquilenilo C₁₋₈, haloalquilenilo C₁₋₈,
15 haloalcoxi C₁₋₈, amino, hidroxilo, alquilamino C₁₋₈,
dialquilamino C₁₋₈, alquiltio C₁₋₈, oxo, halo, ciano,
haloalquilaminocarbonilo C₁₋₈, alquilaminocarbonilo C₁₋₈,
dialquilaminocarbonilo C₁₋₈, aminocarbonilo,
heterociclicarbonilo, alquilcarbonilamino C₁₋₈,
20 alquilsulfonilo C₁₋₈, aminosulfonilo, cicloalquilo C₃₋₈,
alquilcarbonilpiperadinilo C₁₋₈, heterociclico, fenilo,
heteroarilo, heteroarilsulfinilo; arilalquilenilo C₁₋₈,
aminoalquilenilo C₁₋₈;

Y se selecciona del grupo que consiste en



h) fenilo sustituido con heteroarilo, opcionalmente sustituido con R^{3h} ;

5 R^{3d} se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , alquilcarbonilo C_{1-8} , cianoalquilenos C_{1-8} , hidroxialquilenos C_{1-8} , haloalquilenos C_{1-8} , halo y amino, y n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

10 R^{3e} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo C_{1-8} y alquilo C_{1-8} , donde R^{3e} está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-8} y amino;

15

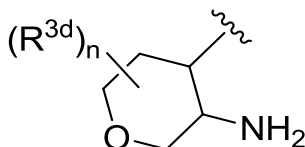
R^{3f} es hidrógeno o junto con R^{3e} y el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo;

R^{3g} es alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno a tres
20 sustituyentes halo; y

R^{3h} se selecciona del grupo que consiste en halo, amino, alquilcarbonilo C_{1-8} y alquilo C_{1-8} .

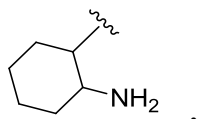
26. Un compuesto de la reivindicación 25, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde Y es

5



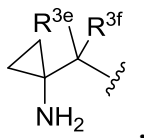
27. Un compuesto de la reivindicación 25, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde Y es:

10



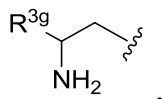
28. Un compuesto de la reivindicación 25, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde Y es:

15

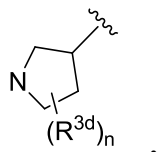


29. Un compuesto de la reivindicación 25, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde Y es

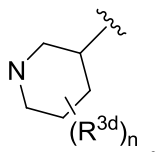
20



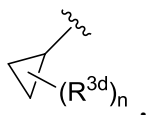
30. Un compuesto de la reivindicación 25, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde Y es:



31. Un compuesto de la reivindicación 25, o una sal
5 farmacéuticamente aceptable de este, donde Y es:



32. Un compuesto de la reivindicación 25, o una sal
10 farmacéuticamente aceptable de este, donde Y es:



33. Un compuesto de la reivindicación 25 o una sal
15 farmacéuticamente aceptable de este, donde Y es fenilo
sustituido con heteroarilo, opcionalmente sustituido con R^{3h} .

34. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 25 a
33, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{3a} y
20 R^{3c} se seleccionan independientemente del grupo que consiste
en alquilo C_{1-8} y alcoxi C_{1-8} .

35. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 25 a
34, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde W es

heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{3a} .

36. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 25 a
5 34, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde W es
cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos
 R^{3a} .

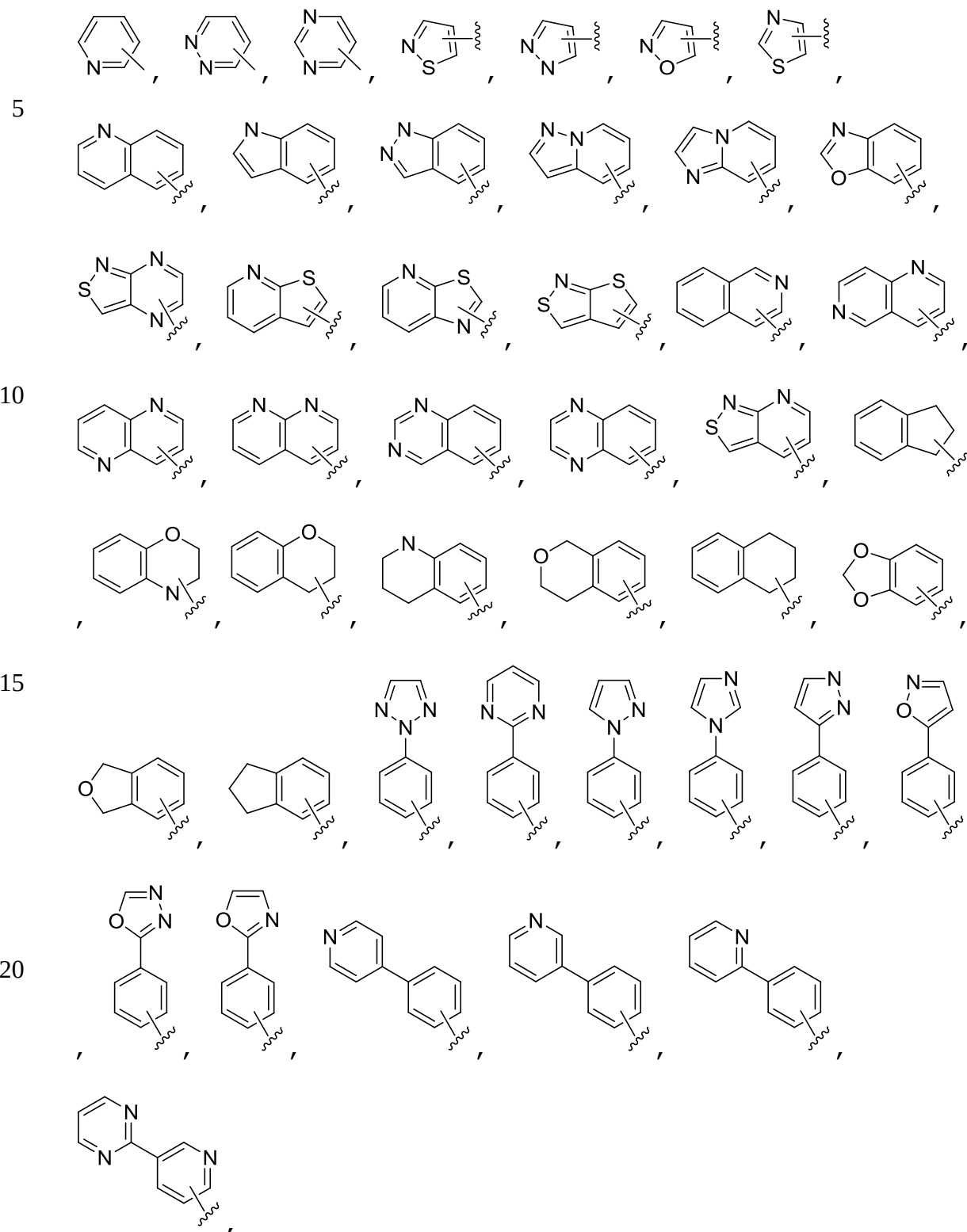
37. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 25 a
10 34, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde W es
heterociclilo opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos
 R^{3a} .

38. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 25 a
15 34, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde W es
fenilo sustituido con R^{3b} y opcionalmente sustituido con uno a
cuatro grupos R^{3a} .

39. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 25 a
20 34, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde W es
fenilo sustituido con heteroarilo opcionalmente sustituido
uno a tres grupos R^{3c} .

40. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 25 a

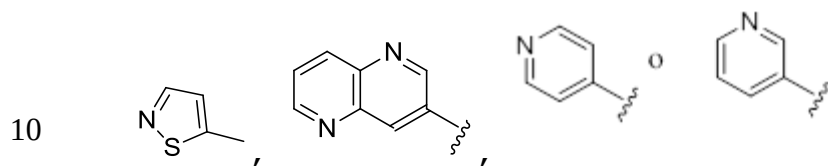
34, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde W se selecciona del grupo que consiste en fenilo,



heterociclicarbonilo, alquilcarbonilamino C₁₋₈,
 alquilsulfonilo C₁₋₈, aminosulfonilo, cicloalquilo C₃₋₈,
 alquilcarbonilpiperadinilo C₁₋₈, morfolinilo, fenilo, piridilo
 y pirimidilo.

5

41. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 25 a
 34, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde W es



donde W está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos
 R^{3a}.

15 42. Un compuesto de los Ejemplos o Tablas, o una sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo.

43. Una composición que comprende un compuesto o una sal
 farmacéuticamente aceptable de este, de cualquiera de las
 20 reivindicaciones precedentes en combinación con un diluyente
 o portador farmacéuticamente aceptable.

44. Un método para inhibir cinasa Syk o una vía de
 transducción de señales mediada al menos en parte por la

actividad de cinasa Syk que comprende la etapa de poner en contacto una célula con un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42.

5

45. Un método para tratar una afección o trastorno mediado al menos en parte por actividad cinasa Syk en un sujeto que comprende la etapa de administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una
10 composición de la reivindicación 43.

46. El método de la reivindicación 45, donde la afección o el trastorno se selecciona del grupo que consiste en una enfermedad cardiovascular, enfermedad inflamatoria,
15 enfermedad de células falciformes enfermedad autoinmunitaria y trastorno de proliferación celular.

47. El método de la reivindicación 46, donde dicha enfermedad inflamatoria y la enfermedad autoinmunitaria se selecciona
20 del grupo que consiste en trasplante de órganos, osteoartritis, enfermedad de intestino irritable (IBD), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, diabetes tipo I,

conjuntivitis, uveítis, vasculitis y psoriasis.

48. El método de la reivindicación 46, donde dicha enfermedad inflamatoria se selecciona del grupo que consiste en alergia,
5 asma, artritis reumatoide, enfermedades mediadas por células B tales como linfoma no Hodgkin, síndrome antifosfolípidos, lupus, psoriasis, esclerosis múltiple y enfermedad renal terminal.

10 49. El método de la reivindicación 46, donde dicha enfermedad cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en púrpura trombocitopénica inmunitaria, anemia hemolítica y trombocitopenia inducida por heparina.

15 50. El método de la reivindicación 46, donde dicha enfermedad inflamatoria es artritis reumatoide.

51. El método de la reivindicación 46, donde dicha enfermedad de células falciformes se selecciona del grupo que consiste
20 en anemia de células falciformes, enfermedad de hemoglobina C falciforme, talasemia falciforme beta plus y talasemia falciforme beta cero.

52. El método de la reivindicación 46, donde dicha enfermedad

autoinmunitaria se selecciona del grupo que consiste en trasplante de órganos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica inmunitaria (ITP), esclerosis múltiple, síndrome de Sjogren, 5 diabetes tipo I, artritis reumatoide, lupus (incluyendo lupus eritematoso sistémico (SLE), vasculitis, nefritis glomerular (NG), enfermedad ampollosa autoinmunitaria, dermatitis atópica (eczema), aterosclerosis, neutropenia autoinmunitaria y psoriasis.

10

53. El método de la reivindicación 46, donde dicha enfermedad de proliferación celular es leucemia, un linfoma, trastornos mieloproliferativos, neoplasias malignas hematológicas, y mielofibrosis idiopáticas.

15

54. El método de la reivindicación 46, donde dicho trastorno de proliferación celular es leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia linfoblástica aguda (LLA) o linfoma no-Hodgkin.

20

55. Un kit que comprende una composición de la reivindicación 43, empaquetado e instrucciones de uso.

RESUMEN

En la presente se proporcionan compuestos de pirazina para inhibir cinasa Syk, los intermedios utilizados para realizar
5 dichos compuestos, métodos para su preparación, composiciones farmacéuticas de estos, métodos para inhibir la actividad de cinasa Syk, y métodos para tratar afecciones mediadas al menos en parte por la actividad cinasa Syk.

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(10) International Publication Number

WO 2013/078466 A1

(43) International Publication Date
30 May 2013 (30.05.2013)

(51) International Patent Classification:
A61K 31/4965 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2012/066468

(22) International Filing Date:
23 November 2012 (23.11.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/563,466 23 November 2011 (23.11.2011) US

(71) Applicant: **PORTOLA PHARMACEUTICALS, INC.**
[US/US]; 270 E. Grand Avenue, Suite 22, South San Francisco, California 94080 (US).

(72) Inventors: **SONG, Yonghong**; 860 Polaris Avenue, Foster City, California 94404 (US). **XU, Qing**; 836 Polaris Ave., Foster City, California 94404 (US). **JIA, Zhaozhong J.**; 3416 Leafwood Court, San Mateo, California 94403 (US). **KANE, Brian**; 5964 Merriewood Drive, Oakland, California 94611 (US). **BAUER, Shawn M.**; 181 Beachview Avenue, Pacifica, California 94044 (US). **PANDEY, Anjali**; 4506 Amiens Avenue, Fremont, California 94555 (US).

(74) Agents: **HOPKINS, Mark et al.**; Kilpatrick Townsend & Stockton LLP, Two Embarcadero Center, Eighth Floor, San Francisco, California 94111-3834 (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, BN, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, 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.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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, RS, 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))



WO 2013/078466 A1

(54) Title: PYRAZINE KINASE INHIBITORS

(57) Abstract: Provided are pyrazine compounds for inhibiting of Syk kinase, intermediates used in making such compounds, methods for their preparation, pharmaceutical compositions thereof, methods for inhibition Syk kinase activity, and methods for treating conditions mediated at least in part by Syk kinase activity.

022104-002510CO P. 88/4

P-2141

COLOMBIA

Carrera 11 n° 93-43, Of. 404 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6350813-Fax: (57 1) 6350824-E-mail:clarkemodet@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (~~nosotros~~), abajo firmante(s) **Charles J. Homey, M.D.**

en mí (nuestro) carácter de representante(s) legales de

Portola Pharmaceuticals, Inc.

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

Delaware, United States of America

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

**270 E. Grand Avenue, Suite 22
South San Francisco, California, U.S.A.**

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelados y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculta (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en **South San Francisco, California**

a los **3rd** días de **April 2009**

POWER OF ATTORNEY

I (~~we~~), the undersigned **Charles J. Homey, M.D.**

legal representative(s) of **Portola Pharmaceuticals, Inc.**

an organization existing under the laws of **Delaware, United States of America**

and in present execution of its business activity, domiciled at

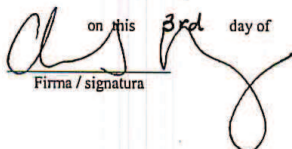
**270 E. Grand Avenue, Suite 22
South San Francisco, California 94080, U.S.A.**

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448; identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at **South San Francisco, California**

on this **3rd** day of **April** of **2009**


Firma / signature



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

DECEMBER 9, 2011

PTAS

TING SU
270 E. GRAND AVE.
SUITE 22
SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080

501748406

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 12/08/2011

REEL/FRAME: 027350/0771
NUMBER OF PAGES: 6

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNORS INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

DOCKET NUMBER: PTL007800US

ASSIGNOR:

SONG, YONGHONG

DOC DATE: 12/01/2011

ASSIGNOR:

XU, QING

DOC DATE: 12/01/2011

ASSIGNOR:

JIA, ZHAOZHONG

DOC DATE: 12/01/2011

ASSIGNOR:

KANE, BRIAN

DOC DATE: 12/01/2011

ASSIGNOR:

BAUER, SHAWN

DOC DATE: 12/01/2011

ASSIGNOR:

PANDEY, ANJALI

DOC DATE: 12/05/2011

ASSIGNEE:

PORTOLA PHARMACEUTICALS, INC.
270 E. GRAND AVE.
SUITE 22
SOUTH SAN FRANCISCO, CALIFORNIA
94080

APPLICATION NUMBER: 61563466
PATENT NUMBER:
TITLE: PYRAZINE KINASE INHIBITORS

FILING DATE:
ISSUE DATE:

ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

ASSIGNMENT OF PROVISIONAL PATENT APPLICATION

JOINT

WHEREAS, Yonghong SONG of 860 Polaris Avenue, Foster City, CA 94404; Qing XU of 968 Diaz Lane, Foster City, CA 94404; Zhaozhong J. JIA of 3416 Leafwood Court, San Mateo, CA 94403; Brian KANE of 5964 Merriewood Drive, Oakland, CA 94611; Shawn M. BAUER of 181 Beachview Avenue, Pacifica, CA 94044; and Anjali PANDEY of 4506 Amiens Avenue, Fremont, CA 94555;

hereinafter referred to as "Assignors," are the inventors of the invention described and set forth in the below-identified provisional patent application:

Title of Invention: PYRAZINE KINASE INHIBITORS

Filing Date: November 23, 2011

Application No.: 61/563,466; and

WHEREAS, Portola Pharmaceuticals, Inc., located at 270 E. Grand Ave., Suite 22, South San Francisco, CA 94080, hereinafter referred to as "ASSIGNEE," is desirous of acquiring an interest in the invention and application and in any U.S. Letters Patent and Registrations which may be granted on any patent application claiming priority from the same;

For good and valuable consideration, receipt of which is hereby acknowledged by Assignors, Assignors have assigned, and by these presents do assign to Assignee all right, title and interest in and to the invention and application and to all foreign counterparts (including patent, utility model and industrial designs), and in and to any Letters Patent and Registrations which may hereafter be granted on any patent application claiming priority from the same in the United States and all countries throughout the world, and to claim the priority from the application as provided by the Paris Convention. The right, title and interest is to be held and enjoyed by Assignee and Assignee's successors and assigns as fully and exclusively as it would have been held and enjoyed by Assignors had this Assignment not been made, for the full term of any Letters Patent and Registrations which may be granted thereon, or of any division, renewal, continuation in whole or in part, substitution, conversion, reissue, prolongation or extension thereof.

Assignors further agree that they will, without charge to Assignor, but at Assignee's expense, (a) cooperate with Assignee in the prosecution of U.S. Patent applications and foreign counterparts on the invention and any improvements, (b) execute, verify, acknowledge and deliver all such further papers, including applications and instruments of transfer, and (c) perform such other acts as Assignee lawfully may request to obtain or maintain Letters Patent and Registrations for the invention and improvements in any and all countries, and to vest title thereto in Assignee, or Assignee's successors and assigns.

IN TESTIMONY WHEREOF, Assignors have signed their names on the dates indicated.

Dated: 12-1-2011


Yonghong SONG

SIGNATURE WITNESSED BY:

Dated: 12/1/2011

Tracie Crothers
Signature of Witness
Tracie Crothers
Printed Name

Dated: _____

Signature of Witness

Printed Name

Dated: 12/1/11

SIGNATURE WITNESSED BY:

Dated: 12/1/2011

Qing XU
Signature of Witness
Tracie Crothers
Printed Name

Dated: _____

Signature of Witness

Printed Name

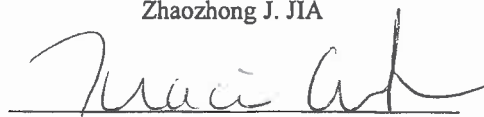
Dated: 12/1/2011

SIGNATURE WITNESSED BY:

Dated: 12/1/2011



Zhaozhong J. JIA



Signature of Witness

Tracie Crothers

Printed Name

Dated: _____

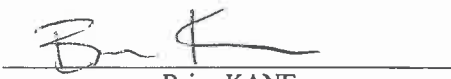
Signature of Witness

Printed Name

Dated: 12/1/2011

SIGNATURE WITNESSED BY:

Dated: 12/1/2011



Brian KANE



Signature of Witness

Tracie Crothers

Printed Name

Dated: _____

Signature of Witness

Printed Name

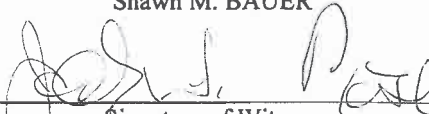
Dated: 12/1/11

SIGNATURE WITNESSED BY:

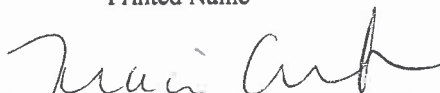
Dated: 12/1/11

Dated: 12/1/2011


Shawn M. BAUER


Signature of Witness

JACK L. ROSS
Printed Name


Signature of Witness

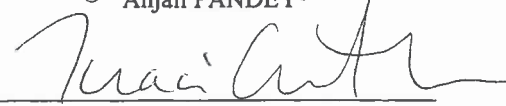
Tracie Crothers
Printed Name

Dated: 12/5/11

SIGNATURE WITNESSED BY:

Dated: 12/5/2011


Anjali PANDEY


Signature of Witness

Tracie Crothers
Printed Name

Dated: _____

Signature of Witness

Printed Name

Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 de 1995 del Ministerio de Justicia, del documento expedido en Estados Unidos de América (Washington D.C.) correspondiente a un documento de cesión otorgado a favor de la sociedad **PORTOLA PHARMACEUTICALS INC.**, domiciliada en San Francisco, California, Estados Unidos de América.

OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS

Subsecretario de Comercio para la Propiedad Intelectual y Director de la
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Diciembre 9 de 2011

TING SU
270 E. GRAND AVE.
OFICINA 22
SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080

501748406

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos
Notificación de Registro de Documento de Cesión

El documento anexo ha sido registrado por la División de Cesiones de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos. Una copia completa en microfilm está disponible en el cuarto de búsqueda de cesiones en el número de rollo y marco indicados abajo.

Por favor revise toda la información contenida en esta notificación. La información contenida en esta notificación de registro refleja los datos presentes en el sistema de cesiones de patentes y marcas. En caso de que usted encuentre algún error o tenga preguntas relacionadas con esta notificación, usted puede contactar al empleado cuyo nombre aparece en esta notificación al 571-272-3350. Por favor envíe la solicitud de

corrección a: Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos,
Sucursal de Servicios de Cesiones, P. O. Box 1450, Alexandria, Virginia
22313.

Fecha de registro: 12/08/2011

Rollo/Marco: 027350/0771

Número de páginas: 6

Expediente: Cesión del interés del cedente (ver documento para detalles).

Número de archivo: PTL007800US

Cedente:

SONG, YONGHONG

Fecha del documento: 12/01/2011

Cedente:

XU, QING

Fecha del documento: 12/01/2011

Cedente:

JIA, ZHAOZHONG

Fecha del documento: 12/01/2011

Cedente:

KANE, BRIAN

Fecha del documento: 12/01/2011

Cedente:

BAUER, SHAWN

Fecha del documento: 12/01/2011

Cedente:

PANDEY, ANJALI

Fecha del documento: 12/05/2011

Cesionario:

PORTOLA PHARMACEUTICALS, INC.
270 E. GRAND AVE.
OFICINA 22
SOUTH SAN FRANCISCO, CALIFORNIA
94080

Número de serie: 61563466 Fecha de presentación:
Número de patente: Fecha de expedición:
Título: Inhibidores de cinasa pirazina

Sucursal de Registro de Cesiones
División de Registros Públicos

Expediente del abogado No. 88886-825429 (006200US)
Referencia del cliente: PLT007800US

CESIÓN DE SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE

CONJUNTO

CONSIDERANDO QUE, Yonghong SONG de 860 Polaris Avenue, Foster City, California 94404; Qing XU de 968 Diaz Lane, Foster City, California 94404; Zhaozhong J. JIA de 3416 Leafwood Court, San Mateo, California 94403; Brian KANE de 5964 de 5964 Merriewood Drive, Oakland, California 94511; Shawn M. BAUER de 181 Beachview Avenue, Pacifica, California 94044; y Anjali PANDEY de 4506 Amiens Avenue, Fremont, California 94555;

De ahora en adelante denominados “Cedentes” son los inventores de la invención descrita e indicada en la solicitud provisional de patente identificada a continuación:

Título de la invención: Inhibidores de cinasa pirazina

Fecha de presentación: noviembre 23 de 2011

Solicitud No.: 61/563.466 y

CONSIDERANDO QUE, Portola Pharmaceuticals, Inc., localizada en 270 E. Grand Ave, oficina 22, South San Francisco, California 94080, de ahora en adelante como el "CESIONARIO" desea adquirir un interés en la invención y la solicitud y en cualquier Título de Patente y Registros de los Estados Unidos que puedan ser otorgados sobre cualquier solicitud que reivindique prioridad de los mismos;

Por una contraprestación onerosa, el recibo del cual es reconocido por parte de los Cedentes, los Cedentes han cedido y por medio del presente ceden al Cesionario, la totalidad del derecho, título e interés en y sobre la invención y la solicitud y todas las equivalentes extranjeras (incluyendo patente, modelo de utilidad y diseño industrial) y en y sobre cualquier Título de Patente y Registros que puedan ser otorgados de ahora en adelante sobre cualquier solicitud de patente que reivindique prioridad de la misma en los Estados Unidos y en cualquier país a lo largo del mundo, y reivindicar la prioridad de la solicitud según se establece en el Convenio de París. El derecho, el título y el interés serán tenidos y disfrutados por el Cesionario y los sucesores y asignatarios del Cesionario tan completa y exclusivamente como los mismos hubieran sido tenidos y disfrutados por los Cedentes en caso de que esta Cesión no se hubiera realizado durante el término completo de cualquier Título de Patente o Registro que pueda ser otorgado sobre los mismos, o de cualquier división, renovación continuación en todo o en parte, sustitución, conversión, reexpedición, prolongación o prórroga de los mismos.

Los Cedentes además se comprometen a que ellos, sin cargo para el Cedente pero a costa del Cesionario, (a) cooperar con el Cesionario en el trámite de las solicitudes de patente de los Estados Unidos y los equivalentes extranjeros sobre la invención y cualquier mejora, (b) ejecutar, verificar, reconocer y entregar todos dichos documentos adicionales, incluyendo solicitudes e instrumentos de transferencia, y (c) llevar a cabo

dichos otros actos que el Cesionario legalmente pueda requerir para obtener o mantener Títulos de Patente o Registros para la invención y las mejoras en cualquiera y todos los países y conferir el título sobre los mismos al Cesionario, o los sucesores y asignatarios del Cesionario.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, los Cedentes han formado sus nombres en las fechas indicadas.

Fechado: 12-1-2011

Firmado: Yonghong SONG

Cesión

Expediente del abogado No. 88886-825429 (006200US)

Página 2

La firma fue atestiguada por:

Fechado: 12-1-2011

Firmado: Tracie Crothers

Fechado: 12-1-2011

Firmado: Qing XU

La firma fue atestiguada por:

Fechado: 12-1-2011

Firmado: Tracie Crothers

Página 2 de 4

Cesión

Expediente del abogado No. 88886-825429 (006200US)

Página 3

Fechado: 12-1-2011

Firmado: Zhaozhong J. JIA

La firma fue atestiguada por:

Fechado: 12-1-2011

Firmado: Tracie Crothers

Fechado: 12-1-2011

Firmado: Brian KANE

La firma fue atestiguada por:

Fechado: 12-1-2011

Firmado: Tracie Crothers

Página 3 de 4

Cesión

Expediente del abogado No. 88886-825429 (006200US)

Página 4

Fechado: 12-1-2011

Firmado: Shawn M. BAUER

La firma fue atestiguada por:

Fechado: 10-1-2011

Firmado: Jack Rose

Fechado: 12-1-2011

Firmado: Tracie Crothers

Fechado: 12-5-2011

Firmado: Anjali PANDEY

La firma fue atestiguada por:

Fechado: 12-5-2011

Firmado: Tracie Crothers

Página 4 de 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0058448

Bogotá D.C., Junio 04 de 2014 - 07:44:01

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	596597595	03/06/2014	99.651.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr UNDITARIO	Vr CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

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

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

, Junio 4 de 2014 - 07:44:16

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0062407

Bogotá D.C., Junio 12 de 2014 - 10:20:23

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	596597606	12/06/2014	9.393.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
45	50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00
				1.395.000.00
				\$1.395.000.00

SON: **UN MILL&OACUTE;N TRESCIENTOS NOVENTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

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

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

, Junio 12 de 2014 - 10:20:26