Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación	16 172440 0000 0000	2016-06-29 12:42:15	
Trámite	11	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	
Evento	378	FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I	
Actuación	411	PRESENTACION	Folios: 741
Dependencia	2020	DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	
Pago #1	66868	$ 6000.0	
Pago #2	66869	$ 58000	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1	**Titulo de la Invención** (200 caractares o espacios máximos)
	COMPUESTOS DE BIARILO ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES HUMANAS EN ONCOLOGÍA, NEUROLOGÍA E INMUNOLOGÍA

2	**Datos del Solicitante**			
	Nombre:	BIOGEN MA INC.	**Dirección Electrónica:**	patents@olartemoure.com
	Dirección:	250 Binney Street Cambridge, MA 02142	**Domicilio/País de constitución:**	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - MASSACHUSETTS - CAMBRIDGE

Identificación:

- ☐ CEDULA DE CIUDADANIA
- ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
- ☒ EMPRESA EXTRANJERA
- ☐ NIT
- ☐ PASAPORTE

Número: 516861774950-

3	**Solicitantes**		
	Apellidos - Nombres o Razón Social	**Tipo**	**Identificación**
1.	BIOGEN MA INC.	NN	516861774950
2.	SUNESIS PHARMACEUTICALS, INC.	NN	516861774951

4	**Datos del Inventor**

Nombre:	Brian T. HOPKINS	**Dirección Electrónica:**	patents@olartemoure.com
Dirección:	c/o Biogen Idec Inc. 14 Cambridge Center Cambridge, MA 02142	**Domicilio/País de constitución:**	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - MASSACHUSETTS - CAMBRIDGE

Identificación:

☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT
☐ PASAPORTE ☒ No Aplica

Número: -

5	**Inventor(es)**

	Apellidos - Nombres	**Domicilio**
1.	HOPKINS Brian T.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2.	MA Bin	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
3.	CHAN Timothy Raymond	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
4.	SUN Lihong	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
5.	ZHANG Lei	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
6.	KUMARAVEL Gnanasambandam	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
7.	LYSSIKATOS Joseph P.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
8.	KOCH Kevin	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
9.	MIAO Hua	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

6	**Datos Inventor(es)**

País de Residencia	**Departamento/Estado**	**Ciudad**	**Dirección**

1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	CAMBRIDGE	c/o Biogen Idec Inc. 14 Cambridge Center Cambridge, MA 02142
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	CAMBRIDGE	c/o Biogen Idec Inc. 14 Cambridge Center Cambridge, MA 02142
3.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	CAMBRIDGE	c/o Biogen Idec Inc. 14 Cambridge Center Cambridge, MD 02142
4.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	CAMBRIDGE	c/o Biogen Idec Inc. 14 Cambridge Center Cambridge, MA 02142
5.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	CAMBRIDGE	c/o Biogen Idec Inc. 14 Cambridge Center Cambridge, MA 02142
6.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	CAMBRIDGE	c/o Biogen Idec Inc. 14 Cambridge Center Cambridge, MA 02142
7.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	CAMBRIDGE	c/o Biogen Idec Inc. 14 Cambridge Center Cambridge, MA 02142
8.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	CAMBRIDGE	c/o Biogen Idec Inc. 14 Cambridge Center Cambridge, MA 02142
9.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	CAMBRIDGE	c/o Biogen Idec Inc. 14 Cambridge Center Cambridge, MA 02142

7	**Datos del Representante Legal / Apoderado**		
Nombre:	CARLOS R. OLARTE GARCIA	**Dirección Electrónica:**	patents@olartemoure.com
Dirección:	patents@olartemoure.com	**Domicilio/País de constitución:**	COLOMBIA - CUNDINAMARCA - BOGOTA D.C.
Identificación:			

☒ CEDULA DE CIUDADANIA	☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☐ EMPRESA EXTRANJERA	☐ NIT
☐ PASAPORTE	
Número:	79782747-

Presentación de Poder

Año de Radicación	
Número de Radicación	

8	**Datos Solicitud: PCT / WO**		
Número Solicitud:	PCT/US2014/069853	**Fecha Solicitud:**	11/12/2014
Número Publicacion:	WO 2015/089337	**Fecha Publicacion:**	18/06/2015

9	**Declaraciones de prioridad**	☒ SI ☐ NO

	(33) País de origen	**Codigo del país**	**(31) No. Solicitud**	**(32) Fecha** _
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/914,886	11/12/2013

10	**Reivindicaciones**			
Número reivindicaciones:	43	**Pago Reivindicaciones:**	No	

11 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 resolucón 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

12 Documentos Anexos

☒ Reivindicaciones
☒ Descripción
☐ Dibujos y/o Figuras
☒ Resumen
☐ Certificado Depósito Material Biológico
☐ Uso de Conocimiento tradicional

☐ Listado de secuencias
☐ Artes finales 12 x 12 cm
☒ Poderes, si fuere el caso
☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
☒ Otros Anexos

COMPUESTOS DE BIARILO ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES HUMANAS EN ONCOLOGÍA, NEUROLOGÍA E INMUNOLOGÍA

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente provisional estadounidense de N.º de serie 61/914,886, presentada el 11 de diciembre de 2013, la totalidad de cuyo contenido se incorpora al presente por referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las proteínas cinasas son una gran familia multigénica que consiste en más de 500 proteínas que cumplen una función fundamental en el desarrollo y en el tratamiento varias enfermedades humanas en la oncología, neurología e inmunología. Las cinasas Tec son tirosinas cinasas no receptoras que consisten en cinco miembros (Tec (tirosina cinasa expresada en carcinoma hepatocelular), Btk (tirosina cinasa de Bruton), Itk (cinasa de células T inducible por interleucina-2 (IL-2); también denominada Emt o Tsk), Rlk (cinasa de linfocitos en reposo; también denominada Txk) y Bmx (gen de tirosina cinasa de médula ósea sobre el cromosoma X; también denominada Etk)) y se expresan principalmente en las células hematopoyéticas, aunque la expresión de Bmx y Tec

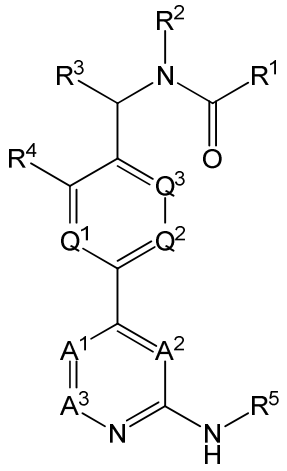
se ha detectado en células endoteliales y hepáticas. Las cinasas Tec (Itk, Rlk y Tec) se expresan en la célula T y se activan corriente abajo del receptor de células T (TCR). Btk es un mediador posterior de la señalización del receptor de células B (BCR) que participa en la regulación de la activación, proliferación y diferenciación de células B. Más específicamente, Btk contiene un dominio de PH que se une a fosfatidilinositol (3,4,5)-trisfosfato (PIP3). La unión de PIP3 induce a Btk a fosforilar la fosfolipasa C (PLCγ), que, a su vez, hidroliza a PIP2 para producir dos mensajeros secundarios, inositol trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG), que activa la proteína cinasa PKC, que después induce una señalización de células B adicional. Las mutaciones que desactivan la actividad enzimática de Btk producen el síndrome de XLA (agammaglobulinemia unida a X), una inmunodeficiencia primaria. Considerando las funciones fundamentales que cumplen las cinasas Tec en la señalización de células B y T, las cinasas Tec son dianas de interés para los trastornos autoinmunitarios.

En consecuencia, existe una gran necesidad en la técnica de inhibidores eficaces de Btk. La presente invención satisface estas y otras necesidades.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

En determinadas modalidades, la presente invención

proporciona un compuesto de fórmula I:

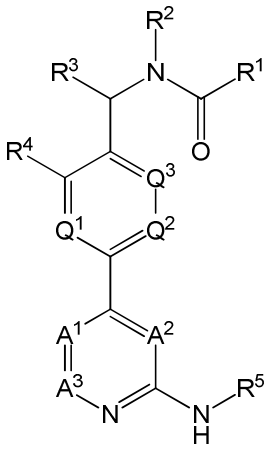


I

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, Q^1, Q^2, Q^3, A^1, A^2 y A^3 es como se definió y se describió en las clases y subclases de la presente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE DETERMINADAS MODALIDADES

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

uno de A^1 y A^2 es C–R^6 y el otro de A^1 y A^2 es C–R^6 o N;

A^3 se selecciona de C–H o N, y es C–H cuando A^1 o A^2 es N;

Q^1 se selecciona de C–R^7 y N;

Q^2 se selecciona de C–R^7 y N;

Q^3 se selecciona de C–R^7 y N;

en donde como máximo uno de Q^1, Q^2 y Q^3 es N;

R^1 es $-N(R)_2$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, carbociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, carbociclilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10 miembros, heterociclilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, heteroarilo bicíclico de 7 a 10 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre y arilo bicíclico de 8 a 10 miembros;

R^2 es H o C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido,

o R^1 y R^2, junto con sus átomos intermedios, forman un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, heterociclilo bicíclico de 7 a 10 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre y heteroarilo bicíclico de 7 a 10 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno;

R^3 se selecciona de H, halógeno, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)OR$, $-C(O)R$ y C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido;

R^4 se selecciona de halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$,

$-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$,

$-N(R)SO_2R$, $-OC(O)N(R)_2$ y C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido;

o R^3 y R^4, junto con sus átomos intermedios, forman un anillo A fusionado opcionalmente sustituido, en donde el anillo A fusionado se selecciona del carbociclo monocíclico de 5 a 7 miembros fusionado y del heterociclo de 5 a 7 miembros fusionado que tiene 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre;

R^5 se selecciona de H, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$,

$-C(O)N(R)_2$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático, fenilo, carbociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, carbociclilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10 miembros, heterociclilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, heteroarilo bicíclico de 7 a 10 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre o arilo bicíclico de 8 a 10 miembros;

cada R^6 y R^7 se selecciona independiente de H, halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-OR$, $-SR$,

$-N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, $-OC(O)R$,

$-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)SO_2R$, $-OC(O)N(R)_2$ o C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido; y

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático, fenilo, anillo carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, heterociclilo monocíclico

saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, o:

dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman juntos con los átomos intermedios para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre.

Definiciones

Los compuestos de la presente invención incluyen los que se describen en general anteriormente y se ilustran adicionalmente por las clases, subclases y especies descritas aquí. Se aplicarán las siguientes definiciones según se emplean aquí, a menos que se indique lo contrario. A los efectos de la presente invención, se identifican los elementos químicos de acuerdo con la tabla periódica de elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75º Ed. Además, se describen los principios generales de la química orgánica en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 y "March's Advanced Organic Chemistry", 5º Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J.,

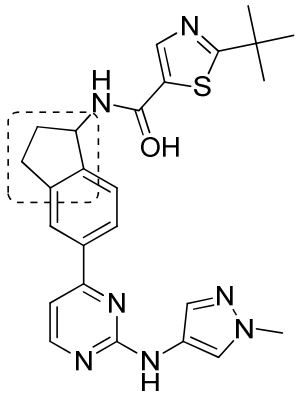
John Wiley & Sons, Nueva York: 2001, cuyo contenido total se incorpora al presente por referencia.

Las abreviaturas utilizadas en la presente tienen su significado convencional dentro de la técnica química y biológica. Las estructuras químicas y las fórmulas establecidas en la presente están construidas de acuerdo con las reglas estándar de valencia química conocida en la técnica química.

El término "alifático" o "grupo alifático", según se emplea aquí, significa una cadena de hidrocarburos sustituidos o no sustituidos de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, que es completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que es completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromática (también se denomina "carbociclilo", "cicloalifático" o "cicloalquilo"), que tiene un único punto de unión con el resto de la molécula. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen de 1 a 6 átomos de carbono alifático. En algunas modalidades, los grupos alifáticos contienen de 1 a 5 átomos de carbono alifático. En algunas modalidades, los grupos alifáticos contienen de 1 a 4 átomos de carbono alifático. En algunas modalidades, los grupos alifáticos contienen de 1 a 3

átomos de carbono alifático y en otras modalidades los grupos alifáticos contienen de 1 a 2 átomos de carbono alifático. En algunas modalidades, "cicloalifático" (o "carbociclilo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo C_3–C_7 monocíclico que es completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, entre otros, grupos alquilo, alquenilo, alquinilo lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos e híbridos de estos, como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

El término "carbociclo monocíclico de 5 a 7 miembros fusionado" se refiere a un hidrocarburo monocíclico que comparte tres átomos de carbono con la estructura central. A modo de ilustración, el compuesto del ejemplo I-90 posee un carbociclo monocíclico fusionado de 5 miembros, como lo indican las líneas punteadas a continuación:



I-90.

El término “heteroátomo” significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluida cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR^+ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

El término “insaturado”, según se emplea aquí, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

El término “alquileno” se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena de alquileno" es un grupo polimetileno, es decir $-(CH_2)_n-$;, en donde n es un entero positivo, preferentemente de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2 o de 2 a 3. Una cadena de alquileno sustituida es un grupo polimetileno en el cual uno o más átomos de hidrógeno del metileno se reemplazan con un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos a continuación para un grupo alifático sustituido.

El término “halógeno” significa F, Cl, Br o I.

El término “arilo” utilizado solo o como parte de un resto mayor, como en “aralquilo”, “aralcoxi” o “ariloxialquilo”, se refiere a sistemas de anillos monocíclicos y bicíclicos que tienen un total de cinco a 10 miembros del anillo, en donde al menos un anillo en el

sistema es aromático y en donde cada anillo del sistema contiene de tres a siete miembros del anillo. El término “arilo” se puede utilizar indistintamente con el término “anillo arilo”. En algunas modalidades, un grupo arilo bicíclico de 8–10 miembros es un anillo naftilo opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades de la presente invención, “arilo” se refiere a un sistema de anillo aromático que incluye, entre otros, fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similares, que pueden tener uno o más sustituyentes. Además se incluyen dentro del alcance del término “arilo”, según se emplea aquí, un grupo en el cual un anillo aromático está fusionado con uno o más anillos no aromáticos, como indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo o tetrahidronaftilo y similares.

Los términos "heteroarilo" y "heteroar-" utilizados solos o como parte de un resto mayor, por ejemplo, "heteroaralquilo" o “heteroaralcoxi”, hacen referencia a grupos con 5 a 10 átomos en el anillo, preferentemente 5, 6 o 9 átomos en el anillo, con 6, 10 o 14 π electrones compartidos en una disposición cíclica y que posee, además de los átomos de carbono, de uno a cinco heteroátomos. Los grupos heteroarilo incluyen, de modo no taxativo, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo,

isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizinilo, purinilo, naftiridinilo y pteridinilo. Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", según se emplean aquí, también incluyen grupos en los cuales un anillo heteroaromático está fusionado con uno o más anillos arilo, cicloalifático o heterociclilo, donde el radical o el punto de unión es en el anillo heteroaromático. Los ejemplos no taxativos incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4*H*-quinolizinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo y pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona. Un grupo heteroarilo puede ser mono o bicíclico. El término "heteroarilo" se puede utilizar de manera intercambiable con los términos "anillo heteroarilo", "grupo heteroarilo" o "heteroaromático", donde cualquiera de dichos términos incluye anillos opcionalmente sustituidos. El término "heteroaralquilo" hace referencia a un grupo alquilo sustituido con un heteroarilo, donde las porciones de alquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas de forma independiente.

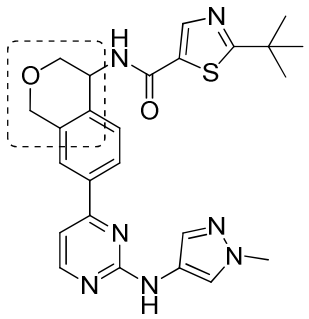
Como se utiliza en la presente, los términos

"heterociclilo", "radical heterocíclico" y "anillo heterocíclico" se usan de manera intercambiable y hacen referencia a un resto monocíclico de 5 a 7 miembros o heterocíclico bicíclico de 7 a 10 miembros estable, saturado o parcialmente insaturado y que tiene, además de los átomos de carbono, uno o más heteroátomos, preferentemente uno a cuatro, como se definió anteriormente. Cuando se utiliza en este contexto con referencia a un átomo del anillo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Como ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado con 0–3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4–dihidro–2*H*–pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o $^{+}$NR (como en pirrolidinilo *N*–sustituido).

Un anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que da lugar a una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos de dichos radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, entre otros, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo,

morfolinilo y quinuclidinilo. Los términos “heterociclilo”, “anillo heterocíclico”, “grupo heterocíclico”, “resto heterocíclico” y “radical heterocíclico” se utilizan indistintamente aquí y también incluyen grupos en los cuales un anillo heterociclilo está fusionado con uno o más anillos arilo, heteroarilo o cicloalifático, como indolinilo, 3*H*-indolilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahidroquinolinilo, en donde el radical o el punto de unión se encuentra en el anillo heterociclilo. Un grupo heterociclilo puede ser mono o bicíclico. El término “heterociclilalquilo” hace referencia a un grupo alquilo sustituido con un heterociclilo, donde las porciones de alquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidas de forma independiente.

El término “heterociclo monocíclico de 5 a 7 miembros fusionado” se refiere a un resto heterocíclico monocíclico que comparte tres átomos de carbono con la estructura central. A modo de ilustración, el compuesto del ejemplo I-98 posee un heterociclo monocíclico fusionado de 6 miembros, como lo indican las líneas punteadas a continuación:



I-98

Como se usa en la presente, el término "parcialmente insaturado" hace referencia a un resto de anillo que incluye al menos un enlace doble o triple. El término “parcialmente insaturado” pretende abarcar anillos que tienen múltiples sitios de instauración, pero no pretende incluir restos arilo o heteroarilo, como se define en la presente.

Según se describe aquí, los compuestos de la invención, cuando se especifique, pueden contener restos “opcionalmente sustituidos”. En general, el término “sustituido”, ya sea si está precedido por el término “opcionalmente” o no, significa que uno o más hidrógenos del resto designado se reemplaza con un sustituyente adecuado. A menos que se indique lo contrario, un grupo “opcionalmente sustituido” puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo y cuando es posible que más de una posición en cualquier estructura determinada se sustituya con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes que se prevén en la presente invención, preferentemente, son las que dan lugar a la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término “estable”, según se emplea aquí, se refiere a compuestos que no se modifican sustancialmente cuando se

someten a condiciones que permiten su producción, detección y, en determinadas modalidades, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines divulgados en la presente.

Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OR^{\circ}$; $-O(CH_2)_{0-4}R^{\circ}$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^{\circ})_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que se puede sustituir por R°; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ que se puede sustituir por R°; $-CH=CHPh$, que se puede sustituir por R°; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-piridilo que se puede sustituir por R°; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})C(S)R^{\circ}$;

$-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})C(S)NR^{\circ}_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$;

$-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^{\circ}$;

$-C(S)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^{\circ}_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^{\circ}$;

$-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR-$, $SC(S)SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^{\circ}_2$; $-C(S)NR^{\circ}_2$;

$-C(S)SR^{\circ}$; $-SC(S)SR^{\circ}$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^{\circ}_2$; $-C(O)N(OR^{\circ})R^{\circ}$; $-C(O)C(O)R^{\circ}$;

$-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$; $-C(NOR^{\circ})R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^{\circ}$;

$-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$;

$-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3; -(alquileno C_{1-4} lineal o ramificado)O-$N(R^\circ)_2$; o -(alquileno C_{1-4} lineal o ramificado)$C(O)O-N(R^\circ)_2$, en donde cada R° se puede sustituir como se define abajo y es independientemente hidrógeno, C_{1-6} alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2-$(anillo heteroarilo de 5–6 miembros) o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5–6 miembros con 0–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre o, no obstante la definición anterior, dos apariciones independientes de R°, tomados juntos con sus átomos intermedios, de un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3–12 miembros con 0–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, que se pueden sustituir como se define abajo.

Los sustituyentes monovalentes adecuados en R° (o el anillo formado al tomar dos apariciones independientes de R° junto con sus átomos intermedios) son independientemente halógeno, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, $-(haloR^\bullet)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; $-O(haloR^\bullet)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$, $-NO_2$, $-SiR^\bullet_3$, $-OSiR^\bullet_3$, $-C(O)SR^\bullet$, -

(alquileno C_{1-4} lineal o ramificado)C(O)$OR^{\bullet}$ o $-SSR^{\bullet}$ en donde cada $R^{\bullet}$ está insustituido o cuando está precedido por "halo" está sustituido solo por uno o más halógenos y se selecciona independientemente de C_{1-4} alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros con 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R° que incluye =O y =S.

Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: =O, =S, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ o $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, en donde cada aparición independiente de R^* se selecciona de hidrógeno, C_{1-6} alifático que puede ser sustituido como se define abajo o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros no sustituido con 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que están unidos a carbonos sustituibles vecinos de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, en donde cada aparición independiente de R^* se selecciona de hidrógeno, C_{1-6} alifático que se puede sustituir como se define abajo o un anillo saturado, parcialmente insaturado o

arilo de 5-6 miembros no sustituido con 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R^* incluyen halógeno, $-R^\bullet$, $-(haloR^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(haloR^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet{}_2$ o $-NO_2$, en donde cada $R^\bullet$ está insustituido o cuando está precedido por "halo" está sustituido solo por uno o más halógenos y es independientemente C_{1-4} alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros con 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno adecuado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen $-R^\dagger$, $-NR^\dagger{}_2$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)OR^\dagger$, $-C(O)C(O)R^\dagger$, $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $-S(O)_2R^\dagger$, $-S(O)_2NR^\dagger{}_2$, $-C(S)NR^\dagger{}_2$, $-C(NH)NR^\dagger{}_2$ o $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; en donde cada $R^\dagger$ es independientemente hidrógeno, C_{1-6} alifático que se puede sustituir como se define abajo, $-OPh$ insustituido o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros no sustituido con 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, no obstante la definición anterior, dos apariciones independientes de $R^\dagger$, tomadas juntas con sus átomos intermedios forman un anillo mono o bicíclico saturado,

parcialmente insaturado o arilo de 3–12 miembros insustituido con 0–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de $R^{\dagger}$ son independientemente halógeno, $-R^{\bullet}$, $-(haloR^{\bullet})$, $-OH$, $-OR^{\bullet}$, $-O(haloR^{\bullet})$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{\bullet}$, $-NH_2$, $-NHR^{\bullet}$, $-NR^{\bullet}_2$ o $-NO_2$, en donde cada $R^{\bullet}$ está insustituido o cuando está precedido por "halo" está sustituido solo por uno o más halógenos y es independientemente C_{1-4} alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5–6 miembros con 0–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Tal como se utiliza en la presente, el término "sal farmacéuticamente aceptable" hace referencia a sales que son, dentro del alcance de la opinión médica bien fundada, adecuados para utilizarse en contacto con tejidos humanos y de animales inferiores sin producir toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares no deseadas y son proporcionales a una relación riesgo/beneficio razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge y col., describen sales farmacéuticamente aceptables detalladamente en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1–19, incorporada al presente por referencia.

En determinadas modalidades, las formas neutrales de los compuestos se regeneran poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto base en la forma convencional. En algunas modalidades, la forma original del compuesto difiere de las diversas formas de sal determinadas propiedades físicas, por ejemplo la solubilidad en disolventes polares.

A menos que se indique lo contrario, las estructuras que se ilustran en la presente también tienen la intención de incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones de R y S para cada centro asimétrico, los isómeros de enlace doble de Z y E y los isómeros conformacionales de Z y E. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos simples así como también las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos se encuentran dentro del alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención se encuentran dentro del alcance de la invención. Además, a menos que se indique lo contrario, las estructuras descritas en la presente también pretenden incluir los compuestos que difieren solo en la presencia de

uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras incluido el reemplazo de hidrógeno con deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono con un carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C se encuentran dentro del alcance de esta invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, como sondas en ensayos biológicos o como agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención.

El término "oxo", tal como se utiliza en la presente, significa un oxígeno que está doblemente enlazado a un átomo de carbono, mediante lo cual se forma un carbonilo.

Un entendido en la técnica apreciará que los métodos sintéticos, según se describen aquí, utilizan diversos grupos protectores. El término "grupo protector", según se emplea aquí, significa que un resto funcional específico, p. ej., O, S o N, está enmascarado o bloqueado, y permite, si se desea, la realización de una reacción de forma selectiva en otro sitio de reacción en un compuesto multifuncional. Los grupos protectores adecuados son conocidos en la técnica e incluyen aquellos que se describen detalladamente en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1999, los cuales se incorporan al presente en su totalidad. En determinadas modalidades, un grupo protector reacciona selectivamente con un buen

rendimiento para dar un sustrato protegido que es estable a las reacciones proyectadas; el grupo protector es preferentemente selectivamente removible mediante reactivos fácilmente disponibles, preferentemente no tóxicos que no atacan a los otros grupos funcionales; el grupo protector forma un derivado separable (más preferentemente sin la generación de nuevos centros estereogénicos); y el grupo protector tendrá preferentemente un mínimo de funcionalidad adicional para evitar otros sitios de reacción. Como se describe aquí, se pueden utilizar grupos protectores de oxígeno, azufre, nitrógeno y carbono. Los grupos protectores amino incluyen carbamato de metilo, carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de 9-(2,7-dibromo)fluoroenilmetilo, carbamato de 4-metoxifenacilo (Phenoc), carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbamato de 2-trimetilsililetilo (Teoc), 1-metil-1-(4-bifenilil)etilo (Bpoc), carbamato de 2-(2'- y 4'-piridil)etilo (Pyoc), carbamato de 2-(*N,N*-diciclohexilcarboxamido)etilo, carbamato de *t*-butilo (BOC), carbamato de alilo (Alloc), carbamato de 4-nitrocinamilo (Noc), carbamato de *N*-hidroxipiperidinilo, carbamato de alquilditio, carbamato de bencilo (Cbz), carbamato de *p*-nitrobencilo, carbamato de *p*-clorobencilo, carbamato de difenilmetilo, carbamato de 2-metilsulfoniletilo, carbamato de 2-(*p*-toluensulfonil)etilo,

carbamato de 2,4-dimetiltiofenilo (Bmpc), carbamato de 2-trifenilfosfonioisopropilo (Ppoc), carbamato de *m*-cloro-*p*-aciloxibencilo, carbamato de *p*-(dihidroxiboril)bencilo, carbamato de *m*-nitrofenilo, carbamato de 3,5-dimetoxibencilo, carbamato de *o*-nitrobencilo, carbamato de fenil(*o*-nitrofenil)metilo, derivado de *N'*-*p*-toluensulfonilaminocarbonilo, derivado de *N'*-fenilaminotiocarbonilo, carbamato de *t*-amilo, carbamato de *p*-cianobencilo, carbamato de ciclohexilo, carbamato de ciclopentilo, carbamato de *p*-deciloxibencilo, carbamato de 2,2-dimetoxicarbonilvinilo, carbamato de 2-furanilmetilo, carbamato de isoborinilo, carbamato de isobutilo, carbamato de 1-metil-1-feniletilo, carbamato de 1-metil-1-(4-piridil)etilo, carbamato de fenilo, formamida, acetamida, cloroacetamida, tricloroacetamida, trifluoroacetamida, fenilacetamida, 3-fenilpropanamida, picolinamida, derivado de *N*-benzoilfenilalanilo, benzamida, *p*-fenilbenzamida, *o*-nitrofenoxiacetamida, acetoacetamida, 4-clorobutanamida, 3-metil-3-nitrobutanamida, *o*-nitrocinamida, derivado de *N*-acetilmetionina, *o*-nitrobenzamida, *o*-(benzoiloximetil)benzamida, 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona, *N*-ftalimida, *N*-2,5-dimetilpirrol, *N*-metilamina, *N*-alilamina, *N*-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilamina (SEM), *N*-3-acetoxipropilamina, *N*-bencilamina, *N*-trifenilmetilamina (Tr),

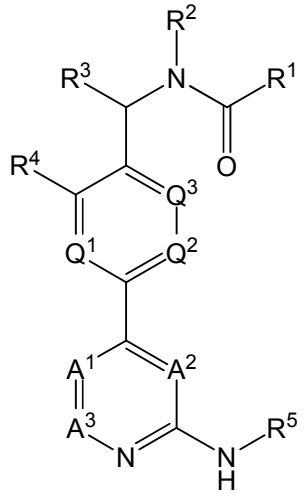
N'-óxido de *N*-2-picolilamino, *N*-1,1-dimetiltiometilenamina, *N*-bencilidenamina, *N*-*p*-metoxibencilidenamina, *N*-(*N',N'*-dimetilaminometilen)amina, *N,N'*-isopropilidendiamina, *N*-*p*-nitrobencilidenamina, *N*-(5-cloro-2-hidroxifenil)fenilmetilenamina, *N*-ciclohexilidenamina, *N*-(5,5-dimetil-3-oxo-1-ciclohexenil)amina, derivado de *N*-borano, derivado de ácido *N*-difenilborínico, *N*-nitroamina, *N*-nitrosoamina, *N*-óxido de amina, difenilfosfinamida (Dpp), dimetiltiofosfinamida (Mpt), fosforamidatos de dialquilo, fosforamidato de dibencilo, fosforamidato de difenilo, bencensulfenamida, *o*-nitrobencensulfenamida (Nps), 2,4-dinitrobencensulfenamida, pentaclorobencensulfenamida, 2-nitro-4-metoxibencensulfenamida, trifenilmetilsulfenamida, *p*-toluensulfonamida (Ts), bencensulfonamida, 2,3,6,-trimetil-4-metoxibencensulfonamida (Mtr), 2,4,6-trimetoxibencensulfonamida (Mtb), 2,6-dimetil-4-metoxibencensulfonamida (Pme), 2,3,5,6-tetrametil-4-metoxibencensulfonamida (Mte), 4-metoxibencensulfonamida (Mbs), 2,4,6-trimetilbencensulfonamida (Mts), metansulfonamida (Ms), β-trimetilsililetansulfonamida (SES), bencilsulfonamida, trifluorometilsulfonamida y fenacilsulfonamida. En la presente se describen grupos protectores ejemplares, sin embargo, se apreciará que no se pretende que la presente invención se limite a estos grupos

protectores; en lugar de eso, se pueden identificar fácilmente diversos grupos protectores equivalentes adicionales utilizando los criterios anteriores y se pueden utilizar en el método de la presente invención. Además, se describen diversos grupos protectores por Greene y Wuts (arriba).

El símbolo "〰", excepto cuando se utiliza como enlace para ilustrar una estereoquímica desconocida o mezclada, denota el punto de unión de un resto químico con el resto de una molécula o fórmula química.

Compuestos

Como se describió anteriormente, en determinadas modalidades los compuestos proporcionados son de fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, Q^1, Q^2, Q^3, A^1, A^2 y A^3 es como se

definió anteriormente y se describió en las clases y subclases de la presente, de forma independiente y combinados.

Según se emplea aquí, a menos que se indique lo contrario, las referencias a la fórmula I también incluyen todos los subgéneros de la fórmula I definidos y descritos aquí (p. ej., las fórmulas I', I-a, II-a, II-b, II-c, III, IV-a, IV-b, IV-c, V-a, V-b, VI-a, VI-b, VII-a, VII-b, VII-c y VII-d).

En algunas modalidades, A^1 y A^2 son C-R^6 y A^3 es C-H. En algunas modalidades, A^1 es C-R^6, A^2 es N y A^3 es C-H. En algunas modalidades, A^1 es C-R^6, A^2 es C-R^6 y A^3 es N. En algunas modalidades, A^1 es N, A^2 es C-R^6 y A^3 es C-H.

En algunas modalidades, Q^1, Q^2 y Q^3 son C-R^7. En algunas modalidades, Q^1 es N y Q^2 y Q^3 son C-R^7. En algunas modalidades, Q^2 es N y Q^1 y Q^3 son C-R^7. En algunas modalidades, Q^3 es N y Q^1 y Q^2 son C-R^7.

En determinadas modalidades, R^1 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de heteroarilo de 5 a 6 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, fenilo o heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre.

En algunas modalidades, R^1 es fenilo opcionalmente

sustituido. En algunas modalidades, R^1 es fenilo sustituido con halógeno.

En algunas modalidades, R^1 es heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre. En algunas modalidades, R^1 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo o tiofenilo. En algunas modalidades, R^1 es tiazolilo, pirazolilo o isoxazolilo sustituido con *t*–butilo o $-CF_3$.

En algunas modalidades, R^1 es heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre. En algunas modalidades, R^1 es piridilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^1 es piridilo sustituido con *t*–butilo o $-CF_3$.

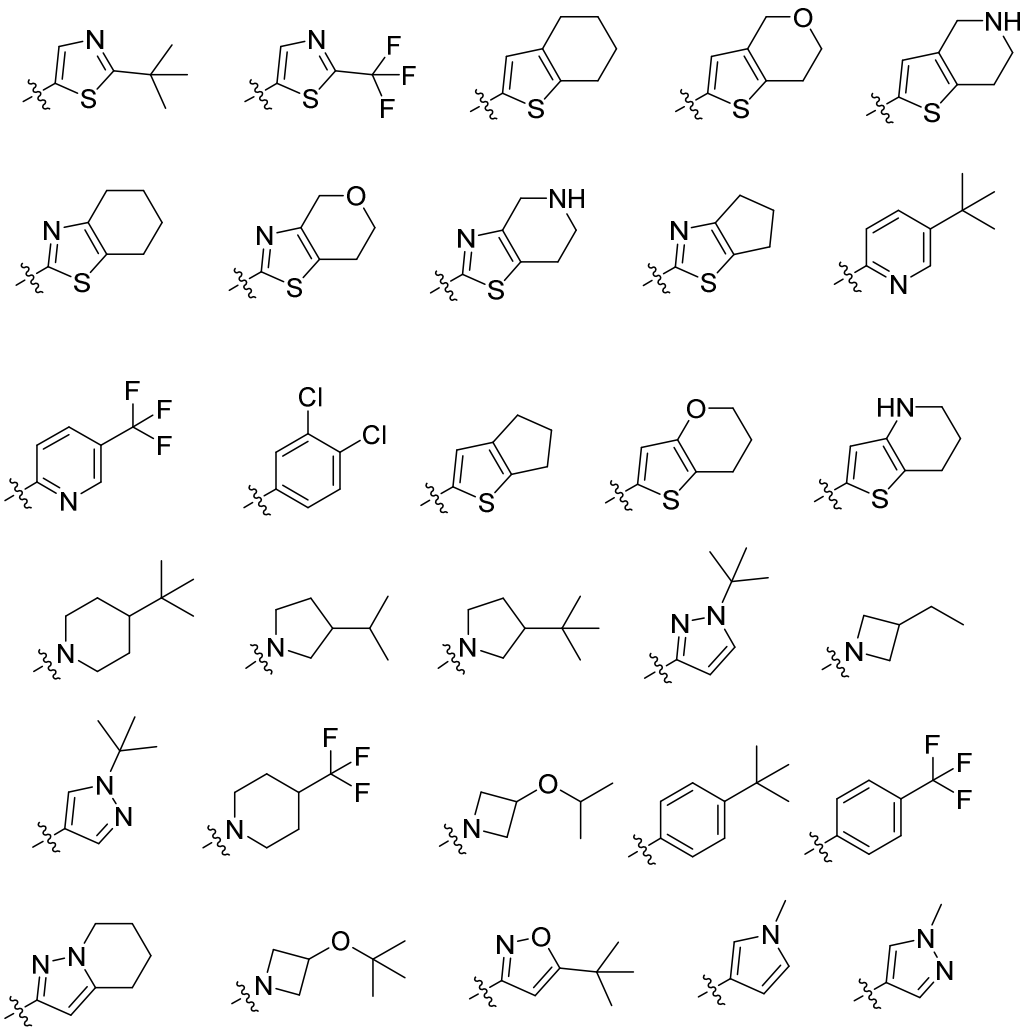
En otras modalidades, R^1 es heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre. En algunas modalidades, R^1 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de piperidinilo o azetidinilo. En algunas modalidades, R^1 es piperidinilo sustituido con *t*–butilo o $-CF_3$. En algunas modalidades, R^1 es azetidinilo sustituido con alquilo $-OC_{1-6}$.

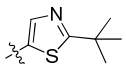
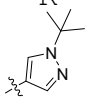
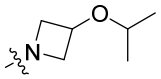
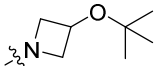
En algunas modalidades, R^1 es heterociclilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10 miembros

opcionalmente sustituido con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre. En algunas modalidades, R^1 es heteroarilo bicíclico de 7 a 10 miembros opcionalmente sustituido con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre.

En algunas modalidades, R^1 es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido con halógeno o –OR.

En algunas modalidades, R^1 se selecciona de:



En determinadas modalidades, R^1 es  . En determinadas modalidades, R^1 es  . En determinadas modalidades, R^1 es  . En determinadas modalidades, R^1 es  .

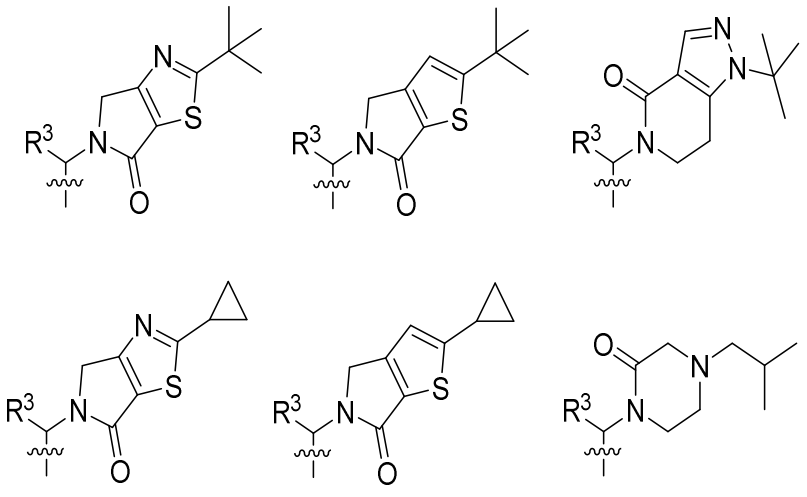
En algunas modalidades, R^1 es $-N(R)_2$. En algunas modalidades, R^1 es $-N(R)_2$ y R es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, anillo carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre y heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre. En algunas modalidades, R^1 es $-N(R)_2$ y R es un anillo carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros.

En algunas modalidades, R^2 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^2 es C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. En algunas modalidades R^2 es metilo.

En algunas modalidades, R^1 y R^2, junto con sus átomos intermedios, forman un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre,

heterociclilo bicíclico de 7 a 10 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre o heteroarilo bicíclico de 7 a 10 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno.

En algunas modalidades, cuando R^1 y R^2 se consideran juntos forman un heterociclilo bicíclico de 7 a 10 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, opcionalmente sustituido con C_{1-6} alifático. En algunas modalidades, cuando R^1 y R^2 se consideran juntos forman un heterociclilo bicíclico de 7 a 10 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, opcionalmente sustituido con *t*–butilo o ciclopropilo. En algunas modalidades, R^1 y R^2 se consideran juntos para formar un heterociclilo bicíclico de 7 a 10 miembros seleccionado de:



.

En algunas modalidades, R^3 es hidrógeno. En algunas

modalidades, R^3 es C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^3 es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades R^3 es metilo.

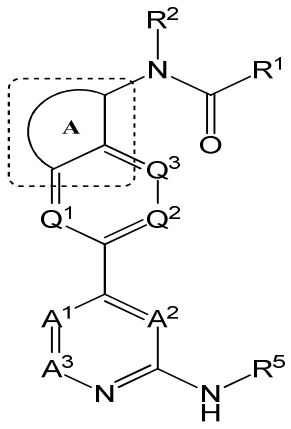
En determinadas modalidades, R^4 es halógeno, –OR, –SR, –$N(R)_2$, –C(O)R, –C(O)OR,

–S(O)R, –$S(O)_2$R, –C(O)$N(R)_2$, –$SO_2N(R)_2$, –OC(O)R, –N(R)C(O)R, –N(R)C(O)OR,

–N(R)SO_2R, –OC(O)$N(R)_2$ o C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^4 es C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^4 es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades R^4 es metilo. En algunas modalidades R^4 es trifluorometilo.

En algunas modalidades, R^4 es halógeno.

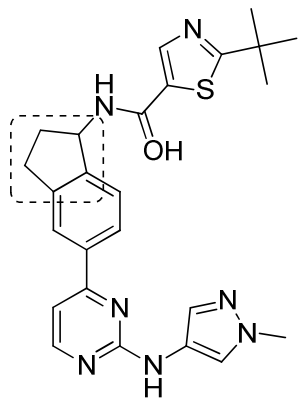
En determinadas modalidades, R^3 y R^4, junto con sus átomos intermedios, forman el anillo A fusionado opcionalmente sustituido (indicado con las líneas punteadas en la siguiente estructura):



.

El anillo A fusionado se selecciona de carbociclo monocíclico de 5 a 7 miembros fusionado y heterociclo monocíclico de 5 a 7 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre.

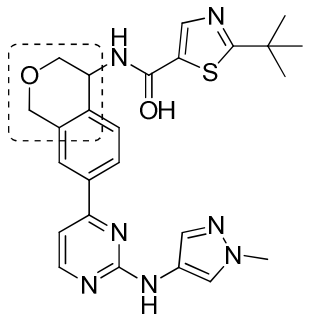
En algunas modalidades, el anillo A fusionado es carbociclo monocíclico de 5 a 7 miembros fusionado. En algunas modalidades, el anillo A fusionado es carbociclo monocíclico de 7 miembros fusionado. Se debe entender que en el contexto de "anillo A fusionado", la cadena de carbono formada por R^3 y R^4 es una cadena de carbono saturada. Por ejemplo, en el compuesto del ejemplo 90, el anillo A fusionado (indicado con las líneas punteadas en la siguiente estructura) es un anillo de cinco miembros en el cual R^3 y R^4 forman una cadena $-CH_2-CH_2-$:



I-90

En algunas modalidades, el anillo A fusionado es heterociclo monocíclico de 5 a 7 miembros fusionado con 1 heteroátomo seleccionado de oxígeno o nitrógeno. Se debe

entender que en el contexto de "anillo A fusionado", la cadena formada por R^3 y R^4 es una cadena saturada. Por ejemplo, en el compuesto del ejemplo 98, el anillo A fusionado (indicado con las líneas punteadas en la siguiente estructura) es un anillo de seis miembros en el cual R^3 y R^4 forman una cadena $-CH_2-O-CH_2-$:



I-98

En algunas modalidades, el anillo A fusionado es heterociclo monocíclico de 5 miembros fusionado con 1 oxígeno. En algunas modalidades, el anillo A fusionado es heterociclo monocíclico de 6 miembros fusionado con 1 oxígeno. En algunas modalidades, el anillo A fusionado es heterociclo monocíclico de 7 miembros fusionado con 1 oxígeno. En algunas modalidades, el anillo A fusionado es heterociclo monocíclico de 5 miembros fusionado con 1 nitrógeno. En algunas modalidades, el anillo A fusionado es heterociclo monocíclico de 6 miembros fusionado con 1 nitrógeno. En algunas modalidades, el anillo A fusionado es heterociclo monocíclico de 7 miembros fusionado con 1

nitrógeno.

En algunas modalidades, R^5 se selecciona de hidrógeno, -C(O)R o heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre. En algunas modalidades, R^5 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^5 es $-C(O)R$, en donde R es C_{1-6} alifático. En algunas modalidades, R^5 es $-C(O)Me$.

En algunas modalidades, R^5 es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre. En algunas modalidades, R^5 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo o piridilo.

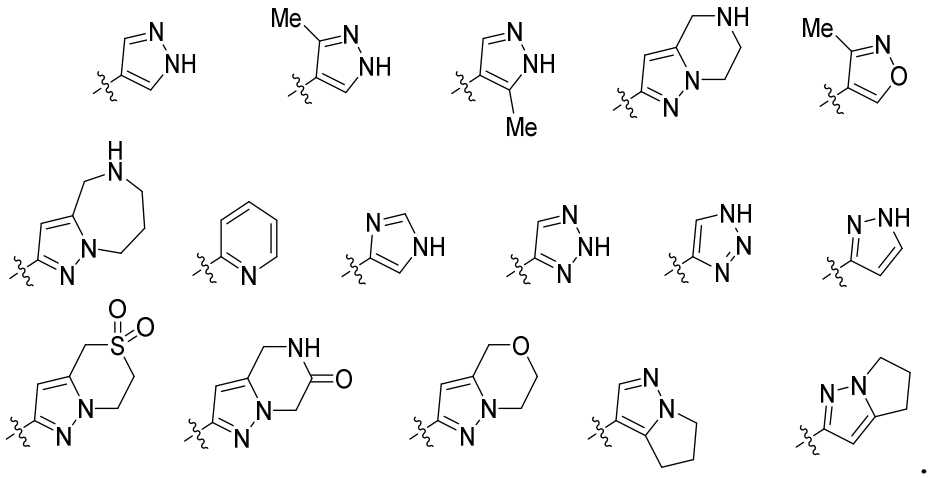
En algunas modalidades, R^5 es pirazolilo opcionalmente sustituido con metilo, etilo, isopropilo, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2OMe$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-CH_2CHOHCH_2NH_2$, $-CH_2CHNH_2COOH$, $-CH_2CHNH_2CH_2OH$, $-CH_2$-morfolinilo, tetrahidropiranilo, azetidinilo, pirrolidinilo, ciclobutilo, piperidinilo o ciclohexilo, cualquiera de los cuales se puede sustituir con C_{1-6} alifático, hidroxilo o carboxilo.

En algunas modalidades, R^5 es piridilo opcionalmente sustituido con piperazinilo.

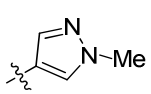
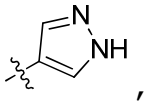
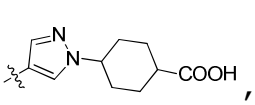
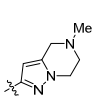
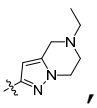
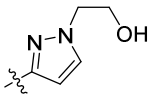
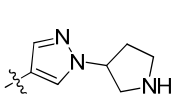
En algunas modalidades, R^5 es imidazolilo opcionalmente sustituido con C_{1-6} alifático.

En algunas modalidades, R^5 es triazolilo opcionalmente sustituido con C_{1-6} alifático.

En algunas modalidades, R^5 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de:



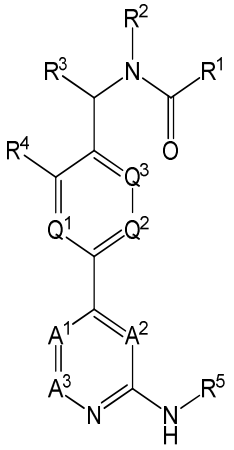
En algunas modalidades, dichos grupos se sustituyen con uno o más restos seleccionados de metilo, etilo, isopropilo, $-C(O)O\ C_{1-6}$alquilo; $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2OMe$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-CH_2CHOHCH_2NH_2$, $-CH_2CHNH_2COOH$, $-C(CH_3)_2C(O)NH_2$, $-CH_2CHNH_2CH_2OH$, $-CH_2$–morfolinilo, tetrahidropiranilo, azetidinilo, pirrolidinilo, ciclobutilo, piperidinilo, piperizinilo o ciclohexilo, cualquiera de los cuales se puede sustituir con C_{1-6} alifático, halógeno, hidroxilo o carboxilo.

En algunas modalidades, R^5 es  ,  ,  ,  ,  ,  , o  .

En algunas modalidades, cada R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno o C_{1-6} alifático. En algunas modalidades, cada R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro o metilo. En algunas modalidades, cada R^6 es hidrógeno.

En determinadas modalidades, cada R^7 se selecciona independientemente de hidrógeno o halógeno. En algunas modalidades, cada R^7 es hidrógeno. En algunas modalidades, cuando R^4 es halógeno, un R^7 es halógeno y otros grupos R^7 son hidrógeno.

En algunas modalidades, los compuestos proporcionados son de fórmula I':



I'

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

uno de A^1 y A^2 es C–R^6 y el otro de A^1 y A^2 se selecciona de C–R^6 o N;

A^3 se selecciona de C–H o N, y es C–H cuando A^1 o A^2 es

N;

Q^1 se selecciona de C–R^7 y N;

Q^2 se selecciona de C–R^7 y N;

Q^3 se selecciona de C–R^7 y N;

en donde como máximo uno de Q^1, Q^2 y Q^3 es N;

R^1 se selecciona de $-N(R)_2$, fenilo, carbociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, heteroarilo de 5 a 6 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, carbociclilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10 miembros, heterociclilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, heteroarilo bicíclico de 7 a 10 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, o arilo bicíclico de 8 a 10 miembros, en donde dicho fenilo, carbociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, heteroarilo de 5 a 6 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, carbociclilo

bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10 miembros, heterociclilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, heteroarilo bicíclico de 7 a 10 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, o arilo bicíclico de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más R^{10};

R^2 es H o C_{1-6} alifático;

o R^1 y R^2, junto con sus átomos intermedios, forman un anillo seleccionado de heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, heterociclilo bicíclico de 7 a 10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre o heteroarilo bicíclico de 7 a 10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, en donde dicho anillo es opcionalmente sustituido con uno o más R^{20};

R^3 se selecciona de H, halógeno, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)OR$, $-C(O)R$ y C_{1-6} alifático, en donde el grupo C_{1-6} alifático es opcionalmente sustituido con hidroxilo;

cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-OR$, $-SR$,

$-N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, -

$SO_2N(R)_2$, $-OC(O)R$,

$-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)SO_2R$, $-OC(O)N(R)_2$ o C_{1-6} alifático, en donde dicho C_{1-6} alifático es opcionalmente sustituido con uno o más R^{40};

o R^3 y R^4 junto con sus átomos intermedios forman el anillo A fusionado seleccionado de carbociclo monocíclico de 5 a 7 miembros fusionado, heterociclo monocíclico de 5 a 7 miembros fusionado con 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, en donde dicho anillo A fusionado es opcionalmente sustituido con uno o más R^{40};

R^5 se selecciona de H, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$ o C_{1-6} alifático, fenilo, carbociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, heteroarilo de 5 a 6 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, carbociclilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10 miembros, heterociclilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, heteroarilo bicíclico de 7 a 10 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, o arilo bicíclico de 8 a 10 miembros, en donde dicho C_{1-6} alifático,

fenilo, carbociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, heteroarilo de 5 a 6 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, carbociclilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10 miembros, heterociclilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, heteroarilo bicíclico de 7 a 10 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, o arilo bicíclico de 8 a 10 miembros son opcionalmente sustituidos con uno o más R^{50};

cada R^6 y R^7 se selecciona independiente de H, halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-OR$, $-SR$,

$-N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, $-OC(O)R$,

$-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)SO_2R$, $-OC(O)N(R)_2$ o C_{1-6} alifático;

cada R es independientemente hidrógeno o C_{1-6} alifático, fenilo, anillo carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros con 1–2

heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, o heteroarilo de 5 a 6 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, en donde dicho C_{1-6} alifático, fenilo, anillo carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre o heteroarilo de 5 a 6 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, son opcionalmente sustituidos con uno o más R^{50}; o

dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman juntos con los átomos intermedios para formar un anillo seleccionado de heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, en donde dicho anillo es opcionalmente sustituido con uno o más R^{50};

cada R^{10} se selecciona independientemente de halógeno, $-OR^{10a}$, C_{1-6}alifático, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 5 miembros, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 5 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, en donde dicho C_{1-6}alifático, carbociclilo saturado o

parcialmente insaturado de 3 a 5 miembros, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 5 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, son opcionalmente sustituidos con uno o más R^{15};

cada R^{15} se selecciona independientemente de halógeno y $-OR^{15a}$;

R^{10a} es alquiloC_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno;

R^{15a} es alquiloC_{1-6};

cada R^{20} se selecciona independientemente de halógeno, C_{1-6}alifático, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 5 miembros, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 5 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, en donde dicho C_{1-6}alifático, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 5 miembros, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 5 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, son opcionalmente sustituidos con uno o más R^{15};

cada R^{40} se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C_{1-6}, heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionados de carbono, nitrógeno o azufre, $-C(O)H$, $-N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})C(O)(R^{40b})$, $-N(R^{40a})C(O)_2(R^{40a})$,

$-OR^{40a}$, $-SR^{40a}$ y $-C(O)_2R^{40a}$, en donde dicho grupo alquilo C_{1-6} es opcionalmente sustituido con halógeno o $-OR^{40a}$;

cada R^{40a} se selecciona independientemente de H y alquiloC_{1-6}; o dos grupos R^{40a} en el mismo nitrógeno se toman juntos con los átomos intermedios para formar un anillo seleccionado de heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre;

cada R^{40b} se selecciona independientemente de alqueniloC_{2-6} y heterociclilo de 5 o 6 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, en donde dicho heterociclilo de 5 o 6 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre, es opcionalmente sustituido con uno o más R^{45};

R^{45} es alquiloC_{1-6};

cada R^{50} se selecciona independientemente de C_{1-6}alifático, $-OR^{50a}$, $-N(R^{50a})_2$, $-C(O)N(R^{50a})_2$, $-C(O)_2R^{50a}$, oxo, carbociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros con 1–4 heteroátomos

seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, en donde dicho alquiloC_{1-6}, carbociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, son opcionalmente sustituidos con uno o más R^{55};

R^{50a} se selecciona de H y alquiloC_{1-6};

cada R^{55} se selecciona independientemente de heterociclilo de 5 a 6 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, alquiloC_{1-6}, $-OR^{55a}$, $-C(O)N(R^{55a})_2$, halógeno, $-N(R^{55a})_2$, $-C(O)_2R^{55a}$, $-S(O)_2R^{55b}$ y $-S(O)_2(NR^{55a})_2$;

R^{55a} se selecciona de H y alquiloC_{1-6}, en donde dicho alquilo C_{1-6} es opcionalmente sustituido con halógeno; y

R^{55b} es alquiloC_{1-6}.

En algunas modalidades, los compuestos proporcionados son de fórmula I' o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

uno de A^1 y A^2 es $C-R^6$ y el otro de A^1 y A^2 se selecciona de $C-R^6$ o N;

A^3 se selecciona de C–H o N, y es C–H cuando A^1 o A^2 es N;

Q^1 se selecciona de C–R^7 y N;

Q^2 se selecciona de C–R^7 y N;

Q^3 se selecciona de C–R^7 y N;

en donde como máximo uno de Q^1, Q^2 y Q^3 es N;

R^1 se selecciona de $-N(R)_2$, fenilo, carbociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, heteroarilo de 5 a 6 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, carbociclilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10 miembros, heterociclilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, heteroarilo bicíclico de 7 a 10 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, o arilo bicíclico de 8 a 10 miembros, en donde dicho fenilo, carbociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, heteroarilo de 5 a 6 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, carbociclilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10

miembros, heterociclilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, heteroarilo bicíclico de 7 a 10 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, o arilo bicíclico de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más R^{10};

R^2 es H o C_{1-6} alifático;

o R^1 y R^2, junto con sus átomos intermedios, forman un anillo seleccionado de heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, heterociclilo bicíclico de 7 a 10 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre o heteroarilo bicíclico de 7 a 10 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, en donde dicho anillo es opcionalmente sustituido con uno o más R^{20};

R^3 se selecciona de H, halógeno, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)OR$, $-C(O)R$ y C_{1-6} alifático, en donde el grupo C_{1-6} alifático es opcionalmente sustituido con hidroxilo;

cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-OR$, $-SR$,

$-N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, $-OC(O)R$,

$-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)SO_2R$, $-OC(O)N(R)_2$ o C_{1-6} alifático, en donde dicho C_{1-6} alifático es opcionalmente sustituido con uno o más R^{40};

o R^3 y R^4 junto con sus átomos intermedios forman el anillo A fusionado seleccionado de carbociclo monocíclico de 5 a 7 miembros fusionado, heterociclo monocíclico de 5 a 7 miembros fusionado con 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, en donde dicho anillo A fusionado es opcionalmente sustituido con uno o más R^{40};

R^5 se selecciona de H, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$ o C_{1-6} alifático, fenilo, carbociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, heteroarilo de 5 a 6 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, carbociclilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10 miembros, heterociclilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, heteroarilo bicíclico de 7 a 10 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, o arilo bicíclico de 8 a 10 miembros, en donde dicho C_{1-6} alifático, fenilo, carbociclilo monocíclico saturado o parcialmente

insaturado de 3 a 7 miembros, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, heteroarilo de 5 a 6 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, carbociclilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10 miembros, heterociclilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, heteroarilo bicíclico de 7 a 10 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, o arilo bicíclico de 8 a 10 miembros son opcionalmente sustituidos con uno o más R^{50};

cada R^6 y R^7 se selecciona independiente de H, halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-OR$, $-SR$,

$-N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, $-OC(O)R$,

$-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)SO_2R$, $-OC(O)N(R)_2$ o C_{1-6} alifático;

cada R es independientemente hidrógeno o C_{1-6} alifático, fenilo, anillo carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, o

heteroarilo de 5 a 6 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, en donde dicho C_{1-6} alifático, fenilo, anillo carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre o heteroarilo de 5 a 6 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, son opcionalmente sustituidos con uno o más R^{50}; o

dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman juntos con los átomos intermedios para formar un anillo seleccionado de heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, en donde dicho anillo es opcionalmente sustituido con uno o más R^{50};

cada R^{10} se selecciona independientemente de halógeno, $-OR^{10a}$, C_{1-6}alifático, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 5 miembros, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 5 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, en donde dicho C_{1-6}alifático, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 5 miembros, heterociclilo

monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 5 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, son opcionalmente sustituidos con uno o más R^{15};

cada R^{15} se selecciona independientemente de halógeno y $-OR^{15a}$;

R^{10a} es alquiloC_{1-6};

R^{15a} es alquiloC_{1-6};

cada R^{20} se selecciona independientemente de halógeno, C_{1-6}alifático, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 5 miembros, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 5 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, en donde dicho C_{1-6}alifático, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 5 miembros, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 5 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, son opcionalmente sustituidos con uno o más R^{15};

cada R^{40} se selecciona independientemente de halógeno, heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros, $-N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})C(O)(R^{40b})$, $-N(R^{40a})C(O)_2(R^{40a})$, $-OR^{40a}$, $-SR^{40a}$ y $-C(O)_2R^{40a}$;

cada R^{40a} se selecciona independientemente de H y alquiloC_{1-6}; o dos grupos R^{40a} en el mismo nitrógeno se toman

juntos con los átomos intermedios para formar un anillo seleccionado de heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre;

cada R^{40b} se selecciona independientemente de alqueniloC_{2-6} y heterociclilo de 5 o 6 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, en donde dicho heterociclilo de 5 o 6 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre, es opcionalmente sustituido con uno o más R^{45};

R^{45} es alquiloC_{1-6};

cada R^{50} se selecciona independientemente de alquiloC_{1-6}, $-OR^{50a}$, $-N(R^{50a})_2$, $-C(O)N(R^{50a})_2$, $-C(O)_2R^{50a}$, carbociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, en donde dicho alquiloC_{1-6}, carbociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros con 1–2

heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, son opcionalmente sustituidos con uno o más R^{55};

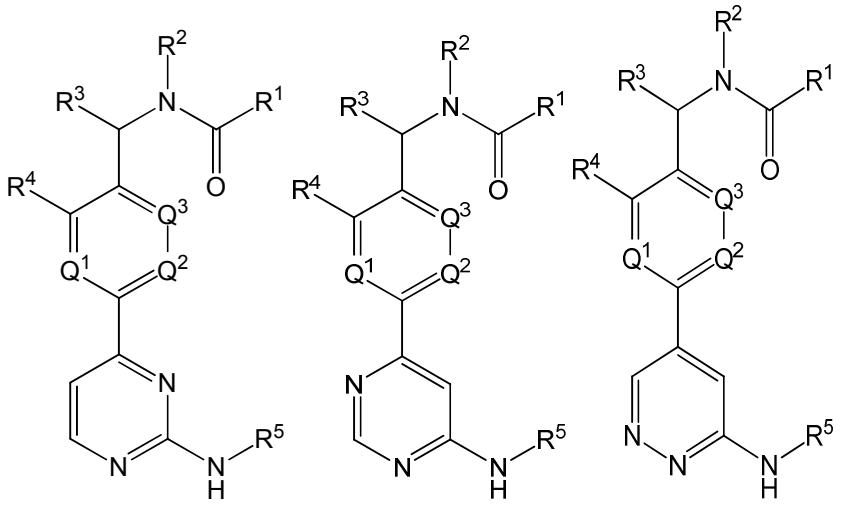
R^{50a} se selecciona de H y alquiloC$_{1-6}$;

cada R^{55} se selecciona independientemente de heterociclilo de 5 a 6 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, alquiloC$_{1-6}$, $-OR^{55a}$, $-N(R^{55a})_2$, $-C(O)_2R^{55a}$, $-S(O)_2R^{55b}$ y $-S(O)_2(NR^{55a})_2$;

R^{55a} se selecciona de H y alquiloC$_{1-6}$; y

R^{55b} es alquiloC$_{1-6}$.

En algunas modalidades, los compuestos proporcionados son de fórmula II–a, II–b o II–c:

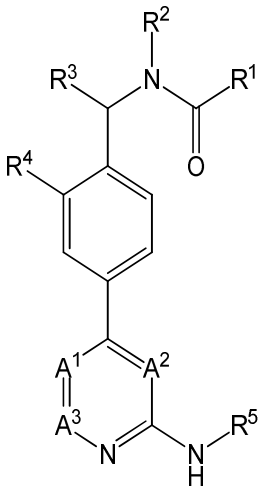


II–a II–b II–c

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, Q^1, Q^2 y Q^3 es como se definió

anteriormente y se describió en las clases y subclases de la presente, de forma independiente y combinados.

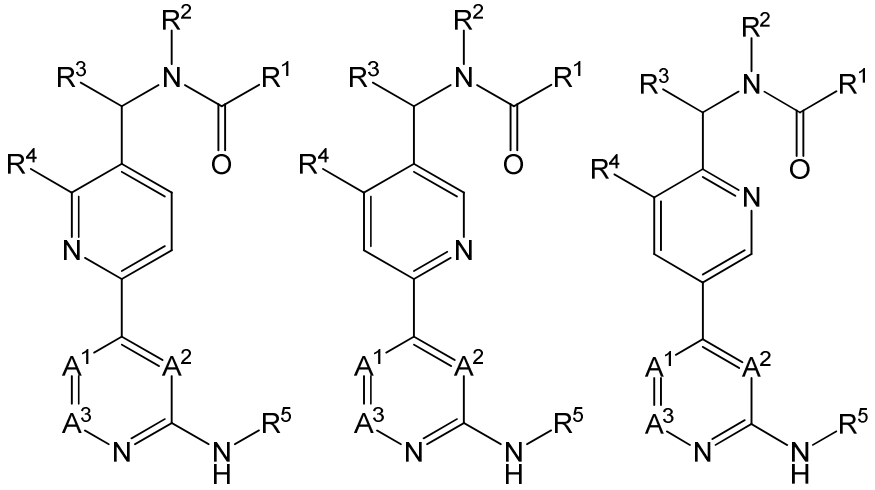
En algunas modalidades, Q^1, Q^2 y Q^3 son cada uno C–R^7 y R^7 es hidrógeno. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados son de fórmula III:



III

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, A^1, A^2 y A^3 es como se definió anteriormente y se describió en las clases y subclases de la presente, de forma independiente y combinados.

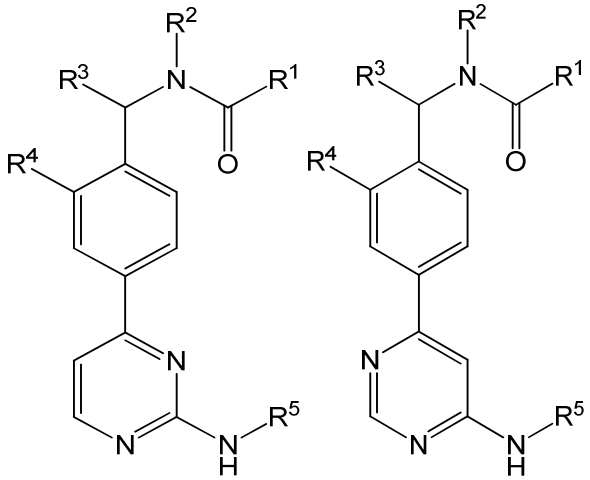
En determinadas modalidades, uno de Q^1, Q^2 y Q^3 es N, los otros dos son C–R^7 y R^7 es hidrógeno. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados son de fórmula IV–a, IV–b o IV–c:



IV-a IV-b IV-c

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, A^1, A^2 y A^3 es como se definió anteriormente y se describió en las clases y subclases de la presente, de forma independiente y combinados.

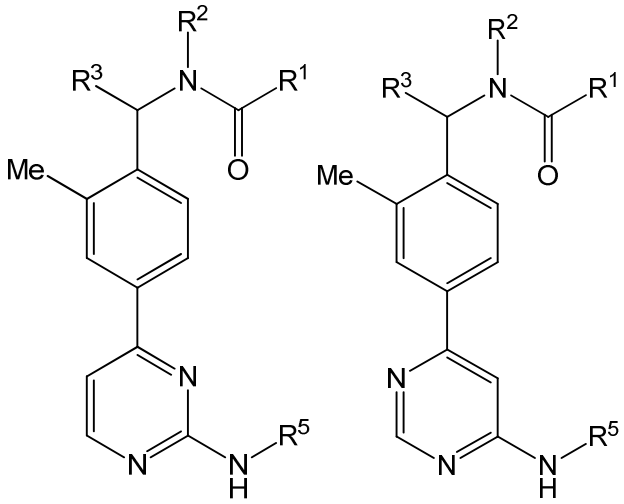
En algunas modalidades, los compuestos proporcionados son de fórmula V-a o V-b:



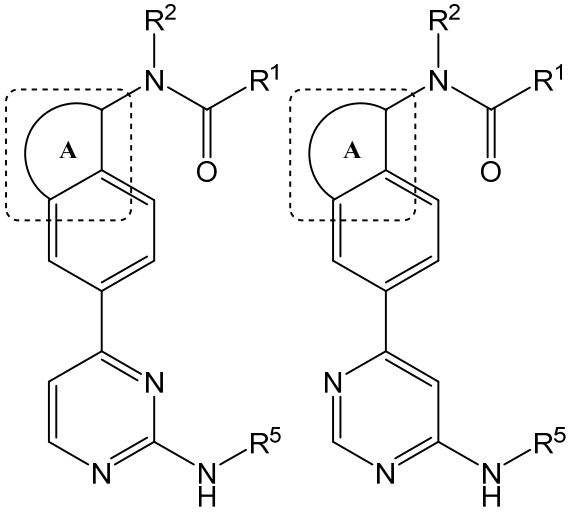
V-a V-b

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 es como se definió anteriormente y se describió en las clases y subclases de la presente, de forma independiente y combinados.

En determinadas modalidades, los compuestos proporcionados son de fórmula VI-a, VI-b, VI-c o VI-d:



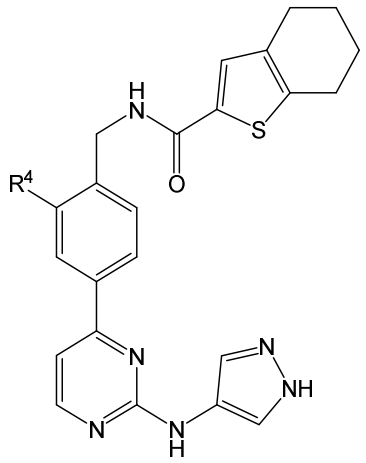
VI-a VI-b



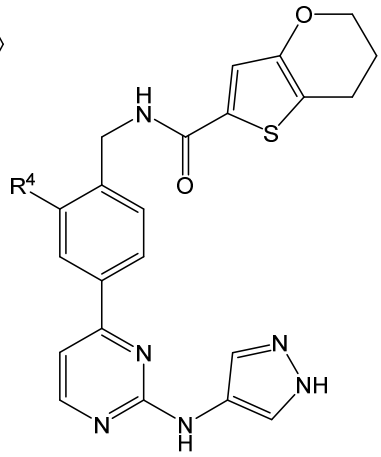
VI-c VI-d

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada anillo A fusionado, R^1, R^2, R^3 y R^5 es como se definió anteriormente y se describió en las clases y subclases de la presente, de forma independiente y combinados.

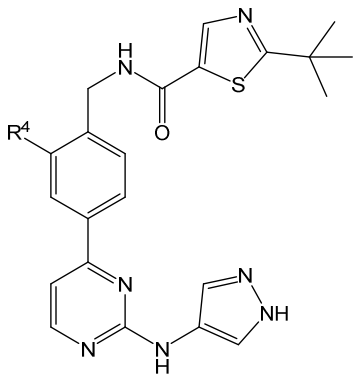
En determinadas modalidades, los compuestos proporcionados son de fórmula VII-a, VII-b, VII-c o VII-d:



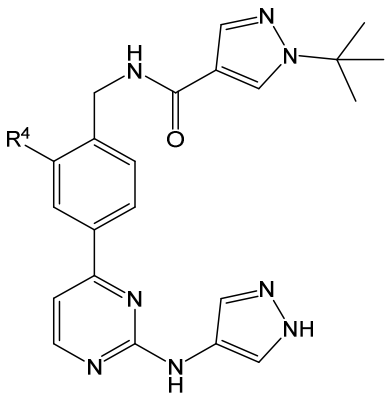
VII-a



VII-b

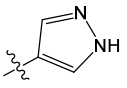


VII-c

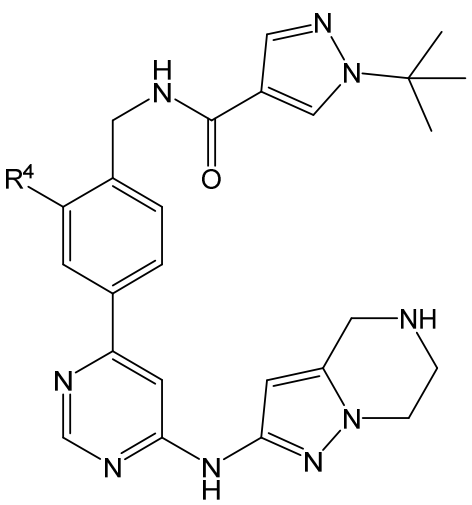


VII-d

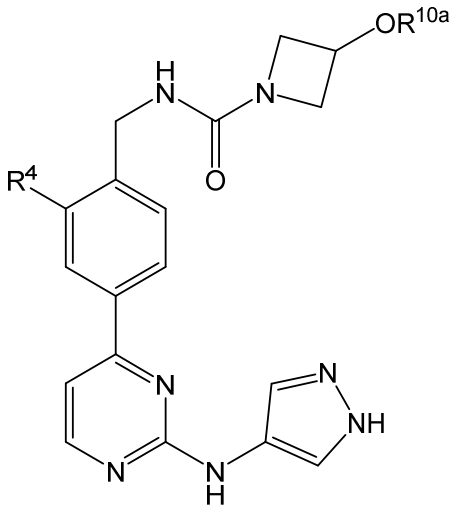
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^4 es metilo o CF_3; y el resto  es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de C_{1-6} alifático, pirrolidinilo, piperidinilo o ciclohexilo, cualquiera de los cuales puede ser opcionalmente sustituido con hidroxilo, C_{1-6} alifático o carboxilo.

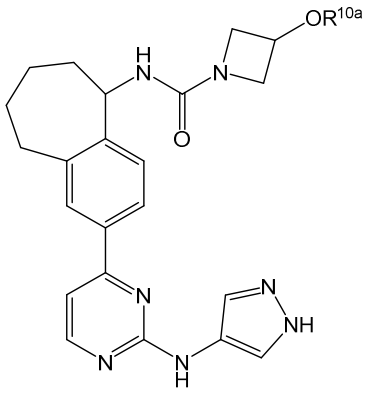
En determinadas modalidades, los compuestos proporcionados son de fórmula VIII-a, VIII-b o VIII-c:



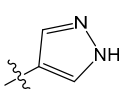
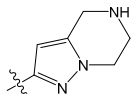
VIII-a



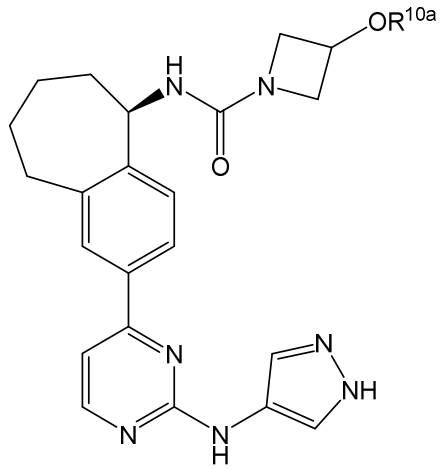
VIII-b



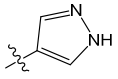
VIII-c

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde: R^{10a} es alquilo C_{1-6}, R^4 es metilo o CF_3, y los restos  y  son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos C_{1-6} alifáticos.

En determinadas modalidades, los compuestos proporcionados son de fórmula IX:



IX

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde: R^{10a} es alquilo C_{1-6} y el resto  es opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_{1-6} alifáticos.

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto seleccionado de los siguientes, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos: 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-1), N-(2-metil-4-(2-((1-

metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida (I-2), N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida (I-3), N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamida (I-4), N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida (I-5), 5-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)picolinamida (I-6), 4-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)benzamida (I-7), 3,4-dicloro-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)benzamida (I-8), N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-carboxamida (I-9), N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-2-carboxamida (I-10), trans-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4-(trifluorometil)ciclohexancarboxamida (I-11), 2-(terc-butil)-5-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-6(5H)-ona (I-12), 2-

ciclopropil-5-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4H-tieno[2,3-c]pirrol-6(5H)-ona (I-13), 4-metil-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida (I-14), N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-6,7-dihidro-5H-tieno[3,2-b]piran-2-carboxamida (I-15), 1-metil-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)piperidin-4-carboxamida (I-16), cis-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4-(trifluorometil)ciclohexancarboxamida (I-17), 5-metil-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)isoxazol-4-carboxamida (I-18), N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4-(trifluorometil)piperidin-1-carboxamida (I-19), 4-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)piperidin-1-carboxamida (I-20), 3-isopropoxi-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida (I-21), 1-(biciclo[2.2.2]octan-1-il)-3-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)urea (I-22), 4-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)piperazin-1-carboxamida (I-23), 2-isopropil-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-

il)amino)pirimidin-4-il)bencil)morfolin-4-carboxamida (I-24), 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-metilpiperidin-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-25), 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-26), (R)-2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1-ciclohexiletil)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (I-27), (S)-2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1-ciclohexiletil)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (I-28), 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-29), 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (I-30), 2-(terc-butil)-N-(4-(2-(((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (I-31), 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((piridin-4-ilmetil)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-32), 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-33), 2-(terc-butil)-N-(4-(2-(etilamino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (I-34), 2-(terc-butil)-N-(4-(2-(isopropilamino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (I-35), N-(4-(2-((1H-pirazol-4-

il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida (I-36), 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (I-37), 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-38), 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (I-39), 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (I-40), 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1-isopropil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (I-41), N-(4-(2-((1-(azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida (I-42), 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(1-metilazetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-43), ácido 3-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclobutancarboxílico (I-44), 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-45), 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-46),

2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-47), ácido cis-4-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclohexancarboxílico (I-48), ácido trans-4-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclohexancarboxílico (I-49), N-(4-(2-((1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida (I-50), 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (I-51), 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (I-52), 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-53), 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-54), 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-55), 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((5-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida

(I-56), 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((3-metilisoxazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-57), 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-58), 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-59), 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-(piridin-2-ilamino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-60), 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((5-(dimetilamino)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (I-61), 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-62), 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-63), 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-64), 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-65), 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-66), 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-67), 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)pirimidin-4-

il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-68), 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-69), 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)piridin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-70), 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-(1-metilpiperidin-4-carboxamido)piridin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-71), N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2-carboxamida (I-72), N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tiazolo[4,5-d]azepin-2-carboxamida (I-73), N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida (I-74), N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida (I-75), N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidro pirazolo [1,5-a]pirazin-2-carboxamida (I-76), N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-carboxamida (I-77), N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-carboxamida (I-78), (7R,9aR)-N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-7-carboxamida (I-79), N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-1-metil-1H-pirazol-4-

carboxamida (I-80), N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-carboxamida (I-81), N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida (I-82), N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamida (I-83), N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (I-84), N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-ciclopropiltiazol-5-carboxamida (I-85), N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-isopropiltiazol-5-carboxamida (I-86), N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(1-metoxietil)tiazol-5-carboxamida (I-87), N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(tetrahidrofuran-2-il)tiazol-5-carboxamida (I-88), 2-(terc-butil)-N-(2-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)tiazol-5-carboxamida (I-89), 2-(terc-butil)-N-(5-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)tiazol-5-carboxamida (I-90), 2-(terc-butil)-N-(6-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)tiazol-5-carboxamida (I-91), 2-(terc-butil)-N-(6-(6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)tiazol-5-carboxamida (I-92), N-(6-(6-((1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1,2,3,4-

tetrahidronaftalen-1-il)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida (I-93), N-(6-(6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida (I-94), N-(6-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida (I-95), 2-(terc-butil)-N-(6-(2-((5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)tiazol-5-carboxamida (I-96), 2-(terc-butil)-N-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)croman-4-il)tiazol-5-carboxamida (I-97), 2-(terc-butil)-N-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)isocroman-4-il)tiazol-5-carboxamida (I-98), 2-(terc-butil)-N-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)tiazol-5-carboxamida (I-99), 2-(terc-butil)-N-((3-metil-5-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)metil)tiazol-5-carboxamida (I-100), N-((3-metil-5-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida (I-101), 2-(terc-butil)-N-((6-metil-2'-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-[2,4'-bipiridin]-5-il)metil)tiazol-5-carboxamida (I-102), 2-(terc-butil)-N-((2-metil-6-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-3-il)metil)tiazol-

5-carboxamida (I-103), N-((2-metil-6-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-3-il)metil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida (I-104), N-(1-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)etil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida (I-105), 2-(terc-butil)-N-(1-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)etil)tiazol-5-carboxamida (I-106), N-(1-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilfenil)etil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamida (I-107), 2-(terc-butil)-N-(2-hidroxi-1-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)etil)tiazol-5-carboxamida (I-108), N-(2-hidroxi-1-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)etil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida (I-109), N-(4-(2-amino-5-fluoropirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida (I-110), 2-(terc-butil)-N-(4-(5-fluoro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (I-111), 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-112), N-((5-(2-aminopirimidin-4-il)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida (I-113), 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)piridazin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-114),

N-(4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida (I-115), 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)tiazol-5-carboxamida. (I-116), N-(2-fluoro-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida (I-117), 2-(terc-butil)-N-(2-cloro-5-fluoro-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-118), N-(2-metil-4-(2-((5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida (I-119), N-(4-(2-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida (I-120), 3-isopropoxi-N-(2-metil-4-(6-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida (I-121), (R)-2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-122), (R)-2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-123), (S)-2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-124), (S)-2-(terc-butil)-N-

(2-metil-4-(2-((1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-125), (S)-2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(morfolin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-126), (R)-N-(4-(2-((1-(3-amino-2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida (I-127), (R)-2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(morfolin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-128), (S)-N-(4-(2-((1-(3-amino-2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida (I-129), ácido (S)-2-amino-3-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propanoico (I-130), (S)-N-(4-(2-((1-(2-amino-3-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida (I-131), ácido (R)-2-amino-3-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propanoico (I-132), (R)-N-(4-(2-((1-(2-amino-3-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida (I-133), 2-(terc-butil)-N-(6-(6-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-

il)tiazol-5-carboxamida (I-134), N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida (I-135), N-(6-(2-aminopirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida (I-136), N-(6-(2-aminopirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida (I-137), 5,5-dióxido de N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]tiopiran-2-carboxamida (I-138), N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida (I-139), N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida (I-140), N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida (I-141), N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida (I-142), N-(4-(6-acetamidopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida (I-143), 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-((4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamido)metil)bencil(metil)carbamato de terc-butilo (I-144), N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-((metilamino)metil)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida (I-145), N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-((N-metilacrilamido)metil)bencil)-4,5,6,7-

tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida (I-146), 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((5-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-147), 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-148), 2-((6-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-4-il)amino)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo (I-149), 1-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida (I-150), 2-(terc-butil)-N-(4-(6-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (I-151), 3-(terc-butoxi)-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida (I-152), 5-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)isoxazol-3-carboxamida (I-153), 1-(*terc*-butil)-*N*-(2-metil-4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida (I-154), 1-Metil-*N*-(2-metil-4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (I-155), N-(2-Metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-5,6,7,8-

tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida (I-156), 1-Metil-*N*-(2-metil-4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (I-157), 1-Metil-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1H-pirrol-2-carboxamida (I-158), N-(2-Metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida (I-159), 3-isopropoxi-*N*-(2-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida (I-160), (R)-3-isopropoxi-*N*-(2-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida (I-161), (*S*)-3-isopropoxi-N-(2-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida (I-162), 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida (I-163), (*R*)-3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida (I-164), (*S*)-3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida (I-165), *N*-(2-(2-

((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida (I-166), 3-isopropoxi-*N*-(2-(2-((1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida (I-167), *N*-(2-(2-((1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida (I-168), (R)-*N*-(2-(2-((1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida (I-169), (*S*)-*N*-(2-(2-((1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida (I-170), 3-isopropoxi-*N*-(2-(2-((1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida (I-171), 3-isopropoxi-*N*-(2-(2-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida (I-172), 3-(terc-butoxi)-N-(2-(2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida (I-173), 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida (I-174), 3-(*terc*-

butoxi)-*N*-(2-(2-((1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida (I-175), (*R*)-3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida (I-176), (*S*)-3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida (I-177), 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida (I-178), 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida (I-179), 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida (I-180), *N*-(2-(2-((1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropilpirrolidin-1-carboxamida (I-181), 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida (I-182), 3-

Isopropil-*N*-(2-(2-((1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)pirrolidin-1-carboxamida (I-183), 3-(*terc*-butil)-*N*-(2-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)pirrolidin-1-carboxamida (I-184), 3-(terc-butil)-N-(2-(2-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)pirrolidin-1-carboxamida (I-185), 3-(*terc*-butil)-*N*-(2-(2-((1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)pirrolidin-1-carboxamida (I-186), 3-isopropoxi-*N*-(8-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[c]azepin-5-il)azetidin-1-carboxamida (I-187), 3-isopropoxi-*N*-(8-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(oxetan-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[c]azepin-5-il)azetidin-1-carboxamida (I-188), 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(8-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]oxepin-5-il)azetidin-1-carboxamida (I-189), 3-(terc-butoxi)-N-(2-(2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida (I-190), 1-(terc-butil)-N-(2-(2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1H-

pirazol-4-carboxamida (I-191), 1-(*terc*-butil)-5-(2-metil-4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-4(5*H*)-ona (I-192), 1-(*terc*-butil)-*N*-(4-(6-((5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (I-193), 3-(*terc*-butil)-*N*-(4-(2-((5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)pirrolidin-1-carboxamida (I-194), Ácido *cis*-4-(4-((4-(4-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)ciclohexancarboxílico (I-195), 5-(*terc*-butil)-*N*-(2-metil-4-(2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)isoxazol-3-carboxamida (I-196), 1-(*terc*-butil)-*N*-(2-metil-4-(2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (I-197), 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)azetidin-1-carboxamida (I-198), 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(4-(2-((1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)azetidin-1-carboxamida (I-199), 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(4-(2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)azetidin-1-carboxamida (I-200), 1-(*terc*-butil)-*N*-(4-(2-((1-(1-metilazetidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-

il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (I-201), 1-(*terc*-butil)-*N*-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (I-202), 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(4-(2-((1-etil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)azetidin-1-carboxamida (I-203), 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(4-(2-((1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)azetidin-1-carboxamida (I-204), 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(4-(2-((1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)azetidin-1-carboxamida (I-205), 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(4-(2-((1-(1-metilazetidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)azetidin-1-carboxamida (I-206), 3-(*terc*-butil)-*N*-(4-(2-((1-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-1-carboxamida (I-207), 3-(*terc*-butil)-*N*-(4-(2-((1-((*R*)-1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-1-carboxamida (I-208), 3-(*terc*-butil)-*N*-(4-(2-((1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-1-carboxamida (I-209), 3-(*terc*-butil)-*N*-(2-ciano-4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)pirrolidin-

1-carboxamida (I-210), 1-(*terc*-butil)-*N*-(2-ciano-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (I-211), 3-isopropoxi-N-(2-metil-4-(2-((1-(2-metil-1-(metilamino)-1-oxopropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida (I-212), 3-isopropoxi-*N*-(4-(2-((1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)azetidin-1-carboxamida (I-213), 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(4-(2-((1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)azetidin-1-carboxamida (I-214), 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-metil-4-(2-((1-(1-metilazetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida (I-215), 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(4-(2-((1-etil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)azetidin-1-carboxamida (I-216), *N*-(4-(2-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida (I-217), 3-isopropoxi-*N*-(2-metil-4-(2-((1-(1-metilazetidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida (I-218), 3-isopropoxi-*N*-(2-metil-4-(2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida (I-219), *trans*-*N*-(4-(2-((1-((3-fluoropiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida (I-220), 3-isopropoxi-*N*-(2-metil-4-(2-((1-(tetrahidro-2H-piran-

4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida (I-221), *N*-(4-(2-((1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida (I-222), 3-(terc-butoxi)-N-(4-(2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)azetidin-1-carboxamida (I-223), 3-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)pirrolidin-1-carboxamida (I-224), 1-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida (I-225), 1-(*terc*-butil)-*N*-(2-metil-4-(6-((5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida (I-226), (*R*)-3-isopropoxi-*N*-(2-(2-((1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida (I-227), (*S*)-3-isopropoxi-N-(2-(2-((1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida (I-228), (R)-3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida (I-229), (*S*)-3-(*terc*-butoxi)-N-(2-(2-((1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida (I-230), 1-(*terc*-butil)-*N*-(2-metil-4-(6-((4,5,6,7-

tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-pirimidin-4-il)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida (I-231), 1-(*terc*-butil)-*N*-(4-(6-((5-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-1H-pirazol-4-carboxamida (I-232), 1-(*terc*-butil)-*N*-(4-(6-((5-(2-hidroxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-1H-pirazol-4-carboxamida (I-233), 1-(*terc*-butil)-*N*-(2-metil-4-(6-((5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (I-234), 1-(*terc*-butil)-*N*-(4-(6-((5-(2-hidroxietil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (I-235), 1-(*terc*-butil)-*N*-(2-metil-4-(6-((5-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencill)-1H-pirazol-4-carboxamida (I-236), 1-(*terc*-butil)-*N*-(4-(6-((6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (I-237), 3-Etil-*N*-(2-metil-4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida (I-238), 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-metil-4-(6-((5-metil-6-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo-[1,5-*a*]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida (I-239), 1-(*terc*-butil)-*N*-(2-cloro-4-(6-((5-metil-4,5,6,7-

tetrahidropirazolo[1,5-*a*]-pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (I-240), 1-(*terc*-butil)-*N*-(4-(6-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]-pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (I-241), 1-(*terc*-butil)-*N*-(4-(6-((5,5-dióxido-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-c][1,4]tiazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (I-242), 3-isopropoxi-N-(2-metil-4-(6-((1-d_3-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida (I-243), (*S*)-3-(*terc*-butil)-*N*-(2-metil-4-(6-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)pirrolidin-1-carboxamida (I-244), (*R*)-3-(*terc*-butil)-N-(2-metil-4-(6-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)pirrolidin-1-carboxamida (I-245), 3-(1,1,1,3,3,3-d6)isopropoxi-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida (I-246), 1-(terc-butil)-N-(4-(2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-1H-pirazol-4-carboxamida (I-247), 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(7-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-1-il)azetidin-1-carboxamida (I-248), 4-isobutil-1-(2-metil-4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)piperazin-2-ona (I-249), 1-

terc-butil-N-[[4-[2-[[1-(2-hidroxietil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]pirazol-4-carboxamida (I-250), 3-terc-butoxi-N-[[2-metil-4-[6-[[5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-piridil]amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]azetidin-1-carboxamida (I-251), 1-terc-butil-N-[[2-metil-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]pirazol-3-carboxamida (I-252), (3R)-3-terc-butil-N-[[2-metil-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida (I-253), (3S)-3-terc-butil-N-[[2-metil-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida (I-254), (3S)-3-isopropil-N-[[2-metil-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida (I-255), 3-terc-butoxi-N-[[2-metil-4-[6-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]azetidin-1-carboxamida (I-256), 1-terc-butil-N-[2-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-5-il]pirazol-4-carboxamida (I-257), 1-terc-butil-N-[[4-[2-[(1-isopropilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]pirazol-4-carboxamida (I-258), 3-isopropoxi-N-[[4-[2-[(1-isopropilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]azetidin-1-carboxamida (I-259), 1-terc-butil-N-[[4-[2-[(1-

ciclopropilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]pirazol-4-carboxamida (I-260), N-[[4-[2-[(1-etilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-3-(1,1,1,3,3,3-d6)isopropoxi-azetidin-1-carboxamida (I-262), N-[[2-metil-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]-3-propil-azetidin-1-carboxamida (I-263), 5-terc-butil-N-[[2-metil-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (I-264), 5-terc-butil-N-[[2-metil-4-[6-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]isoxazol-3-carboxamida (I-265), 2-terc-butil-N-[[2-metil-4-[6-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-ilamino)pirimidin-4-il]fenil]metil]tiazol-5-carboxamida (I-266), 2-terc-butil-N-[[2-metil-4-[6-(5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenil]metil]tiazol-5-carboxamida (I-267), 2-terc-butil-N-[[4-[6-[[7-(2-hidroxietil)-6,8-dihidro-5H-2,7-naftiridin-3-il]amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]tiazol-5-carboxamida (I-268), 2-terc-butil-N-[[2-metil-4-[6-[(7-metil-6,8-dihidro-5H-2,7-naftiridin-3-il)amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]tiazol-5-carboxamida (I-269), 2-terc-butil-N-[[2-metil-4-[6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il]fenil]metil]tiazol-5-carboxamida (I-270), 2-terc-butil-N-[[4-[6-[[5-(2-hidroxietil)-6,7-dihidro-

4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]tiazol-5-carboxamida (I-271), 3-isopropoxi-N-[[2-metil-4-[6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il]fenil]metil]azetidin-1-carboxamida (I-272), 3-isopropoxi-N-[[2-metil-4-[6-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2-ilamino)pirimidin-4-il]fenil]metil]azetidin-1-carboxamida (I-273), N-[[4-[6-[[5-(2-hidroxietil)-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2-il]amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-3-isopropoxi-azetidin-1-carboxamida (I-274), 3-terc-butil-N-[[2-metil-4-[6-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida (I-275), 2-terc-butil-N-[[4-[6-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]tiazol-5-carboxamida (I-276), N-[[4-[6-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-3-isopropoxi-azetidin-1-carboxamida (I-277), 2-terc-butil-N-[[2-metil-4-[6-[(5-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]tiazol-5-carboxamida (I-278), 2-terc-butil-N-[[4-[6-[(5,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]tiazol-5-carboxamida (I-279), 1-terc-butil-N-[[4-[6-[(5,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-

a]pirazin-2-il)amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]pirazol-4-carboxamida (I-280), 3-terc-butil-N-[[2-metil-4-[6-[(5-metil-6-oxo-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida (I-281), 1-terc-butil-N-[[4-[6-[(4,5-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]pirazol-4-carboxamida (I-282), 2-terc-butil-N-[[4-[6-[(4,5-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]tiazol-5-carboxamida (I-283), 3-terc-butil-N-[[4-[6-[(4,5-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida (I-284), 2-terc-butil-N-[[4-[6-[[5-(2-hidroxietil)-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2-il]amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]tiazol-5-carboxamida (I-285), 2-terc-butil-N-[[2-metil-4-[6-[(5-metil-6-oxo-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]tiazol-5-carboxamida (I-286), 3-terc-butoxi-N-[[4-[6-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]azetidin-1-carboxamida (I-287), 3-terc-butil-N-[[4-[6-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida (I-288), 2-terc-butil-5-[[2-metil-4-[2-[[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-4-

il]amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-6-ona (I-289), 3-isopropoxi-N-[[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenil]metil]azetidin-1-carboxamida (I-290), 1-terc-butil-N-[[2-cloro-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]pirazol-4-carboxamida (I-291), ácido 4-[4-[[4-[4-[[(1-terc-butilpirazol-4-carbonil)amino]metil]-3-metil-fenil]pirimidin-2-il]amino]pirazol-1-il]ciclohexanocarboxílico (I-292), 3-terc-butil-N-[[4-[2-[(1-isopropilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida (I-293), 3-terc-butoxi-N-[[4-[2-[(1-ciclopropilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenil]metil]azetidin-1-carboxamida (I-294), 3-terc-butil-N-[[4-[2-[[1-(2-metoxietil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida (I-295), 3-terc-butil-N-[[4-[2-[(1-ciclopropilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida (I-296), 3-terc-butil-N-[[4-[2-[(1-etilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida (I-297), 3-terc-butil-N-[[4-[2-[[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-2-

(trifluorometil)fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida (I-298), 3-isopropoxi-N-[[4-[2-[(1-isopropilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenil]metil]azetidin-1-carboxamida (I-299), ácido de 3-metoxi-N-[[2-metil-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]azetidin-1-carboxamida (I-300), N-[[4-[2-[[1-(2-hidroxietil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenil]metil]-3-isopropoxi-azetidin-1-carboxamida (I-301), 3-terc-butoxi-N-[[2-metil-4-[2-[[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]azetidin-1-carboxamida (I-302), 3-terc-butil-N-[[4-[2-[[1-(2-metoxietil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida (I-303), 3-terc-butoxi-N-[[4-[2-[[1-(2-metoxietil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]azetidin-1-carboxamida (I-304), 3-terc-butil-N-[[4-[2-[(1-etilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida (I-305), 3-terc-butoxi-N-[[4-[2-[(1-isopropilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]azetidin-1-carboxamida (I-306), 3-(2-fluoroetoxi)-N-[[2-metil-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]azetidin-1-carboxamida (I-307), 3-terc-butil-N-[[4-[2-[(1-ciclopropilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]pirrolidin-1-

carboxamida (I-308), 1-terc-butil-5-[[2-metil-4-[6-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]-6,7-dihidropirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (I-309), 1-[[4-[2-[[1-(2-hidroxietil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-isobutil-piperazin-2-ona (I-310), 3-terc-butil-N-[[4-[2-[[1-(1-metilazetidin-3-il)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida (I-311), N-[[4-[2-[[1-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil]pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-3-isopropoxi-azetidin-1-carboxamida (I-312), 3-isopropoxi-N-[[4-[2-[[1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenil]metil]azetidin-1-carboxamida (I-313), 3-isopropoxi-N-[[4-[2-[[1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenil]metil]azetidin-1-carboxamida (I-314), 2-terc-butil-N-[[4-[2-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]tiazol-5-carboxamida (I-315), 3-terc-butil-N-[[4-[2-[[1-[(3S)-pirrolidin-3-il]pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida (I-316), 3-isopropil-N-[[4-[2-[[1-(2-metoxietil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-2-

(trifluorometil)fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida (I-317), 3-terc-butil-N-[[4-[2-[[1-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida (I-318), 3-terc-butoxi-N-[[2-(2-metoxietil)-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]azetidin-1-carboxamida (I-319), 3-terc-butil-N-[[2-(2-metoxietil)-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida (I-320), 3-terc-butil-N-[[4-[2-[(1,5-dimetilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-2-(2-hidroxietil)fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida (I-321), 3-terc-butoxi-N-[[4-[2-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]azetidin-1-carboxamida (I-322), 3-terc-butoxi-N-[[4-[2-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)pirimidin-4-il]-2-(2-metoxietil)fenil]metil]azetidin-1-carboxamida (I-323), 3-terc-butil-N-[[4-[2-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)pirimidin-4-il]-2-(2-hidroxietil)fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida (I-324), (3S)-3-terc-butil-N-[[4-[2-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)pirimidin-4-il]-2-(2-metoxietil)fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida (I-325), 3-isopropoxi-N-[6-[2-[[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]tetralin-1-il]azetidin-1-carboxamida

(I-326), 3-terc-butil-N-[6-[2-[[1-(2-hidroxietil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]tetralin-1-il]pirrolidin-1-carboxamida (I-327), 3-terc-butil-N-[2-[2-[(1-etilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il]pirrolidin-1-carboxamida (I-328), N-[2-formil-8-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-1,3,4,5-tetrahidro-2-benzazepin-5-il]-3-isopropoxi-azetidin-1-carboxamida (I-329), 3-terc-butil-N-[2-[2-[(1-tetrahidropiran-4-ilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il]pirrolidin-1-carboxamida (I-330), 3-etoxi-N-[2-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il]azetidin-1-carboxamida (I-331), 3-terc-butoxi-N-[2-[6-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)pirimidin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il]azetidin-1-carboxamida (I-332), 3-isopropoxi-N-[2-[2-[[1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il]azetidin-1-carboxamida (I-333), 3-terc-butoxi-N-[2-[2-[[1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il]azetidin-1-carboxamida (I-334), 3-isopropoxi-N-[8-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-il]azetidin-1-carboxamida (I-335), N-[2-[2-[[1-(2-hidroxi-2-

metil-propil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il]-3-isopropoxi-azetidin-1-carboxamida (I-336), 3-terc-butoxi-N-[2-[2-[[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il]azetidin-1-carboxamida (I-337), 3-isopropoxi-N-[2-[2-[[1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il]azetidin-1-carboxamida (I-338), 3-metoxi-N-[2-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il]azetidin-1-carboxamida (I-339), 3-isopropil-N-[2-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il]pirrolidin-1-carboxamida (I-340), N-[2-[2-[(1-etilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il]-3-isopropil-pirrolidin-1-carboxamida (I-341), 3-isopropil-N-[2-[2-[(1-tetrahidropiran-4-ilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il]pirrolidin-1-carboxamida (I-342), 3-terc-butoxi-N-[2-[2-[[1-(4-piperidil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il]azetidin-1-carboxamida (I-343), 3-isopropil-N-[2-[2-[[1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il]pirrolidin-1-carboxamida (I-344), 3-isopropil-N-[2-[2-[[1-[(3S)-

tetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il]pirrolidin-1-carboxamida (I-345), N-[2-(2-hidroxietil)-8-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-1,3,4,5-tetrahidro-2-benzazepin-5-il]-3-isopropoxi-azetidin-1-carboxamida (I-346), 3-terc-butoxi-N-[2-[2-[(1,5-dimetilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il]azetidin-1-carboxamida (I-347), N-[2-[2-[[1-(3-fluoro-1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il]-3-isopropoxi-azetidin-1-carboxamida (I-348), ácido de 4-isobutil-1-[[2-metil-4-[2-[[1-(1-metilazetidin-3-il)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]piperazin-2-ona (I-349), ácido de 4-(2,2-dimetilpropil)-1-[[4-[2-[[1-(2-hidroxietil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-2-ona (I-350), 3-isopropoxi-N-[[4-[2-[[1-(2-metoxietil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenil]metil]azetidin-1-carboxamida (I-351), 3-isopropoxi-N-[7-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-1-il]azetidin-1-carboxamida (I-352), N-[[2-cloro-4-[2-[[1-(1-metilazetidin-3-il)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]-3-

isopropoxi-azetidin-1-carboxamida (I-353), 5-terc-butil-N-[[2-cloro-4-[2-[[1-(1-metilazetidin-3-il)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]isoxazol-3-carboxamida (I-354), 5-terc-butil-N-[[4-[2-[[1-(1-metilazetidin-3-il)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenil]metil]isoxazol-3-carboxamida (I-355), 1-terc-butil-N-[[2-cloro-4-[2-[[1-(1-metilazetidin-3-il)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]pirazol-4-carboxamida (I-356), 2-terc-butil-N-[[2-metil-4-[6-[[1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-3-il]amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]tiazol-5-carboxamida (I-357), 2-terc-butil-N-[[2-metil-4-[6-[[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-3-il]amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]tiazol-5-carboxamida (I-358), 3-terc-butoxi-N-[6-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]tetralin-1-il]azetidin-1-carboxamida (I-359), ácido de N-[[4-[2-[(1-etilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-3-isopropoxi-azetidin-1-carboxamida (I-360).

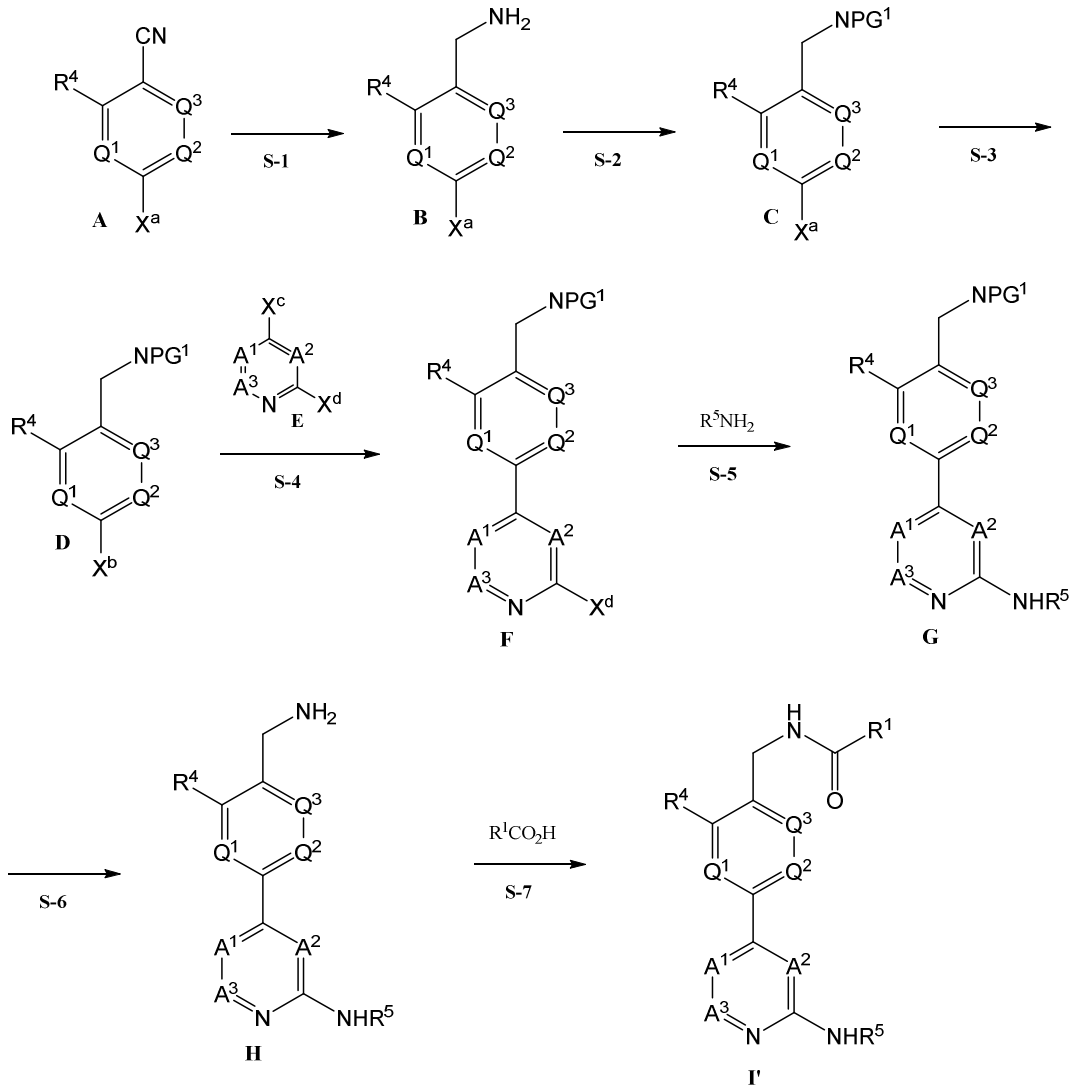
Métodos generales para proporcionar los presentes compuestos

Los compuestos de la invención se sintetizan mediante una combinación adecuada de métodos sintéticos conocidos en general. Las técnicas útiles para sintetizar los compuestos de la invención son evidentes y accesibles para los

entendidos en la técnica. El planteamiento que sigue se brinda para ilustrar algunos de los diversos métodos disponibles para utilizar en el ensamblaje de los compuestos de la invención. Sin embargo, el planteamiento no pretende definir el alcance de las reacciones o de las secuencias de reacción que son útiles para preparar los compuestos de la presente invención.

En determinadas modalidades, los presentes compuestos se preparan, en general, de acuerdo con el esquema A establecido a continuación:

Esquema A



En un aspecto, la presente invención proporciona métodos para preparar compuestos de fórmula I de acuerdo con las etapas ilustradas en el esquema A anterior, en donde cada variable es como se definió y se describió aquí y cada PG^1 es un grupo protector adecuado. Para los compuestos que tienen un grupo X^a o X^b, X^a y X^b se definen como un resto adecuado para acoplamiento de biarilo con un grupo arilo de fórmula E, o un grupo capaz de convertirse en dicho resto. En algunas

modalidades, X^a y X^b son iguales. En algunas modalidades, X^a es un grupo que se convierte en X^b para facilitar el acoplamiento con un compuesto de fórmula E. En algunas modalidades, X^a es halógeno. En algunas modalidades, X^b es halógeno, un ácido borónico o un éster borónico. En algunas modalidades, X^c es halógeno, un ácido borónico o un éster borónico. Se apreciará que las parejas de reacción en un acoplamiento de biarilo serán complementarias y, por lo tanto, la identidad de X^b dependerá de la elección de X^c en la fórmula E. Por ejemplo, en algunas modalidades, X^b es un ácido o éster borónico y X^c es halógeno. En otras modalidades, X^c es un ácido o éster borónico y X^b es halógeno.

En la etapa S-1, se reduce nitrilo A en condiciones adecuadas para formar una amina B. Las condiciones de reducción de nitrilo adecuadas son conocidas en la técnica. En algunas modalidades, las condiciones comprenden borano.

En la etapa S-2, la amina B se protege utilizando un grupo protector amino adecuado. Los grupos protectores amino adecuados son conocidos en la técnica e incluyen aquellos que se describen detalladamente en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1999, los cuales se incorporan al presente en su totalidad. Las aminas monoprotegidas adecuadas incluyen las definidas aquí. En algunas modalidades, PG^1 es un grupo

protector Boc.

En la etapa S-3, la amina C protegida se convierte opcionalmente en amina D protegida, según la elección de química de acoplamiento de biarilo, según se describió anteriormente. En algunas modalidades, X^a es halógeno y se convierte en un éster borónico en la etapa S-3 para acoplarse con un compuesto de fórmula E. Las condiciones adecuadas para la preparación de los ésteres y ácidos arilborónicos son conocidas en la técnica. En algunas modalidades, la etapa S-3 comprende bis(pinacolato) diboro y paladio catalítico. En algunas modalidades, como cuando la fórmula E comprende un éster borónico, X^a es halógeno y se omite la etapa S-3.

En la etapa S-4, la amina D protegida se acopla con un compuesto de fórmula E para producir la fórmula F de biarilo. En algunas modalidades, la etapa S-4 comprende un acoplamiento de Suzuki y X^b y X^c se seleccionan en consecuencia. En algunas modalidades, X^d es igual que X^c. Se apreciará que X^d se seleccionará como un resto capaz de sufrir aminación en la etapa S-5. En algunas modalidades, X^d es halógeno. Los métodos para realizar los acoplamientos de Suzuki son conocidos en la técnica e incluyen aquellos descritos por March (arriba). Las condiciones adecuadas para la reacción de Suzuki emplean un catalizador de paladio. En algunas modalidades, un catalizador de paladio es $PdCl_2$dppf.

La etapa S-4 emplea típicamente una base. En algunas modalidades, la base es K_2CO_3.

En la etapa S-5, la fórmula F sufre aminación para formar un compuesto de fórmula G. Las condiciones de aminación adecuadas son conocidas en la técnica e incluyen aquellas descritas por March (arriba). En determinadas modalidades, la etapa S-5 comprende un catalizador de paladio. En algunas modalidades, el catalizador de paladio es $Pd_2(dba)_3$. En algunas modalidades, la etapa S-5 comprende una base. En algunas modalidades, la base es t-BuONa.

En la etapa S-6, el grupo amina de fórmula G se desprotege para proporcionar amina H. Las condiciones adecuadas para la eliminación de un grupo protector amino son conocidas en la técnica e incluyen aquellas descritas por Greene (arriba).

En la etapa S-7, la amina H se acopla con un ácido carboxílico para proporcionar un compuesto de fórmula I'. Las condiciones de acoplamiento de péptidos adecuadas son conocidas en la técnica. En algunas modalidades, la etapa S-7 comprende un reactivo de acoplamiento de péptidos seleccionado de un reactivo de activación de carbodiimida o triazol, en presencia de una base como DIEA u otras bases familiares para los entendidos en la técnica.

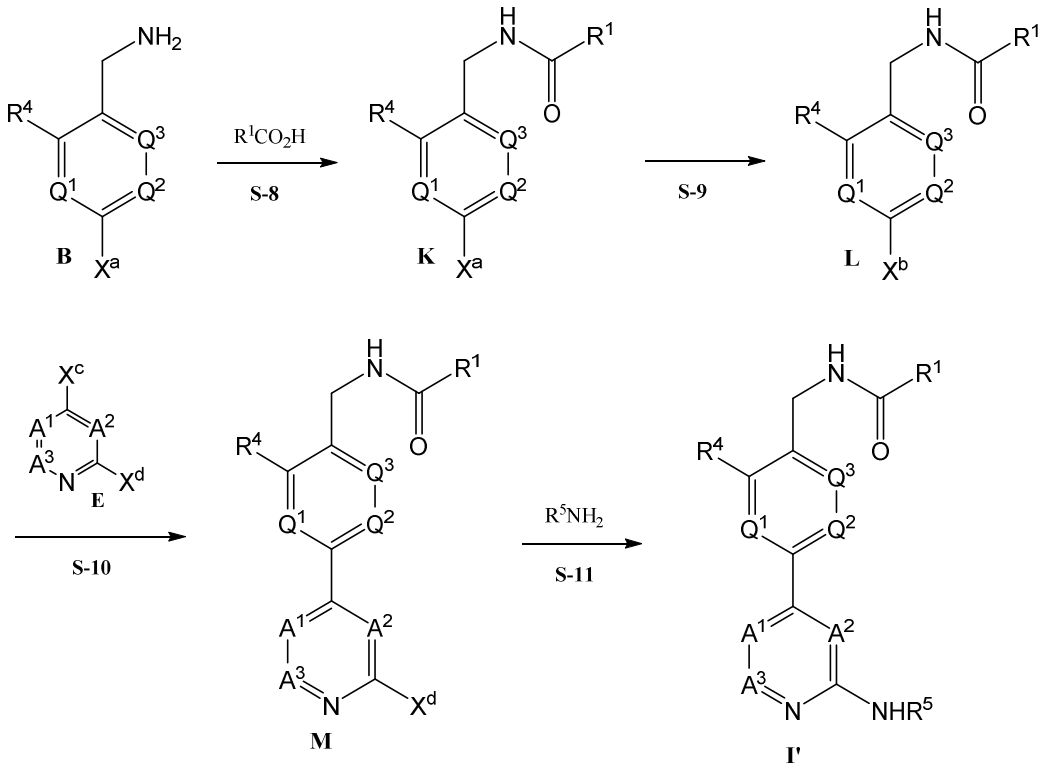
En determinadas modalidades, se puede realizar

secuencialmente cada una de las etapas sintéticas anteriores aislando cada intermedio después de cada etapa. Alternativamente, cada una de las etapas S-1, S-2, S-3, S-4, S-5, S-6 y S-7 como se ilustra en el esquema A anterior, se puede realizar de un modo mediante el cual no se realice el aislamiento de uno o más intermedios B, C, D, F, G o H.

En determinadas modalidades, se pueden realizar todas las etapas de la síntesis anterior para preparar el producto final deseado. En otras modalidades, se pueden realizar dos, tres, cuatro, cinco o más etapas secuenciales para preparar un intermedio o el producto final deseado.

En otras modalidades, los presentes compuestos se preparan, en general, de acuerdo con el esquema B establecido a continuación.

Esquema B



En un aspecto, la presente invención proporciona métodos para preparar compuestos de fórmula I de acuerdo con las etapas ilustradas en el esquema B anterior, en donde cada variable es como se definió y se describió aquí.

En la etapa S-8, la amina B se acopla con un ácido carboxílico para proporcionar un compuesto de fórmula K. Las condiciones de acoplamiento de péptidos adecuadas son conocidas en la técnica. En algunas modalidades, la etapa S-8 comprende un reactivo de acoplamiento de péptidos seleccionado de un reactivo de activación de carbodiimida o triazol, en presencia de una base como DIPEA u otras bases

familiares para los entendidos en la técnica.

En la etapa S-9, la fórmula K se convierte opcionalmente en la fórmula L, según la elección de la química de acoplamiento de biarilo que se realizará en la etapa S-10, como se describió anteriormente para el esquema A y la etapa S-3.

En la etapa S-10, la fórmula L se acopla con la amina E para proporcionar la fórmula M de un modo similar al de la etapa S-4 descrita anteriormente en el esquema A.

En la etapa S-11, la fórmula M sufre aminación para formar un compuesto de fórmula I'. Las químicas de aminación adecuadas son conocidas en la técnica e incluyen las que se describen en la etapa S-5, arriba.

En determinadas modalidades, se puede realizar secuencialmente cada una de las etapas sintéticas anteriores aislando cada intermedio después de cada etapa. Alternativamente, cada una de las etapas S-8, S-9, S-10 y S-11 como se ilustra en el esquema B anterior, se puede realizar de un modo mediante el cual no se realice el aislamiento de uno o más intermedios K, L o M .

En determinadas modalidades, se pueden realizar todas las etapas de la síntesis anterior para preparar el producto final deseado. En otras modalidades, se pueden realizar dos, tres o cuatro etapas secuenciales para preparar un intermedio

o el producto final deseado.

Los compuestos de fórmula I también se pueden preparar de acuerdo con los esquemas 1-11 en los siguientes ejemplos.

Métodos de uso

En determinadas modalidades, los compuestos de la presente invención son para uso en medicina. En algunas modalidades, los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de cinasas. En determinadas modalidades, los compuestos de la presente invención son inhibidores selectivos de Btk. En algunas modalidades, la presente invención proporciona métodos para disminuir la actividad enzimática de Btk. Dichos métodos incluyen poner en contacto un Btk con una cantidad eficaz de un inhibidor de Btk. Por lo tanto, la presente invención proporciona además métodos para inhibir la actividad enzimática de Btk mediante el contacto de un Btk con un inhibidor de Btk de la presente invención.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona métodos para disminuir la actividad enzimática de Btk. En algunas modalidades, dichos métodos incluyen poner en contacto un Btk con una cantidad eficaz de un inhibidor de Btk. Por lo tanto, la presente invención proporciona además métodos para inhibir la actividad enzimática de Btk mediante el contacto de un Btk con un inhibidor de Btk de la presente

invención.

La actividad enzimática de Btk, según se emplea aquí, se refiere a la actividad enzimática de la cinasa Btk. Por ejemplo, cuando la actividad enzimática de Btk disminuye, la unión de PIP3 y/o la fosforilación de PLCγ disminuye. En algunas modalidades, la concentración máxima inhibidora media (IC_{50}) del inhibidor de Btk contra Btk es inferior a 1 uM. En algunas modalidades, la IC_{50} del inhibidor de Btk contra Btk es inferior a 500 nM. En algunas modalidades, la IC_{50} del inhibidor de Btk contra Btk es inferior a 100 nM. En algunas modalidades, la IC_{50} del inhibidor de Btk contra Btk es inferior a 10 nM. En algunas modalidades, la IC_{50} del inhibidor de Btk contra Btk es inferior a 1 nM. En algunas modalidades, la IC_{50} del inhibidor de Btk contra Btk es entre 0.1 nM y 10 uM. En algunas modalidades, la IC_{50} del inhibidor de Btk contra Btk es entre 0.1 nM y 1 uM. En algunas modalidades, la IC_{50} del inhibidor de Btk contra Btk es entre 0.1 nM y 100 nM. En algunas modalidades, la IC_{50} del inhibidor de Btk contra Btk es entre 0.1 nM y 10 nM.

En algunas modalidades, los inhibidores de Btk son útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos que se pueden aliviar mediante la inhibición (o sea, la disminución) de la actividad enzimática de Btk. “Enfermedades” significa enfermedades o síntomas de

enfermedades. Por lo tanto, la presente invención proporciona métodos para tratar trastornos autoinmunitarios, trastornos inflamatorios y cánceres en un sujeto que lo necesita. Dichos métodos incluyen la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de Btk.

El término "trastornos autoinmunitarios" incluye enfermedades o trastornos que comprenden una respuesta inmunitaria inadecuada contra antígenos nativos, como encefalomielitis diseminada aguda (ADEM), enfermedad de Addison, alopecia areata, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (APS), anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, pénfigo vesicular (BP), enfermedad celíaca, dermatomiositis, diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (GBS), enfermedad de Hashimoto, púrpura trombocitopenia idiopática, lupus eritematoso, enfermedad mixta del tejido conectivo, esclerosis múltiple, miastenia gravis, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, polimiositis, cirrosis biliar primaria, síndrome de Sjögren, arteritis temporal y granulomatosis de Wegener. El término "trastornos inflamatorios" incluye enfermedades o trastornos que comprenden inflamación aguda o crónica como alergias, asma, prostatitis, glomerulonefritis, enfermedad inflamatoria pélvica (PID), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD, p.

ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa), lesión por reperfusión, artritis reumatoide, rechazo de un trasplante y vasculitis. En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar la artritis reumatoide o el lupus.

El término "cáncer" incluye enfermedades o trastornos que comprenden crecimiento y/o proliferación de células anómalo, como glioma, carcinoma de tiroides, carcinoma de mama, cáncer de pulmón (p. ej. carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón de células no pequeñas), carcinoma gástrico, tumores estromales gastrointestinales, carcinoma de páncreas, carcinoma del ducto biliar, carcinoma de ovario, carcinoma de endometrio, carcinoma de próstata, carcinoma de células renales, linfoma (p. ej., linfoma de células grandes anaplásico), leucemia (p. ej. leucemia mieloide aguda, leucemia de células T, leucemia linfocítica crónica), mieloma múltiple, mesotelioma maligno, melanoma maligno y cáncer de colon (p. ej., cáncer colorrectal con alta inestabilidad de microsatélites). En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar la leucemia o el linfoma.

El término "sujeto", según se emplea aquí, se refiere a un mamífero al cual se le administra una composición farmacéutica. Los sujetos ejemplares incluyen seres humanos,

así como animales de compañía o granja y de laboratorio como caballos, cerdos, ganado vacuno, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y mamíferos acuáticos.

Ensayos

Para desarrollar inhibidores de la familia de cinasas Tec útiles, se pueden identificar *in vitro* inhibidores candidatos capaces de disminuir la actividad enzimática de la familia de cinasas Tec. La actividad de los compuestos inhibidores se puede analizar utilizando métodos conocidos en la técnica y/o los métodos que se presentan aquí.

Se pueden identificar compuestos que disminuyen la actividad enzimática de los miembros de la familia de cinasas Tec y evaluar utilizando un miembro de la familia de cinasas Tec biológicamente activo, ya sea recombinante o natural. Las cinasas Tec se pueden encontrar en células nativas, aisladas *in vitro*, o coexpresadas o expresadas en una célula. La medición de la reducción de la actividad enzimática de los miembros de la familia de cinasas Tec en presencia de un inhibidor con relación a la actividad sin el inhibidor se puede realizar utilizando diversos métodos conocidos en la técnica, como los ensayos POLYGAT-LS descritos a continuación en los ejemplos. En la técnica, se conocen otros métodos para evaluar la actividad de Btk y otras cinasas Tec. La selección de métodos de ensayo adecuados se encuentra dentro de las

capacidades de los entendidos en la técnica.

Una vez que se identifican compuestos capaces de reducir la actividad enzimática de los miembros de la familia de cinasas Tec, se pueden evaluar los compuestos en cuanto a su capacidad para inhibir selectivamente a un miembro de la familia de cinasas Tec con relación a otras enzimas. La inhibición por parte de un compuesto de la invención se mide utilizando ensayos *in vitro* o *in vivo* estándar como los conocidos en la técnica o descritos de otro modo aquí.

Los compuestos se pueden evaluar adicionalmente en modelos de células o modelos de animales en cuanto a su capacidad de provocar cambios detectables en el fenotipo relacionado con una actividad de un miembro de la familia de cinasas Tec. Además de los cultivos de células, se pueden utilizar modelos de animales para evaluar a los inhibidores de los miembros de la familia de cinasas Tec en cuanto a su capacidad de tratar trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias o el cáncer en un modelo de animal.

Composiciones farmacéuticas

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I o un compuesto de fórmula I en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable (p. ej., un portador).

Las composiciones farmacéuticas incluyen isómeros

ópticos, diastereómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los inhibidores divulgados aquí. El compuesto de fórmula I incluido en la composición farmacéutica puede estar unido por enlace covalente a un resto portador, como se describió anteriormente. Alternativamente, el compuesto de fórmula I incluido en la composición farmacéutica no está unido por enlace covalente a un resto portador.

Un "portador farmacéuticamente aceptable", según se emplea aquí, se refiere a excipientes farmacéuticos, por ejemplo, sustancias de portadores orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente, fisiológicamente aceptables adecuadas para la aplicación enteral o parenteral que no reacciona perjudicialmente con el agente activo. Portadores farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen agua, soluciones salinas (tal como la solución Ringer), alcoholes, aceites, gelatinas y carbohidratos tales como lactosa, amilosa o almidón, ésteres de ácidos grasos, hidroximetilcelulosa y polivinil pirrolidina. Dichas preparaciones se pueden esterilizar y, si se desea, mezclar con agentes auxiliares tales como lubricantes, conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, tampones, sustancias colorantes y/o aromáticas y similares que no reaccionan perjudicialmente con los compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o se pueden coadministrar al sujeto. La coadministración pretende incluir la administración simultánea o secuencial de los compuestos de forma individual o en combinación (más de un compuesto). Las preparaciones también se pueden combinar, cuando se desee, con otras sustancias activas (p. ej., para reducir la degradación metabólica).

Formulaciones

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar y administrar en una amplia gama de formas de dosificación oral, parenteral y tópica. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención se pueden administrar mediante inyección (p. ej., por vía intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraduodenal o intraperitoneal). Además, los compuestos descritos aquí se pueden administrar mediante inhalación, por ejemplo, por vía intranasal. Además, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía transdérmica. También se espera que se puedan emplear múltiples vías de administración (p. ej., intramuscular, oral, transdérmica) para administrar los compuestos de la invención. En consecuencia, la presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un portador o excipiente farmacéuticamente

aceptable y uno o más compuestos de la invención.

Para preparar las composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, los portadores farmacéuticamente aceptables inertes pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones de forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, cápsulas amiláceas, supositorios y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de pastillas o un material de encapsulamiento.

En los polvos, el portador es un sólido en partículas finas mezclado con el componente activo en partículas finas. En los comprimidos, se mezcla el componente activo con un vehículo que tenga las propiedades de unión necesarias, en proporciones adecuadas y se comprime en la forma y tamaño deseados.

Los polvos y los comprimidos contienen preferentemente entre el 5% y el 70% de compuesto activo. Los portadores adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera con bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparación" pretende comprender la formulación

del compuesto activo con un material encapsulante como portador que proporcione una cápsula en la que el componente activo, con otros portadores o no, quede rodeado por un portador que, de esta manera, esté asociado con el mismo. De igual modo, las cápsulas amiláceas y los caramelos también están comprendidos. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, cápsulas amiláceas y caramelos se pueden utilizar como formas de dosificación sólidas adecuadas para la administración oral.

Para preparar supositorios, en primer lugar se derrite una cera de bajo punto de fusión, por ejemplo, una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao y el componente activo se dispersa homogéneamente allí, por ejemplo, revolviendo. Después, se vierte la mezcla homogénea fundida en moldes de un tamaño conveniente, se deja enfriar y solidificar de ese modo.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones de agua/propilenglicol. Para la inyección parenteral, se pueden formular las preparaciones líquidas en solución, en solución acuosa de polietilenglicol.

Cuando se necesita o se desea la aplicación parenteral, las mezclas particularmente adecuadas para los compuestos de la invención son soluciones estériles inyectables,

preferentemente soluciones acuosas u oleosas, así como suspensiones, emulsiones o implantes, incluido supositorios. En particular, los portadores para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de dextrosa, solución salina, agua pura, etanol, glicerol, propilenglicol, aceite de maní, aceite de sésamo, polímeros de bloqueo de polioxietileno y similares. Las ampollas son dosificaciones unitarias convenientes. Los compuestos de la invención también se pueden incorporar en liposomas o administrar por medio de bombas o parches transdérmicos. Las mezclas farmacéuticas adecuadas para utilizar en la presente invención incluyen aquellas descritas, por ejemplo, en Pharmaceutical Sciences (17º Ed., Mack Pub. Co., Easton, PA) y WO 96/05309, cuyos principios se incorporan al presente por referencia.

Se pueden preparar soluciones acuosas adecuadas para uso oral, disolviendo el componente activo en agua y añadiendo los colorantes, saborizantes, estabilizantes y agentes espesantes adecuados que se desee. Se pueden preparar suspensiones acuosas adecuadas para administración por vía oral, mediante la dispersión de partículas del componente activo en agua junto con un material viscoso, por ejemplo, gomas sintéticas naturales, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión conocidos.

También se incluyen las preparaciones en forma sólida que están diseñadas para ser convertidas, justo antes de utilizarlas, en preparaciones en forma líquida para administración oral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizantes, amortiguadores, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

La preparación farmacéutica esté preferentemente en forma de dosificación unitaria. En esta forma, la preparación se subdivide en dosis por unidad y cada una contiene cantidades adecuadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada en un envase que contenga cantidades específicas de la preparación, por ejemplo, comprimidos, cápsulas y polvos en cartuchos o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, cápsula amilácea o caramelo, o puede ser la cantidad adecuada de cualquiera de estos en forma envasada.

La cantidad de componente activo en una preparación de dosificación unitaria se puede variar o ajustar de 0.1 mg a 10000 mg, más típicamente de 1.0 mg a 1000 mg, más típicamente de 10 mg a 500 mg, de acuerdo con la aplicación

específica y la concentración del componente activo. La composición, si se desea, también puede contener otros agentes terapéuticos compatibles.

Algunos compuestos pueden tener solubilidad limitada en agua y, por lo tanto, pueden requerir un surfactante u otro codisolvente adecuado en la composición. Dichos codisolventes incluyen: polisorbato 20, 60 y 80; plurónico F-68, F-84 y P-103; ciclodextrina; y aceite de castor polioxilo 35. Dichos codisolventes se emplean típicamente en un nivel entre aproximadamente el 0.01% y aproximadamente el 2% en peso.

Pueden ser deseable una viscosidad mayor que la de las simples soluciones acuosas para disminuir la variabilidad en la dispensación de las formulaciones, para disminuir la separación física de los componentes de una suspensión o emulsión de la formulación y/o para mejorar la formulación. Dichos agentes que aumentan la viscosidad incluyen, por ejemplo, polivinilalcohol, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, sulfato de condroitina y sales de este, ácido hialurónico y sales de este y combinaciones de los anteriores. Dichos agentes se emplean típicamente en un nivel entre aproximadamente el 0.01% y aproximadamente el 2% en peso.

Las composiciones de la presente invención pueden incluir adicionalmente componentes para proporcionar liberación progresiva y/o comodidad. Dichos componentes incluyen alto peso molecular, polímeros mucomiméticos aniónicos, polisacáridos gelificantes y sustratos de portadores de fármaco finamente divididos. Estos componentes se plantean en mayor detalle en las patentes estadounidenses N.º 4,911,920; 5,403,841; 5,212,162; y 4,861,760. El contenido completo de estas patentes se incorpora a la presente en su totalidad a todos los efectos mediante esta referencia.

Dosificaciones eficaces

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la presente invención incluyen composiciones en donde el ingrediente activo está contenido en una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, en una cantidad eficaz para lograr su propósito previsto. La cantidad eficaz real para una aplicación particular dependerá, entre otras cosas, de la afección que se trata. Por ejemplo, cuando se administran en los métodos para tratar el cáncer, dichas composiciones contendrán una cantidad de ingrediente activo eficaz para lograr el resultado deseado (p. ej., disminuir la cantidad de células cancerosas en un sujeto).

La dosificación y la frecuencia (dosis única o dosis

múltiples) de un compuesto administrado puede variar dependiendo de diversos factores, incluso la vía de administración; el tamaño, la edad, el sexo, la salud, el peso corporal, el índice de masa corporal y la dieta del recipiente; la naturaleza y la extensión de los síntomas de la enfermedad que se trata (p. ej., la enfermedad responsable de la inhibición de Btk); la presencia de otras enfermedades u otros problemas relacionados a la salud; el tipo de tratamiento actual; y las complicaciones de cualquier enfermedad o régimen de tratamiento. Se pueden utilizar otros agentes o regímenes terapéuticos, junto con los métodos y compuestos de la invención.

Para cualquier compuesto descrito aquí, la cantidad terapéuticamente eficaz se puede determinar inicialmente a partir de ensayos de cultivos celulares. Las concentraciones diana serán aquellas concentraciones del compuesto activo capaces de disminuir la actividad enzimática de las cinasas medida, por ejemplo, utilizando los métodos descritos.

Se pueden determinar cantidades terapéuticamente eficaces para utilizar en seres humanos a partir de modelos de animales. Por ejemplo, se puede formular una dosis para seres humanos para lograr una concentración que se ha descubierto que es eficaz en los animales. La dosificación en seres humanos se puede ajustar mediante la monitorización de

la inhibición de cinasas y el ajuste de la dosis hacia arriba o hacia abajo, como se describió anteriormente.

Se pueden variar las dosificaciones según los requisitos del paciente y del compuesto que se está empleando. La dosis administrada a un paciente, en el contexto de la presente invención, debe ser suficiente para provocar una respuesta terapéutica beneficiosa en el paciente con el tiempo. El tamaño de la dosis también se determinará por la existencia, naturaleza y grado de cualquier efecto secundario adverso. En general, el tratamiento se inicia con dosificaciones más pequeñas, que son inferiores que la dosis óptima del compuesto. Después, la dosificación se aumenta en incrementos pequeños hasta lograr el efecto óptimo en determinadas circunstancias. En algunas modalidades, el intervalo de dosis es de 0.001% a 10% p/v. En algunas modalidades, el intervalo de dosis es de 0.1% a 5% p/v.

Las cantidades de dosificación y los intervalos se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles del compuesto administrado eficaces para la indicación clínica específica que se está tratando. Esto proporcionará un régimen terapéutico que corresponde a la gravedad del estado de enfermedad del individuo.

Ejemplos

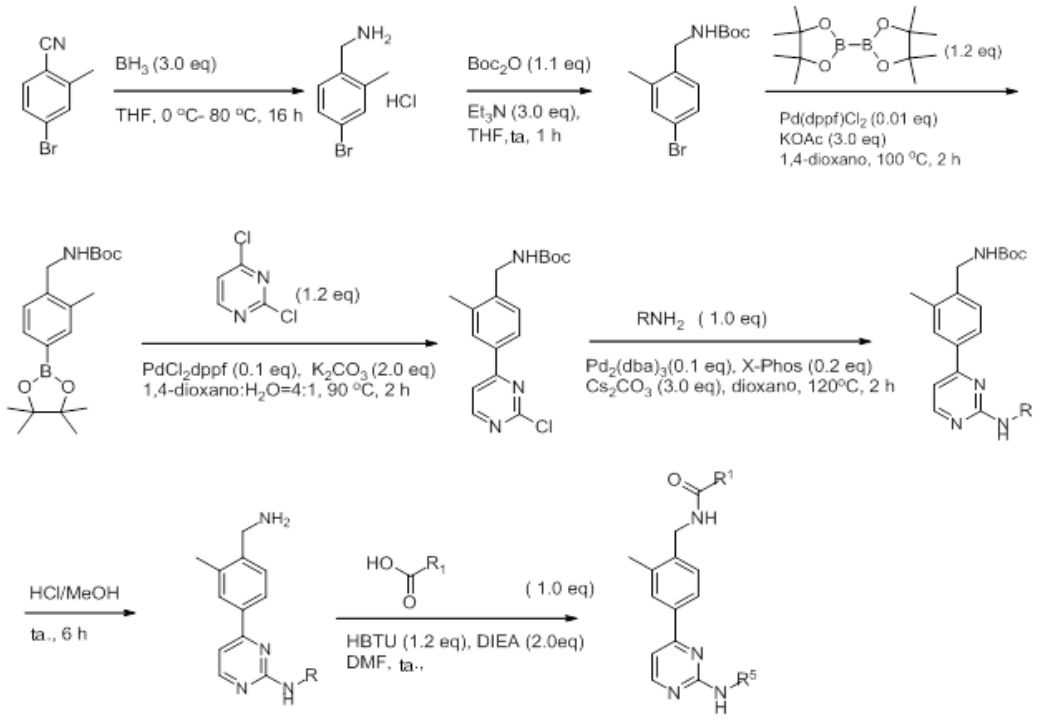
Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar determinadas

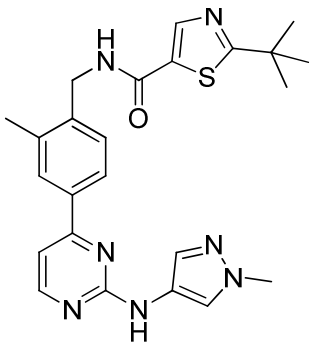
modalidades de la presente invención y no limitar el alcance de la invención.

Se apreciará que cuando un ejemplo se refiere a otro ejemplo mediante referencia a "ejemplo I-XX", la referencia es a la síntesis del compuesto I-XX respectivo, o la parte pertinentes de la síntesis.

Ejemplo 1: 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-1)

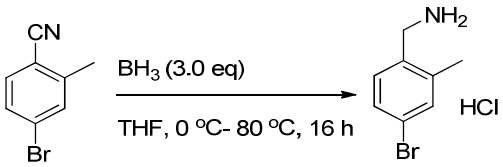
Esquema 1





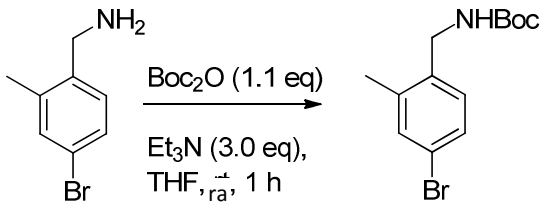
I-1

Preparación de (4-bromo-2-metilfenil)metanamina



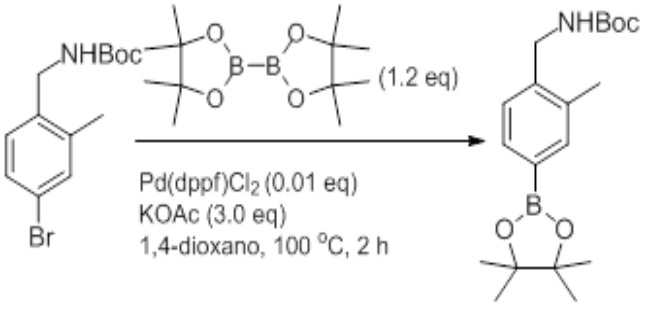
A una solución de 4-bromo-2-metilbenzonitrilo (3 g, 15 mmol) en THF (20 mL), se le añadió BH_3·THF (45 mL, 45 mmol). Se agitó la solución a 0 ºC durante 1 h y se calentó a 80 ºC durante 16 h. Se inactivó la mezcla con MeOH. Después de concentrarse, se agitó el residuo con solución de HCl/EtOAc saturada y se filtró. Se enjuagó la torta del filtro con éter (20 mL x3) y se secó al vacío para dar (4-bromo-2-metilfenil)metanamina (3.2 g, rendimiento: 90%) como un sólido blanco. ESI-MS $(M+H)^+$: 200.1

Preparación de 4-bromo-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo



A una solución de (4-bromo-2-metilfenil)metanamina (1.2 g, 6 mmol) en DCM (30 mL) se le añadieron TEA (1.82 g, 18 mmol) y Boc_2O (1.43 g, 6.6 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Después de diluir con agua (50 mL), se extrajo la mezcla con DCM (50 mL x2). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (50 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar el producto del título bruto (1.7 g, rendimiento 95%) como un sólido blanco, que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación posterior. ESI-MS $(M+H)^+$: 300.1.

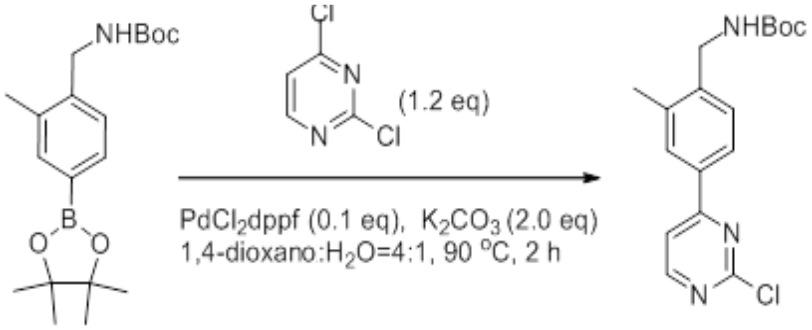
Preparación de 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de terc-butilo



A una solución de 4-bromo-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo (1.5 g, 5.0 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se le añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-

dioxaborolano) (1.52 g, 6.0 mmol), KOAc (1.75 g, 18 mmol) y Pd(dppf)Cl_2DCM (407 mg, 0.5 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 100 ºC durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x3). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se secó, se concentró y se purificó mediante una columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc =10:1) para dar 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de terc-butilo (1.2 g, rendimiento 69%) como un sólido blanco. ESI-MS $(M+H)^+$: 348.2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.61-7.59 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 4.68 (br, 1H), 4.33 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.34 (s, 12H).

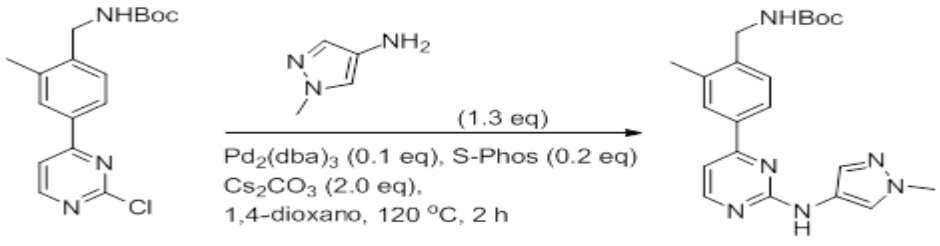
Preparación de 4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo



A una solución de 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de terc-butilo (3.47 g, 10 mmol) y 2,4-dicloropirimidina (1.79 g, 12 mmol) en 1,4-

dioxano (28 mL) y H_2O (7 mL), se añadieron $Pd(dppf)Cl_2.DCM$ (815 mg, 1.0 mmol) y K_2CO_3 (2.76 g, 20 mmol) bajo N_2. Se agitó la mezcla a 90 ºC durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H_2O (80 mL) y se extrajo con EA (80 mL x2). Se secaron y se concentraron las capas orgánicas. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (sílice, éter de petróleo/EtOAc = 5:1 a 2:1) para dar 4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo (2.67 g, rendimiento 80%) como un sólido blanco ESI-MS $(M+H)^+$: 334.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.12 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.84 (br, 1H), 4.38(d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

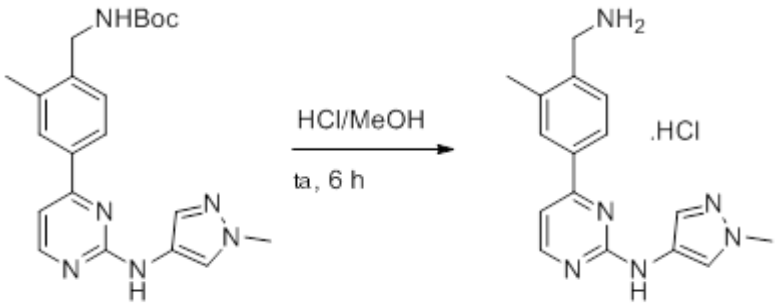
Preparación de 2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo



A una solución de 4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo (333 mg, 1.0 mmol) y 1-metil-pirazol-4-amina (126 mg, 1.3 mmol) en 1,4-dioxano (5

mL), $Pd_2(dba)_3$ (92 mg, 0.1 mmol), se le añadieron S-Phos (82 mg, 0.2 mmol) y Cs_2CO_3 (650 mg, 2.0 mmol) bajo N_2. Se agitó la mezcla a 120 ºC durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H_2O (40 mL) y se extrajo con EA (60 mLx2). Se secaron y se concentraron las capas orgánicas. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (sílice, éter de petróleo/EtOAc = 3:1 a 1:1) para dar 2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo (248 mg, rendimiento 63%) como un sólido blanco ESI-MS $(M+H)^+$: 395.1. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.97-7.93 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

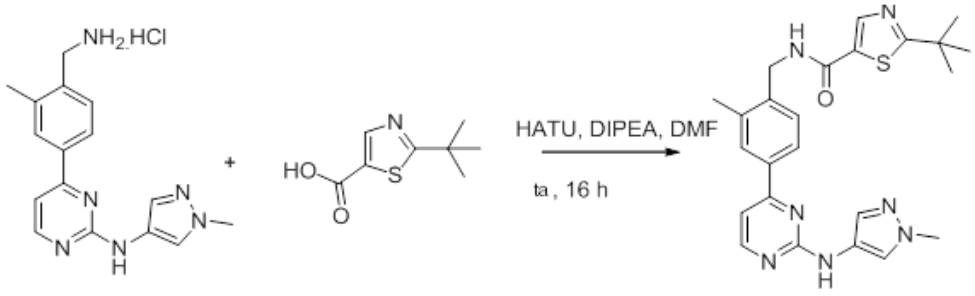
Preparación de 4-(4-(aminometil)-3-metilfenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina



Se agitó una mezcla 2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo (3.94 g, 10.0 mmol) en una solución de HCl en metanol (30 mL,

preparado a partir de gas HCl) a temperatura ambiente durante 6 h. Se retiró el disolvente y se enjuagó el sólido con éter dietílico frío (100 mL). Se secó el sólido al vacío para dar 4-(4-(aminometil)-3-metilfenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (2.97 g, rendimiento 90%) como un sólido amarillo ESI-MS (M+H) $^{+}$: 295.1. ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ: 7.98-7.96 (m, 1H), 7.66-7.22 (m, 6H), 4.10 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

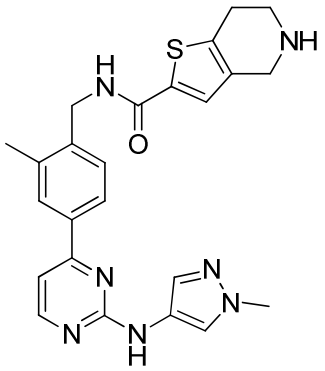
Preparación de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida



A una mezcla de 4-(4-(aminometil)-3-metilfenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (200 mg, 0.7 mmol), ácido 2-(terc-butil)tiazol-5-carboxílico (139 mg, 0.752 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0.32 g, 0.84 mmol) en N,N-dimetilformamida (1.58 mL, 20.4 mmol) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.355 mL, 2.04 mmol) lentamente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la

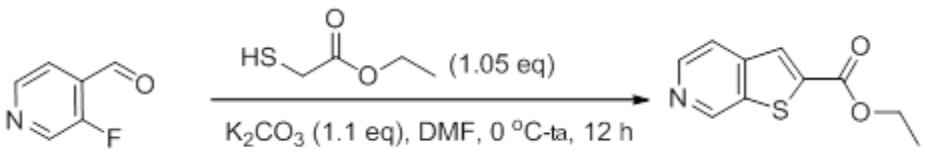
mezcla a través de celite, se lavó con DMF y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto, 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida como un sólido (217.5 mg, rendimiento 70%). LCMS: Rt = 1.28 min, m/z 462.20. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ: 9.57 (s, 1H), 9.10 (t, J = 5.48 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.29 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.95 (d, J = 11.33 Hz, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 5.29 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.29 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H),2.42 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

Ejemplo 2: N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida (I-2)



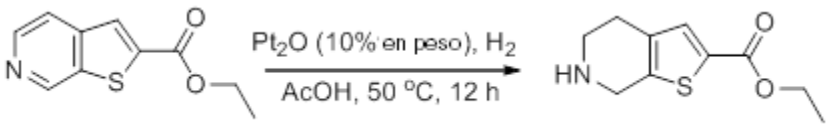
I-2

Síntesis de tieno[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo



A una mezcla de 3-fluoroisonicotinaldehído (500 mg, 4.0 mmol) y 2-mercaptoacetato de etilo (504 mg, 4.2 mmol) en DMF (7 ml), se le añadió K_2CO_3 (605 mg, 4.4 mmol) a 0 ºC. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Se vertió la mezcla en agua (30 mL), se recogió el precipitado y se secó para dar tieno[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo (290 mg, rendimiento: 35%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.37 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

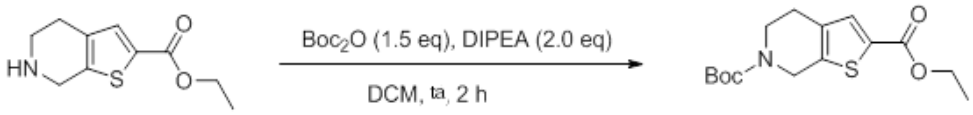
Síntesis de 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo



Se agitó una mezcla de tieno[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo (290 mg, 1.4 mmol, 1.0 eq.) y Pt_2O (30 mg) en AcOH (5 mL) a 60 ºC durante 12 h bajo atmósfera de H_2. Después de enfriar, se filtró el catalizador. Se concentró el filtrado a presión reducida para dar 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo (290 mg, rendimiento: 98%) como un aceite amarillo. ESI-MS $(M+1)^+$: 212.1.

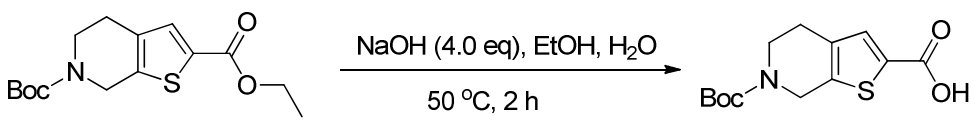
Síntesis de 4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin-2,6(7H)-

dicarboxilato de 2-etilo 6-terc-butilo



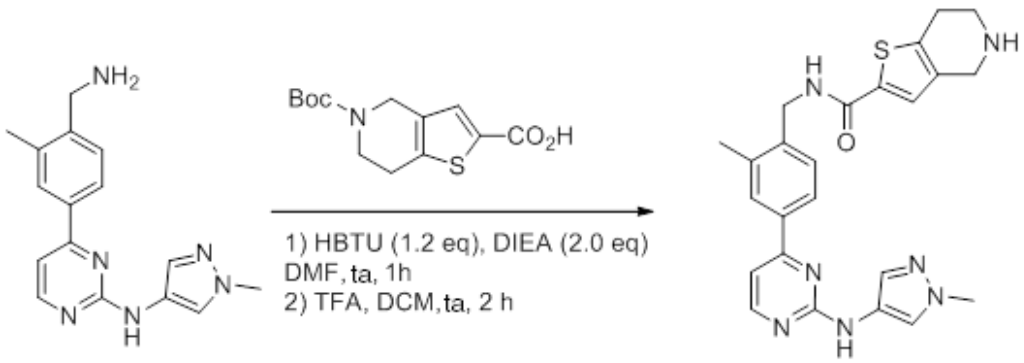
A una mezcla de 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo (290 mg, 1.4 mmol, 1.0 equiv.), DIPEA (361 mg, 2.8 mmol, 2.0 equiv.) en DCM (10 mL), se le añadió Boc_2O (460 mg, 2.1 mmol, 1.5 equiv.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Después de diluir con DCM (50 mL), se lavó la mezcla con agua (30 mL), salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante columna de gel de sílice (PE:EA = 10:1) para dar 4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin-2,6(7H)-dicarboxilato de 2-etilo 6-terc-butilo (350 mg, rendimiento: 80%) como un aceite incoloro. ESI-MS (M+H-56) $^{+}$: 256.1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.49 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.35 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

Síntesis de ácido 6-(terc-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico



A una solución de 4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin-2,6(7H)-dicarboxilato de 2-etilo 6-terc-butilo (350 mg, 1.12 mmol, 1.0 equiv.) en EtOH (5 mL) y H_2O (5 mL) se le añadió NaOH (180 mg, 4.5 mmol, 4.0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 2 h. Se enfrió la reacción a 0 ºC y se ajustó el pH = 5 con AcOH. Se recogió el precipitado y se secó para dar ácido 6-(terc-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico como un sólido blanco (250 mg, rendimiento: 78%). ESI-MS $(M-55)^+$: 228.0

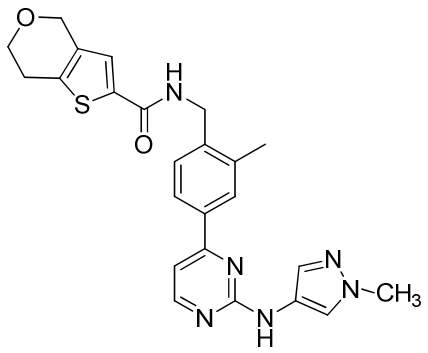
Síntesis de N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida



La síntesis de N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida fue similar a la del ejemplo I-73, con la diferencia de que se sustituyó ácido 6-(terc-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico por ácido 2-(terc-butil)tiazol-5-carboxílico. Se

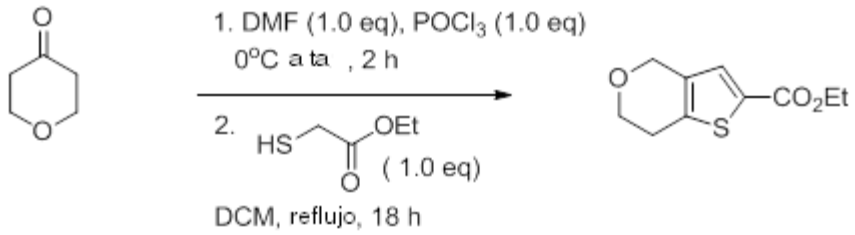
purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con TFA al 0.05% como fase móvil) para obtener el producto N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida como un sólido amarillo (28 mg, rendimiento 41%). ESI-MS $(M+H)^+$: 459.9. HPLC: (214 nm: 100%, 254 nm: 100%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.38 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.98-7.93 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.58 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H).

Ejemplo 3: N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida (I-3)



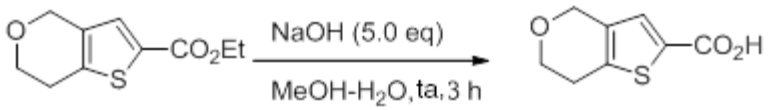
I-3

Preparación de 6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxilato de etilo



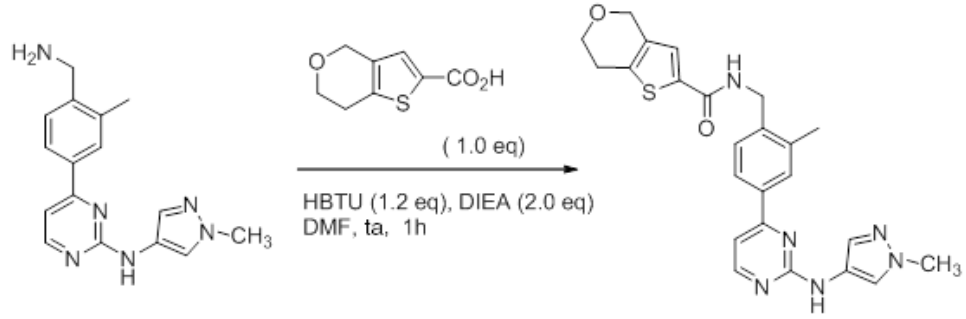
Se enfrió DMF (1.46 g, 20.0 mmol) a 0 ºC y se trató con $POCl_3$ (1.46 g, 20.0 mmol) por goteo durante 30 min. Después del añadido, se añadieron 10 mL de DCM y se agitó durante otra 1 h. Se añadió dihidro-2H-piran-4(3H)-ona a 0 ºC y se dejó que la solución alcanzara temperatura ambiente durante 2 h. Después de neutralizar con acetato de potasio, se extrajo la mezcla con DCM (60 mL x 2), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar un líquido amarillo. Se disolvió el líquido en DCM (30 mL) y después se le añadido 2-mercaptoacetato de etilo (2.40 g, 20.0 mmol) y TEA (4.04 g, 40 mmol). Se calentó la solución a reflujo durante 16 h. Se concentró la mezcla y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 1/4) para dar 6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxilato de etilo como un aceite amarillo (1.95g, rendimiento 46%). ESI-MS $(M+H)^+$: 213.0.

Preparación de ácido 6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxílico



Se agitó una mezcla de 6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxilato de etilo (1.06 g, 5.0 mmol) e hidróxido de sodio (1.0 g, 25 mmol) en metanol (15 mL) y agua (5 mL) a temperatura ambiente durante 3 h. Después de la extracción del metanol, se diluyó el residuo con agua (15 ml) y se ajustó la fase acuosa a pH = 5-6 con HCl 1 N. Se extrajo la mezcla con EtOAc (80 mL x 2). Se secó la fase orgánica (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar el producto ácido 6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxílico como un sólido blanco (760mg, rendimiento 85%). ESI-MS $(M+H)^+$: 185.0. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.45 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.97 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 5.6 Hz, 2H).

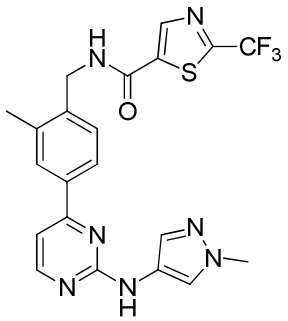
Preparación de N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida



La síntesis de N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-

il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida fue similar a la del ejemplo 1, con la diferencia de que se sustituyó ácido 6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxílico por ácido 2-(terc-butil)tiazol-5-carboxílico. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con TFA al 0.05% como fase móvil) para dar el producto N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida como un sólido amarillo pálido (21 mg, rendimiento 43%). ESI-MS $(M+H)^+$: 461.0. HPLC: (214 nm: 97%, 254 nm: 92%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.98-7.94 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.98 (d, J = 5.6 Hz,, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.90 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H).

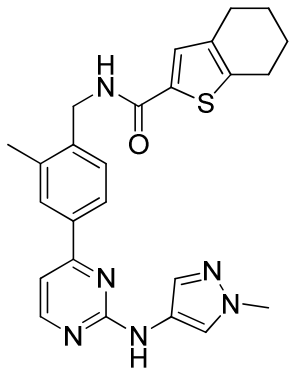
Ejemplo 4: N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamida (I-4)



I-4

La síntesis de N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 1, con la diferencia de que se sustituyó ácido 2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxílico por ácido 2-(terc-butil)tiazol-5-carboxílico. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con TFA al 0.05% como fase móvil) para dar N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamida como un sólido blanco (25 mg, rendimiento 22%). ESI-MS $(M+H)^+$: 474.1. HPLC: (214 nm: 100%, 254 nm: 100%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.41 (s, 1H), 8.26 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

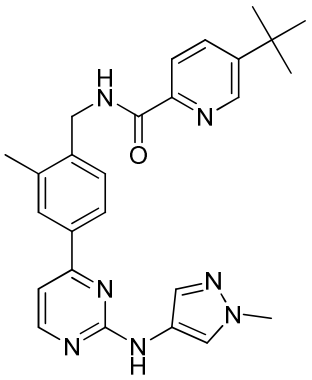
Ejemplo 5: N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida (I-5)



I-5

La síntesis de N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida fue similar a la del ejemplo 1, con la diferencia de que se sustituyó ácido 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxílico por ácido 2-(terc-butil)tiazol-5-carboxílico. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_3H_2O al 0.05% como fase móvil) para dar N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida como un sólido blanco (17 mg, rendimiento 15%). ESI-MS $(M+H)^+$: 459.1. HPLC: (214 nm: 99%, 254 nm: 100%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.89-7.86 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.77-1.70 (m, 4H).

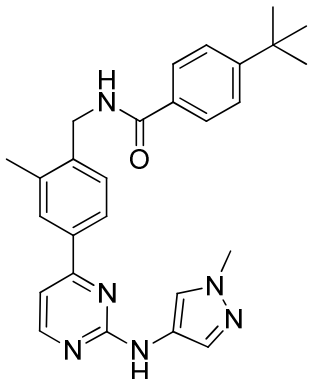
Ejemplo 6: 5-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)picolinamida (I-6)



I-6

La síntesis de 5-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)picolinamida fue similar a la del ejemplo 1, con la diferencia de que se sustituyó ácido 5-(terc-butil)picolínico por ácido 2-(terc-butil)tiazol-5-carboxílico. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_3H_2O al 0.05% como fase móvil) para dar 5-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)picolinamida como un sólido amarillo (35 mg, rendimiento 32%). ESI-MS $(M+H)^+$: 456.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16-8.14 (m, 1H), 7.89-7.84 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

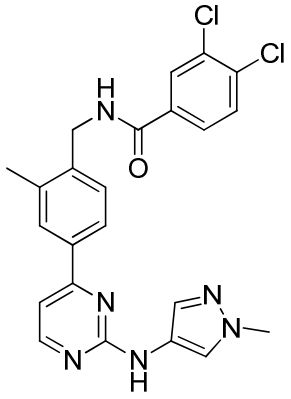
Ejemplo 7: 4-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)benzamida (I-7)



I-7

A una solución de 4-(4-(aminometil)-3-metilfenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (60 mg, 0.2 mmol) y DIPEA (52 mg, 0.4 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió cloruro de 4-terc-butilbenzoilo (47 mg, 0.24 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Después de concentrarse, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 1:1 a 1:4) para dar el compuesto 4-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)benzamida (60 mg, rendimiento: 66%) como un líquido amarillo claro. ESI-MS $(M+H)^+$: 455.1. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.93-7.92 (m, 2H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.47(s, 3H), 1.34 (s, 9H).

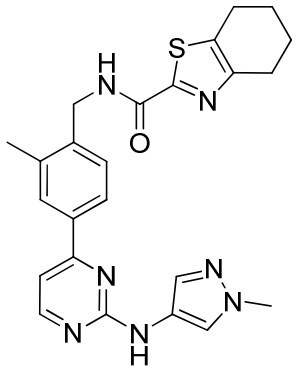
Ejemplo 8: 3,4-dicloro-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)benzamida (I-8)



I-8

La síntesis de 3,4-dicloro-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)benzamida fue similar a la del ejemplo 1, con la diferencia de que se sustituyó ácido 3,4-diclorobenzoico por ácido 2-(terc-butil)tiazol-5-carboxílico. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (MeCN/H_2O con 0.05% $NH_3 \cdot H_2O$ como fase móvil) para dar el compuesto 3,4-dicloro-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)benzamida (39 mg, rendimiento: 35%) como un sólido amarillo paja. ESI-MS $(M+H)^+$: 467.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.48 (s, 1H), 9.17 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.96-7.88 (m, 3H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

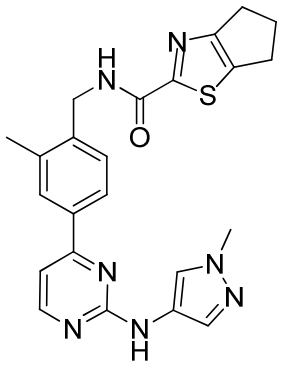
Ejemplo 9: N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-carboxamida (I-9)



I-9

La síntesis de N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-carboxamida fue similar a la del ejemplo 1, con la diferencia de que se sustituyó ácido 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-carboxílico por ácido 2-(terc-butil)tiazol-5-carboxílico. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_3H_2O al 0.05% como fase móvil) para dar el compuesto N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-carboxamida (82 mg, rendimiento: 89%) como un sólido amarillo paja. ESI-MS $(M+H)^+$: 460.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.47 (s, 1H), 9.25 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.94-7.92 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.83-1.80 (m, 4H).

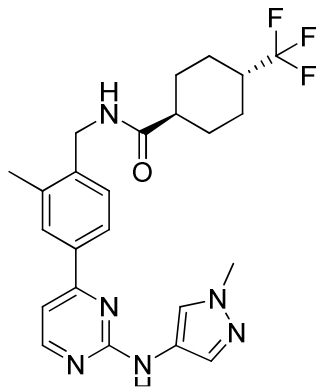
Ejemplo 10: N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-2-carboxamida (I-10)



I-10

La síntesis de N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-2-carboxamida fue similar a la del ejemplo 1, con la diferencia de que se sustituyó ácido 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-2-carboxílico por ácido 2-(terc-butil)tiazol-5-carboxílico. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_3H_2O al 0.05% como fase móvil) para dar N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-2-carboxamida como un sólido amarillo (58 mg, rendimiento 54%). ESI-MS $(M+H)^+$: 446.1. HPLC: (214 nm: 97%, 254 nm: 99%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.69 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.46 (s, 3H).

Ejemplo 11: trans-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4-(trifluorometil)ciclohexancarboxamida (I-11)

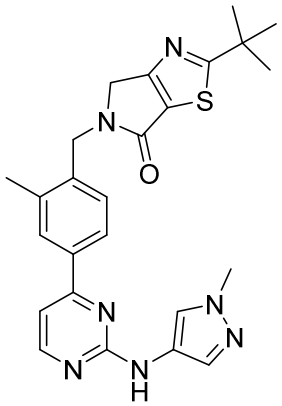


I-11

La síntesis de trans-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4-(trifluorometil)ciclohexancarboxamida fue similar a la del ejemplo 1, con la diferencia de que se sustituyó ácido trans-4-(trifluorometil)ciclohexancarboxílico por ácido 2-(terc-butil)tiazol-5-carboxílico. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa para dar el producto como un sólido (17 mg, rendimiento 10%). LCMS: Rt = 1.33 min, m/z 473.2. 1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d 8.34 (d, J = 5.77 Hz, 1H), 7.99 - 8.08 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.42 (d, J = 7.78 Hz, 2H), 4.41 - 4.51 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.24 - 2.39 (m, 10H).

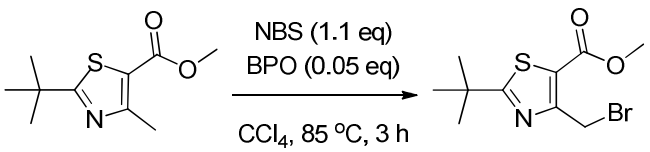
Ejemplo 12: 2-(terc-butil)-5-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4H-pirrolo[3,4-

d]tiazol-6(5H)-ona (I-12)



I-12

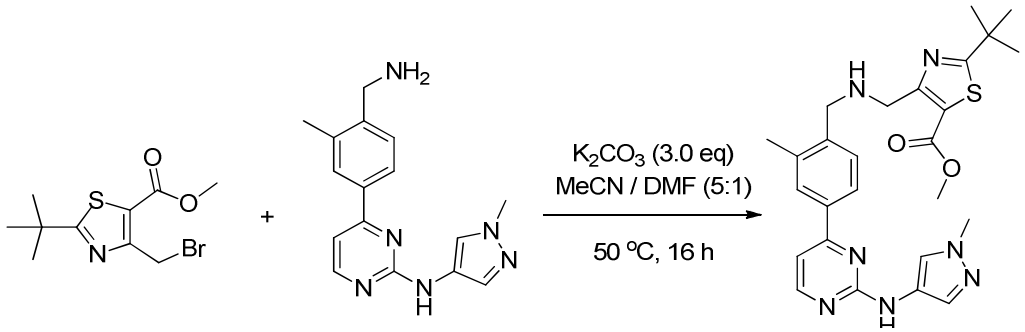
Síntesis de 4-(bromometil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxilato de metilo



Se agitó una mezcla de 2-(terc-butil)-4-metiltiazol-5-carboxilato de metilo (90 mg, 0.42 mmol), *N*-bromosuccinimida (83 g, 0.46 mmol) y peróxido de benzoilo (10 mg, 0.04 mmol) en CCl_4 (10 mL) a 85 ºC durante 3 h. Después de concentrarse, se diluyó el residuo con EtOAc (60 mL), se lavó con solución acuosa saturada de $Na_2S_2O_3$ (20 mL) y salmuera (20 mL). Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y se concentró para dar 4-(bromometil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxilato de metilo (89 mg, rendimiento: 72%) como un líquido amarillo claro. ESI-MS $(M+H)^+$: 291.9.

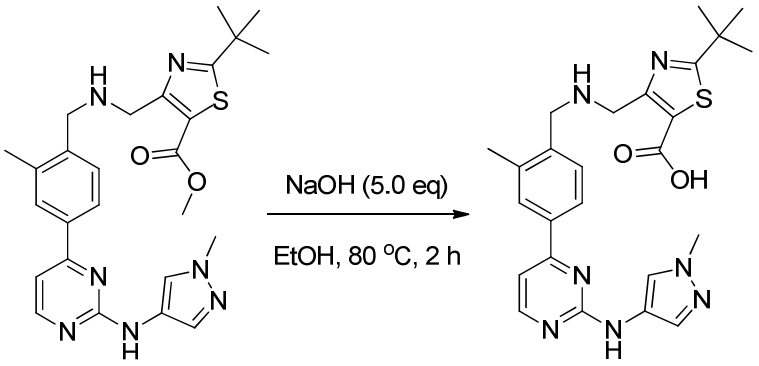
Síntesis de 2-(terc-butil)-4-(((2-metil-4-(2-((1-metil-

1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)amino)metil)tiazol-5-carboxilato de metilo



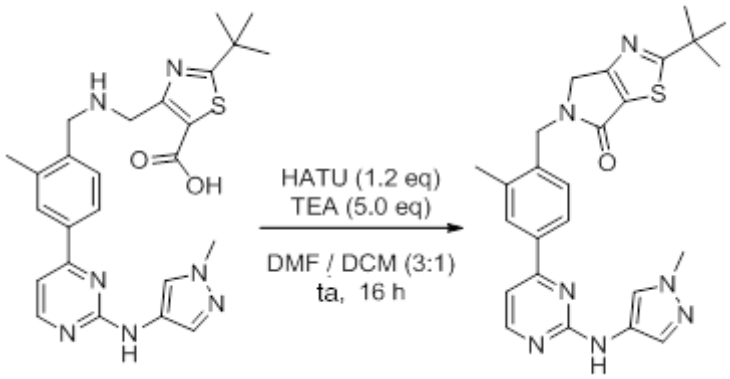
A una mezcla de 4-(bromometil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxilato de metilo (89 mg, 0.30 mmol) y 4-(4-(aminometil)-3-metilfenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (202 mg, 0.61 mmol) en MeCN/DMF (12 mL, 5:1) se le añadió K_2CO_3 (126 mg, 0.91 mmol). La reacción se mantuvo a 50 ºC durante 16 h. Después de la filtración, se concentró el filtrado para dar un residuo bruto que se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/H_2O con 10 mmol/L NH_4HCO_3 como fase móvil) para dar el compuesto 2-(terc-butil)-4-(((2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)amino)metil)tiazol-5-carboxilato de metilo (98 mg, rendimiento: 64%) como un sólido marrón. ESI-MS $(M+H)^+$: 506.1.

Síntesis de ácido 2-(terc-butil)-4-(((2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)amino)metil)tiazol-5-carboxílico



Se agitó una mezcla de 2-(terc-butil)-4-(((2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)amino)metil)tiazol-5-carboxilato de metilo (86 mg, 0.17 mmol) y NaOH (34 mg, 0.85 mmol) en EtOH (10 mL) a 80 ºC durante 4 h. Se concentró la solución resultante y se diluyó con agua (6 mL), se ajustó a pH = 5.0~6.0 con 3N HCl y se extrajo con EtOAc (30 mLx3). Se secó la fase orgánica combinada sobre $MgSO_4$ y se concentró para dar ácido 2-(terc-butil)-4-(((2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)amino)metil)tiazol-5-carboxílico (82 mg, rendimiento: 98%) como un sólido amarillo paja. ESI-MS $(M+H)^+$: 492.3.

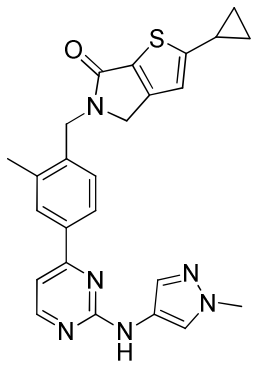
Síntesis de 2-(terc-butil)-5-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-6(5H)-ona



A una solución bien agitada de ácido 2-(terc-butil)-4-(((2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)amino)metil)tiazol-5-carboxílico (82 mg, 0.17 mmol) y TEA (116 µL, 0.84 mmol) en DMF/DCM (8 mL, 3:1) se le añadió HATU (76 mg, 0.2 mmol) a 0 ºC. La reacción se mantuvo a 0 ºC durante 2 h y se agitó a temperatura ambiente durante otras 14 h. Después de diluir con EtOAc (80 mL), se lavó la mezcla con salmuera (20 mL x 2). Se secó la fase orgánica y se concentró para dar un residuo bruto que se purificó mediante HPLC preparativa (MeOH/H_2O con 0.05% $NH_3 \cdot H_2O$ como fase móvil) para dar el compuesto 2-(terc-butil)-5-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-6(5H)-ona (40 mg, rendimiento: 51%) como un sólido amarillo paja. ESI-MS $(M+H)^+$: 474.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.89-7.86 (m, 2H), 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (br, 1H), 7.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H),

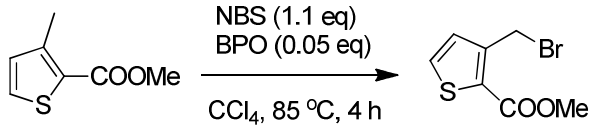
4.25 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

Ejemplo 13: 2-ciclopropil-5-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4H-tieno[2,3-c]pirrol-6(5H)-ona (I-13)



I-13

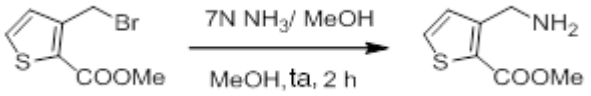
Síntesis de 3-(bromometil)tiofen-2-carboxilato de metilo



La síntesis de 3-(bromometil)tiofen-2-carboxilato de metilo fue similar a la de 4-(bromometil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxilato de metilo en el ejemplo 12, con la diferencia de que el 3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo se sustituyó por 2-(terc-butil)-4-metiltiazol-5-carboxilato de metilo. Se secó la fase orgánica y se concentró para dar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc, 80:1 a 30:1) para dar el compuesto 3-(bromometil)tiofen-2-carboxilato de metilo (3.6

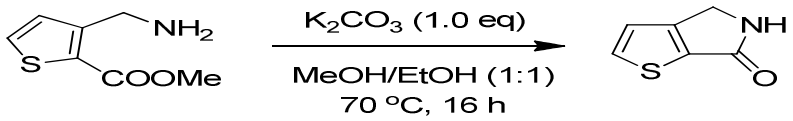
g, rendimiento: 59%) como un líquido amarillo claro. ESI-MS (M+H) $^+$: 234.9.

Síntesis de 3-(aminometil)tiofen-2-carboxilato de metilo



Se agitó una mezcla de 3-(bromometil)tiofen-2-carboxilato de metilo (1.9 g, 8.1 mmol) en 7N NH_3/MeOH (23 mL) y MeOH (20 mL) a temperatura ambiente durante 2 h. Después de concentrarse, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 40:1 a 10:1) para dar el compuesto 3-(aminometil)tiofen-2-carboxilato de metilo (1.3 g, rendimiento: 94%) como un sólido blanco. ESI-MS (M+H) $^+$: 172.1.

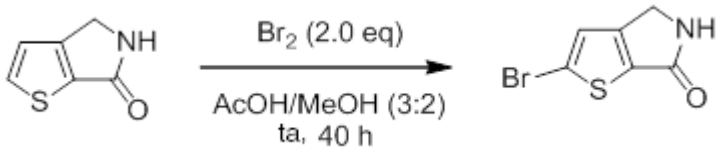
Síntesis de 4H-tieno[2,3-c]pirrol-6(5H)-ona



Se agitó una mezcla de 3-(aminometil)tiofen-2-carboxilato de metilo (1.3 mg, 7.6 mmol) y K_3CO_3 (1.1 g, 7.6 mmol) en EtOH/MeOH (20 mL, 1:1) a 70 ºC durante 16 h. Después de concentrarse, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 100:1 a 60:1) para dar el compuesto 4H-tieno[2,3-c]pirrol-6(5H)-ona

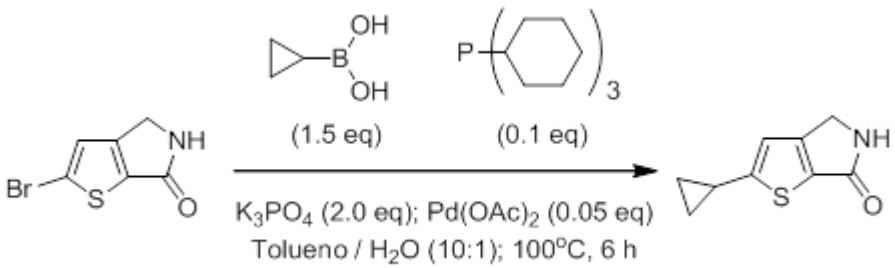
(580 g, rendimiento: 55%) como un sólido blanco. ESI-MS (M+H)$^+$: 140.1.

Síntesis de 2-bromo-4H-tieno[2,3-c]pirrol-6(5H)-ona



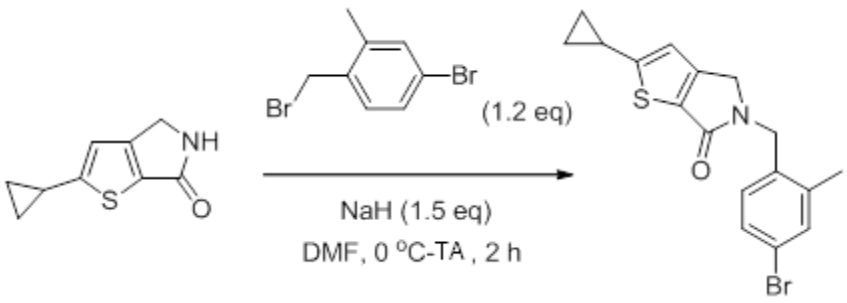
Se añadió Br_2 (1.3 g, 8.4 mmol) por goteo a la solución de 4H-tieno[2,3-c]pirrol-6(5H)-ona (580 mg, 4.2 mmol) en AcOH/MeOH (10 mL, 3:2) a 0 ºC. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 40 h. Después de concentrarse, se diluyó el residuo con EtOAc (160 mL), se lavó con salmuera (60 mL). Se secó la fase orgánica y se concentró para dar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH, 100:1 a 80:1) para dar el compuesto 2-bromo-4H-tieno[2,3-c]pirrol-6(5H)-ona (616 mg, rendimiento: 68%) como un sólido blanco. ESI-MS (M+H)$^+$: 217.8.

Síntesis de 2-ciclopropil-4H-tieno[2,3-c]pirrol-6(5H)-ona



Se agitó una mezcla de 2-bromo-4H-tieno[2,3-c]pirrol-6(5H)-ona (202 mg, 0.9 mmol), ácido ciclopropil borónico (120 mg, 1.4 mmol), triciclohexil fosfina (25 mg, 0.1 mmol) y K_3PO_4 (393 mg, 1.9 mmol) en tolueno/H_2O (17 mL, 16:1) a 100 ºC durante 5 min, seguido del añadido de $Pd(OAc)_2$ (11 mg, 0.05 mmol). La reacción se mantuvo a 100 ºC durante 6 h. Después de concentrarse, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 100:1 a 80:1) para dar el compuesto 2-ciclopropil-4H-tieno[2,3-c]pirrol-6(5H)-ona (205 mg, rendimiento: 65%) como un sólido amarillo claro. ESI-MS $(M+H)^+$: 180.1.

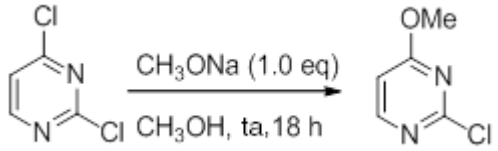
Síntesis de 5-(4-bromo-2-metilbencil)-2-ciclopropil-4H-tieno[2,3-c]pirrol-6(5H)-ona



A una mezcla de 2-ciclopropil-4H-tieno[2,3-c]pirrol-6(5H)-ona (150 mg, 0.8 mmol) en DMF seco (6 ml) se le añadió NaH al 60% (50 mg, 1.3 mmol) a 0 ºC. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min después de lo cual se añadió 4-bromo-1-(bromometil)-2-metilbenceno (264 mg, 1.0

mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se inactivó la reacción con agua (5 mL) y se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con salmuera (40 mL). Se secó la fase orgánica y se concentró para dar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc, 8:1 a 5:1) para dar el compuesto 5-(4-bromo-2-metilbencil)-2-ciclopropil-4H-tieno[2,3-c]pirrol-6(5H)-ona (35 mg, rendimiento: 12%) como un sólido amarillo claro. ESI-MS $(M+H)^+$: 362.1.

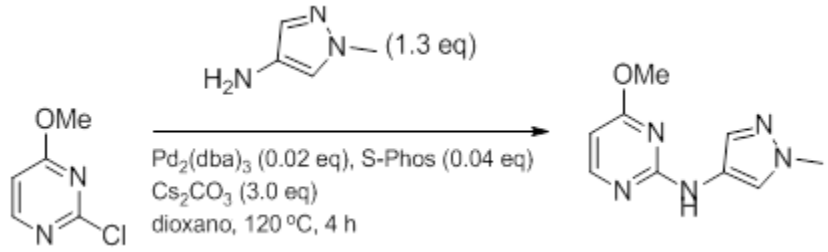
Preparación de 2-cloro-4-metoxipirimidina.



A una solución de 2,4-dicloropirimidina (41.8 g, 280 mmol) en metanol (900 mL) se le añadió una solución de CH_3ONa (15.2 g, 280 mmol) en 100 mL de metanol a 0 ºC. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla bajo presión reducida para dar un sólido blanco, que se diluyó con agua (400mL) y se extrajo con acetato de etilo (500 mL x 3). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se secó, se concentró para dar 2-cloro-4-metoxipirimidina (40 g, rendimiento: 98%) como un sólido blanco. ESI-MS $(M+H)^+$: 145.0. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.30

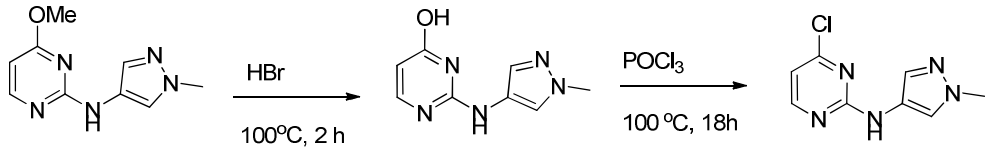
(d, *J* = 5.6 Hz ,1H), 6.68 (s, *J* = 5.6 Hz ,1H), 4.02 (s, 3H).

Preparación de 4-metoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina



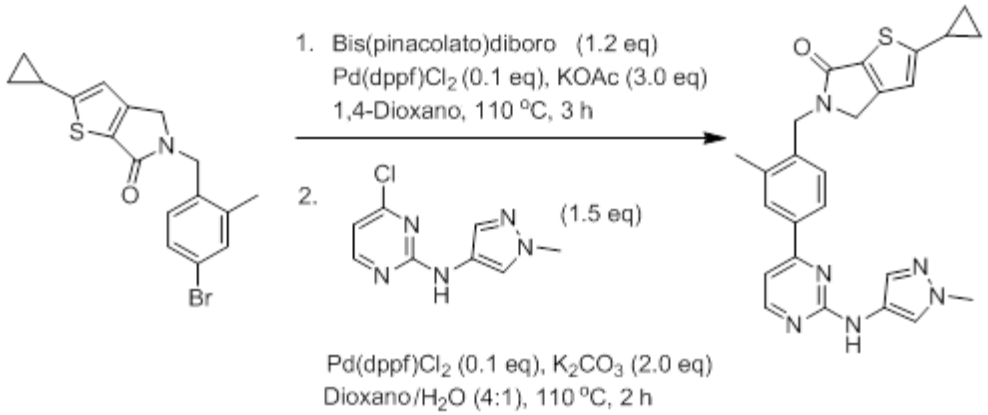
A una solución de 2-cloro-4-metoxipirimidina (36.0 g, 250 mmol), 1-metil-1H-pirazol-4-amina (32 g, 325 mmol) en 1, 4-dioxano (1000 mL) se le añadieron Cs_2CO_3 (244 g, 750 mmol), S-phos (4.0 g, 10.0 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (5.0 g, 5.0 mmol) bajo N_2. La mezcla se agitó a 120 ºC durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró la mezcla para extraer la materia insoluble mediante gel de sílice y se lavó con EA (500 mL). Se concentró la fase orgánica y se purificó mediante columna de gel de sílice (PE: EA=5:1 to 1:1) para dar 4-metoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (25.0 g, rendimiento: 44 %) como un polvo gris. ESI-MS (M+H)$^+$: 206.1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.06 (d, *J* = 5.6 Hz ,1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.15 (d, *J* = 5.6 Hz ,1H), 3.97 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

Preparación de 4-cloro-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina



Se agitó una mezcla de 4-metoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (25.0 g, 122 mmol) en HBr (200 mL, 48%) a 100 ºC durante 2 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar el 2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-ol bruto como un sólido gris. Se disolvió el sólido en $POCl_3$ (200 mL) y se agitó a 100 ºC durante 16 h. Se concentró la mezcla a presión reducida para extraer el $POCl_3$ excedente y se purificó el residuo mediante columna de gel de sílice (PE: EA=5:1 a 2:1) y se cristalizó de EtOAc para dar 4-cloro-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (18.0 g, rendimiento: 68 % para 2 etapas) como un polvo blanco. ESI-MS $(M+H)^+$: 210.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.29 (d, J = 5.2 Hz ,1H), 7.94 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.75 (d, J = 5.2 Hz ,1H), 3.89 (s, 3H).

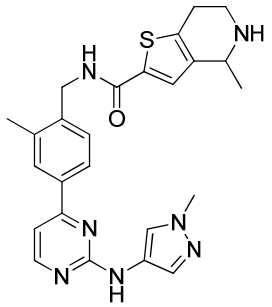
Síntesis de 2-ciclopropil-5-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4H-tieno[2,3-c]pirrol-6(5H)-ona



La síntesis de 2-ciclopropil-5-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4H-tieno[2,3-c]pirrol-6(5H)-ona fue similar a la de 4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo en el ejemplo 1. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (MeCN/H_2O con 10 mmol/L NH_4HCO_3 como fase móvil) para dar el compuesto 2-ciclopropil-5-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4H-tieno[2,3-c]pirrol-6(5H)-ona (4 mg, rendimiento: 9%) como un sólido amarillo claro. ESI-MS $(M+H)^+$: 457.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.42 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.11-1.06 (m, 2H), 0.82-0.78 (m, 2H).

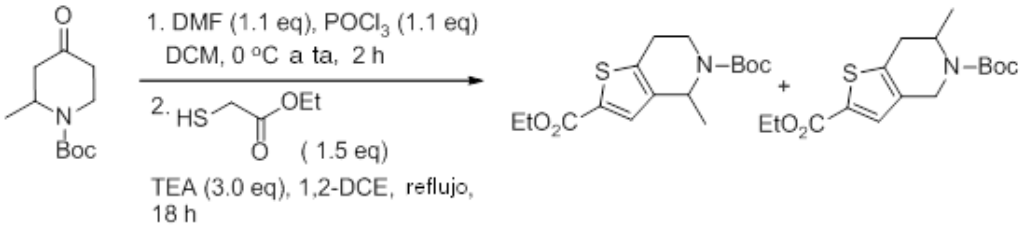
Ejemplo 14: 4-metil-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4,5,6,7-

tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida (I-14)



I-14

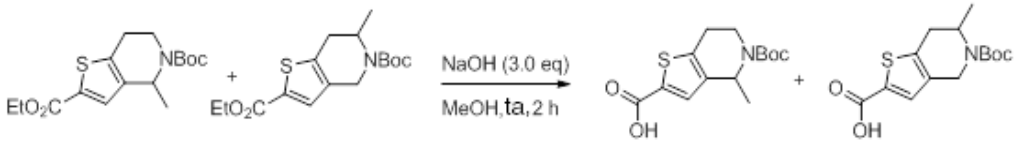
Síntesis de 4-metil-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2,5(4H)-dicarboxilato de 2-etilo 5-terc-butilo



La síntesis de 4-metil-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2,5(4H)-dicarboxilato de 2-etilo 5-terc-butilo fue similar a la de 6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxilato de etilo en el ejemplo 3, con la diferencia de que se sustituyó 2-metil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo por dihidro-2H-piran-4(3H)-ona. Se purificó la mezcla por cromatografía en columna (sílice, éter de petróleo/EtOAc = 8:1) para dar el producto (336 mg, rendimiento: 44%) como un líquido blanco. ESI-MS $(M+H-56)^+$: 270.1.

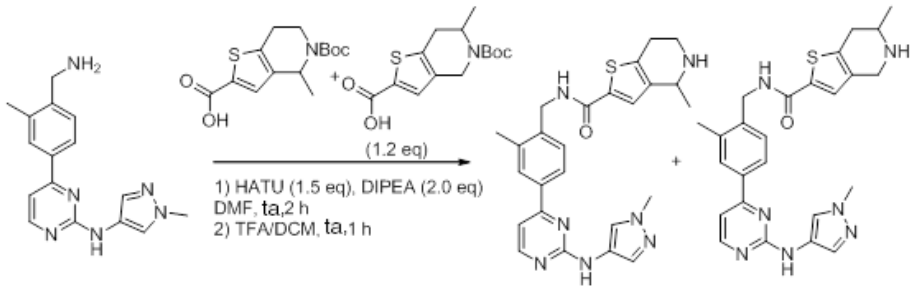
Síntesis de ácido 5-(terc-butoxicarbonil)-4-metil-

4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico



La síntesis de ácido 5-(terc-butoxicarbonil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico fue similar a la de ácido 6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxílico en el ejemplo 3. Se utilizó el producto bruto (240 mg, rendimiento: 55%, sólido blanco) en la siguiente etapa sin purificación posterior. ESI-MS $(M+H-56)^+$: 242.0. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.37 (s, 1H), 4.72-4.67 (m, 1H), 3.95-3.91 (m, 0.5H), 3.73-3.66 (m, 0.5H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.78-2.49 (m, 2H), 1.40-1.39 (m, 9H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H).

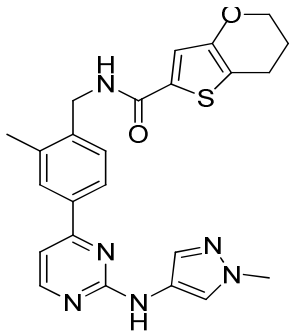
Síntesis de 4-metil-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida



La síntesis de 4-metil-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-

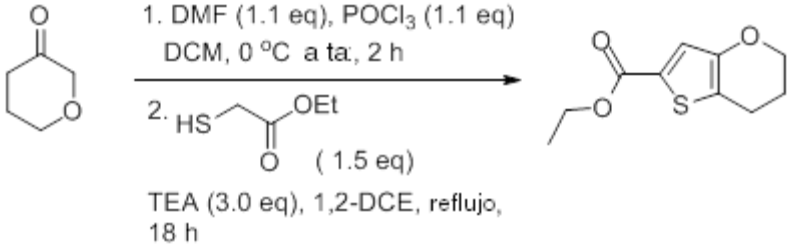
pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida fue similar a la del ejemplo I-73, con la diferencia de que se sustituyó ácido 5-(terc-butoxicarbonil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico por ácido 2-(terc-butil)tiazol-5-carboxílico. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_3H_2O al 0.05% como fase móvil) para dar 4-metil-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida como un sólido blanco (58 mg, rendimiento: 77%). ESI-MS $(M+H)^+$: 474.1. HPLC: (214 nm: 97%, 254 nm: 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.48 (s, 1H), 8.84-8.78 (m, 1H), 8.46-8.44 (m, 1H), 7.95-7.92 (m, 3H), 7.64 (s, 0.5), 7.54-7.53 (m, 1H), 7.52 (s, 0.5 H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.48-4.46 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.81-3.71 (m, 1H), 3.23-3.09 (m, 1H), 2.92-2.61 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.39-2.31 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 1.5H).

Ejemplo 15: N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-6,7-dihidro-5H-tieno[3,2-b]piran-2-carboxamida (I-15)



I-15

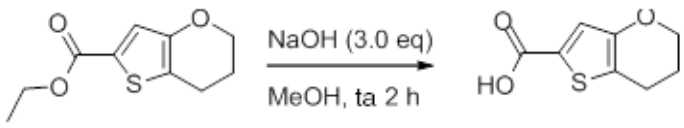
Síntesis de 6,7-dihidro-5H-tieno[3,2-b]piran-2-carboxilato de etilo



La síntesis de 6,7-dihidro-5H-tieno[3,2-b]piran-2-carboxilato de etilo fue similar a la de 6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxilato de etilo en el ejemplo 3, con la diferencia de que se sustituyó dihidro-2H-piran-3(4H)-ona por dihidro-2H-piran-4(3H)-ona. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (sílice, éter de petróleo/EtOAc = 8:1) para dar el producto 6,7-dihidro-5H-tieno[3,2-b]piran-2-carboxilato de etilo (319 mg, rendimiento: 30%) como un líquido blanco. ESI-MS $(M+H)^+$: 213.1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.26 (s, 1H), 4.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 5.2

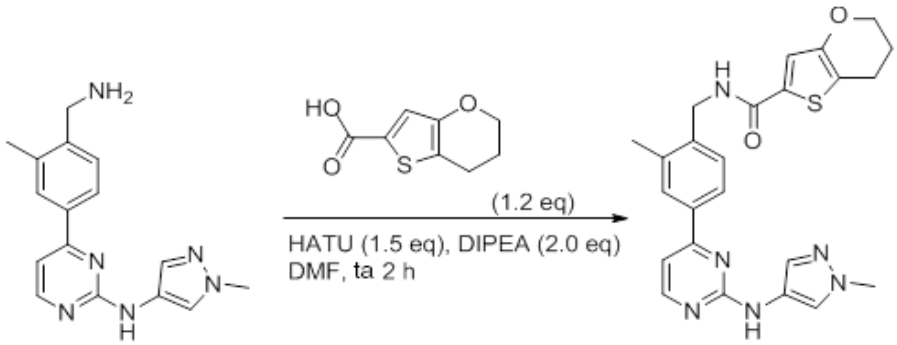
Hz, 2H), 2.79 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.08-2.02 (m, 2 H), 1.35 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Síntesis de ácido 6,7-dihidro-5H-tieno[3,2-b]piran-2-carboxílico



La síntesis de ácido 6,7-dihidro-5H-tieno[3,2-b]piran-2-carboxílico fue similar a la de ácido 6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxílico en el ejemplo 3. El producto bruto ácido 6,7-dihidro-5H-tieno[3,2-b]piran-2-carboxílico (225 mg, rendimiento: 82%, sólido blanco) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación posterior. ESI-MS $(M+H)^+$: 185.0.

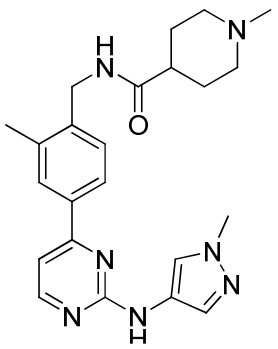
Síntesis de N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-6,7-dihidro-5H-tieno[3,2-b]piran-2-carboxamida



La síntesis de N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-

il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-6,7-dihidro-5H-tieno[3,2-b]piran-2-carboxamida fue similar a la del ejemplo 1, con la diferencia de que se sustituyó ácido 6,7-dihidro-5H-tieno[3,2-b]piran-2-carboxílico por ácido 2-(terc-butil)tiazol-5-carboxílico. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_3H_2O al 0.05% como fase móvil) para dar N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-6,7-dihidro-5H-tieno[3,2-b]piran-2-carboxamida como un sólido blanco (44 mg, rendimiento 46%). ESI-MS $(M+H)^+$: 461.1. HPLC: (214 nm: 100%, 254 nm: 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.47 (s, 1H), 8.86-8.83 (m, 1H), 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.95-7.92 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.13-4.11 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.74-2.71 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.98-1.93 (m, 2H).

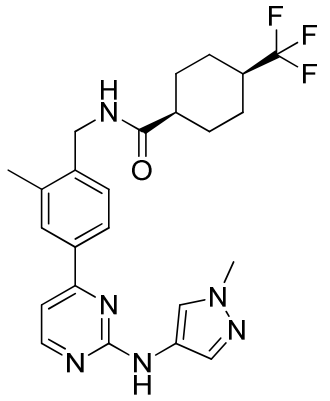
Ejemplo 16: 1-metil-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)piperidin-4-carboxamida (I-16)



I-16

La síntesis de 1-metil-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)piperidin-4-carboxamida fue similar a la del ejemplo 1, con la diferencia de que se sustituyó ácido 1-metilpiperidin-4-carboxílico por ácido 2-(terc-butil)tiazol-5-carboxílico. Se filtró el producto bruto a través de celite y se lavó con DMF y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto como un sólido (118 mg, rendimiento: 83%). LCMS: Rt = 0.75, m/z 420.3. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.49 (s, 1H), 8.32 - 8.57 (m, 2H), 7.78 - 8.11 (m, 3H), 7.58 (br. s., 1H), 7.11 - 7.42 (m, 2H), 4.32 (d, J = 5.52 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.61 - 3.71 (m, 6H), 2.54 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.56 - 2.14 (m, 3H).

Ejemplo 17: cis-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4-(trifluorometil)ciclohexancarboxamida (I-17)



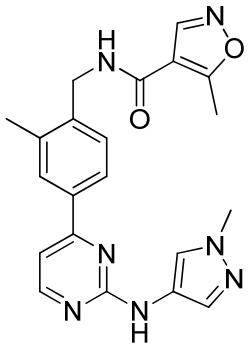
I-17

La síntesis de cis-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4-

(trifluorometil)ciclohexancarboxamida fue similar a la del ejemplo 1, con la diferencia de que se sustituyó ácido cis-4-(trifluorometil)ciclohexancarboxílico por ácido 2-(terc-butil)tiazol-5-carboxílico. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa para dar el producto como un sólido (154 mg, rendimiento: 96%). LCMS: Rt = 1.32 min, m/z 473.3. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 9.48 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.82 - 8.00 (m, 3H), 7.55 (br. s., 1H), 7.32 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 5.52 Hz, 2H), 3.80 (s, 3 H), 2.54 - 2.74 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.11 - 2.29 (m, 9H).

Ejemplo 18. 5-metil-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)isoxazol-4-carboxamida

(I-18)



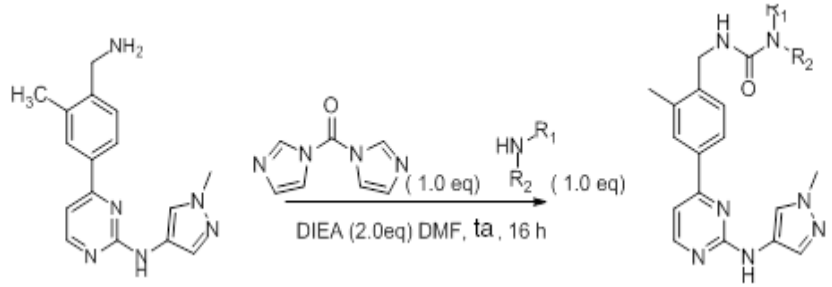
I-18

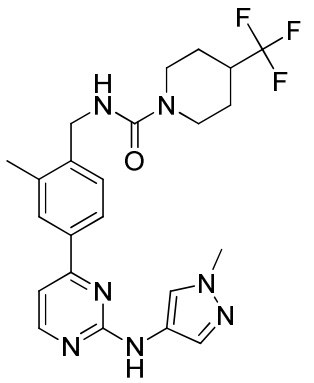
La síntesis de 5-metil-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)isoxazol-4-carboxamida fue similar a la del ejemplo 1, con la diferencia

de que se sustituyó ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico por ácido 2-(terc-butil)tiazol-5-carboxílico. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa para dar el producto como un sólido (62.1 mg, rendimiento: 40%). LCMS: Rt = 1.24 min, m/z 404.20. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ: 9.49 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.29 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.55 Hz, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.31 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.29 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

Ejemplo 19: N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4-(trifluorometil)piperidin-1-carboxamida (I-19)

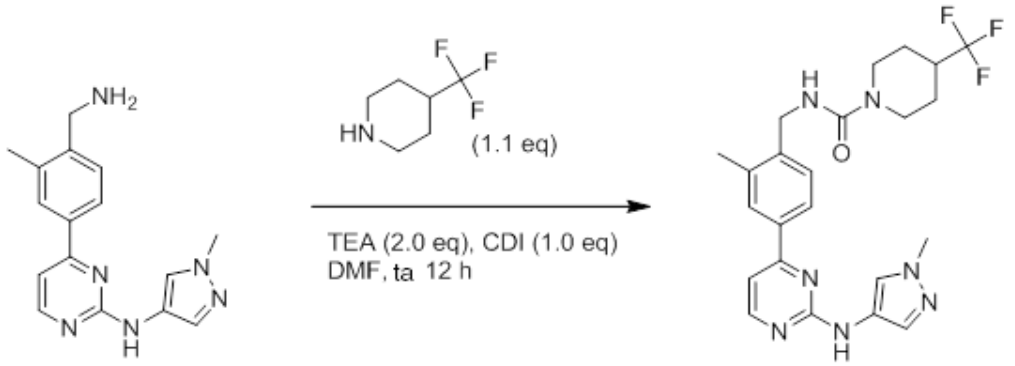
Esquema 2





I-19

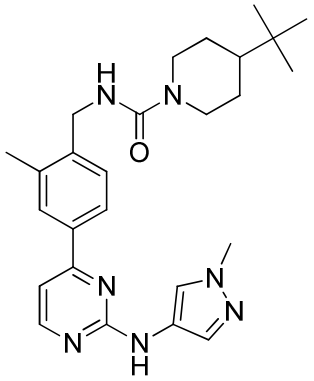
Síntesis de N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4-(trifluorometil)piperidin-1-carboxamida



A una solución de 4-(4-(aminometil)-3-metilfenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (80 mg, 0.24 mmol, 1.0 equiv.) en DMF (2 mL) se le añadió TEA (48 mg, 0.48 mmol, 2.0 equiv.), se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió CDI (39 mg, 0.24 mmol, 1.0 eq.) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h antes de añadir 4-(trifluorometil)piperidina (48 mg, 0.48 mmol, 2.0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 12 horas. Se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa (gradiente: 5% B aumento a 95% B, A: 0.5% NH_3 en agua, B: CH_3CN) para dar N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4-(trifluorometil)piperidin-1-carboxamida (68 mg, rendimiento: 52%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$:474.2. ^1H NMR (400

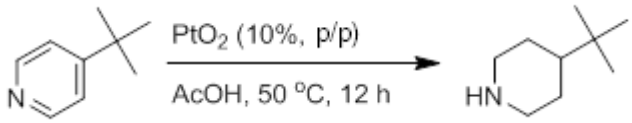
MHz, $CDCl_3$) δ: 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.86–7.82 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06–7.05 (m, 2H), 4.67 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.10–4.06 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.85–2.78 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.22–2.16 (m, 1H), 1.91–1.88 (m, 2H), 1.61–1.51 (m, 2H).

Ejemplo 20: 4-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)piperidin-1-carboxamida (I-20)



I-20

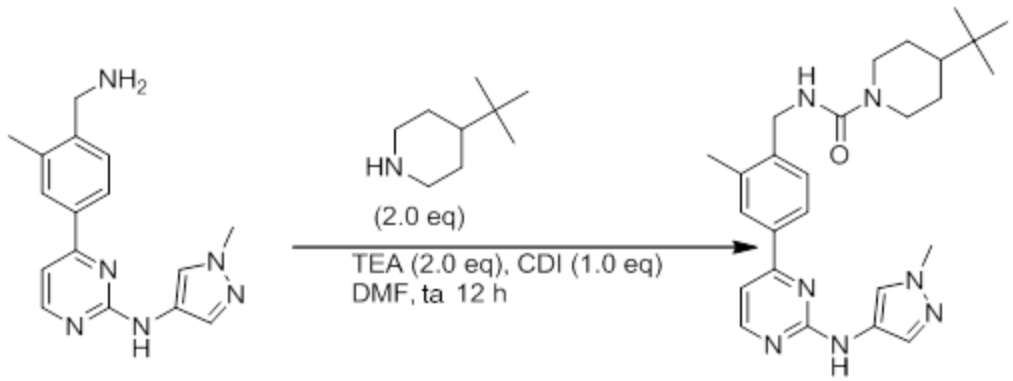
Síntesis de 4-(terc-butil)piperidina



A una mezcla de 4-(terc-butil)piridina (270 mg, 2 mmol, 1.0 equiv.) en AcOH (5 mL) se le añadió PtO_2 (27 mg, 10%). Se agitó la mezcla a 50 ºC durante 12 h bajo atmósfera de hidrógeno. Se filtró el catalizador y se concentró el filtrado resultante para dar 4-(terc-butil)piperidina (130

mg, rendimiento: 48%) como un aceite amarillo. ESI-MS (M+H): 142.2.

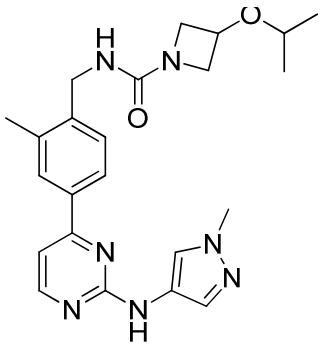
Síntesis de 4-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)piperidin-1-carboxamida



La síntesis de 4-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)piperidin-1-carboxamida fue similar a la del ejemplo 19, con la diferencia de que se sustituyó 4-(terc-butil)-piperidina por 4-(trifluorometil)piperidina. Se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa (gradiente: 5% B aumento a 95% B, A: 0.5% NH_3 en agua, B: CH_3CN) para dar 4-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)piperidin-1-carboxamida (73 mg, rendimiento: 65%) como un sólido blanco. ESI-MS $(M+H)^+$:462.3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.61 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.48 (d,

J = 5.2 Hz, 2H), 4.03–4.00 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.76–2.71 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.71–1.68 (m, 2H), 1.24–1.14 (m, 3H), 0.86 (s, 9H).

Ejemplo 21: 3-isopropoxi-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida (I-21)



I-21

A clorhidrato de 4-(4-(aminometil)-3-metilfenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (preparado en el ejemplo 1) (200 mg, 0.7 mmol), 3-isopropoxi azetidina (113 mg, 0.747mmol) y N,N-carbonildiimidazol (0.110 g, 0.679 mmol) en N,N-dimetilformamida (1.58 mL, 20.4 mmol) se le añadió lentamente N,N-diisopropiletilamina (0.473 mL, 2.72 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la mezcla bruta a través de celite y se lavó con DMF y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto como un sólido (82 mg, rendimiento: 30%). LCMS: Rt = 1.05 min, m/z 436.3. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.48 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.02 Hz, 1H), 7.92 (s, 3H), 7.55 (br. s., 1H), 7.35 (d, J =

8.53 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.15 – 4.48 (m, 3H), 3.90 – 4.13 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.46 – 3.69 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.08 (d, J = 6.27 Hz, 6H).

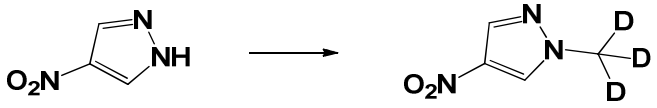
Ejemplo 21a: 3-((2-d-propan-2-il)oxi)-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida

A una solución de N,N-carbonildiimidazol (66.1 mg, 0.4077 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL, 60 mmol) se le añadió 4-(4-(aminometil)-3-metilfenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (120.0 mg, 0.4077 mmol) y trietilamina (0.17 mL, 1.223 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después se le añadió clorhidrato de 3-((2-d-propan-2-il)oxi)azetidina (124.4 mg, 0.8153 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con agua. Se separó la fase orgánica, se secó y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante HPLC para dar 3-((2-D-propan-2-il)oxi)-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida como un polvo amarillo (155 mg, sal TFA, rendimiento: 87%). LCMS: RT 1.06 min.; MH+ 437.2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 9.53 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 7.93 (s, 3H), 7.56 (br. s., 1H), 7.36 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 5.27 Hz, 1H), 4.27 – 4.38 (m, 1H), 4.23 (d, J =

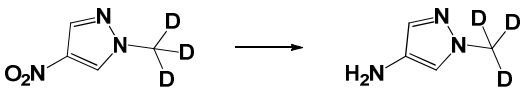
4.77 Hz, 2H), 3.98 – 4.09 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.62 (dd, J = 4.64, 8.66 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.07 (s, 6H).

Ejemplo 21b: 3-isopropoxi-N-(2-metil-4-(2-((1-d_3-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida

1. Síntesis de 1-(d_3-metil-1H-pirazol-4-amina



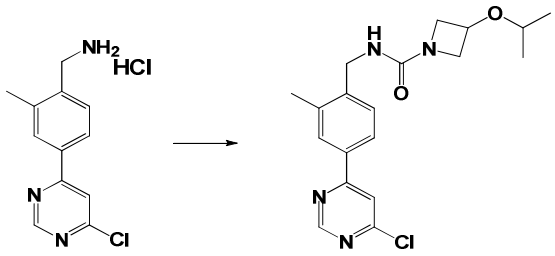
Se calentó una mezcla de 4-nitro-1*H*-pirazol (5.0 g, 44 mmol) y sulfato de d6-dimetilo (10.0 g, 75.7 mmol) en solución 1 M de NaOH en agua (50.0 mL) a 35 ºC durante la noche. Se filtró el sólido formado, se lavó con agua y se secó (Na_2SO_4) para dar 1-d_3-metil-4-nitro-1*H*-pirazol como un cristal blanco (3.9 g, rendimiento: 68%). LCMS: RT 0.36 min.; MH+ 131.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) *δ:* 8.84 (s, 1H), 8.23 (s, 1H).



Se desgasificó una solución de 1-d_3-metil-4-nitro-1*H*-pirazol (3.9 g, 30 mmol) en EtOH (50.0 mL) con nitrógeno, seguido del añadido de paladio sobre carbono al 10% (0.32 g, 0.30 mmol). Se colocó la mezcla bajo una atmósfera de H_2 y se

agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado al vacío para dar 1-(d_3-metil-1H-pirazol-4-amina como un aceite (2.9g, rendimiento: 96%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación posterior.

2. Síntesis de N-(4-2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencil)-3-isopropoxiazetidina -1-carboxamida



A la solución de *N,N*-carbonildiimidazol (1.20 g, 7.40 mmol) en THF (100 mL) se le añadió una solución de clorhidrato de (4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilfenil) metanamina (2.0 g, 7.40 mmol) y Et_3N (1.0 mL, 7.40 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h, seguido del añadido de clorhidrato de 3-isopropoxiazetidina (1.12 g, 7.40 mmol) y Et_3N (2.1 mL, 14.8 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se retiró el disolvente al vacío para dar el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de EtOAc/heptano) para dar *N*-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencil)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida como un polvo blanco (1.68 g, rendimiento: 60%). LCMS: RT 1.40 min.; MH+ 375.1; ^{1}H NMR

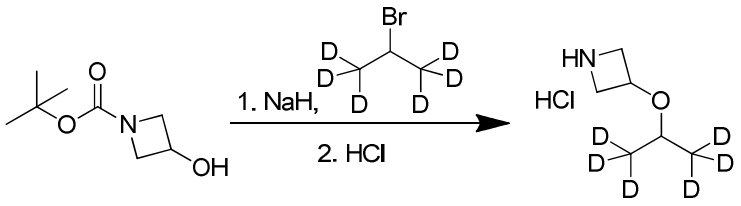
(400 MHz, DMSO-d6) *δ:* 9.06 (d, J = 0.75 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.99 - 8.13 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 5.77 Hz, 1H), 4.16 - 4.41 (m, 3H), 4.04 (dd, J = 6.78, 8.53 Hz, 2H), 3.51 - 3.69 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.08 (d, J = 6.27 Hz, 6H).

Se desgasificó una mezcla de *N*-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencil)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida (150 mg, 0.40 mmol) y 1-metil-d3-1*H*-pirazol-4-amina (52 mg, 0.52 mmol) en $PhCH_3$ (4 mL) con nitrógeno durante 5 min, después se añadieron 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil (16 mg, 0.04 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (18 mg, 0.02 mmol) y terc-butóxido de sodio (77 mg, 0.80 mmol) y se desgasificó nuevamente durante otros 5 min y se calentó la mezcla de reacción en un tubo sellado a 100 ºC durante 1 h. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y se separó la fase orgánica, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar el producto bruto que se purificó mediante HPLC para dar 3-isopropoxi-*N*-(2-metil-4-(2-((1-d_3-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida como un polvo amarillo claro (78 mg, rendimiento: 43%). LCMS: RT 1.05 min.; MH+ 439.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) *δ:* 9.48 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.02 Hz, 1H), 7.92 (s, 3H), 7.55 (br. s., 1H), 7.35 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 5.65 Hz, 1H),

4.27 – 4.37 (m, 1H), 4.23 (d, J = 5.52 Hz, 2H), 3.99 – 4.09 (m, 2H), 3.51 – 3.68 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.08 (d, J = 6.02 Hz, 6H).

Ejemplo 21c: 3-(1,1,1,3,3,3-d6)isopropoxi-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida

1. Síntesis de clorhidrato de 3-(1,1,1,3,3,3-d6)isopropoxiazetidina



Se añadió hidruro de sodio (1.4 g, 35 mmol) a una solución de 3-hidroxiazetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.0 g, 12 mmol) en DMF (50 mL, 600 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h antes de añadir 2-bromopropan-1,1,1,3,3,3-*d6* (1.6 mL, 2.2 g, 17 mmol) y se calentó a 80 ºC durante 12 h. La LC-MS mostró la formación del producto deseado (1.45 min, muy débil a 214 nM y sin absorción a 254 nM, ES+/166.2(M-Boc), 244.1(M+Na), 267.2(M+2Na) y 465.4(2M+Na)) y el resto del material de partida (0.84 min, ES+/369.2(2M+Na)). Se añadió otra parte de 2-bromopropan-1,1,1,3,3,3-*d6* (1.6 mL, 2.2 g, 17 mmol) y se calentó la reacción durante 3 h hasta que se demostró que la

reacción se había completado mediante LCMS. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se diluyó con éter dietílico y agua. Se separó la fase orgánica, se secó ($MgSO_4$), se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/Heptano) para dar el producto como un líquido incoloro. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ:* 1.43 (s, 9 H), 3.80 (d, J=4.52 Hz, 2 H), 3.88 – 3.97 (m, 1 H), 4.12 (s, 2 H), 4.46 – 4.62 (m, 1 H).

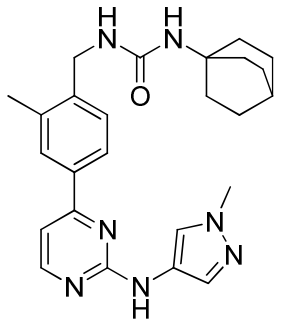
A una solución de *3-(1,1,1,3,3,3-*d6)isopropoxiazetidin-1 (2.5 g, 11 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL, 600 mmol) se le añadió una solución de 4 M de HCl en 1,4-dioxano (12 mL, 46 mmol) y se agitó durante 12 h. Se retiró el disolvente y se trituró el residuo con éter dietílico para dar un sólido que se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó para dar el producto como un sólido blanco (1.5g, rendimiento: 84% como sal HCl). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) *δ:* 3.60 (s, 1 H) 3.66 – 3.82 (m, 2 H) 4.09 (dd, J=11.55, 6.78 Hz, 2 H) 4.40 (quin, J=6.46 Hz, 1 H) 9.17 (br. s., 1 H).

2. Síntesis de 3-(1,1,1,3,3,3-d6)isopropoxi-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida

Una solución de clorhidrato de 4-(4-(aminometil)-3-metilfenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (0.2 g, 0.6 mmol) y DIEA (0.53 mL, 3.0 mmol) en DMF (10 mL, 100

mmol) se añadió por goteo a una solución de CDI (0.11 g, 0.66 mmol) en DMF (2 mL, 20 mmol) a temperatura ambiente. A la solución se le añadió sal HCl de 3-(*1*,*1*,*1*,*3*,*3*,*3*-*d6*)isopropoxiazetidina (0.081 g, 0.66 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Se diluyó la reacción con agua y se extrajo con EtOAc, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para dar el producto bruto que se purificó con HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con 0.05% TFA como fase móvil) para dar el producto deseado como un sólido amarillo (80mg, rendimiento: 30% como sal TFA). MS ES+/442.1; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) *δ:* 9.46 (s, 1 H) 8.45 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 7.92 (s, 3 H) 7.55 (br. s., 1 H) 7.35 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 7.24 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 6.84 (t, J=5.77 Hz, 1 H) 4.27 – 4.38 (m, 1 H) 4.23 (d, J=5.52 Hz, 2 H) 4.00 – 4.09 (m, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 3.62 (dd, J=8.78, 4.52 Hz, 2 H) 3.56 (s, 1 H) 2.37 (s, 3 H).

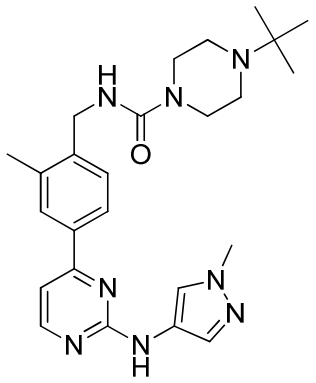
Ejemplo 22: 1-(biciclo[2.2.2]octan-1-il)-3-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)urea (I-22)



I-22

La síntesis de 1-(biciclo[2.2.2]octan-1-il)-3-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)urea fue similar a la del ejemplo 19, con la diferencia de que se sustituyó biciclo[2.2.2]octan-1-amina por 4-(trifluorometil)piperidina. Se filtró la mezcla bruta a través de celite y se lavó con DMF y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto como un sólido (17 mg, rendimiento: 6%). LCMS: Rt = 1.32min, m/z 446.2. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.49 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 7.93 (br. s., 3H), 7.55 (br. s., 1H), 7.33 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 4.19 (br. s., 2H), 3.82 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.73 (d, J = 11.55 Hz, 6H), 1.58 (d, J = 7.28 Hz, 6H), 1.49 (br. s., 1H).

Ejemplo 23: 4-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)piperazin-1-carboxamida (I-23)

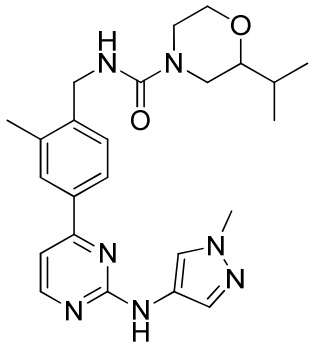


I-23

La síntesis de 4-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-

1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)piperazin-1-carboxamida fue similar a la del ejemplo 19, con la diferencia de que se sustituyó 1-(terc-butil)piperazina por 4-(trifluorometil)piperidina. Se filtró la mezcla bruta a través de celite y se lavó con DMF y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto como un sólido (39,7 mg, rendimiento: 10%). LCMS: Rt = 0.8 min, m/z 463.3. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.47 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 7.81 - 8.02 (m, 3H), 7.03 - 7.51 (m, 3H), 4.30 (d, J = 5.27 Hz, 2H), 4.21 (d, J = 13.80 Hz, 2H), 3.38 - 3.73 (m, 2H), 2.81 - 3.24 (m, 4H), 2.26 - 2.44 (m, 3H), 1.09 - 1.43 (m, 9H).

Ejemplo 24: 2-isopropil-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)morfolin-4-carboxamida (I-24)



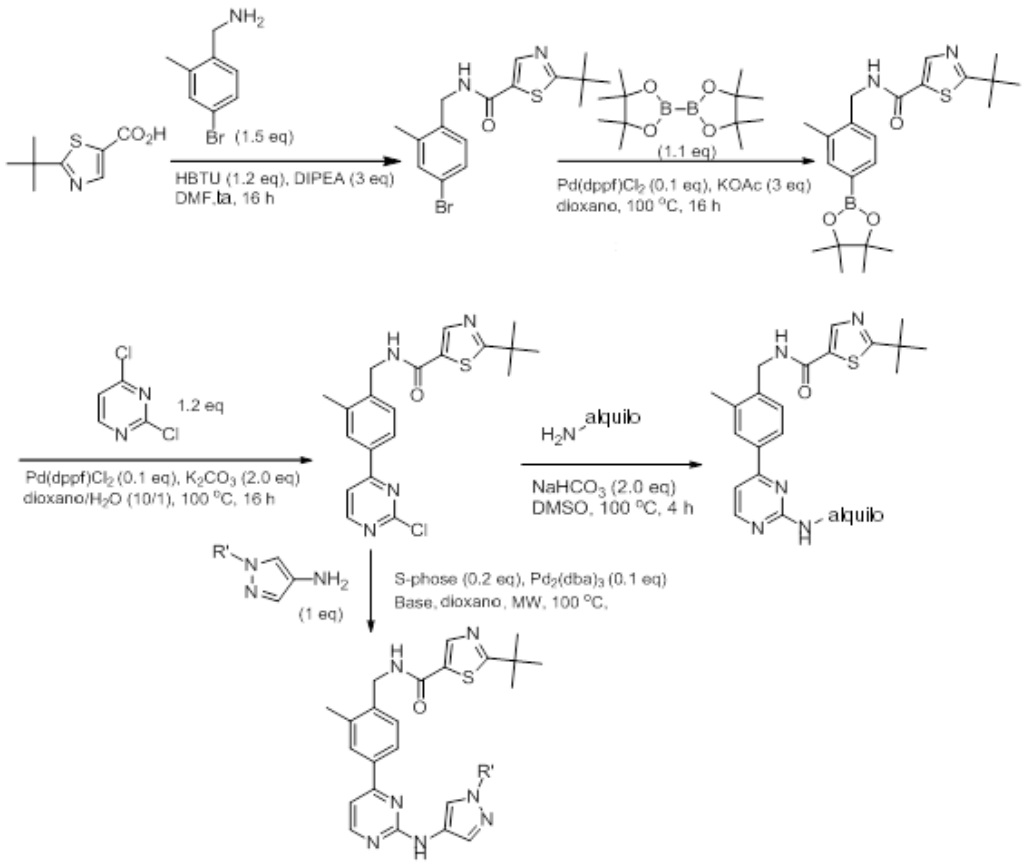
I-24

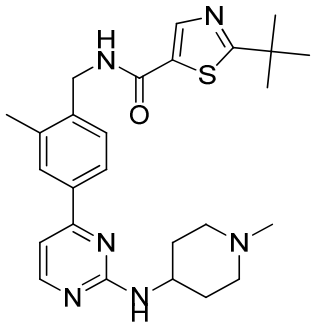
La síntesis de 2-isopropil-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)morfolin-4-carboxamida fue similar a la del ejemplo 19, con la

diferencia de que se sustituyó 2-isopropilmorfolina por 4-(trifluorometil)piperidina. Se filtró la mezcla bruta a través de celite y se lavó con DMF y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto como un sólido (69 mg, rendimiento: 20%). LCMS: Rt = 1.17 min, m/z 450.3. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.48 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 7.92 (s, 3H), 7.56 (br. s., 1H), 7.35 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 5.27 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 5.02 Hz, 2H), 3.70 - 4.03 (m, 6H), 3.41 (d, J = 2.51 Hz, 1H), 2.90 - 3.08 (m, 1H), 2.69 - 2.88 (m, 1H), 2.52 - 2.62 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.64 (qd, J = 6.78, 13.55 Hz, 1H), 0.91 (dd, J = 6.78, 10.54 Hz, 6H).

Ejemplo 25: 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-metilpiperidin-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-25)

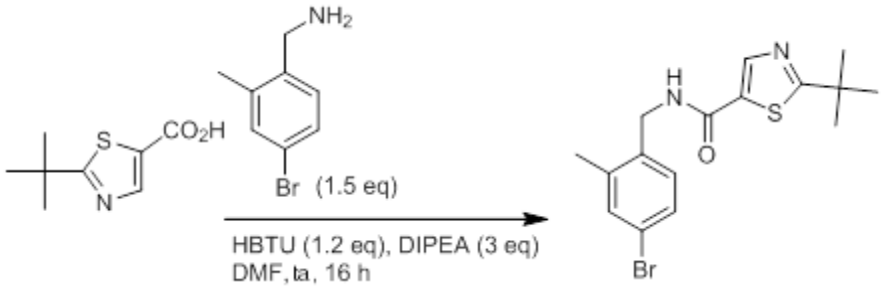
Esquema 3





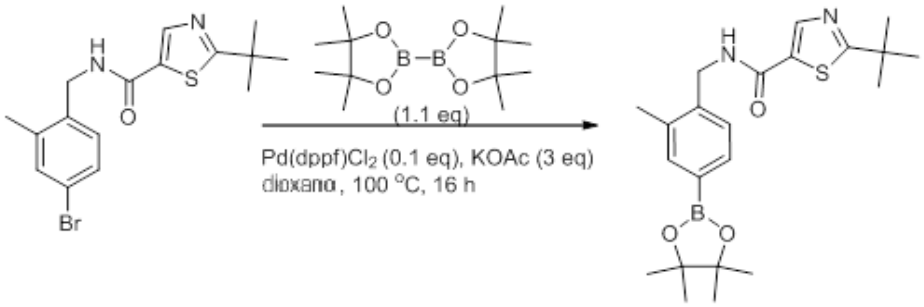
I-25

Síntesis de N-(4-bromo-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida



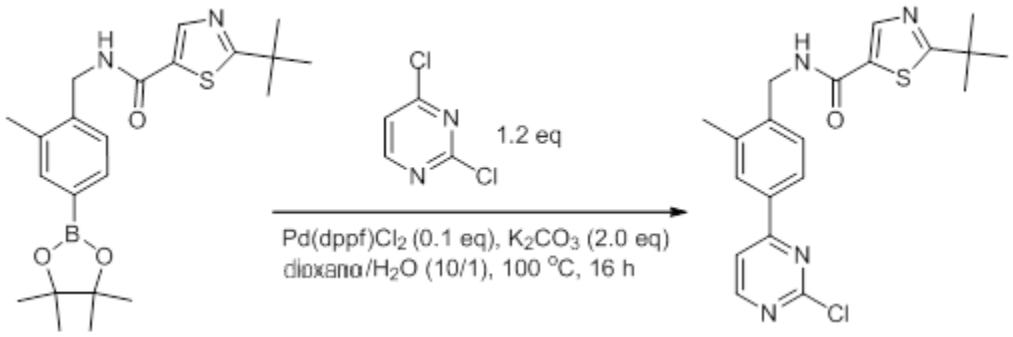
Se agitó una mezcla de ácido 2-(terc-butil)tiazol-5-carboxílico (185 mg, 1.0 mmol), HBTU (455 mg, 1.2 mmol) y DIPEA (387 mg, 3.0 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió (4-bromo-2-metilfenil)metanamina (300 mg, 1.5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de diluir con agua (40 mL), se extrajo la mezcla con EtOAc (80 mL x 2). Se concentró la fase orgánica y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10:1~4:1) para dar N-(4-bromo-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida (220 mg, rendimiento: 60%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 367.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.20 (s, 1H), 7.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

Síntesis de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)tiazol-5-carboxamida



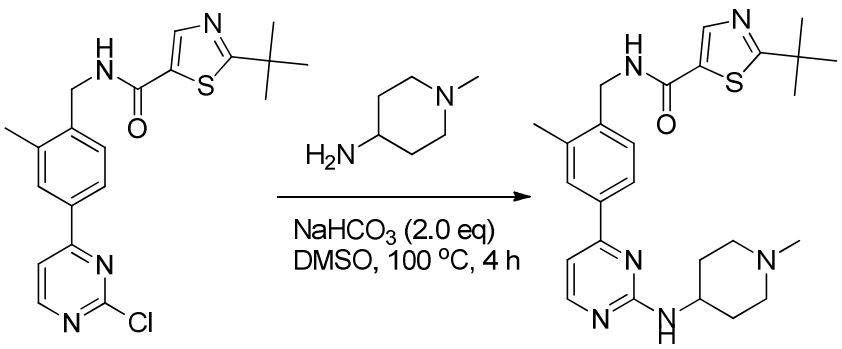
Se agitó una mezcla de N-(4-bromo-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida (220 mg, 0.6 mmol), KOAc (176 mg, 1.8 mmol) y Pd(dppf)Cl_2DCM (130 mg, 0.06 mmol), bis(pinacolato)diboro (168 mg, 0.66 mmol) en 1,4-dioxano seco (6 mL) a 100 ºC durante 16 h bajo nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se secó, se concentró y se purificó mediante una columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc =4:1) para dar 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (188 mg, rendimiento: 75%) como un sólido blanco. ESI-MS $(M+H)^+$: 415.0. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.02 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0, 1H), 6.00 (br, 1H), 4.62 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.35 (s, 12H).

Síntesis de 2-(terc-butil)-N-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida



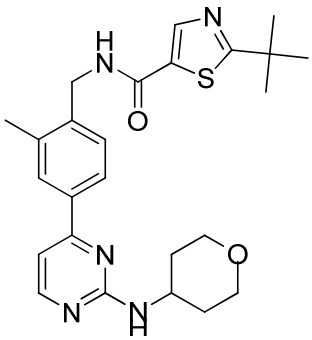
A una solución de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (188 mg, 0.45 mmol) en dioxano/H_2O (4:1) (5 mL) se le añadió 2,4-dicloropirimidina (80 mg, 0.54 mmol) seguida de Pd(dppf)Cl_2 DCM (44 mg, 0.045 mmol) y K_2CO_3 (124 mg, 0.9 mmol) bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla a 100 ºC durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con EtOAc (60 mL x 2). Se lavó la capa orgánica con salmuera (40 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (sílice, éter de petróleo/EtOAc = 3:1) para dar 2-(terc-butil)-N-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida como un sólido amarillo claro (144 mg, rendimiento: 80%). ESI-MS $(M+H)^+$: 401.2

Preparación de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-metilpiperidin-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida



Se agitó una mezcla de 2-(terc-butil)-N-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (60 mg, 0.15 mmol), 1-metilpiperidin-4-amina (0.3 mmol) y bicarbonato de sodio (26 mg, 0.3 mmol) en DMSO (2 mL) a 100 ºC durante 4 h. Se filtró el sólido y se purificó el filtrado mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_3H_2O al 0.05% como fase móvil) para dar 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-metilpiperidin-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (40 mg, rendimiento: 56%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 479.3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.16 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.81-3.79 (m, 1H), 2.82-2.79 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.19-2.13 (m, 2H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.58-1.50 (m, 2H), 1.35 (s, 9H).

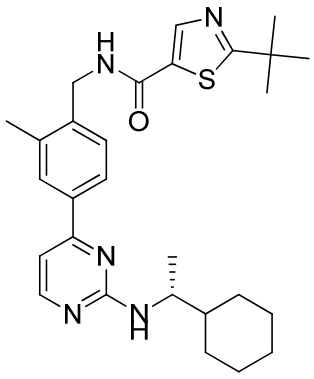
Ejemplo 26: 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-26)



I-26

La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 25, con la diferencia de que se sustituyó tetrahidro-2H-piran-4-amina por 1-metilpiperidin-4-amina. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (MeOH/H_2O con 0.05% $NH_3 \cdot H_2O$ como fase móvil) para dar el compuesto 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (80 mg, rendimiento: 63%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 466.2. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.27 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.10-4.01 (m, 1H), 4.01-3.98 (m, 2H), 3.60-3.56 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.65-1.61 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

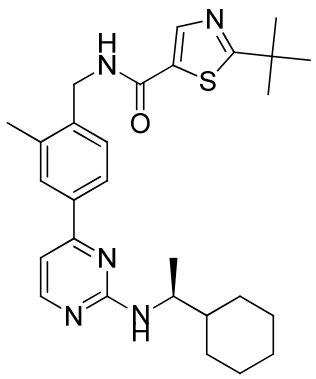
Ejemplo 27: (R)-2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1-ciclohexiletil)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (I-27)



I-27

La síntesis de (R)-2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1-ciclohexiletil)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 25, con la diferencia de que se sustituyó (R)-1-ciclohexiletil)amina por 1-metilpiperidin-4-amina. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (MeOH/H_2O con 0.05% $NH_3.H_2O$ como fase móvil) para dar el compuesto (R)-2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1-ciclohexiletil)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (35 mg, rendimiento: 52%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 492.1. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.13-8.12 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.95-3.87 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.80-1.41 (m, 6H), 1.36 (s, 9H), 1.22-0.93 (m, 8H).

Ejemplo 28: (S)-2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1-ciclohexiletil)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (I-28)

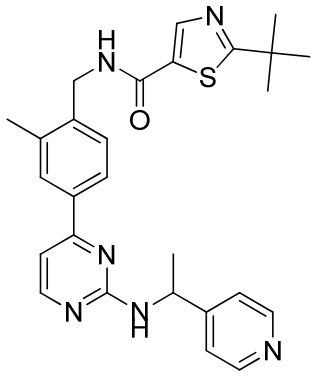


I-28

La síntesis de (S)-2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1-ciclohexiletil)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 25, con la diferencia de que se sustituyó (S)-1-ciclohexiletil)amina por 1-metilpiperidin-4-amina. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_3H_2O al 0.05% como fase móvil) para dar (S)-2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1-ciclohexiletil)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida como un sólido amarillo (73 mg, rendimiento: 63%). ESI-MS (M+H) $^+$: 491.9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.09 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 8.34-8.28 (m, 2H), 7.90-7.86 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.95-3.93 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.75-1.46 (m, 6H), 1.39 (s, 9H), 1.23-0.97 (m, 8H).

Ejemplo 29: 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida

(I-29)

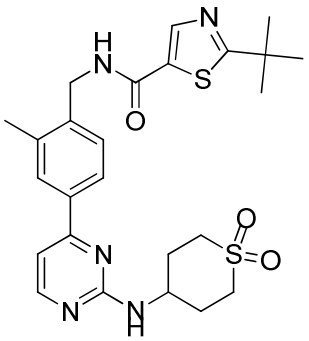


I-29

La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 25, con la diferencia de que se sustituyó 1-(piridin-4-il)etanamina por 1-metilpiperidin-4-amina. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (MeOH/H_2O con 0.05% $NH_3 \cdot H_2O$ como fase móvil) para dar el compuesto 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (40 mg, rendimiento: 45%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 487.2. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.46-8.45 (m, 2H), 8.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.76-7.75 (m, 2H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.18-5.15 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.47 (s, 9H).

Ejemplo 30: 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1,1-

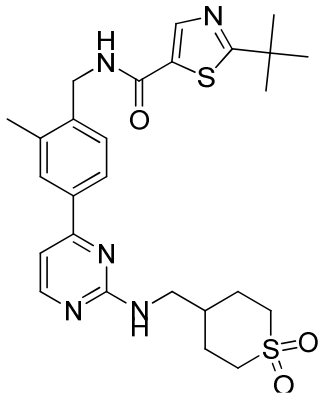
dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (I-30)



I-30

La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 32, con la diferencia de que se sustituyó 4-aminotetrahidro-2H-tiopiran 1,1-dioxido por 1-metilpiperidin-4-amina. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (MeOH/H_2O con 0.05% $NH_3.H_2O$ como fase móvil) para dar el compuesto 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (40 mg, rendimiento: 45%) como un sólido amarillo. ESI-MS (M+H) $^+$: 514.2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.31 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.25-4.23 (m, 1H), 3.26-3.14 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.45-2.16 (m, 4H), 2.16 (s, 9H).

Ejemplo 31: 2-(terc-butil)-N-(4-(2-(((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (I-31)

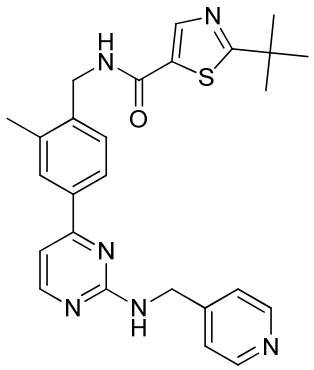


I-31

La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(4-(2-(((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 25, con la diferencia de que se sustituyó 1,1-dióxido de 4-(aminometil)tetrahidro-2H-tiopirano por 1-metilpiperidin-4-amina. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (MeOH/H_2O con 0.05% $NH_3.H_2O$ como fase móvil) para dar el compuesto 2-(terc-butil)-N-(4-(2-(((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (37 mg, rendimiento: 42%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 528.2. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.30 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.82-7.80 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.19-6.18

(m, 1H), 5.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.52–3.50 (m, 2H), 3.10–3.07 (m, 2H), 3.00–2.93 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.24–2.21 (m, 2H), 1.94–1.91 (m, 3H), 1.45 (s, 9H).

Ejemplo 32: 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((piridin-4-ilmetil)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-32)

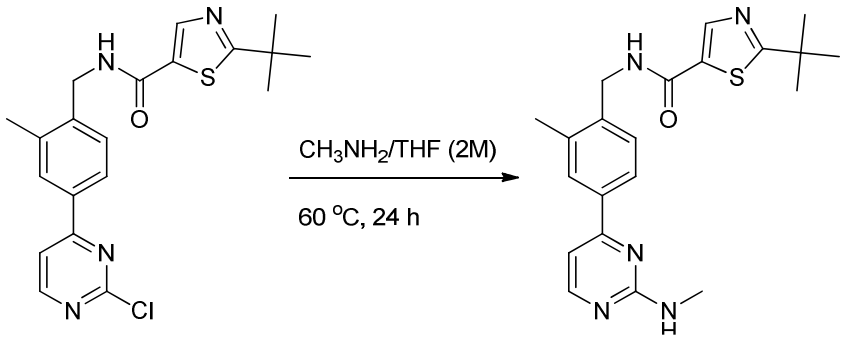


I-32

La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((piridin-4-ilmetil)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 25, con la diferencia de que se sustituyó piridin-4-ilmetanamina por 1-metilpiperidin-4-amina. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_3H_2O al 0.05% como fase móvil) para dar 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((piridin-4-ilmetil)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida como un sólido amarillo pálido (40 mg, rendimiento: 72%). ESI-MS (M+H) $^+$: 473.1. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.49 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.81–7.73

(m, 3H), 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

Ejemplo 33: Síntesis de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-33)

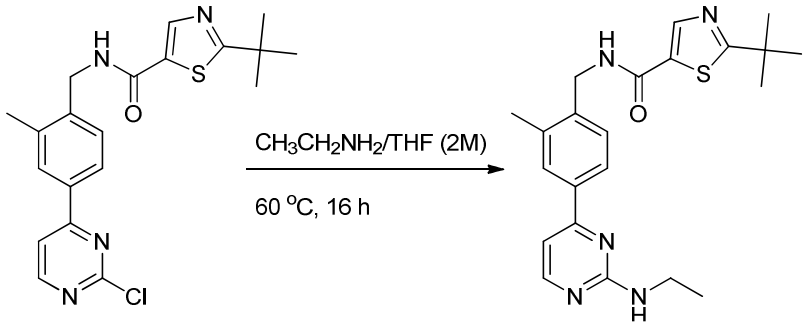


I-33

Se colocó una solución de 2-(terc-butil)-N-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (65 mg, 0.16 mmol) en metilamina/THF (2M, 4 mL) en un tubo sellado que se calentó a 60 ºC durante 24 h. Se retiró el disolvente. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 1/1) para dar 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida como un sólido blanco (30 mg, rendimiento: 47%). ESI-MS $(M+H)^+$: 395.9. HPLC: (214 nm: 96.80%, 254 nm: 98.36%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.16 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.35

(s, 3H), 1.37 (s, 9H).

Ejemplo 34: Síntesis de 2-(terc-butil)-N-(4-(2-(etilamino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (I-34)

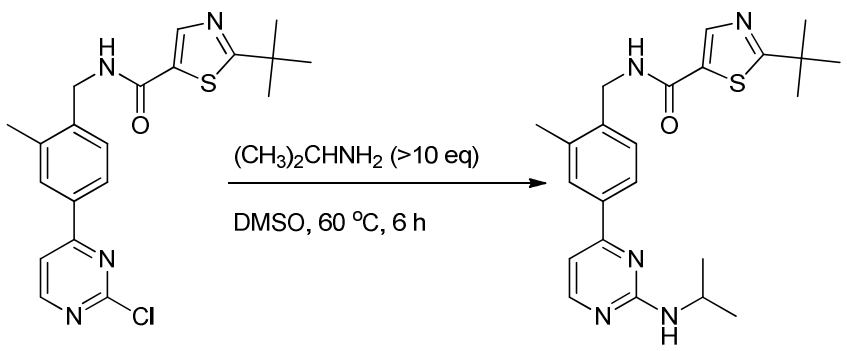


I-34

La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(4-(2-(etilamino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 33, con la diferencia de que se sustituyó etilamina por metilamina. Se obtuvo 2-(terc-butil)-N-(4-(2-(etilamino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (51 mg, rendimiento: 75%) como un sólido blanco. ESI-MS $(M+H)^+$: 409.9. HPLC: (214 nm: 98.10%, 254 nm: 98.67%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.27 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.49 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.27 (t, J = 5.6 Hz, 3H).

Ejemplo 35: Síntesis de 2-(terc-butil)-N-(4-(2-(isopropilamino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-

carboxamida (I-35)

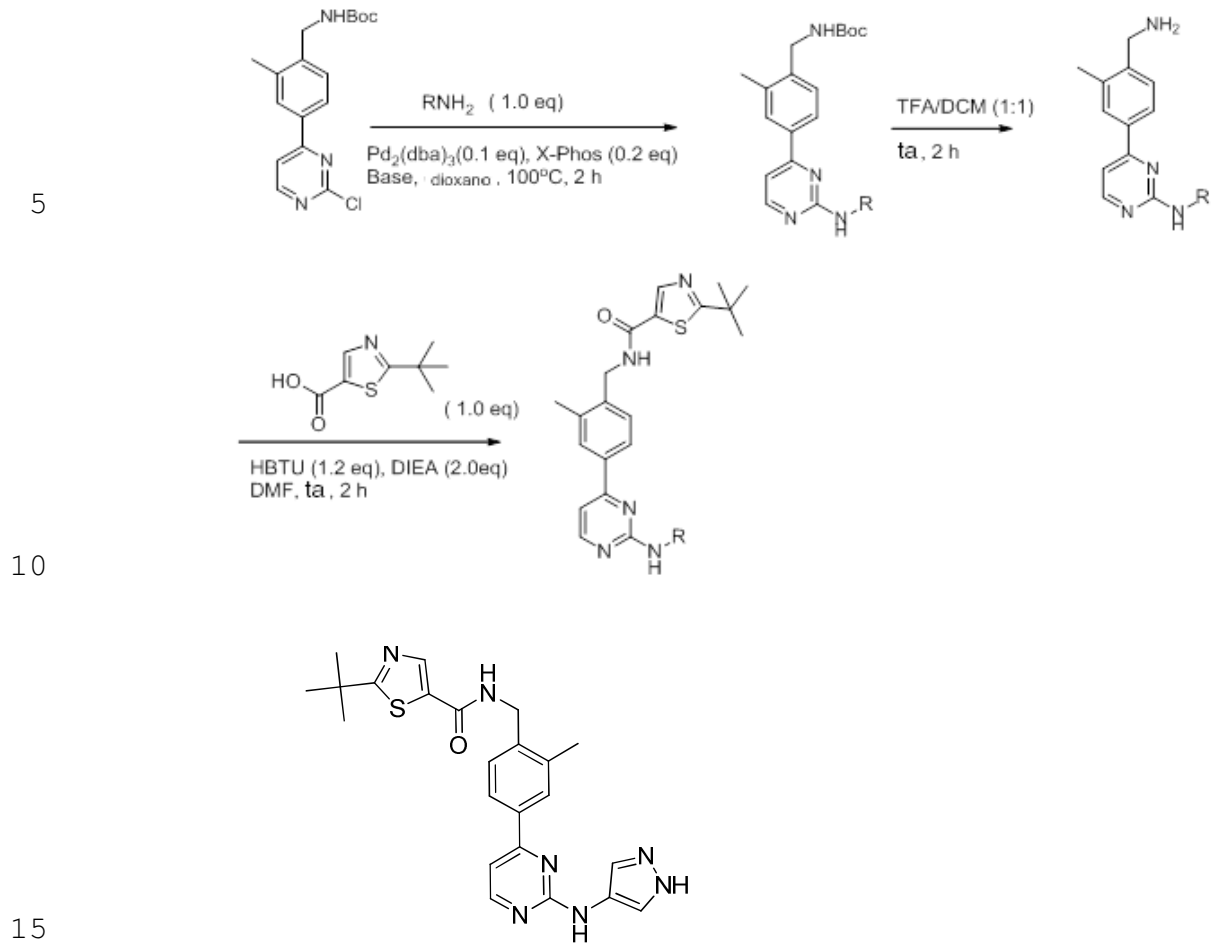


I-35

La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(4-(2-(isopropilamino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 33, con la diferencia de que se sustituyó isopropilamina por metilamina. Se obtuvo 2-(terc-butil)-N-(4-(2-(isopropilamino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (53 mg, rendimiento: 76%) como un sólido blanco. ESI-MS $(M+H)^+$: 423.9. HPLC: (214 nm: 95.52%, 254 nm: 95.83%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.16 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.14-4.10 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

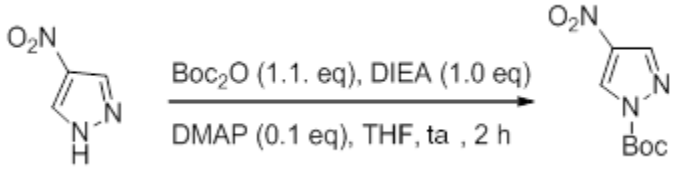
Ejemplo 36: N-(4-(2-((1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida (I-36)

Esquema 4



I-36

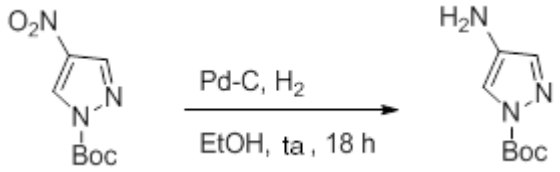
Preparación de 4-nitro-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo



Se enfrió una solución de 4-nitro-1H-pirazol (1.13 g, 10.00 mmol) y Boc_2O (2.39 g, 11.00 mmol) en 20 mL THF a 0 ºC

y después se añadieron DIEA (1.29 g, 10.00 mmol) y DMAP (122 mg, 1.0 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Después de diluir con EtOAc (120 mL), se lavó la mezcla con HCl 0.5 N (30 mL) y agua (50 mL). Se secó la fase orgánica (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar el producto bruto 4-nitro-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo (2.4 g, rendimiento: 100%) que se utilizó directamente en la siguiente etapa. ESI-MS (M+H-56) $^+$: 158.0.

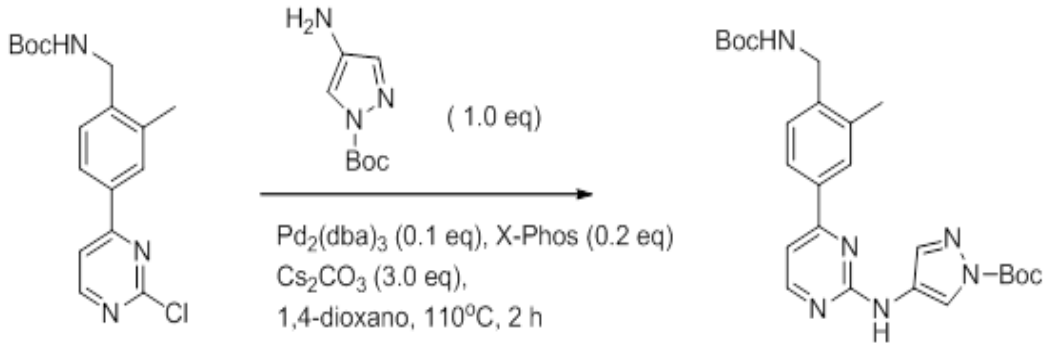
Preparación de 4-amino-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo



Se agitó una mezcla de 4-nitro-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (3.00 g, 14.08 mmol) y paladio sobre carbón (300 mg, 10% en peso) en etanol (30 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de H_2 (presión de balón) durante 16 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 1/1 con 0.01% TEA) para dar el producto 4-amino-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco (2.30 g,

rendimiento: 89%). ESI-MS (M+H) $^+$: 129.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.59 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 1.63 (s, 9H).

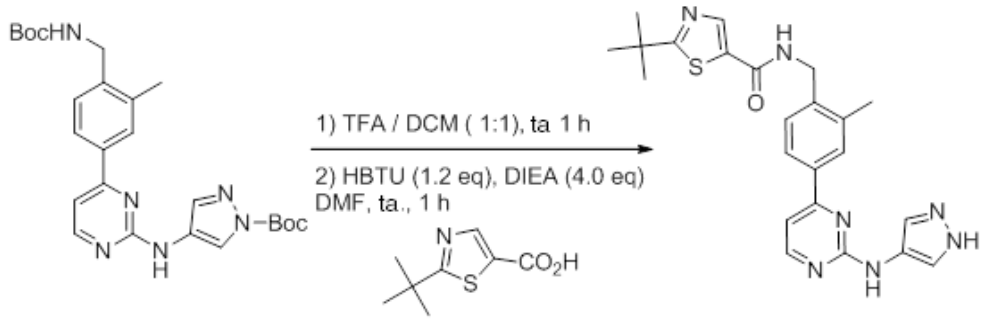
Preparación de 4-((4-(4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo



La síntesis de 4-((4-(4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo fue similar a la de 4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 1/2 a 1/1) para dar el producto 4-((4-(4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo pálido (90 mg, rendimiento: 31%). ESI-MS (M+H) $^+$: 481.0.

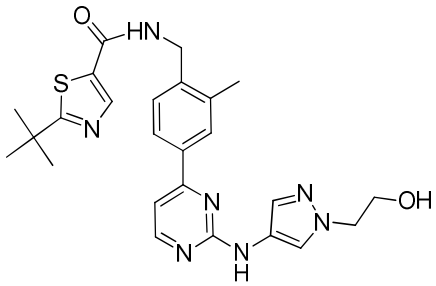
Preparación de N-(4-(2-((1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-

5-carboxamida



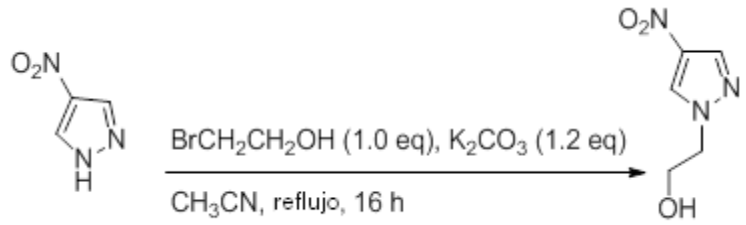
La síntesis de N-(4-(2-((1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 1. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 2/1) para dar el producto N-(4-(2-((1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida como un sólido amarillo pálido (37 mg, rendimiento: 46%). ESI-MS $(M+H)^+$: 447.9. HPLC: (214 nm: 93%, 254 nm: 98%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12.47 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.10 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.96-7.93 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

Ejemplo 37: 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (I-37)



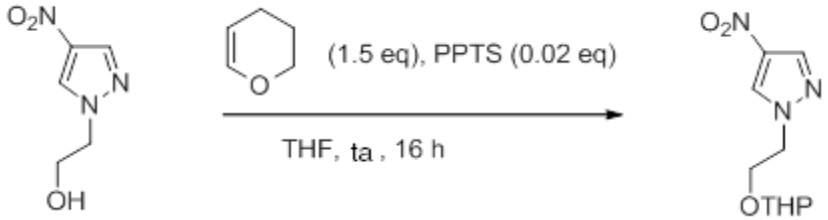
I-37

Preparación de 2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)etanol



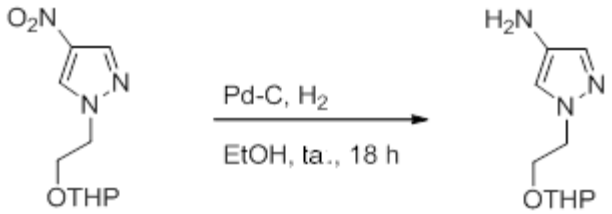
Se sometió a reflujo una mezcla de 2-bromoetanol (3.75 g, 30.00 mmol), 4-nitropirazol (3.39 g, 30.00 mmol) y K_2CO_3 (4.97 g, 36.00 mmol) en acetonitrilo (30 mL) durante 16 h. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado a sequedad para dar el producto bruto 2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)etanol como un sólido blanco (4.70 g, rendimiento: 100%), que se utilizó directamente en la siguiente etapa. ESI-MS $(M+H)^+$: 158.0.

Preparación de 4-nitro-1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-1H-pirazol



Se agitó una solución de 2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)etanol (2.00 g, 12.73 mmol), 3,4-dihidro-2H-pirano (1.60 g, 19.10 mmol) y ácido p-toluensulfónico (87 mg, 0.51 mmol) en THF (20 mL) a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc (150 mL), se lavó con solución acuosa saturada de carbonato de sodio (50 mL) y agua 60 mL. Se secó la fase orgánica (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar el producto bruto 4-nitro-1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-1H-pirazol como un aceite incoloro (2.00 g, rendimiento: 67%). ESI-MS $(M+H)^+$: 242.0.

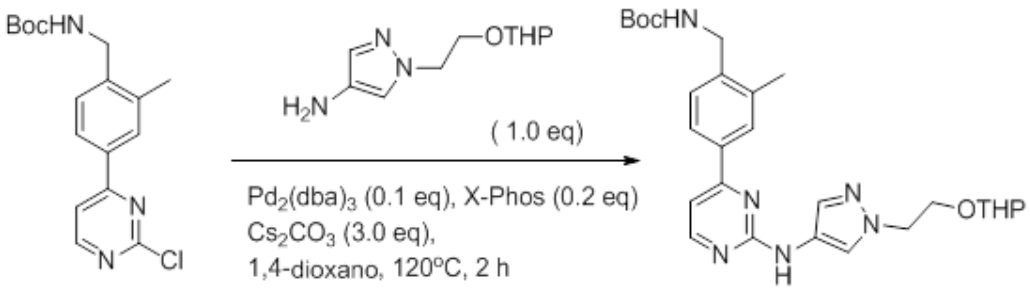
Preparación de 1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-1H-pirazol-4-amina



La síntesis de 1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-1H-pirazol-4-amina fue similar a la de 4-amino-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 1/8 a 1/4) para dar el producto 1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-1H-pirazol-4-amina como un aceite rojo (1.20 g, rendimiento:

69%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 212.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.15 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.54-4.52 (m, 1H), 4.22-4.19 (m, 2H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.49-3.44 (m, 1H), 2.87 (br, 2H), 1.81-1.76 (m, 1H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 4H).

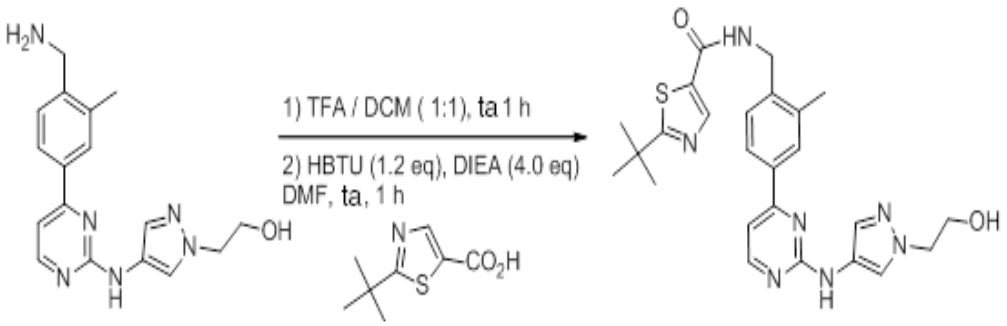
Preparación de 2-metil-4-(2-((1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo



La síntesis de 2-metil-4-(2-((1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo fue similar a la del 4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 1/2 a 1/1) para dar el producto 2-metil-4-(2-((1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo como un sólido amarillo pálido (105 mg, rendimiento: 28%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 508.9.

Preparación de 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1-(2-

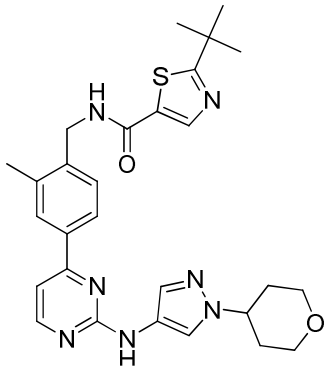
hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida



La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 1. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con amoníaco al 0.01% como fase móvil) para dar el producto 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida como un sólido amarillo (56 mg, rendimiento: 56%). ESI-MS $(M+H)^+$: 492.0. HPLC: (214 nm: 100%, 254 nm: 94%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.50 (s, 1H), 9.11 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.92 (br, 1H), 4.50 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.75-3.70 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

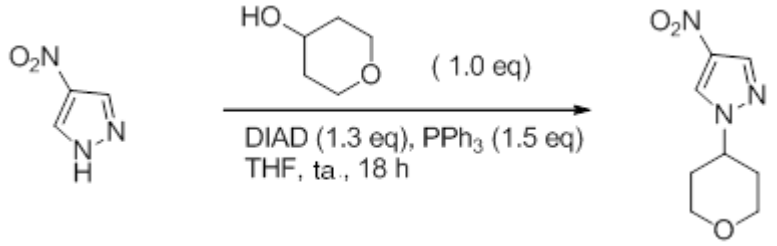
Ejemplo 38: 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-

il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-38)



I-38

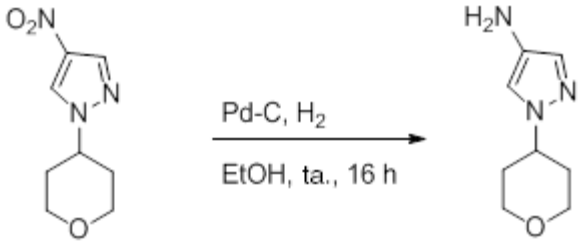
Preparación de 4-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol



A una solución de 4-nitro-1H-pirazol (1.00 g, 9.80 mmol), tetrahidro-2H-piran-4-ol (1.10 g, 9.80 mmol), trifenilfosfina (3.34 g, 12.74 mmol) en 20 mL de THF seco se le añadió DIAD (2.57 g, 12.74 mmol) en una porción bajo N_2. Después del añadido, se agitó la solución a temperatura ambiente durante 16 h. Se concentró la mezcla y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/PE = 1/4) para dar el producto 4-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol como un sólido blanco (950 mg, rendimiento:

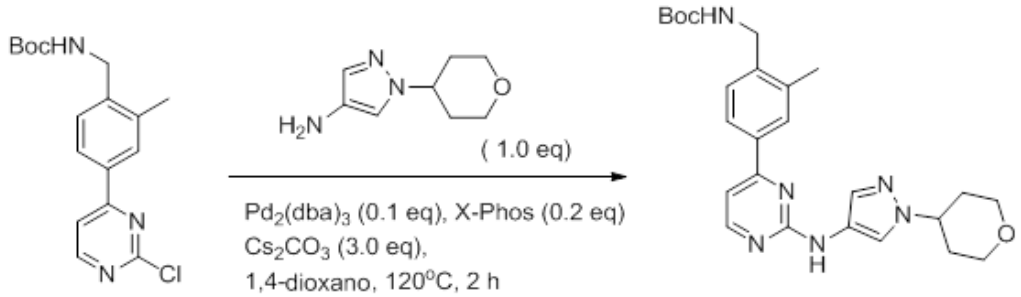
54%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 198.0.

Preparación de 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-amina



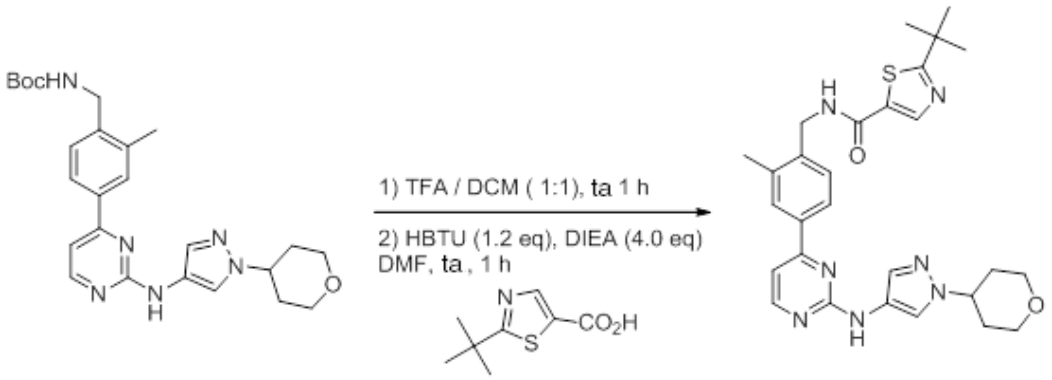
La síntesis de 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-amina fue similar a la de 4-amino-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo. El producto bruto 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-amina como un sólido rosado (614 mg, rendimiento: 76%) que se utilizó directamente en la siguiente etapa. ESI-MS (M+H) $^{+}$: 168.0. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.28 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.29-4.21 (m, 1H), 4.06-4.02 (m, 2H), 3.58-3.52 (m, 2H), 2.02-1.96 (m, 4H).

Preparación de 2-metil-4-(2-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo



La síntesis de 2-metil-4-(2-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo fue similar a la del 4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 1/2 a 1/1) para dar el producto 2-metil-4-(2-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo como un sólido amarillo pálido (75 mg, rendimiento: 33%). ESI-MS $(M+H)^+$: 468.1.

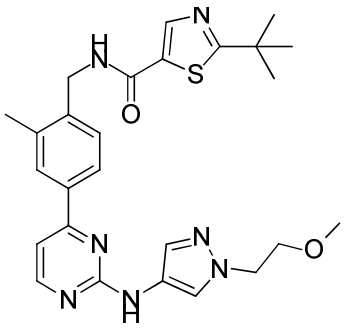
Preparación de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida



La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 1. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con TFA al 0.05% como fase móvil) para dar el

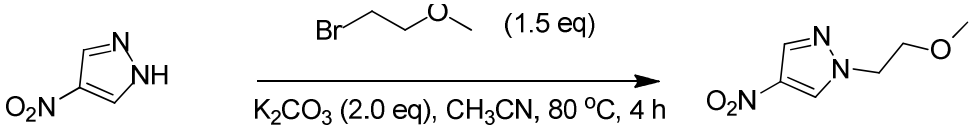
producto 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida como un sólido amarillo pálido (32 mg, rendimiento: 36%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 532.0. HPLC: (214 nm: 97%, 254 nm: 98%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.52 (s, 1H), 9.11 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.39-4.37 (m, 1H), 3.97-3.94 (m, 2H), 3.48-3.46 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.00-1.90 (m, 4H), 1.39 (s, 9H).

Ejemplo 39: 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (I-39)



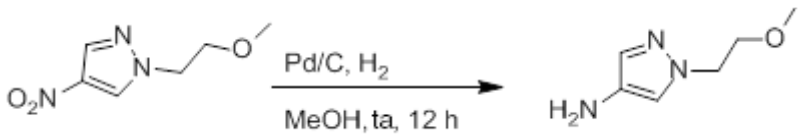
I-39

Síntesis de 1-(2-metoxietil)-4-nitro-1H-pirazol



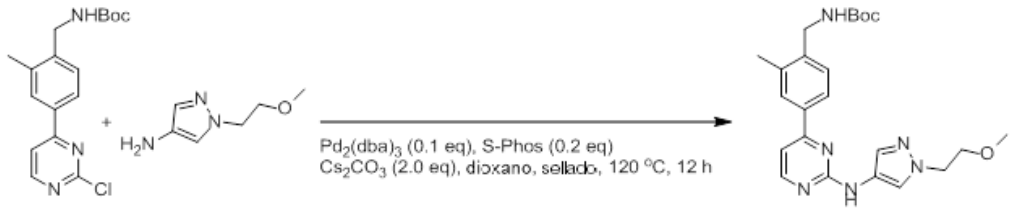
A una mezcla de 4-nitro-1H-pirazol (113 mg, 1 mmol, 1.0 eq) en CH_3CN (5 mL), se le añadieron 1-bromo-2-metoxietano (138 mg, 1 mmol, 1.0 equiv.) y K_2CO_3 (276 mg, 2 mmol, 2.0 equiv.). La mezcla se agitó a 80 ºC durante 4 h. Después de diluir con EtOAc (100 mL), se lavó la mezcla con agua (50 mL x 2). La capa orgánica se concentró y se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10 : 1) para dar 1-(2-metoxietil)-4-nitro-1H-pirazol (170 mg, rendimiento: 100%) como un aceite incoloro. ESI-MS $(M+H)^+$: 172.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.23 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 4.31 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H).

Síntesis de 1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-amina



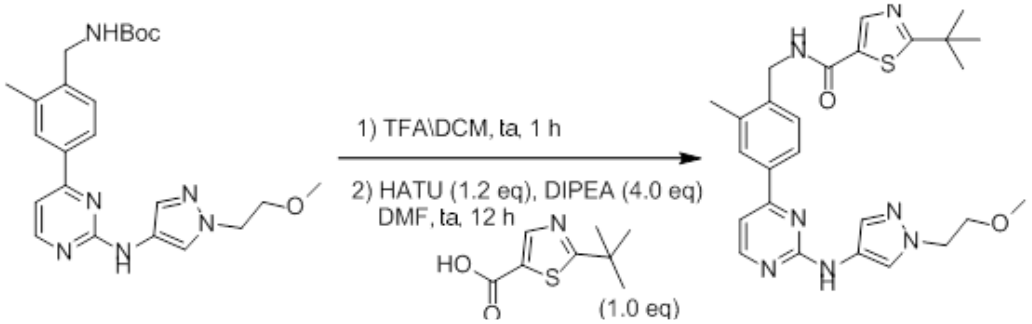
La síntesis de 1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-amina fue similar a la de 4-amino-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo. Se obtuvo el compuesto 1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-amina (140 mg, rendimiento: 100%) como un aceite rojo. ESI-MS $(M+H)^+$: 142.1.

Síntesis de 4-(2-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo



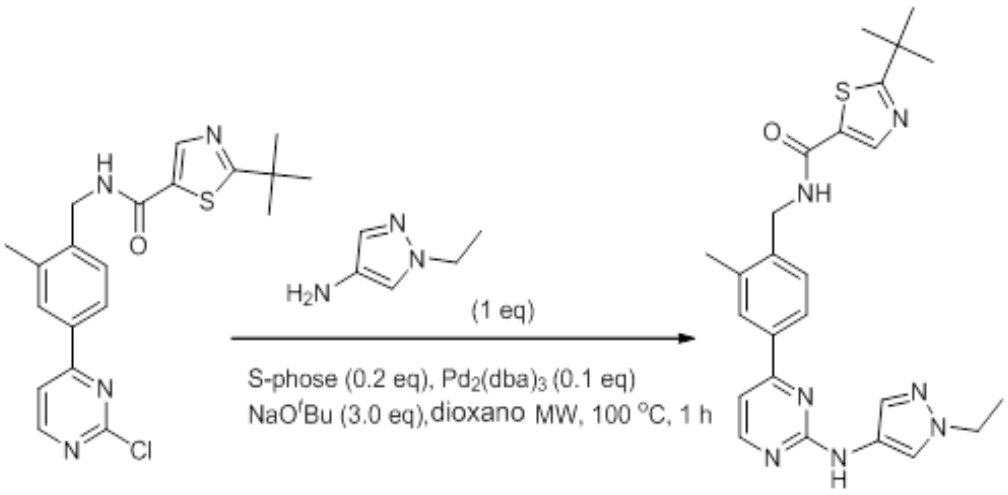
La síntesis de 4-(2-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo fue similar a la de 4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo. Se concentró y se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa (gradiente: 5% B aumento a 95% B, A: 0.5% NH_3 en agua, B: CH_3CN) para dar 4-(2-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo (160 mg, rendimiento: 90%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 439.3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.85-7.83 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.87 (br, 1H), 4.37 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.29 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

Síntesis de 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida



La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 1. Se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa (gradiente: 5% B aumento a 95% B, A: 0.5% NH_3 en agua, B: CH_3CN) para dar 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (55 mg, rendimiento: 27%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 506.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.09 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.28 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

Ejemplo 40: 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (I-40)

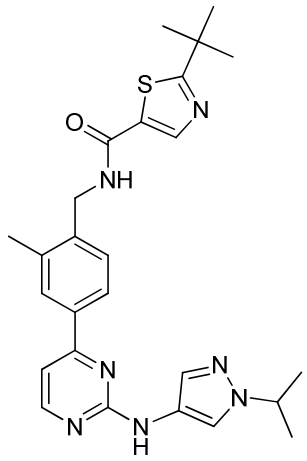


I-40

Se calentó una mezcla de 2-(terc-butil)-N-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (100 mg, 0.25 mmol), 1-etil-1H-pirazol-4-amina (28 mg, 0.25 mmol), t-BuONa (72 mg, 0.75 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (27 mg, 0.03 mmol), S-Phos (25 mg, 0.06 mmol) en 5 mL de 1,4-dioxano a 100 ºC durante 1 h bajo microondas y nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente y de diluirse con EtOAc (120 mL), se lavó la mezcla con agua (60 mL). Se secó la fase orgánica y se concentró. Se purificó el residuo resultante pre-TLC (MeOH/DCM = 1/20) para dar el producto 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida como un sólido amarillo (50 mg, rendimiento: 44%). ESI-MS $(M+H)^+$: 476.2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.43 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.92-7.84 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J =

8.0 Hz, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.05 (br, 1H), 4.68 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.17 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.52 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H).

Ejemplo 41: 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1-isopropil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (I-41)

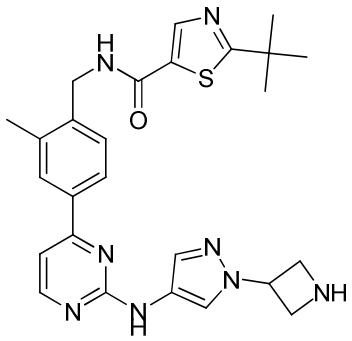


I-41

La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1-isopropil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 37, con la diferencia de que se sustituyó 1-isopropil-1H-pirazol-4-amina por 1-etil-1H-pirazol-4-amina. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con amoníaco al 0.05% como fase móvil) para dar el producto 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1-isopropil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida como un sólido amarillo pálido (45 mg, rendimiento: 55%). ESI-MS $(M+H)^+$: 490.2. ^1H

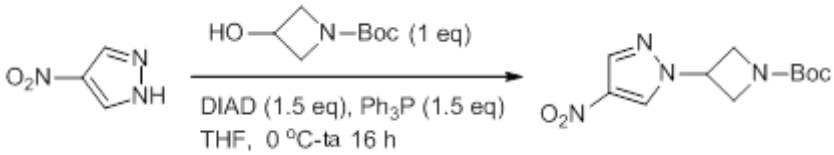
NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.39 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.52–4.48 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.52 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.46 (s, 9H).

Ejemplo 42: N-(4-(2-((1-(azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida (I-42)



I-42

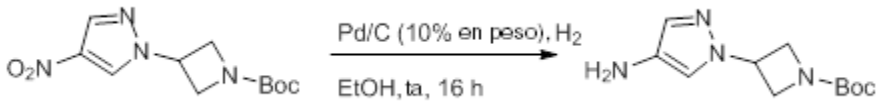
Síntesis de 3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se añadió por goteo DIAD (3.92 mL, 19.9 mmmol, 1.5 equiv.) a una solución agitada de 4-nitro-1H-pirazol (1.5 g, 13.27 mmol), 1-Boc-3-hidroxiazetidina (2.3 g, 13.27 mmol, 1 equiv.) y trifenilfosfina (5.22 g, 19.9 mmol, 1.5 equiv.) en THF (30 mL) colocado sobre un baño de hielo bajo N_2. Se agitó

la mezcla a 0 ºC durante 10 min y se dejó que alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después de diluir con EA (100 mL), se lavó la mezcla con agua (40 mL), salmuera (30 mL x 2). La capa orgánica combinada se secó y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc =1/10) para dar 3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo claro (3 g, rendimiento: 85%). ESI-MS (M+H-56) $^{+}$: 213.1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.28 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 5.07-5.04 (m, 1H), 4.44-4.40 (m, 2H), 4.34-4.30 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

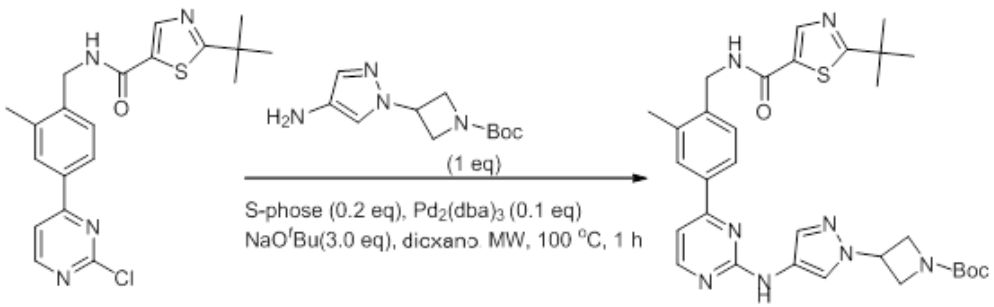
Síntesis de 3-(4-amino-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo



La síntesis de 3-(4-amino-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo fue similar a la de 4-amino-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo. Se obtuvo 3-(4-amino-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, rendimiento: 95%) como un aceite rojo púrpura. ESI-MS (M+H-56) $^{+}$: 183.1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.22 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.35-4.31 (m, 2H), 4.25-4.22 (m,

2H), 2.94 (br, 2H), 1.45 (s, 9H).

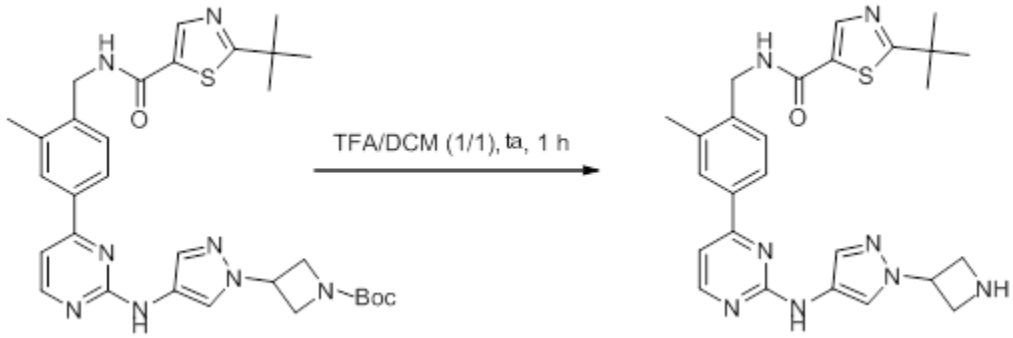
Síntesis de 3-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo



La síntesis de 3-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo fue similar a la de 4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo. Se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice con (MeOH/DCM=1/20) para dar 3-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, rendimiento: 69%) como un sólido amarillo. ESI-MS (M+H) $^+$: 603.2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.11-6.09 (m, 1H), 5.08-5.01 (m,

1H), 4.68 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.42-4.33 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 1.56 (s, 9H), 1.45 (s, 9H).

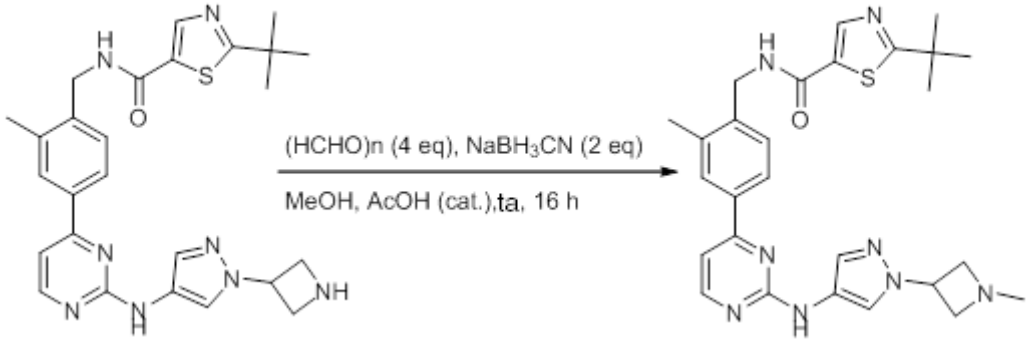
Síntesis de N-(4-(2-((1-(azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida



A una solución de 3-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0.25 mmol) en DCM (2 mL) se le añadió TFA (2 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se retiró el disolvente. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_3H_2O al 0.05% como fase móvil) para dar N-(4-(2-((1-(azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida como un sólido amarillo (125 mg, rendimiento: 100%). ESI-MS $(M+H)^+$: 503.1. HPLC: (214 nm: 97.49%, 254 nm: 98.23%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.41 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.0

Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.45–5.37 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.57–4.54 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

Ejemplo 43: 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(1-metilazetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-43)

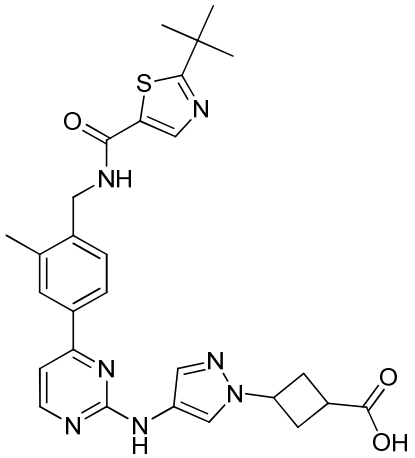


I-43

A una solución de N-(4-(2-((1-(azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida (95 mg, 0.189 mmol) en MeOH (4 mL) se le añadieron paraformaldehído (24 mg, 0.757 mmol, 4 equiv.), $NaBH_3CN$ (24 mg, 0.378 mmol, 2 equiv.) y AcOH (cat.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Después de diluir con EtOAc (80 mL), se lavó la mezcla con agua (20 mL), se secó y se concentró. El producto bruto se purificó a través de TLC preparativa (MeOH/DCM=1/15) para dar 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(1-metilazetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida

como un sólido amarillo (42 mg, rendimiento: 43%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 517.3. HPLC: (214 nm: 97.38%, 254 nm: 97.27%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.41 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.02-4.95 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.89-3.85 (m, 2H), 3.61-3.57 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

Ejemplo 44: La preparación de ácido 3-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclobutancarboxílico (I-44)

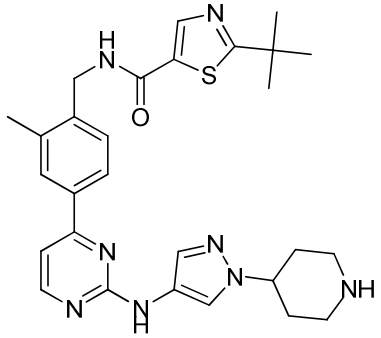


I-44

La síntesis de ácido 3-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclobutancarboxílico fue similar a la del ejemplo 37, partiendo de 3-hidroxiciclobutancarboxilato de metilo. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa

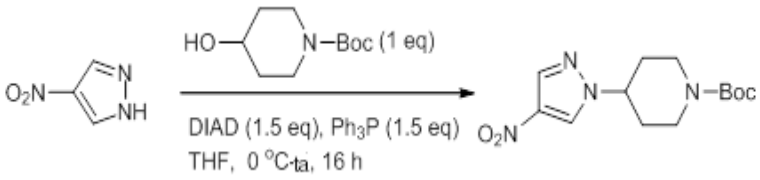
(CH_3CN/H_2O con amoníaco al 0.05% como fase móvil) para dar el producto ácido 3-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclobutancarboxílico como un sólido amarillo pálido (25 mg, rendimiento: 12%). ESI-MS $(M+H)^+$: 546.1. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.52-5.47 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.20-3.16 (m, 1H), 2.91-2.75 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

Ejemplo 45: 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-45)



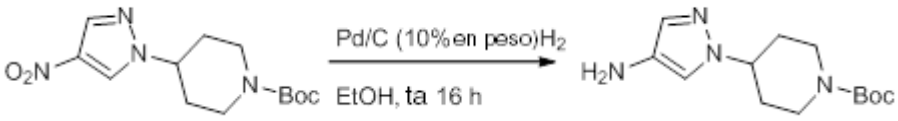
I-45

Síntesis de 4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



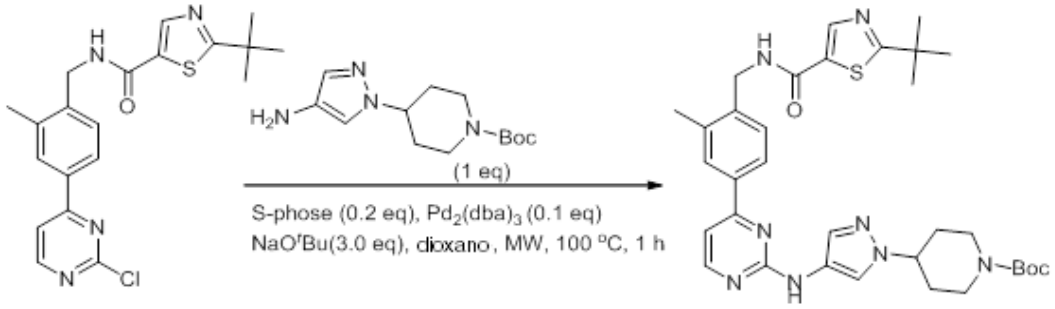
Síntesis de 4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo fue similar a la de 3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc =1/10) para dar 4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo claro (3.2 g, rendimiento: 84%). ESI-MS (M+H-56) $^{+}$: 241.1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.17 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 5.00-4.94 (m, 1H), 4.33-4.26 (m, 2H), 2.93-2.87 (m, 2H), 2.18-2.15 (m, 2H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

Síntesis de 4-(4-amino-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



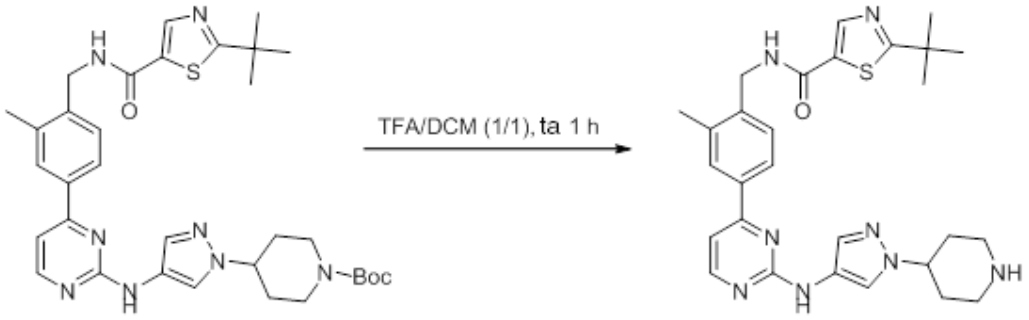
La síntesis de 4-(4-amino-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo fue similar a la de 4-amino-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo. Se obtuvo 4-(4-amino-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,6 g, rendimiento: 95%) como un aceite púrpura. ESI-MS (M+H) $^{+}$: 267.2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.16 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.00-4.94 (m, 1H), 4.23-4.14 (m, 2H), 2.89-2.83 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 2H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

Síntesis de 4-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



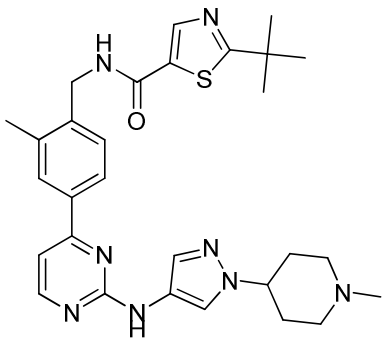
La síntesis de 4-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo fue similar a la de 4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo. Se purificó el producto bruto a través de cromatografía en columna de gel de sílice con (MeOH/DCM=1/25) para dar 4-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (270 mg, rendimiento: 84%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 631.2.

Síntesis de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida



La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 42. Se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con 0.05% $NH_3 \cdot H_2O$ como fase móvil) para dar 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (220 mg, rendimiento: 95%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 531.0. HPLC: (214 nm: 99.77%, 254 nm: 100%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.57-4.50 (m, 1H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.26-3.19 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.38-2.23 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).

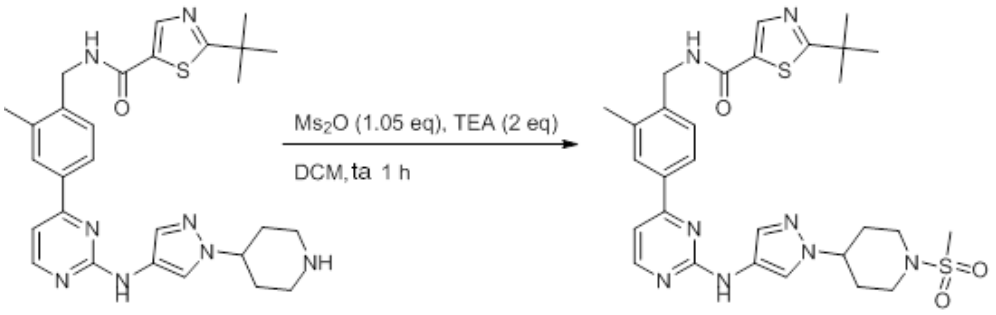
Ejemplo 46: 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-46)



I-46

La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 43. Se purificó a través de TLC preparativa (MeOH/DCM=1/15) para dar 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (20 mg, rendimiento: 55%) como un sólido amarillo. ESI-MS (M+H) $^{+}$: 545.2. HPLC: (214 nm: 99.51%, 254 nm: 98.97%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.20-4.15 (m, 1H), 3.04-3.01 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.31-2.26 (m, 2H), 2.19-2.07 (m, 4H), 1.47 (s, 9H).

Ejemplo 47: Síntesis de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-47)

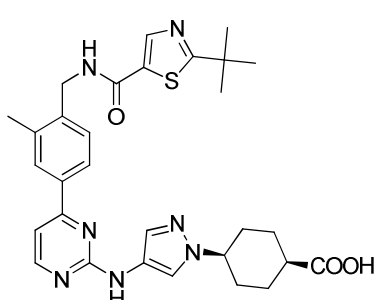


I-47

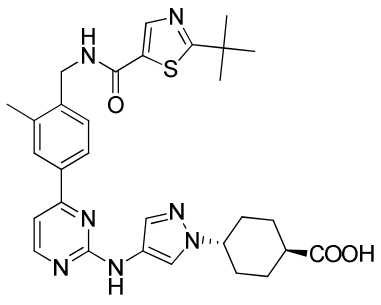
A una solución de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (63 mg, 0.119 mmol) en DCM (5 mL) se le añadieron Ms_2O (22 mg, 0.125 mmol, 1.05 equiv.) y TEA (24 mg, 0.238 mmol, 2 equiv.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Después de diluir con DCM (80 mL), se lavó la mezcla con salmuera (30 mL), se secó y se concentró. El producto bruto se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM=1/20) para dar 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida como un sólido amarillo (30 mg, rendimiento: 40%). ESI-MS $(M+H)^+$: 609.2. HPLC: (214 nm: 100%, 254 nm: 100%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.95 (s,

1H), 6.12 (br, 1H), 4.68 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.30–4.23 (m, 1H), 3.93–3.89 (m, 2H), 2.99–2.93 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.32–2.27 (m, 2H), 2.23–2.13 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

Ejemplo 48: ácido cis-4-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclohexancarboxílico (I-48) y ácido trans-4-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclohexancarboxílico (I-49)

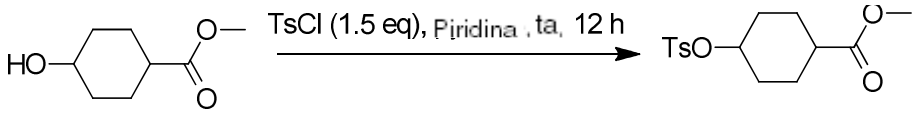


I-48



I-49

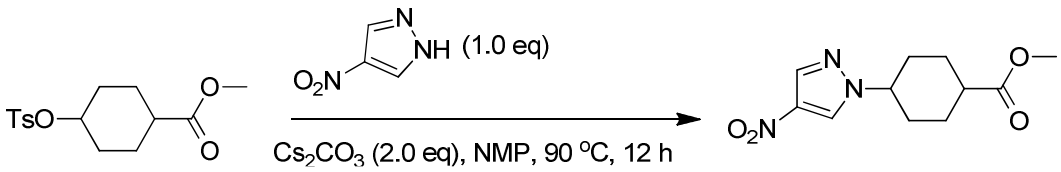
Síntesis de 4-(tosiloxi)ciclohexancarboxilato de metilo



A una mezcla de 4-hidroxiciclohexancarboxilato de metilo (172 mg, 1 mmol, 1.0 equiv.) en piridina (2 mL), se le añadió TsCl (285 mg, 1.5 mmol, 1.5 equiv.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Después de diluir con EtOAc (100 mL), se lavó la mezcla con HCl (1 N, 50 mL), agua

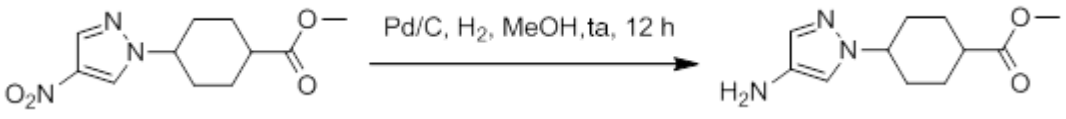
(50 mL). Se secó la capa orgánica y se concentró para dar 4-(tosiloxi)ciclohexancarboxilato de metilo (326 mg, rendimiento: 100%) como un aceite incoloro y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación posterior. ESI-MS (M+Na) $^+$: 355.1.

Síntesis de 4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)ciclohexancarboxilato de metilo



La síntesis de 4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)ciclohexancarboxilato de metilo fue similar a la de 2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)etanol. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 3 : 1) para dar 4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)ciclohexancarboxilato de metilo (110 mg, rendimiento: 49%) como un aceite incoloro. ESI-MS (M+H) $^+$: 254.1.

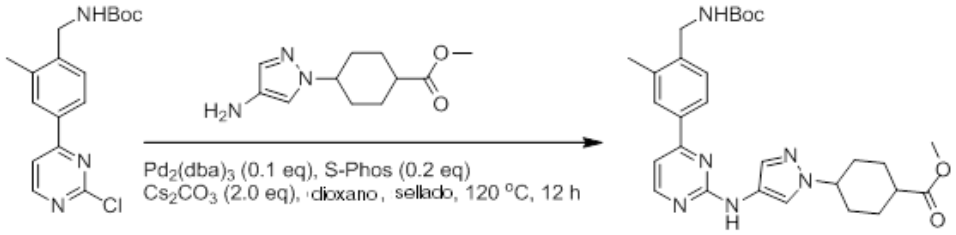
Síntesis de 4-(4-amino-1H-pirazol-1-il)ciclohexancarboxilato de metilo



La síntesis de 4-(4-amino-1H-pirazol-1-il)ciclohexancarboxilato de metilo fue similar a la de 4-amino-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo. Se filtró el

catalizador y se concentró el filtrado resultante para dar el compuesto diana 4-(4-amino-1H-pirazol-1-il)ciclohexancarboxilato de metilo (93 mg, rendimiento: 97%) como un aceite amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 224.1.

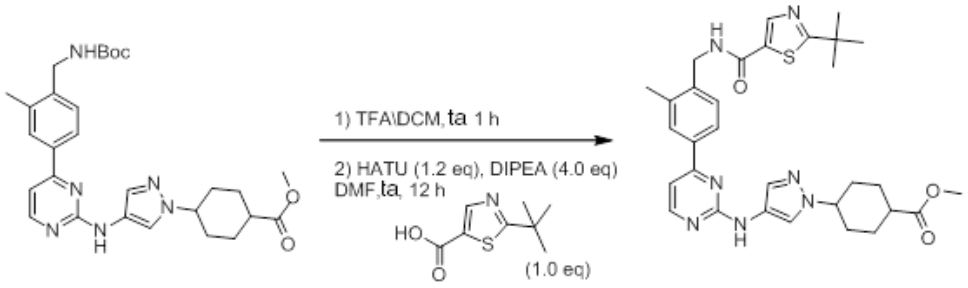
La síntesis de 4-(4-((4-(4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclohexancarboxilato de metilo



La síntesis de 4-(4-((4-(4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclohexancarboxilato de metilo fue similar a la de 4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (gradiente: 5% B aumento a 95% B, A: 0.5% NH_3 en agua, B: CH_3CN) para dar 4-(4-((4-(4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclohexancarboxilato de metilo (94 mg, rendimiento: 50%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 521.2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.38-7.31 (m,

1H), 7.07-7.06 (m, 1H), 6.96-6.95 (m, 1H), 4.79 (br, 1H), 4.37 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.18-4.09 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.32-2.17 (m, 3H), 2.10-1.99 (m, 3H), 1.76-1.69 (m, 3H), 1.47 (s, 9H).

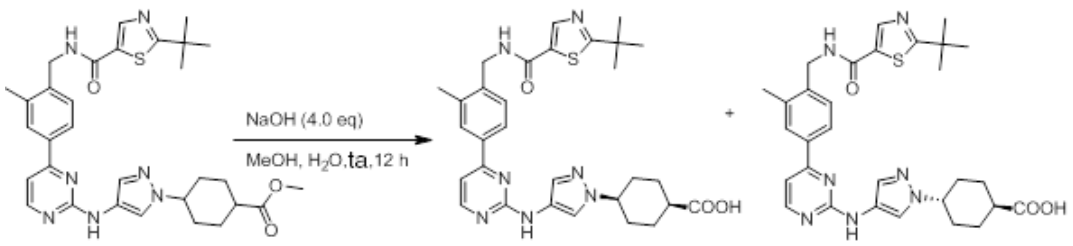
Síntesis de 4-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclohexancarboxilato de metilo



La síntesis de 4-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclohexancarboxilato de metilo fue similar a la del ejemplo 1. Se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa (gradiente: 5% B aumento a 95% B, A: 0.5% NH_3 en agua, B: CH_3CN) para dar 4-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclohexancarboxilato de metilo (40 mg, rendimiento: 38%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 588.3.

Síntesis de ácido cis-4-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-

il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclohexancarboxílico y ácido trans-4-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclohexancarboxílico



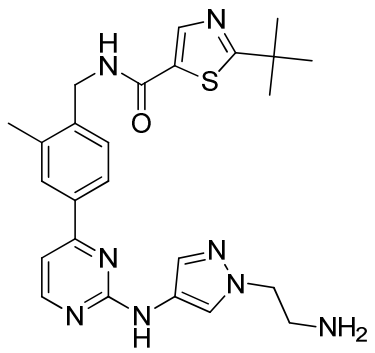
A una mezcla de 4-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclohexancarboxilato de metilo (40 mg, 0.07 mmol, 1.0 equiv.) en MeOH (3 mL)/H_2O (1 mL), se le añadió NaOH (11 mg, 0.28 mmol, 4.0 equiv.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Después de concentrarse y diluirse con agua (5 mL), se acidificó la mezcla a pH = 5 con HCl (1 N), se recogió el precipitado y se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente: 5% B aumento a 95% B, A: 0.5% NH_3 en agua, B: CH_3CN) para dar ácido cis-4-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclohexancarboxílico (9 mg, rendimiento: 23%) y ácido trans-4-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-

pirazol-1-il)ciclohexancarboxílico (13 mg, rendimiento: 33%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 574.2.

Ácido cis-4-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclohexancarboxílico: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.80-7.78 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.14-4.05 (m, 1H), 2.64-2.61 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.24-2.19 (m, 2H), 2.04-1.91 (m, 4H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

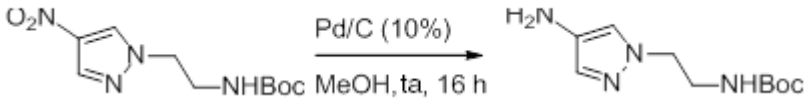
Ácido trans-4-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclohexancarboxílico: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.07-4.00 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.33-2.26 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 4H), 1.81-1.71 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

Ejemplo 49: N-(4-(2-((1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida (I-50)



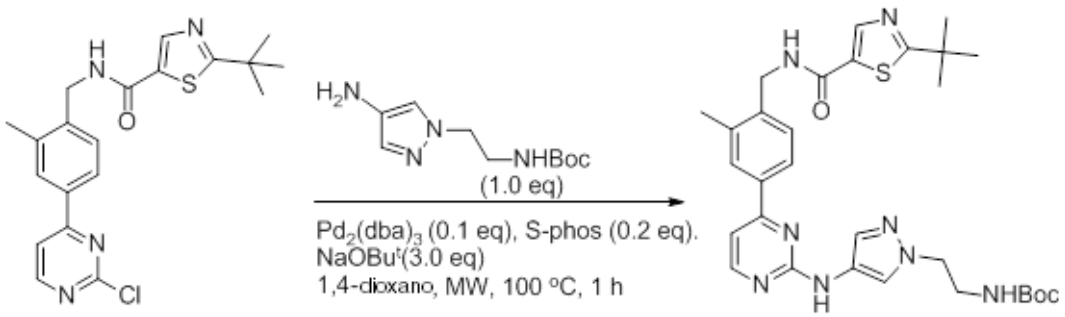
I-50

Preparación de (2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)etil)carbamato de terc-butilo



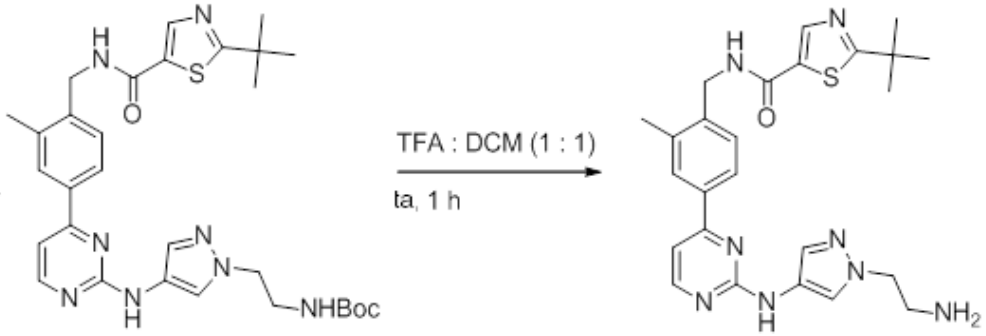
La síntesis de (2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)etil)carbamato de terc-butilo fue similar a la de 4-amino-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo. El producto bruto (470 mg, rendimiento: 98%) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS (M+H) $^{+}$: 227.1.

Preparación de (2-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etil)carbamato de terc-butilo



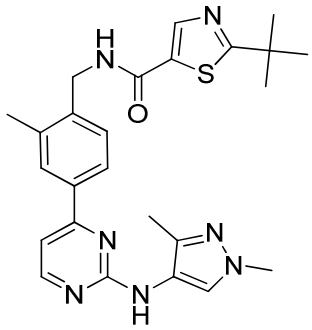
La síntesis de (2-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etil)carbamato de terc-butilo fue similar a la de 4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con $NH_3.H_2O$ al 0.05% como fase móvil) para dar (2-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etil)carbamato de terc-butilo como un sólido blanco (62 mg, rendimiento: 53%). ESI-MS $(M+H)^+$: 591.2.

Preparación de N-(4-(2-((1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida



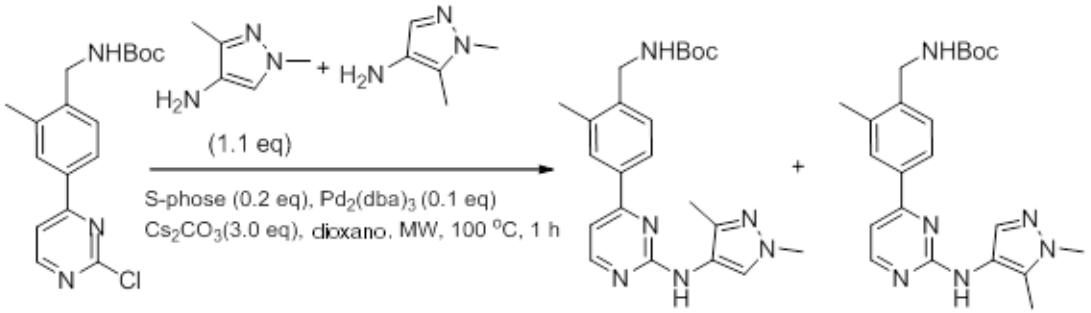
Se agitó una mezcla de (2-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etil)carbamato de terc-butilo (78 mg, 0.13 mmol) en TFA/DCM (10 mL, 1:1) a temperatura ambiente durante 1 h. Se retiró el disolvente. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con TFA al 0.05% como fase móvil) para dar N-(4-(2-((1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida como un sólido amarillo (36 mg, rendimiento: 56%). ESI-MS $(M+H)^+$: 491.1. HPLC: (214 nm: 100%, 254 nm: 100%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.44 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

Ejemplo 50: 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (I-51)



I-51

Preparación de 4-(2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo y 4-(2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo



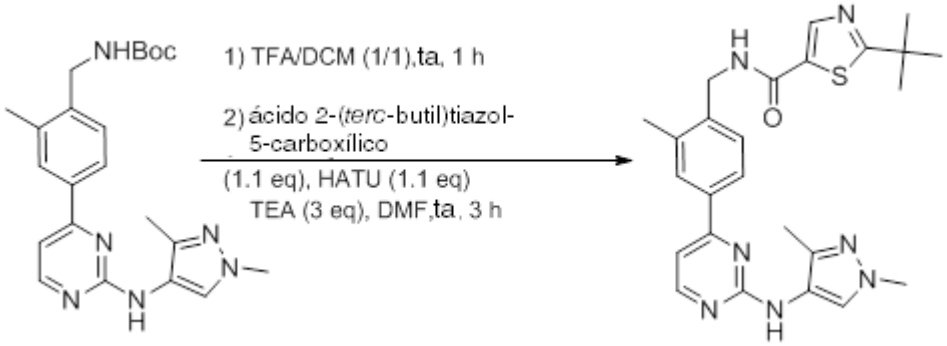
La síntesis de 4-(2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo fue similar a la de 4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo. Se purificó el producto resultante mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc =5:1 a 1:2) para dar 4-(2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamata de terc-butilo (116 mg) y 4-(2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo como un sólido amarillo (218 mg, rendimiento: 86%). ESI-MS $(M+H)^+$: 409.3.

4-(2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.41 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.83 (s,

1H), 7.81 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.38 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

4-(2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.37 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.36 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

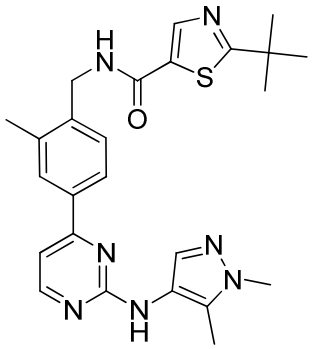
Preparación de 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida



La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 1. Se purificó el producto resultante mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_3H_2O al 0.05% como fase móvil) para dar 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-

metilbencil)tiazol-5-carboxamida (88 mg, rendimiento: 45%) como un sólido amarillo. ESI-MS (M+H) $^{+}$: 476.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.76 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.88-7.83 (m, 3H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

Ejemplo 51: Preparación de 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (I-52)

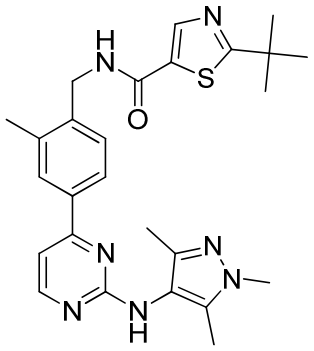


I-52

La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 50. Se purificó el producto resultante mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_3H_2O al 0.05% como fase móvil) para dar 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (135 mg, rendimiento: 50%) como un sólido amarillo. ESI-MS (M+H) $^{+}$: 476.3. ^{1}H NMR (400

MHz, $CDCl_3$) δ: 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (br, 1H), 6.99 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.80 (br, 1H), 4.61 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

Ejemplo 52: 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-53)

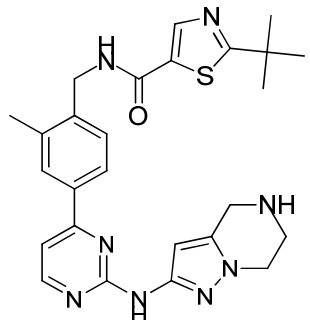


I-53

La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 50, partiendo de 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-amina. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con $NH_3.H_2O$ al 0.05% como fase móvil) para dar un sólido amarillo (15 mg, rendimiento: 25%). ESI-MS $(M+H)^+$: 490.2. HPLC: (214 nm: 98.13%, 254 nm: 97.13%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.14-8.12 (m, 2H), 7.81-7.75 (m, 2H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J =5.6 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.03 (s, 3H),

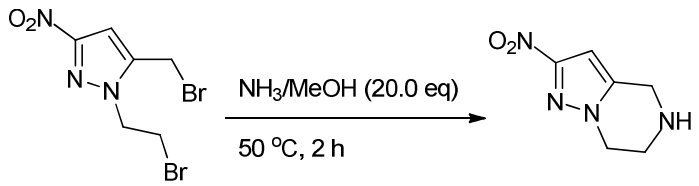
1.98 (s, 3H), 1.34 (s, 9H).

Ejemplo 53: 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-54)



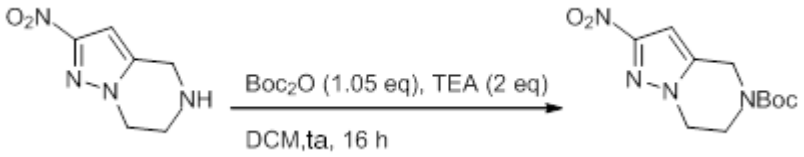
I-54

Síntesis de 2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina



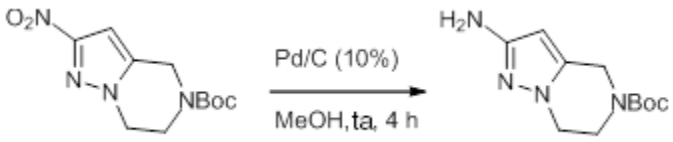
Se agitó una mezcla de 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol (625 mg, 2 mmol) y amoníaco en metanol (5.73 mL, 40 mmol, 20 eq.) en un tubo sellado a 50 ºC durante 2 h. Se retiró el disolvente. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM=1/20) para dar 2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina como un sólido blanco (270 mg, rendimiento: 80%).

Síntesis de 2-nitro-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de terc-butilo



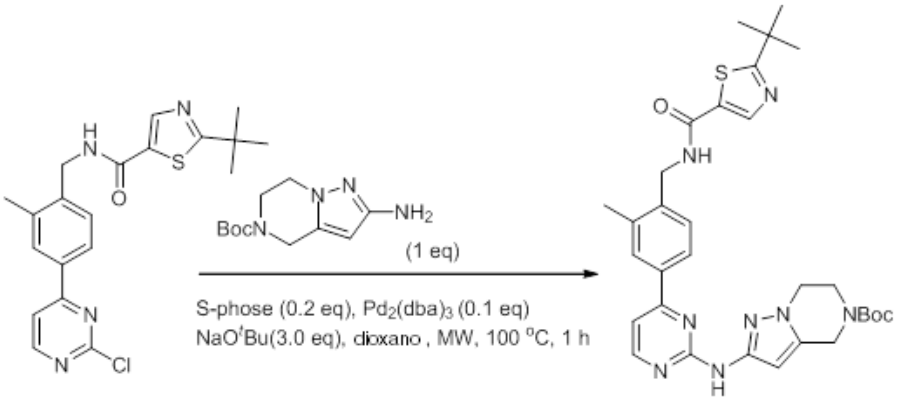
A una solución de 2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (270 mg, 1.61 mmol) en DCM (20 mL) se le añadió Boc_2O (368 mg, 1.69 mmol, 1.05 equiv.) y TEA (324 mg, 3.2 mmol, 2 equiv.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Después de diluir con DCM (20 mL), se lavó la mezcla con agua (40 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc =1/3) para dar 2-nitro-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco (380 mg, rendimiento: 88%).

Síntesis de 2-amino-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 2-nitro-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (380 mg, 1.42 mmol) en metanol (20 mL) se le añadió Pd/C (38 mg, 10% en peso). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h bajo atmósfera de H_2 (presión de balón). Se filtró la mezcla a través de Celite. Se concentró el filtrado para dar 2-amino-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco (330 mg, rendimiento: 90%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.41 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.95 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 1.48 (s, 9H).

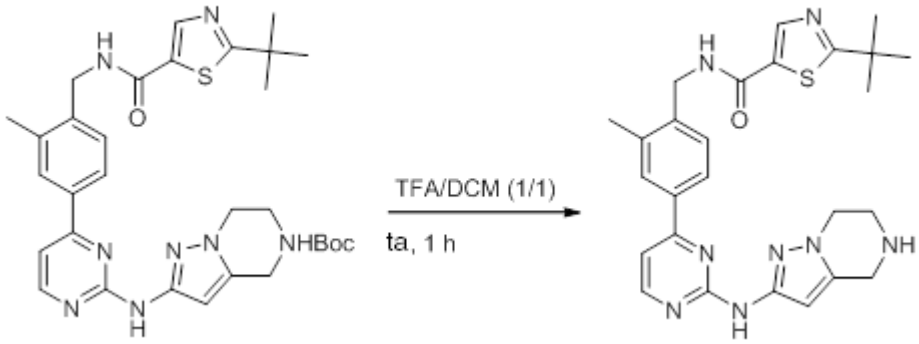
Síntesis de 2-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de terc-butilo



La síntesis de 2-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de terc-

butilo fue similar a la de 2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo. Se obtuvo 2-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (140 mg, rendimiento: 60%) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.77 (s, 1H), 9.11 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.50 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.39 (s, 9H).

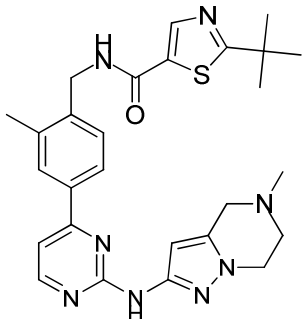
Síntesis de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida



A una solución de 2-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-6,7-

dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0.2 mmol) en DCM (1,5 mL) se le añadió TFA (1,5 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se retiró el disolvente. Se disolvió el producto bruto en agua y se ajustó el pH a 7-8 con NH_3H_2O. Se filtró el sólido formado para dar 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (70 mg, rendimiento: 70%) como un sólido amarillo claro. ESI-MS $(M+H)^+$: 502.8. HPLC: (214 nm: 97.70%, 254 nm: 96.52%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.66 (s, 1H), 9.11 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.44-8.33 (m, 2H), 7.97-7.96 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.89-3.87 (m, 4H), 3.10-3.08 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

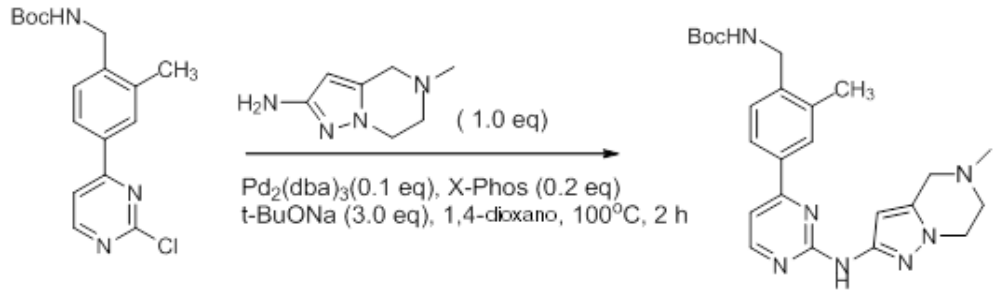
Ejemplo 54: 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-55)



I-55

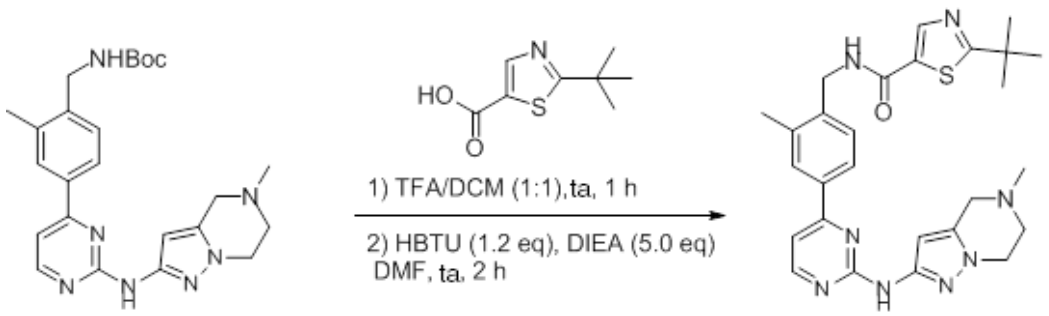
Preparación de 2-metil-4-(2-((5-metil-4,5,6,7-

tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo



La síntesis de 2-metil-4-(2-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo fue similar a la del 2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo. Se purificó el producto bruto mediante TLC preparativa (MeOH/DCM = 1/20) para dar el producto 2-metil-4-(2-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo como un sólido amarillo (50 mg, rendimiento: 37 %). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 449.9.

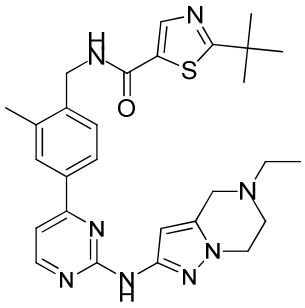
Preparación de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida



La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 1. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con amoníaco al 0.05% como fase móvil) para dar el producto 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida como un sólido blanco (31 mg, rendimiento: 54%). ESI-MS (M+H) $^+$: 516.9. HPLC: (214 nm: 100%, 254 nm: 96%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.69 (s, 1H), 9.11 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.49 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

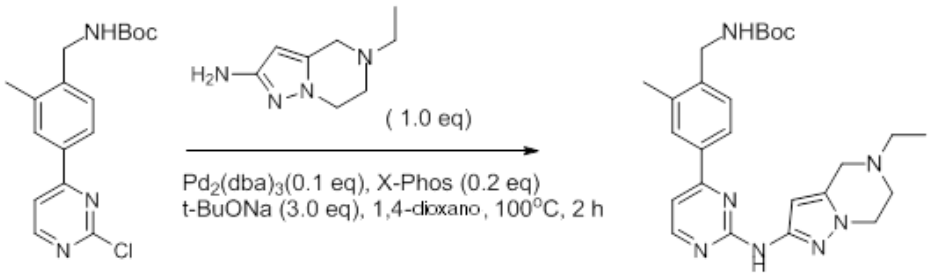
Ejemplo 55: 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((5-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-

2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (I-56)



I-56

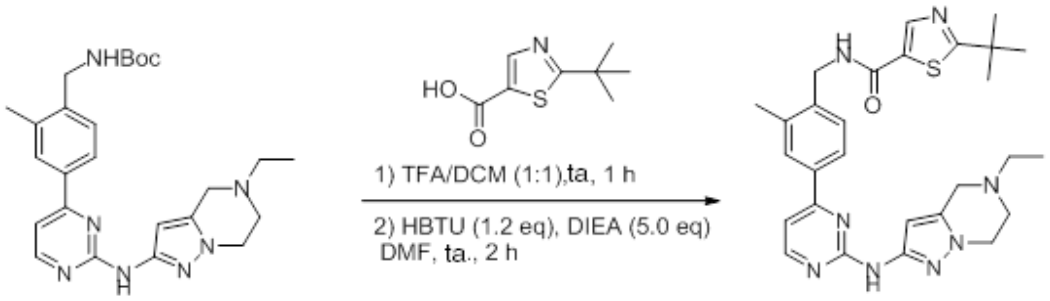
Preparación de 4-(2-((5-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo



Se calentó una mezcla de 4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo (100 mg, 0.30 mmol), 5-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina (50 mg, 0.30 mmol), t-BuONa (86 mg, 0.90 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (27 mg, 0.03 mmol), X-Phos (28 mg, 0.06 mmol) en 5 mL de 1,4-dioxano a 100 ºC durante 2 h bajo nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente y de diluirse con EtOAc (120 mL), se lavó la mezcla con agua (60 mL).Se secó la fase orgánica y se concentró. Se purificó el residuo mediante TLC preparativa

(MeOH/DCM = 1/20) para dar el producto del título como un sólido amarillo (40 mg, rendimiento: 29 %). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 464.0.

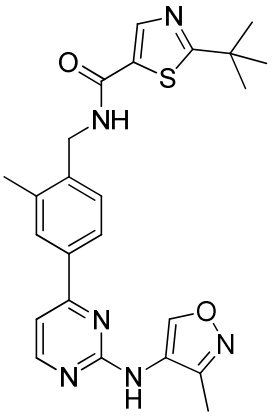
Preparación de 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((5-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida



La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((5-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 1. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con amoníaco al 0.05% como fase móvil) para dar el producto 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((5-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida como un sólido amarillo pálido (15 mg, rendimiento: 36%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 530.9. HPLC: (214 nm: 100%, 254 nm: 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.69 (s, 1H), 9.10 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.50 (d, J = 6.0

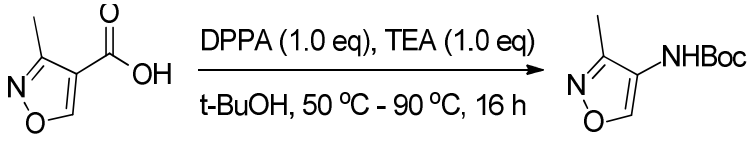
Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.87 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.56 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.07 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 56: 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((3-metilisoxazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-57)



I-57

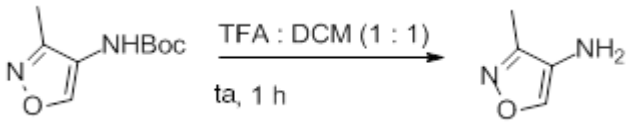
Preparación de (3-metilisoxazol-4-il)carbamato de terc-butilo



Se añadieron fosforazidato de difenilo (642 mg, 2.34 mmol) y TEA (236 mg, 2.34 mmol) a una solución de ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico (300 mg, 2.34 mmol) en terc-butanol (10 mL) a 50 ºC. La mezcla se agitó a 90 ºC durante

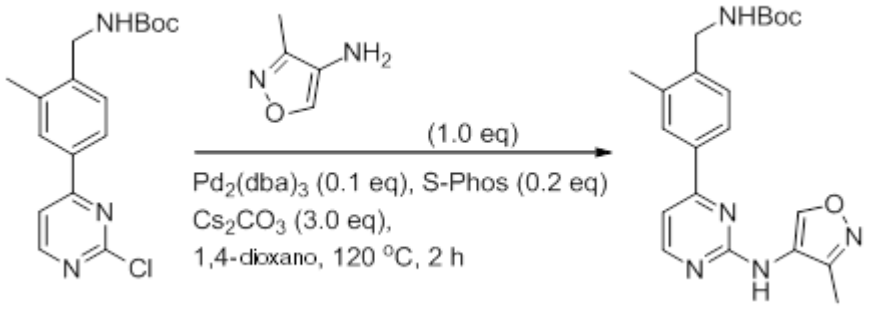
16 h. Después de concentrarse, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc =1:4) para dar (3-metilisoxazol-4-il)carbamato de terc-butilo (412 mg, rendimiento: 66%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 199.1.

Preparación de 3-metilisoxazol-4-amina



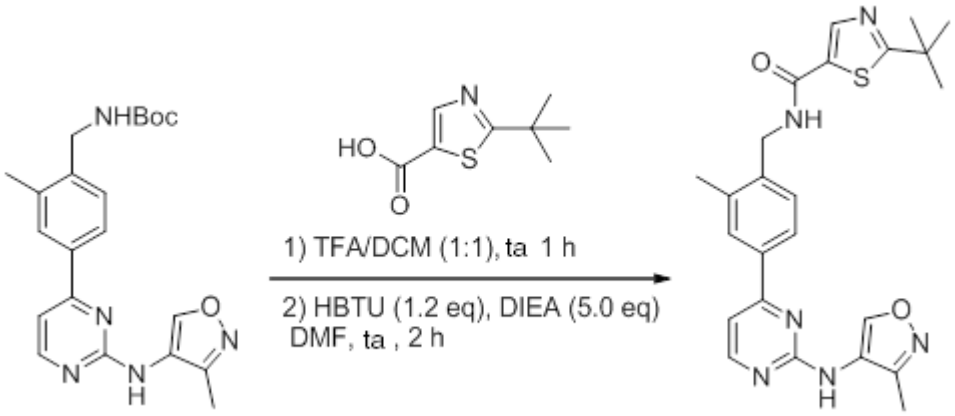
Una mezcla de (3-metilisoxazol-4-il)carbamato de terc-butilo (150 mg, 0.75 mmol) en TFA/DCM (10 mL, 1:1) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de concentrarse, se disolvió el residuo en DCM (20 mL) y K_2CO_3 sólido (1 g). El sólido se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto bruto del título (96 mg, rendimiento: 93%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación de 2-metil-4-(2-((3-metilisoxazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo



La síntesis de 2-metil-4-(2-((3-metilisoxazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo fue similar a la del 2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo. Se purificó el residuo a través de cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc =1:2) para dar 2-metil-4-(2-((3-metilisoxazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo como un sólido amarillo (234 mg, rendimiento: 59%). ESI-MS $(M+H)^+$: 396.1.

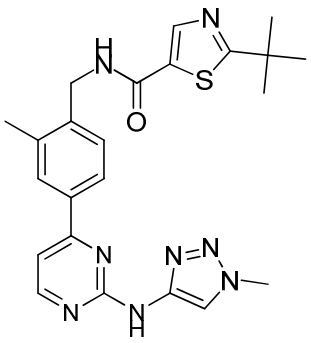
Preparación de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((3-metilisoxazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida



La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((3-metilisoxazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 1. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_3H_2O al 0.05% como fase móvil) para dar 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-

(2-((3-metilisoxazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida como un sólido blanco (54 mg, rendimiento: 59%). ESI-MS: $(M+H)^+$:463.0. HPLC: (214 nm: 100%, 254 nm: 100%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.95 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).

Ejemplo 57: 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-58)

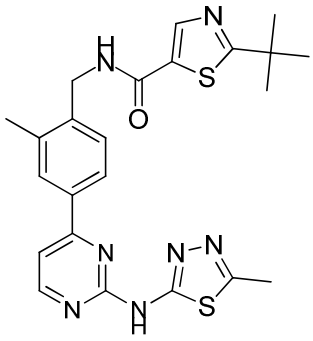


I-58

La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 56, partiendo de 1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amina. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con $NH_3.H_2O$ al 0.05% como fase móvil) para dar un sólido amarillo (35 mg, rendimiento: 25%). ESI-MS $(M+H)^+$: 463.2. HPLC: (214 nm: 100%, 254 nm:

100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 10.25 (s, 1H), 9.11-9.08 (m, 1H), 8.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 2H), 4.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

Ejemplo 58: 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-59)

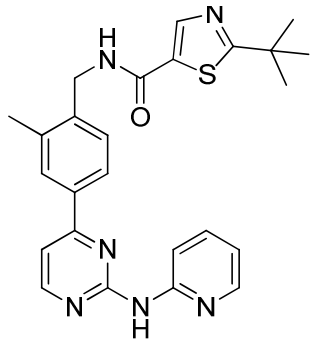


I-59

La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 56, partiendo de 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-amina. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con amoníaco al 0.05% como fase móvil) para dar el producto 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida como un sólido blanco (100 mg, rendimiento: 54%). ESI-MS (M+H) $^+$: 479.9. HPLC: (214 nm: 93%, 254 nm: 96%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.16 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.09 (s,

1H), 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

Ejemplo 59: 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-(piridin-2-ilamino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida. (I-60)

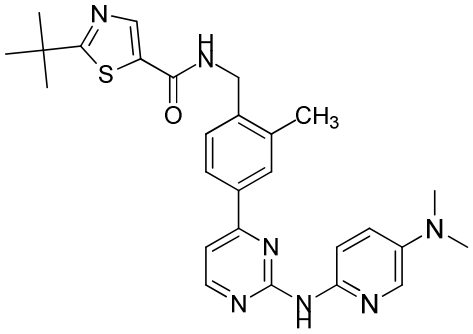


I-60

La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-(piridin-2-ilamino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 56, partiendo de piridin-2-amina. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_3H_2O al 0.05% como fase móvil) para dar 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-(piridin-2-ilamino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida como un sólido amarillo pálido (17 mg, rendimiento: 53%). ESI-MS $(M+H)^+$: 459,3. HPLC: (214 nm: 100%, 254 nm: 100%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.76 (s, 1H), 9.12 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.29 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.50 (d,

J = 4.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 4.2, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

Ejemplo 60: 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((5-(dimetilamino)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (I-61)

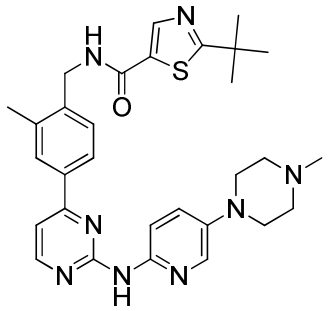


I-61

La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((5-(dimetilamino)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 56. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_3H_2O al 0.05% como fase móvil) para dar 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((5-(dimetilamino)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida como un sólido amarillo pálido (39 mg, rendimiento: 78%). ESI-MS $(M+H)^+$: 502.2. HPLC: (214 nm: 100%, 254 nm: 98%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.45 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (s, 1H),

7.82 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 9.2, 3.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 2.96 (s, 6H), 2.48 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

Ejemplo 61: 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-62)



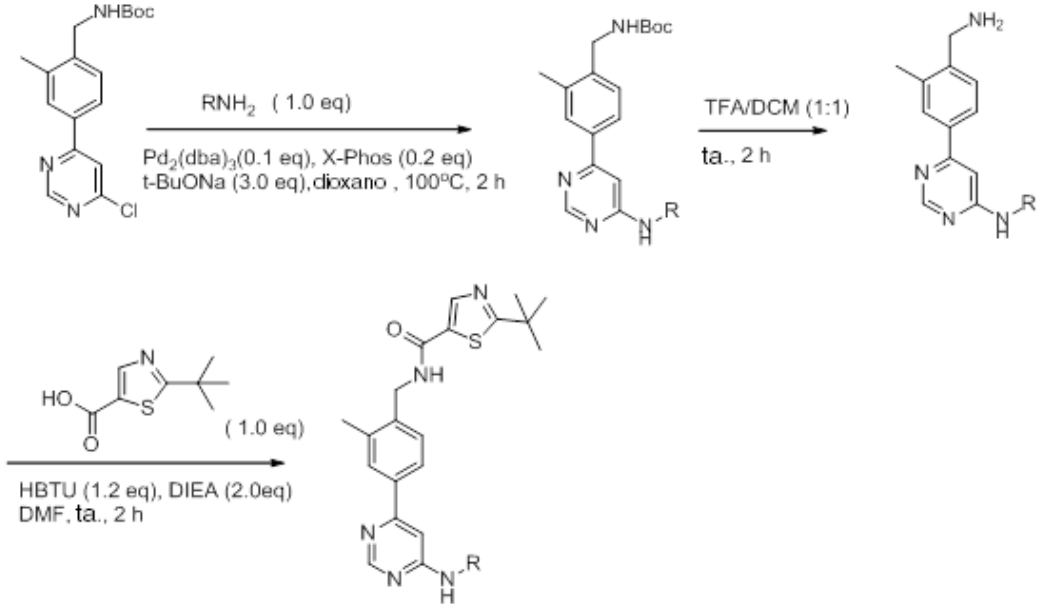
I-62

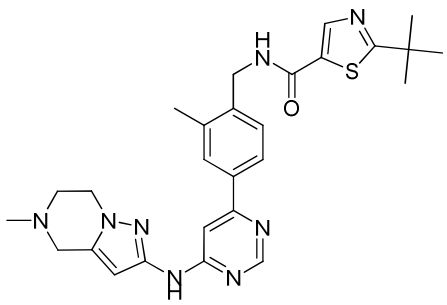
La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 56, partiendo de 5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-amina. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_3H_2O al 0.05% como fase móvil) para dar 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida como un sólido blanco (18 mg, rendimiento: 17%). ESI-MS: $(M+H)^+$:557.0. HPLC: (214 nm: 89%, 254 nm: 96%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.40 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.01-7.97 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.76 (d, *J* =

5.6 Hz, 1H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.41 (br, 1H), 4.57 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.10 (t, *J* = 4.0 Hz, 4H), 2.54 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

Ejemplo 62: 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-63)

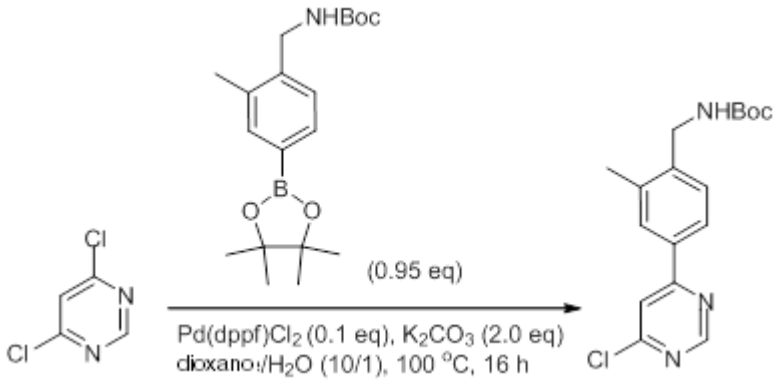
Esquema 5





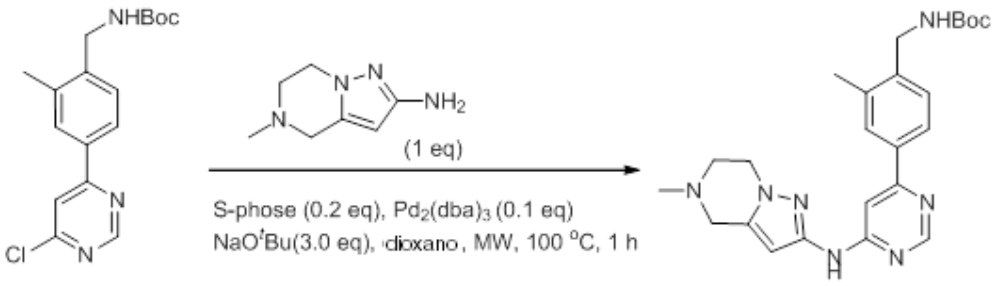
I-63

Síntesis de 4-(6-cloropirimidin-4-il)-2-metilbenzylcarbamato de terc-butilo



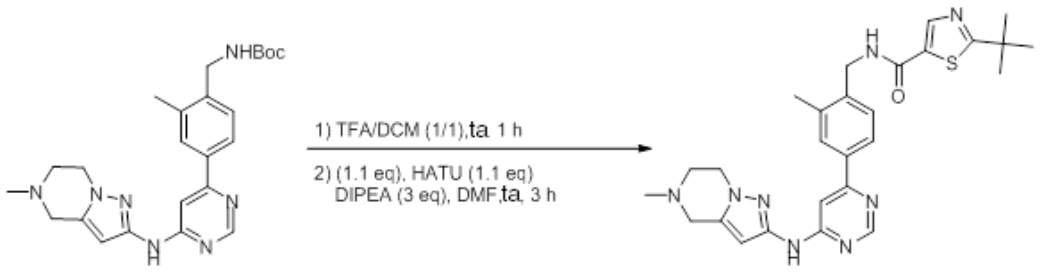
La síntesis de 4-(6-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo fue similar a la de 4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo en el ejemplo 1, con la diferencia de que se sustituyó 4,6-dicloropirimidina por 2,4-dicloropirimidina. Se obtuvo 4-(6-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo (327 mg, rendimiento: 48%) como un sólido blanco. ESI-MS (M+H) $^{+}$: 333.9. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.02 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.81 (br, 1H), 4.38 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

Síntesis de 2-metil-4-(6-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo



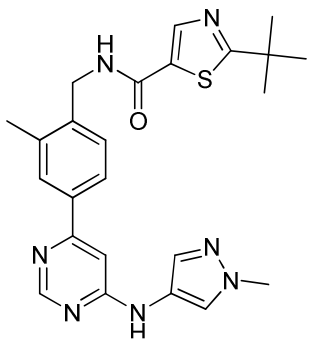
La síntesis de 2-metil-4-(6-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo fue similar a la de 2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo en el ejemplo 1, con la diferencia de que se sustituyó la amina bicíclica que se muestra anteriormente por 1-metil-pirazol-4-amina y 4-(6-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo se sustituyó por 4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo. Se obtuvo 2-metil-4-(6-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo (40 mg, rendimiento: 15%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 450.1.

Síntesis de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida



La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida en el ejemplo 1, con la diferencia de que se sustituyó 2-metil-4-(6-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo por 2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo. Se obtuvo 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (20 mg, rendimiento: 43%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 516.8. HPLC: (214 nm: 99.33%, 254 nm: 97.39%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.48 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.01 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).

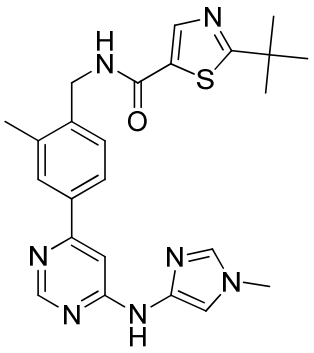
Ejemplo 63: 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-64)



I-64

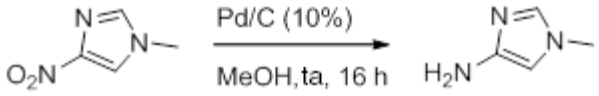
La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 62. Se obtuvo 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (50 mg, rendimiento: 48%) como un sólido blanco. ESI-MS $(M+H)^+$: 461.9. HPLC: (214 nm: 99.47%, 254 nm: 99.16%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.60 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

Ejemplo 64: 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-65)



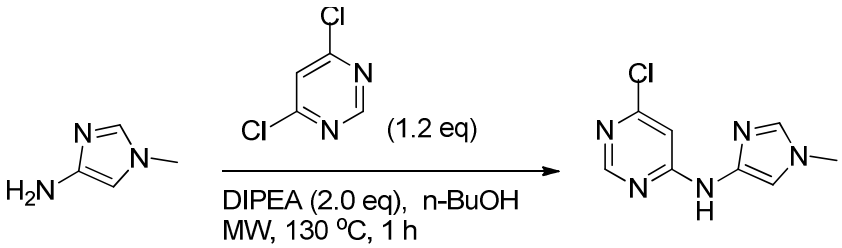
I-65

Preparación de 1-metil-1H-imidazol-4-amina



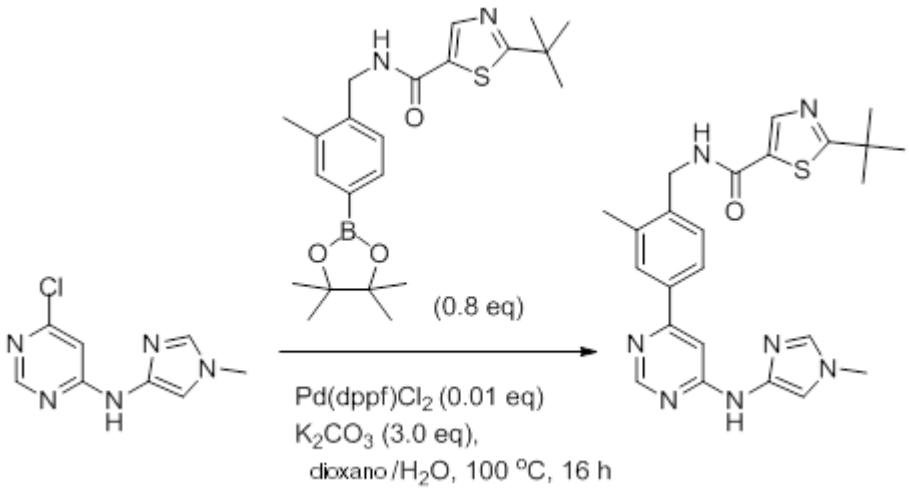
A una solución de 1-metil-4-nitro-1H-imidazol (500 mg, 3.94 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadió Pd/C (50 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h bajo atmósfera de hidrógeno. Luego, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto (340 mg, rendimiento: 89%) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS $(M+H)^+$: 98.1.

Preparación de 6-cloro-N-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirimidin-4-amina



A una solución de 1-metil-1H-imidazol-4-amina (80 mg, 0.80 mmol) en n-BuOH (4 mL) se le añadieron 4,6-dicloropirimidina (140 mg, 0.96 mmol) y DIPEA (205 mg, 1.60 mmol). Se agitó la mezcla a 130 ºC durante 1 h bajo microondas. Después de extraer la solución, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc =2:1) para dar el compuesto 6-cloro-N-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirimidin-4-amina (70 mg, rendimiento: 41%) como un sólido blanco. ESI-MS $(M+H)^+$: 210.2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.51 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.73 (s, 3H).

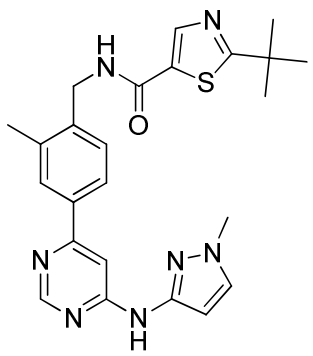
Preparación de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida



La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-

carboxamida fue similar a la de 4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_3H_2O al 0.05% como fase móvil) para dar 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida como un sólido amarillo (40 mg, rendimiento: 26%). ESI-MS $(M+H)^+$: 462.1. HPLC: (214 nm: 100%, 254 nm: 100%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.50 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

Ejemplo 65: 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-66)

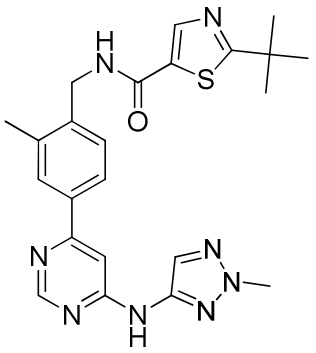


I-66

La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 62, partiendo de 1-

metil-1H-pirazol-3-amina. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (1/4) para dar 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (48 mg, rendimiento: 52%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+1)^+$: 462.2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.56 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48-7.37 (m, 3H), 6.37 (s, 1H), 4.57(s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

Ejemplo 66: 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-67)

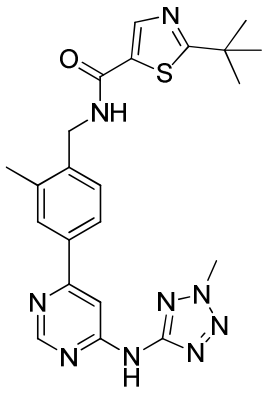


I-67

La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 62, partiendo de 2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-amina. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con $NH_3.H_2O$ al 0.05% como fase móvil) para dar un sólido amarillo (47 mg, rendimiento:

41%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 463.2. HPLC: (214 nm: 100%, 254 nm: 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 10.36 (s, 1H), 9.09 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41-7.39 (m, 2H), 4.50 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

Ejemplo 67: 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-68)

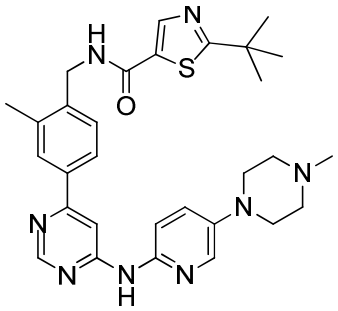


I-68

La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 62, partiendo de 2-metil-2H-tetrazol-5-amina. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con $NH_3.H_2O$ al 0.05% como fase móvil) para dar un sólido amarillo (7 mg, rendimiento: 11%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 464.2. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 11.01 (s, 1H), 9.10 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.32 (s, 1H),

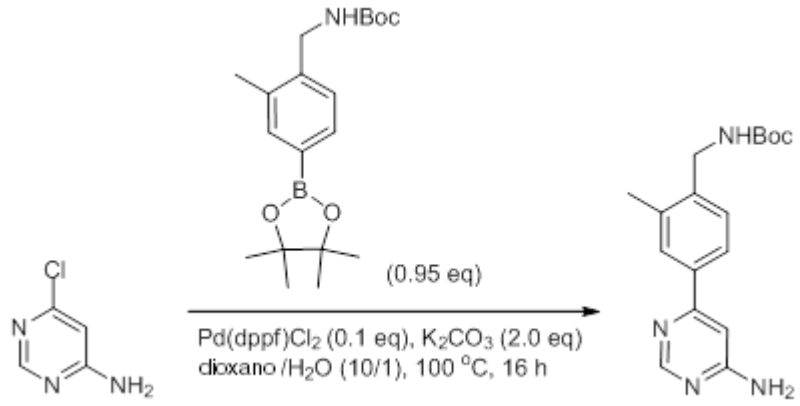
8.05 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.34 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

Ejemplo 68: 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-69)



I-69

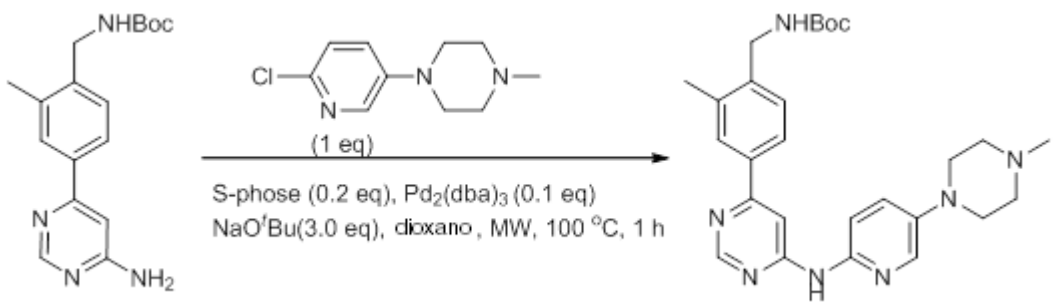
Síntesis de 4-(6-aminoprimidin-4-il)-2-metilbenzylcarbamato de terc-butilo



Síntesis de 4-(6-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo fue similar a la de 4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo.

Se obtuvo 4-(6-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo (170 mg, rendimiento: 52%) como un sólido blanco. ESI-MS (M+H) $^{+}$: 315.1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.66 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.95 (br, 2H), 4.78 (br, 1H), 4.36 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

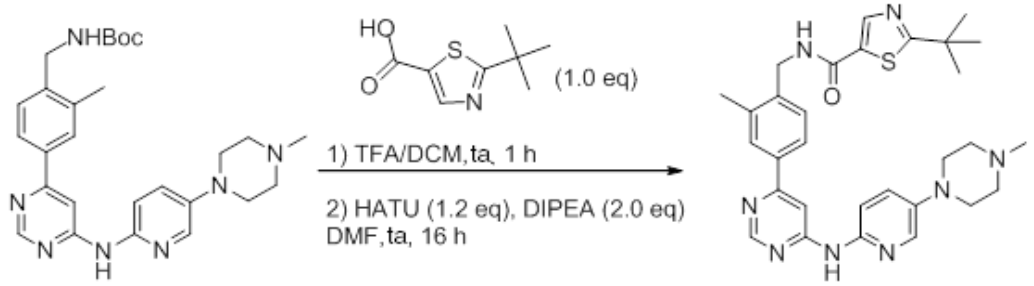
Síntesis de 2-metil-4-(6-((5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo



La síntesis de 2-metil-4-(6-((5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo fue similar a la del 2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo. Se obtuvo 2-metil-4-(6-((5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo (30 mg, rendimiento: 21%) como un sólido amarillo. ESI-MS (M+H) $^{+}$: 490.1.

Síntesis de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((5-(4-

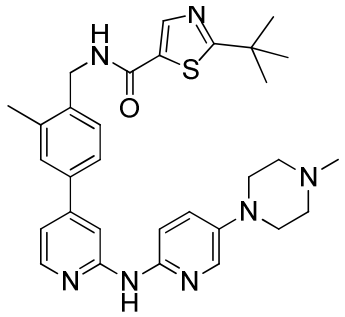
metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida



La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 1. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_3H_2O al 0.05% como fase móvil) para dar 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida como un sólido blanco (28 mg, rendimiento: 39%). ESI-MS $(M+H)^+$: 556.9. HPLC: (214 nm: 93%, 254 nm: 93%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.53 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.12 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.55 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).

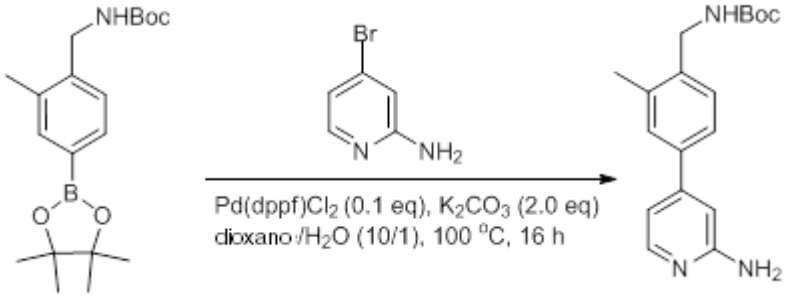
Ejemplo 69: 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((5-(4-

metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)piridin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-70)



I-70

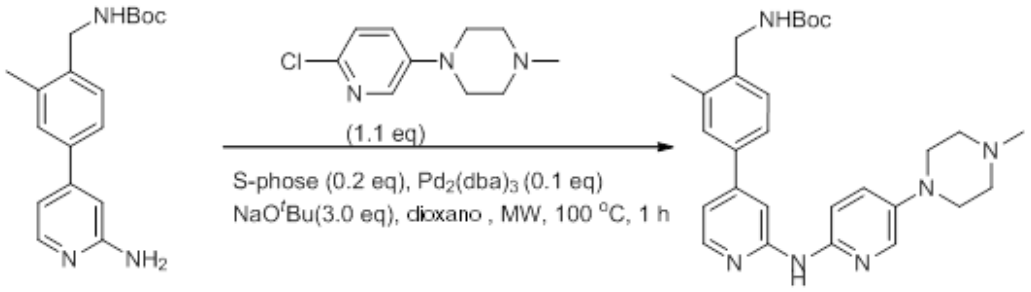
Síntesis de 4-(2-aminopiridin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo



A una solución de 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de terc-butilo (347 mg, 1.0 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y H_2O (1 mL), se le añadió 4-bromopiridin-2-amina (172 mg, 1.0 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (81 mg, 0.1 mmol) y K_2CO_3 (276 mg, 2.0 mmol) bajo N_2. Se agitó la mezcla a 110 ºC durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EA (60 mL x 2). Se recogieron las capas

orgánicas, y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (sílice, éter de petróleo/EtOAc = 4:1 a 2:1) para dar 4-(2-aminopiridin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo (210 mg, rendimiento: 65%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 314.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.09 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 5.6, 1.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.76 (br, 1H), 4.62 (br, 2H), 4.36 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

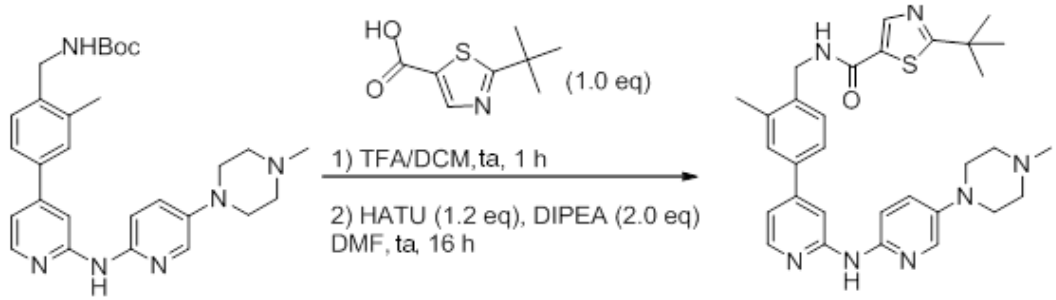
Síntesis de 2-metil-4-(2-((5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)piridin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo



La síntesis de 2-metil-4-(2-((5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)piridin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo fue similar a la del 2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo. Se obtuvo 2-metil-4-(2-((5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo (75 mg, rendimiento: 51%) como un sólido amarillo.

ESI-MS $(M+H)^+$: 489.1.

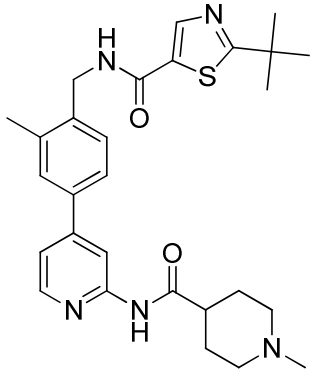
Síntesis de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)piridin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida



Se agitó una mezcla de 2-metil-4-(2-((5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)piridin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo (123 mg, 0.25 mmol) en TFA/DCM (4 mL, 1:1) a temperatura ambiente durante 1 h. Después de concentrarse, el residuo se disolvió en 4 mL de DMF y ácido 2-(terc-butil)tiazol-5-carboxílico (46 mg, 0.25 mmol), se añadieron HATU (114 mg, 0.30 mmol) y DIPEA (65 mg, 0.50 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó la mezcla con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con H_2O (20 mL x 2), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_3H_2O al 0.05% como fase móvil) para dar 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-

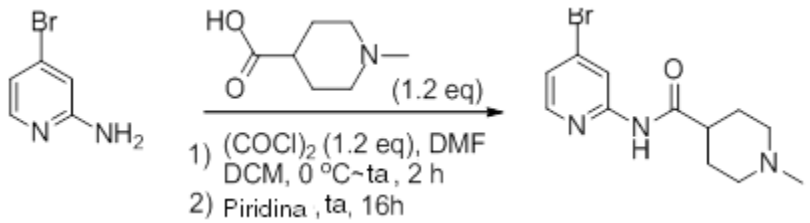
il)amino)piridin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida como un sólido blanco (61 mg, rendimiento: 43%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 556.3. HPLC: (214 nm: 99%, 254 nm: 96%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.12 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.43-7.39 (m, 3H), 7.32-7.27 (m, 2H), 6.97-6.96 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.05 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.51 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.34 (s, 9H).

Ejemplo 70: 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-(1-metilpiperidin-4-carboxamido)piridin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida. (I-71)



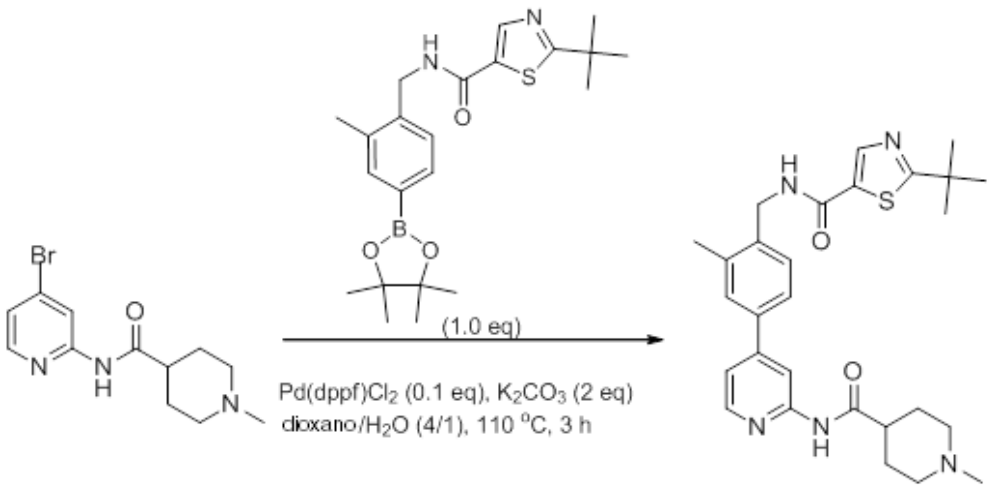
I-71

Síntesis de N-(4-bromopiridin-2-il)-1-metilpiperidin-4-carboxamida



A una solución de ácido 1-metilpiperidin-4-carboxílico (207 mg, 1.45 mmol) y DMF (cat) en DCM (5 mL) se le añadió $(COCl)_2$ (182 mg, 1.45 mmol) a 0 ºC. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h, después se retiró el disolvente. Se disolvió el residuo en piridina (5 mL), se añadió 4-bromopiridin-2-amina (207 mg, 1.2 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante otras 16 h. Después de retirar el disolvente, se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con $NH_3.H_2O$ al 0.05% como fase móvil) para dar N-(4-bromopiridin-2-il)-1-metilpiperidin-4-carboxamida (270 mg, rendimiento: 75%) como un sólido blanco. ESI-MS $(M+H)^+$: 297.9.

Síntesis de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-(1-metilpiperidin-4-carboxamido)piridin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida

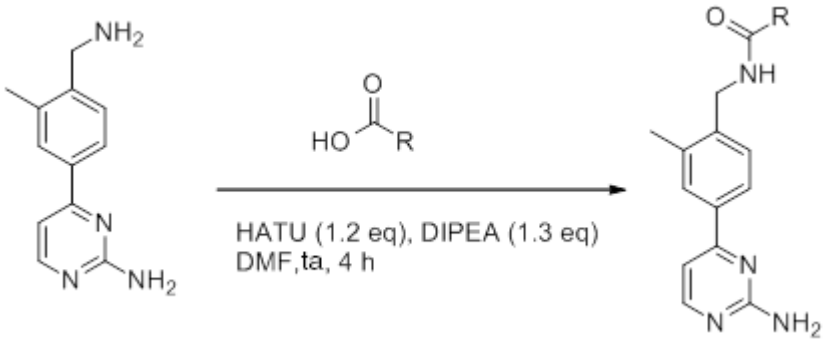


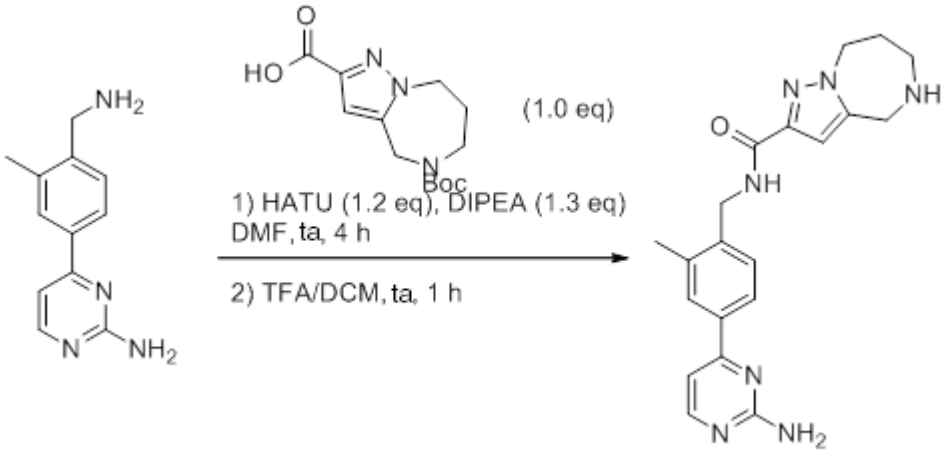
La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-(1-

metilpiperidin-4-carboxamido)piridin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la de 4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_3H_2O al 0.05% como fase móvil) para dar 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-(1-metilpiperidin-4-carboxamido)piridin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida como un sólido blanco (40 mg, rendimiento: 26%). ESI-MS (M+H) $^+$: 506.3. HPLC: (214 nm: 100%, 254 nm: 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.26 (s, 1H), 8.19 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.87-2.82 (m, 2H), 2.39-2.35 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.02-1.96 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 4H), 1.34 (s, 9H).

Ejemplo 71: Preparación de N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2-carboxamida (I-72)

Esquema 6



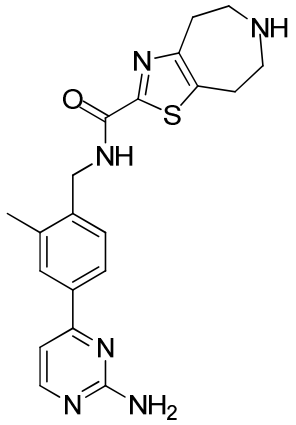


I-72

Se agitó una mezcla de 4-(4-(aminometil)-3-metilfenil)pirimidin-2-amina (56 mg, 0.2 mmol), ácido 5-(terc-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2-carboxílico (44 mg, 0.2 mmol), HATU (81 mg, 0.24 mmol) y TEA (34 mg, 2.6 mmol) en DMF (3 mL) a temperatura ambiente durante 4 h. Después de diluirse con EtOAc (60 mL), se lavó la mezcla con agua (30 mL) y salmuera (30 mL). Se secó la fase orgánica y se concentró. Se disolvió el residuo en DCM/TFA (4 mL, 1:1) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Después de concentrarse, se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (MeOH/H_2O con $NH_3.H_2O$ al 0.05% como fase móvil) para dar el compuesto N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2-carboxamida (40 mg, rendimiento: 54%) como un sólido blanco. ESI-MS $(M+H)^+$:

378.2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.47–4.45 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.18 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.90–1.88 (m, 2H).

Ejemplo 72: N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tiazolo[4,5-d]azepin-2-carboxamida (I-73)

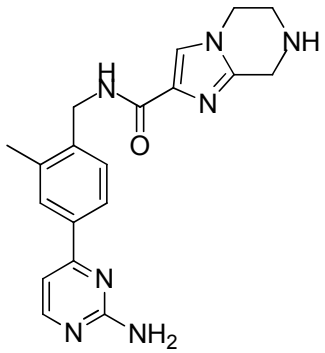


I-73

La síntesis de N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tiazolo[4,5-d]azepin-2-carboxamida fue similar a la del ejemplo 71, partiendo de 6-(terc-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tiazolo[4,5-d]azepin-2-carboxílico. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (MeOH/H_2O con $NH_3.H_2O$ al 0.05% como fase móvil) para dar el compuesto N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tiazolo[4,5-

d]azepin-2-carboxamida (40 mg, rendimiento: 55%) como un sólido blanco. ESI-MS $(M+H)^+$: 395.2. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.26 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.91-7.84 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.14-2.98 (m, 8H), 2.46 (s, 3H).

Ejemplo 73: N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida (I-74)

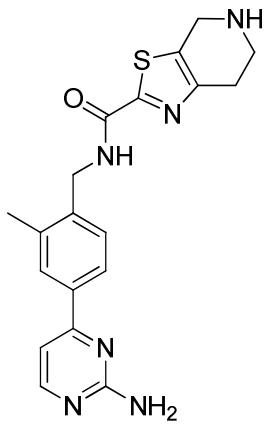


I-74

La síntesis de N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida fue similar a la del ejemplo 71, partiendo de ácido 7-(terc-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con $NH_3.H_2O$ al 0.05% como fase móvil) para dar el compuesto N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida (18 mg, rendimiento: 51%) como un sólido blanco. ESI-MS $(M+H)^+$: 364.1. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.16 (d, J =

5.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.97 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.11 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H).

Ejemplo 74: N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida (I-75)

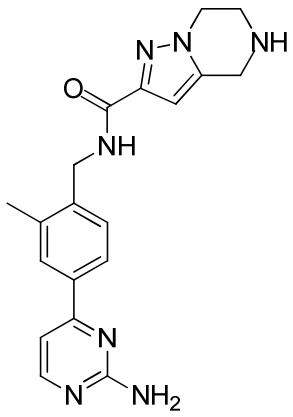


I-75

La síntesis de N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida fue similar a la del ejemplo 71, partiendo de ácido 5-(terc-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxílico. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (MeOH/H_2O con $NH_3.H_2O$ al 0.05% como fase móvil) para dar el compuesto N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida (36 mg, rendimiento: 42%) como un sólido blanco. ESI-MS $(M+H)^+$: 381.1. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.25 (d, *J* =

5.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.16 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.89 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H).

Ejemplo 75: N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidro pirazolo [1,5-a]pirazin-2-carboxamida (I-76)

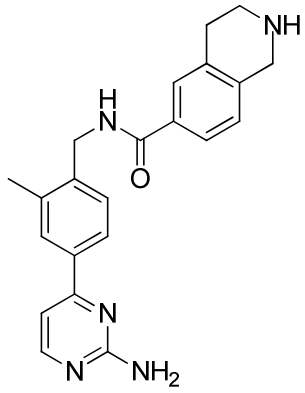


I-76

La síntesis de N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxamida fue similar a la del ejemplo 71, partiendo de ácido 5-(terc-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxílico. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (MeOH/H_2O con $NH_3.H_2O$ al 0.05% como fase móvil) para dar el compuesto N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxamida (28 mg, rendimiento: 45%) como un sólido

blanco. ESI-MS $(M+H)^+$: 364.2. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.19 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.34-3.33 (m, 2H), 2.45 (s, 3H).

Ejemplo 76: N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-carboxamida (I-77)

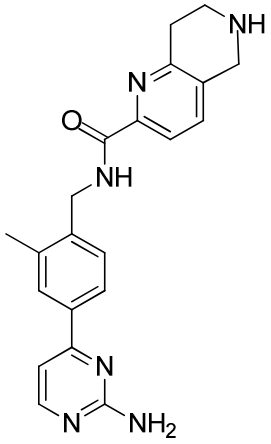


I-77

La síntesis de N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-carboxamida fue similar a la del ejemplo 71, partiendo de ácido 2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-carboxílico. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa ($MeOH/H_2O$ con $NH_3.H_2O$ al 0.05% como fase móvil) para dar el compuesto N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-carboxamida (38 mg, rendimiento: 47%) como un sólido blanco. ESI-MS $(M+H)^+$:

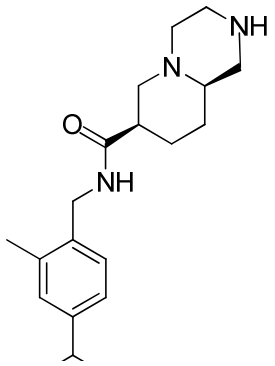
374.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.86 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65-7.64 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11-7.09 (m, 2H), 6.64 (s, 2H), 4.48 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.95 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H).

Ejemplo 77: N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-carboxamida (I-78)



La síntesis de N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-carboxamida fue similar a la del ejemplo 71, partiendo de ácido 6-(terc-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-carboxílico. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (MeOH/H_2O con $NH_3.H_2O$ al 0.05% como fase móvil) para dar el compuesto N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-carboxamida (15 mg, rendimiento: 23%) como un sólido blanco. ESI-MS (M+H)

$^{+}$: 375.1. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.14 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.81–7.78 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.12 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H).Ejemplo 78: (7R,9aR)-N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-7-carboxamida (I-79)

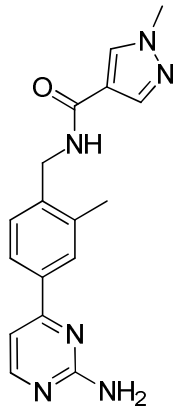


I-79

La síntesis de (7R,9aR)-N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-7-carboxamida fue similar a la del ejemplo 71, partiendo de ácido (7R,9aR)-2-(terc-butoxicarbonil)octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-7-carboxílico. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa ($MeOH/H_2O$ con $NH_3.H_2O$ al 0.05% como fase móvil) para dar el compuesto (7R,9aR)-N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-7-carboxamida (43 mg, rendimiento: 52%) como un sólido blanco. ESI-MS (M+H)$^{+}$: 381.3. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.27 (d, J = 5.2 Hz, 1H),

7.93–7.88 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.50 (ABq, *J* = 80.0, 15.2 Hz, 2H), 3.11–2.79 (m, 5H), 2.58–2.57 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.41–2.08 (m, 5H), 1.79–1.22 (m, 3H).

Ejemplo 79: N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (I-80)

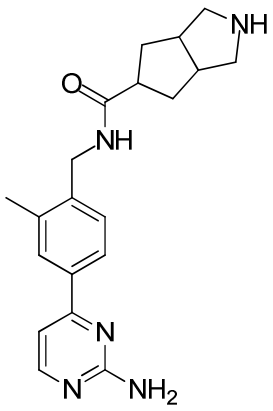


I-80

La síntesis de N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida fue similar a la del ejemplo 71, partiendo de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_3H_2O al 0.05% como fase móvil) para dar N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida como un sólido blanco (30 mg, rendimiento: 58%). ESI-MS (M+H) $^+$: 323.3. HPLC: (214 nm: 100%, 254 nm: 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.15 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz,

1H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* =5.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

Ejemplo 80: N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-carboxamida (I-81)

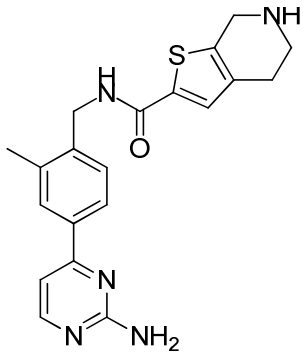


I-81

La síntesis de N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 71, partiendo de ácido 2-(terc-butoxicarbonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-carboxílico. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con $NH_3.H_2O$ al 0.05% como fase móvil) para dar el compuesto N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-carboxamida (20 mg, rendimiento: 43%) como un sólido blanco. ESI-MS $(M+H)^+$: 352.1. ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.26 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.31-3.19 (m,

1H), 2.94–2.85 (m, 2H), 2.74–2.73 m, 3H), 2.52–2.47 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.24–2.21 (m, 1H), 2.05–1.94 (m, 1H), 1.74–1.71 (m, 1H), 1.60–1.55 (m, 1H).

Ejemplo 81: N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida (I-82)

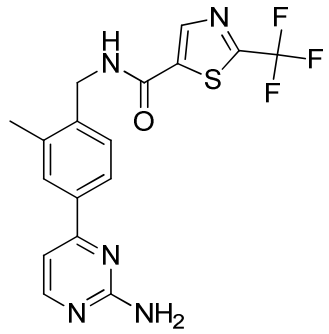


I-82

La síntesis de N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida fue similar a la del ejemplo 71, partiendo de ácido 6-(terc-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con $NH_3.H_2O$ al 0.05% como fase móvil) para dar el compuesto N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-4,5,6,7-tetraidrotieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida (40 mg, rendimiento: 50%) como un sólido blanco. ESI-MS $(M+H)^+$: 379.9. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.58

(s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.08 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H).

Ejemplo 82: N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamida (I-83)

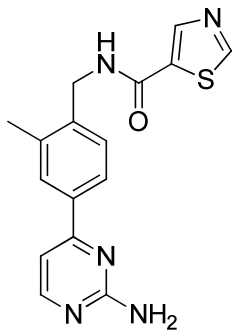


I-83

La síntesis de N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 71, partiendo de ácido 2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxílico. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con $NH_3.H_2O$ al 0.05% como fase móvil) para dar el compuesto N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamida (15 mg, rendimiento: 33%) como un sólido blanco. ESI-MS $(M+H)^+$: 394.0. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.41 (s, 1H), 8.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.36 (s, 3H).

Ejemplo 83: N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-

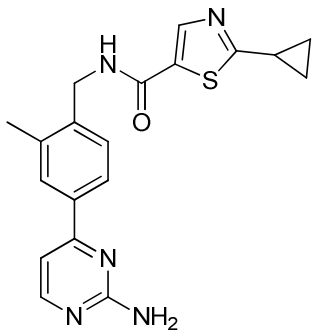
metilbencil)tiazol-5-carboxamida (I-84)



I-84

La síntesis de N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 71, partiendo de ácido tiazol-5-carboxílico. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con $NH_3.H_2O$ al 0.05% como fase móvil) para dar el compuesto N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (51 mg, rendimiento: 53%) como un sólido blanco. ESI-MS $(M+H)^+$: 326.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.24 (s, 1H), 9.21 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 4.50 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H).

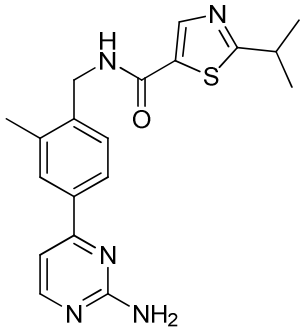
Ejemplo 84: N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-ciclopropiltiazol-5-carboxamida (I-85)



I-85

La síntesis de N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-ciclopropiltiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 71, partiendo de ácido 2-ciclopropiltiazol-5-carboxílico. Se obtuvo un sólido blanco (62 mg, rendimiento: 53 %). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 366.0. HPLC: (214 nm: 100%, 254 nm: 94%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.26 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.45-2.41 (m, 4H), 1.25-1.21 (m, 2H), 1.11-1.09 (m, 2H).

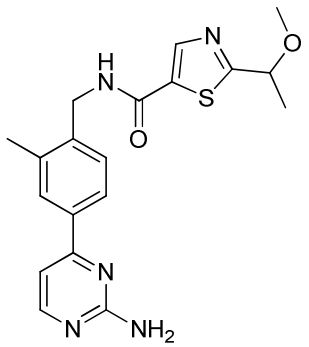
Ejemplo 85: N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-isopropiltiazol-5-carboxamida (I-86)



I-86

La síntesis de N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-isopropiltiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 71, partiendo de ácido 2-isopropiltiazol-5-carboxílico. Se obtuvo N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-isopropiltiazol-5-carboxamida (70 mg, rendimiento: 63%) como un sólido amarillo claro. ESI-MS $(M+H)^+$: 368.0. HPLC: (214 nm: 100%, 254 nm: 99.60%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.26 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

Ejemplo 86: N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(1-metoxietil)tiazol-5-carboxamida (I-87)

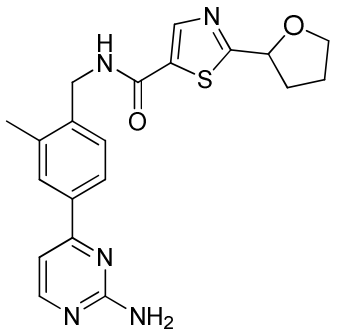


I-87

La síntesis de N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(1-metoxietil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 71, partiendo de ácido 2-(1-metoxietil)tiazol-5-carboxílico. Se obtuvo N-(4-(2-

aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(1-metoxietil)tiazol-5-carboxamida (75 mg, rendimiento: 65%) como un sólido amarillo claro. ESI-MS (M+H) $^+$: 384.0. HPLC: (214 nm: 100%, 254 nm: 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.27 (s, 1H), 8.26 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.67 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

Ejemplo 87: N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(tetrahidrofuran-2-il)tiazol-5-carboxamida (I-88)



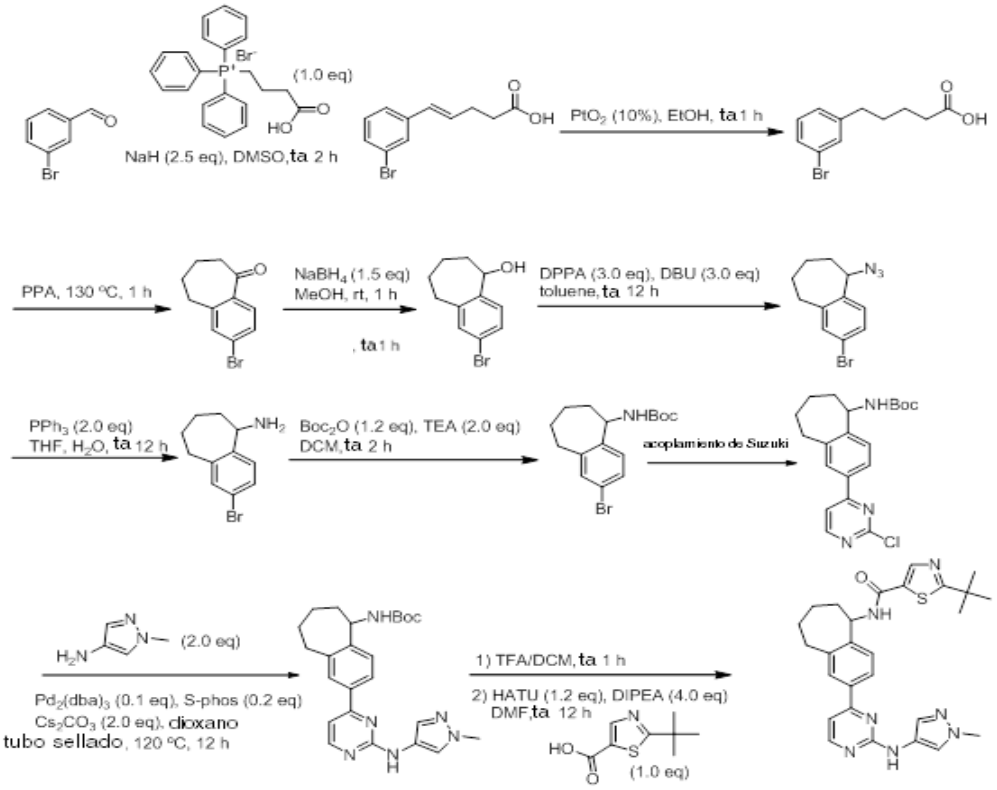
I-88

La síntesis de N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(tetrahidrofuran-2-il)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 71, partiendo de ácido 2-(tetrahidrofuran-2-il)tiazol-5-carboxílico. Se obtuvo un sólido blanco (56 mg, rendimiento: 44 %). ESI-MS (M+H) $^+$: 396.1. HPLC: (214 nm: 100%, 254 nm: 100%). ^{1}H NMR (400 MHz,

CD_3OD) δ: 8.28 (s, 1H), 8.25 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.21-5.17 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.12-4.08 (m, 1H), 3.98-3.93 (m, 1H), 2.49-2.44 (m, 4H), 2.12-1.99 (m, 3H) .

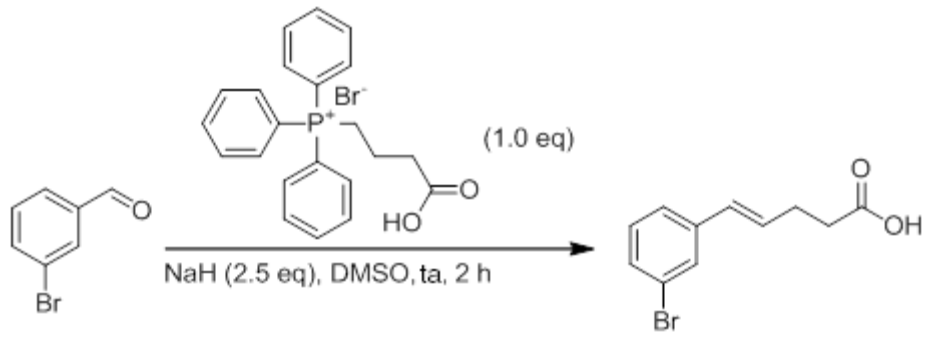
Ejemplo 88: 2-(terc-butil)-N-(2-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)tiazol-5-carboxamida (I-89)

Esquema 7



I-89

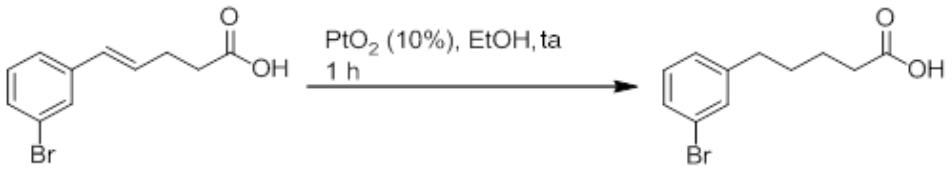
Síntesis de ácido (E)-5-(3-bromofenil)pent-4-enoico



A una solución de bromuro de (3-carboxipropil)trifenilfosfonio (12.87 g, 30 mmol, 1.0 equiv.) en DMSO seco (50 mL) se le añadió NaH (3 g, 75 mmol, 2.5 equiv.) en porciones a 0 ºC. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de que se añada 3-bromobenzaldehído (5.5 g, 30 mmol, 1.0 equiv.) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 h y luego se vertió en agua (200 mL) y se extrajo con EA (100 mL). La solución acuosa se acidificó con HCl concentrado y se extrajo con EA (200 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 2:1) para dar ácido (E)-5-(3-bromofenil)pent-4-enoico (4.4 g, rendimiento: 58%) como un aceite amarillo. ESI-MS $(M+1)^+$: 254.9. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.48 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0

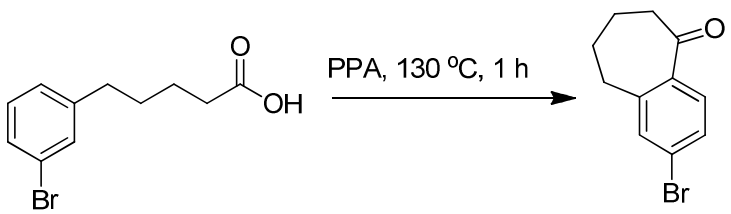
Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.39–6.35 (m, 1H), 6.23–6.19 (m, 1H), 2.55–2.53 (m, 4H).

Síntesis de ácido 5-(3-bromofenil)pentanoico



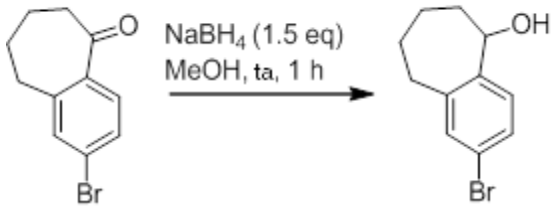
A una solución de ácido (E)-5-(3-bromofenil)pent-4-enoico (2.4 g, 9.4 mmol, 1.0 equiv.) en etanol (20 mL) se le añadió PtO_2 (200 mg, 10%). La mezcla se agitó durante 1 h bajo atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró y el filtrado resultante se concentró para dar el compuesto diana ácido 5-(3-bromofenil)pentanoico (2.1 g, rendimiento: 87%) como un sólido amarillo que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS $(M+1)^+$: 256.9. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.24 (s, 1H), 7.21–7.18 (m, 1H), 7.06–7.03 (m, 2H), 2.50 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.20 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.53–1.51 (m, 4H).

Síntesis de 2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-ona



Una mezcla de ácido 5-(3-bromofenil)pentanoico (2.1 g, 8.2 mmol, 1.0 equiv.) en PPA (5 ml) se agitó a 130 ºC durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla se basificó a pH = 7~8 con NaOH (1 N). Se extrajo la mezcla con EtOAc (200 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y purificaron mediante HPLC preparativa (gradiente: 5% B aumento a 95% B, A: 0.5% NH_3 en agua, B: CH_3CN) para dar 2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-ona (1.1 g, rendimiento: 56%) como un aceite incoloro. ESI-MS $(M+H)^+$: 239.0. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 2.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.90-1.79 (m, 4H).

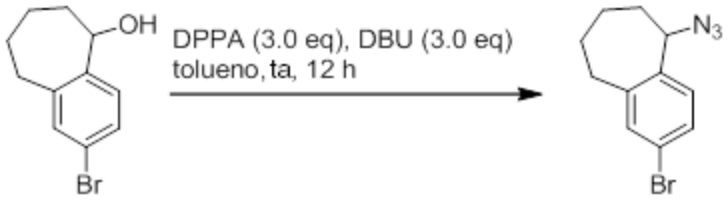
Síntesis de 2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-ol



A una solución de 2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-ona (600 mg, 2.5 mmol, 1.0 equiv.) en MeOH (10 mL) se le añadió $NaBH_4$ (144 mg, 3.8 mmol, 1.5 equiv.) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó

mediante una columna de gel de sílice (EtOAc/hexano=1:5) para dar 2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-ol (600 mg, rendimiento: 99%) como un sólido blanco. ESI-MS (M+H-17)$^+$: 222.9. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.34-7.30 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 4.88-4.86 (m, 1H), 2.88-8.82 (m, 1H), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.81-1.72 (m, 4H).

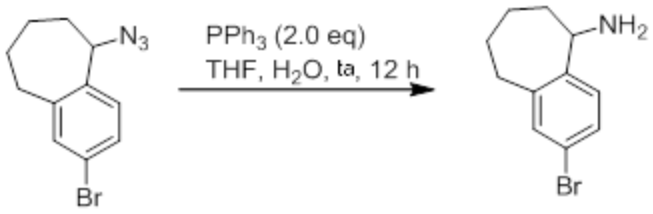
Síntesis de 5-azido-2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno



Una solución de 2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-ol (600 mg, 2.5 mmol, 1.0 equiv.) en tolueno (10 mL) se enfrió en un baño de hielo bajo N_2 y se trató con DPPA (2.06 g, 7.5 mmol, 3.0 equiv.) en una porción seguido de DBU (1.14 g, 7.5 mmol, 3.0 equiv.). La temperatura de reacción se mantuvo a 0 ºC durante 1 h y luego se calentó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con 2N HCl (2 x 50 mL), salmuera y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y luego se concentró. El producto bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice (eluyó con PE) para dar 5-azido-2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno (350 mg, rendimiento:

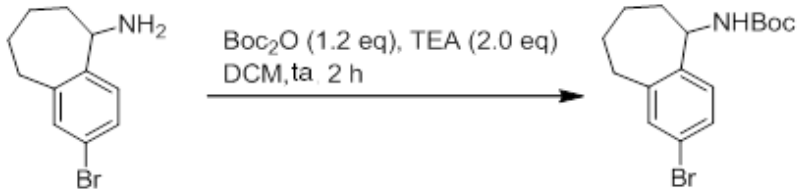
45%) como un aceite amarillo. ESI-MS $(M+H-N_3)^+$: 223.0. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.31-7.29 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.72 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.90-1.59 (m, 5H).

Síntesis de 2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-amina



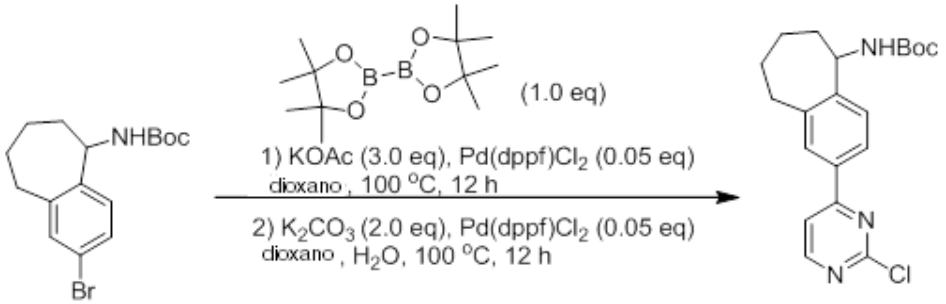
A una mezcla de 5-azido-2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno (375 mg, 1.4 mmol, 1.0 equiv.) en THF (5 mL) y H_2O (0.5 mL) se le añadió PPh_3 (741 mg, 2.8 mmol, 2.0 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se acidificó a pH = 1 con HCl (1 N) y se extrajo con EA (100 mL). La capa acuosa separada se basificó a pH = 10 con NaOH (1 N). Se recogió el precipitado resultante y se secó para dar 2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-amina (360 mg, rendimiento: 100%) como un sólido blanco. ESI-MS $(M+H-17)^+$: 222.9.

Síntesis de (2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)carbamato de terc-butilo



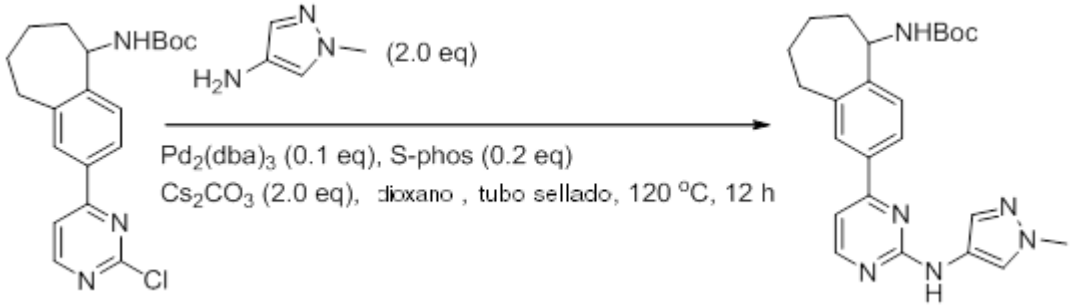
A una mezcla de (2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)carbamato de terc-butilo (360 mg, 1.5 mmol, 1.0 equiv.) en DCM (5 mL) y TEA (303 mg, 3.0 mmol, 2.0 equiv.) se le añadió Boc_2O (394 mg, 1.8 mmol, 1.2 equiv.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Después de diluir con EtOAc (100 mL), se lavó la mezcla con agua (100 mL x 2). La capa orgánica se concentró y purificó mediante una columna de gel de sílice (PE: EA = 30:1) para dar (2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)carbamato de terc-butilo (310 mg, rendimiento: 61%) como un sólido blanco. ESI-MS (M-55): 284.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.29-7.23 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.92-4.82 (m, 2H), 2.84-2.75 (m, 2H), 1.88-1.83 (m, 5H), 1.44 (s, 9H).

Síntesis de (2-(2-cloropirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)carbamato de terc-butilo



La síntesis de (2-(2-cloropirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)carbamato de terc-butilo fue similar a la de 4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo. La mezcla se concentró y purificó mediante una columna de gel de sílice (PE : EA = 4 : 1) para dar (2-(2-cloropirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)carbamato de terc-butilo (200 mg, rendimiento: 66%) como un sólido blanco. ESI-MS $(M+H)^+$: 374.1.

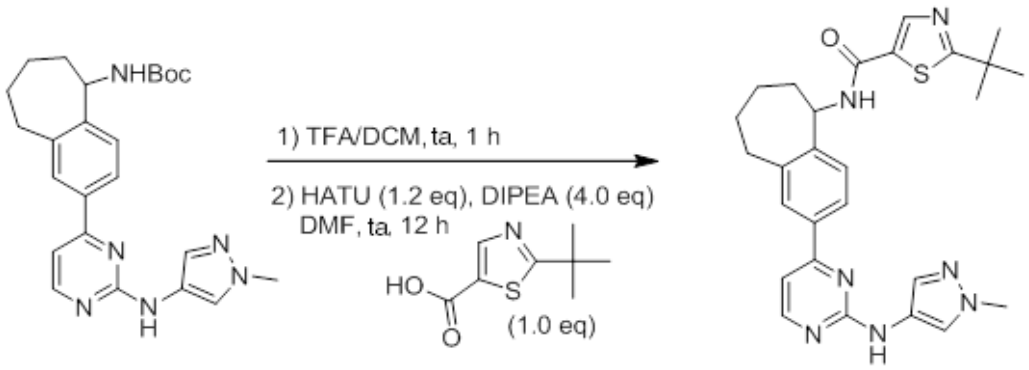
Síntesis de (2-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)carbamato de terc-butilo



La síntesis de (2-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)carbamato de terc-butilo fue similar a la del 2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo. La mezcla se concentró y purificó mediante una columna de gel de sílice (DCM : MeOH =

30 : 1) para dar (2-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)carbamato de terc-butilo (80 mg, rendimiento: 34%) como un sólido amarillo. ESI-MS (M+H) $^+$: 435.2.

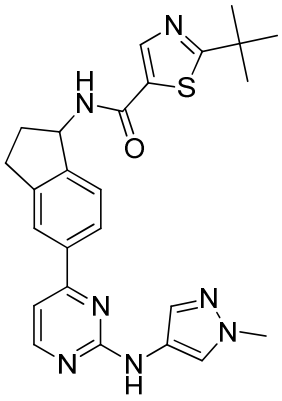
Síntesis de 2-(terc-butil)-N-(2-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)tiazol-5-carboxamida



La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(2-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 1. Se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa (gradiente: 5% B aumento a 95% B, A: 0.5% NH_3 en agua, B: CH_3CN) para dar 2-(terc-butil)-N-(2-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)tiazol-5-carboxamida (32 mg, rendimiento: 69%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+1)^+$: 502.2. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.39 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H),

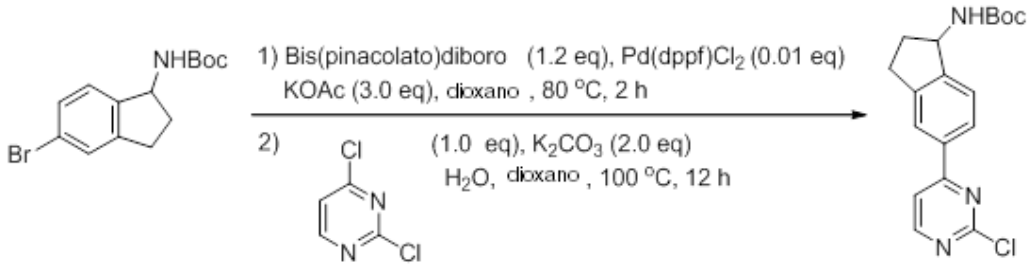
7.95 (s, 1H), 7.92–7.91 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.38–5.35 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.10–2.95 (m, 2H), 2.10–1.77 (m, 5H), 1.48 (s, 9H), 1.43–1.38 (m, 1H).

Ejemplo 89: 2-(terc-butil)-N-(5-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)tiazol-5-carboxamida (I-90)



I-90

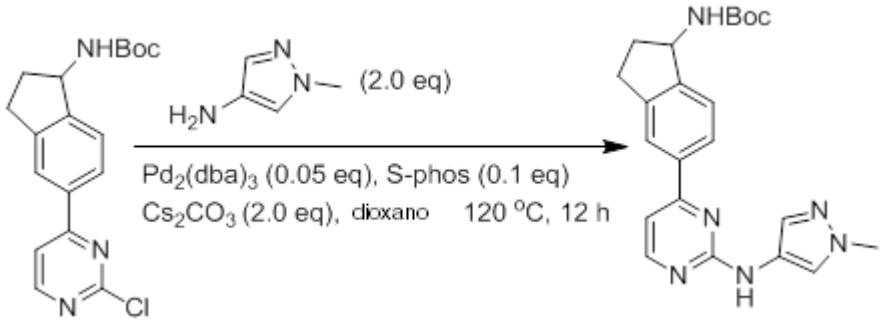
Síntesis de (5-(2-cloropirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de terc-butilo



La síntesis de (5-(2-cloropirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de terc-butilo fue similar a la de 4-

(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo. La mezcla se concentró y purificó mediante una columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 4 : 1) para dar (5-(2-cloropirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de terc-butilo (790 mg, rendimiento: 49%) como un sólido amarillo. ESI-MS (M+H) $^{+}$: 346.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.62 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.27-5.21 (m, 1H), 4.81-4.79 (m, 1H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.66-2.63 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.50 (s, 9H).

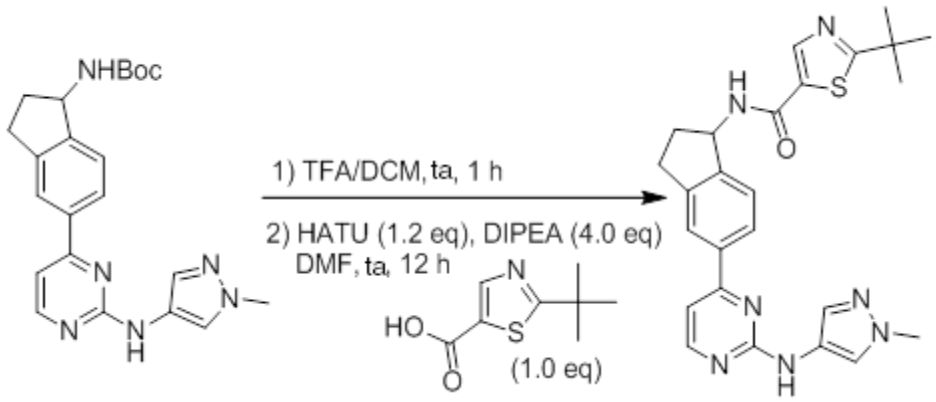
Síntesis de (5-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de terc-butilo



La síntesis de (5-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de terc-butilo fue similar a la del 2-metil-4-(2-((1-metil-

1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo. La mezcla se purificó mediante una columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 1 : 1) para dar (5-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de terc-butilo (80 mg, rendimiento: 45%) como un sólido amarillo. ESI-MS (M+H) $^{+}$: 406.9. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.88-7.87 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06-7.05 (m, 2H), 5.27-5.21 (m, 1H), 4.81-4.78 (m, 1H), 3.07-2.88 (m, 2H), 2.65-2.59 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.50 (s, 9H).

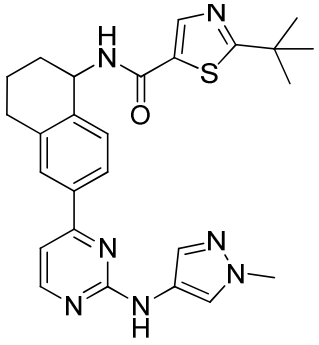
Síntesis de 2-(terc-butil)-N-(5-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)tiazol-5-carboxamida



La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(5-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 1. Se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa (gradiente: 5% B

aumento a 95% B, A: 0.5% NH_3 en agua, B: CH_3CN) para dar 2-(terc-butil)-N-(5-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)tiazol-5-carboxamida (48 mg, rendimiento: 43%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 474.0. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.42 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07-7.06 (m, 2H), 6.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.75-5.68 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.13-2.95 (m, 2H), 2.79-2.70 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

Ejemplo 90: 2-(terc-butil)-N-(6-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)tiazol-5-carboxamida (I-91)

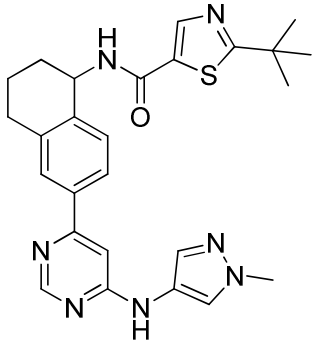


I-91

La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(6-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 89. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_3H_2O al 0.05% como fase móvil)

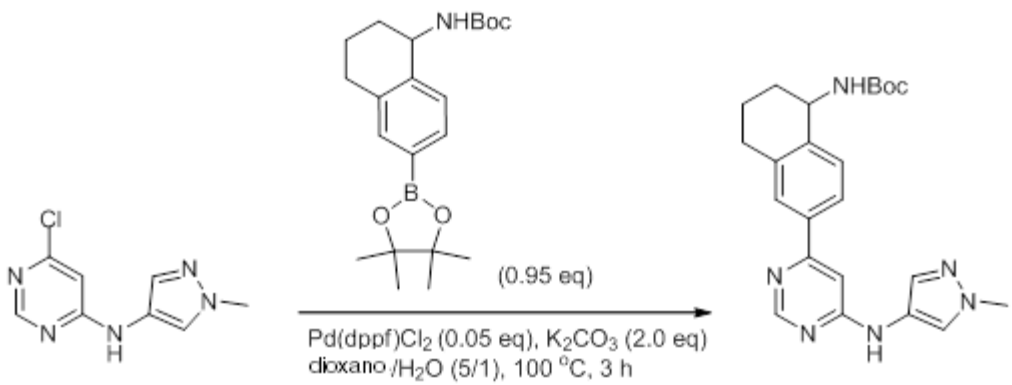
para dar 2-(terc-butil)-N-(6-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)tiazol-5-carboxamida como sólido amarillo (90 mg, rendimiento: 76%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 488.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.53 (s, 1H), 9.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.93-7.92 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.24-5.22 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.89-2.88 (m, 2H), 2.02-2.00 (m, 2H), 1.83-1.81 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

Ejemplo 91: 2-(terc-butil)-N-(6-(6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)tiazol-5-carboxamida (I-92)



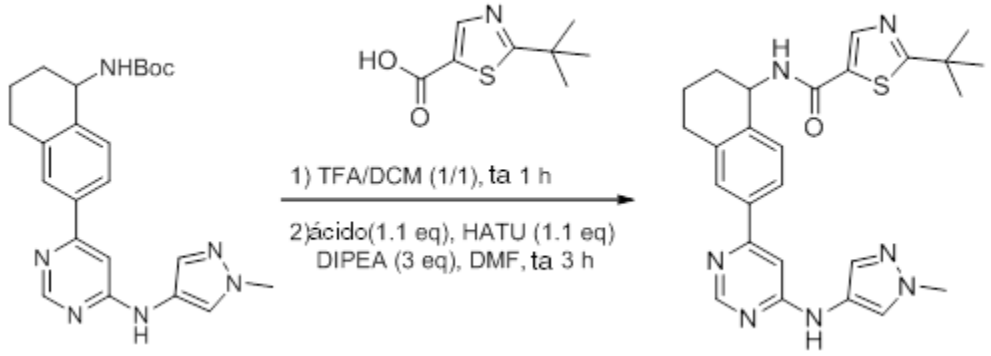
I-92

Síntesis de (6-(6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamato de terc-butilo



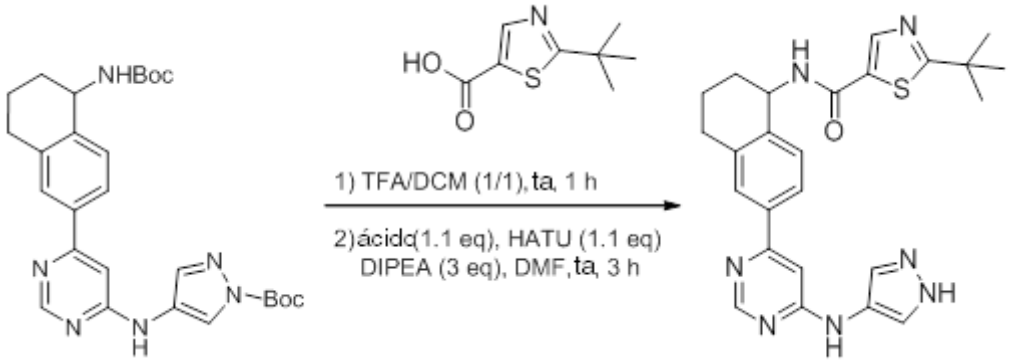
La síntesis de (6-(6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamato de terc-butilo fue similar a la de 4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo. Se obtuvo (6-(6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamato de terc-butilo (170 mg, rendimiento: 47%) como un sólido blanco. ESI-MS (M+H) $^{+}$: 421.1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.71 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.91-4.87 (m, 1H), 4.80-4.77 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.85-2.80 (m, 2H), 2.12-2.07 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 3H), 1.48 (s, 9H).

Síntesis de 2-(terc-butil)-N-(6-(6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)tiazol-5-carboxamida



La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(6-(6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 1. Se obtuvo 2-(terc-butil)-N-(6-(6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)tiazol-5-carboxamida (55 mg, rendimiento: 50%) como un sólido blanco. ESI-MS $(M+H)^+$: 488.1. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.43 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.18-5.16 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.80-2.77 (m, 2H), 2.00-1.77 (m, 4H), 1.35 (s, 9H).

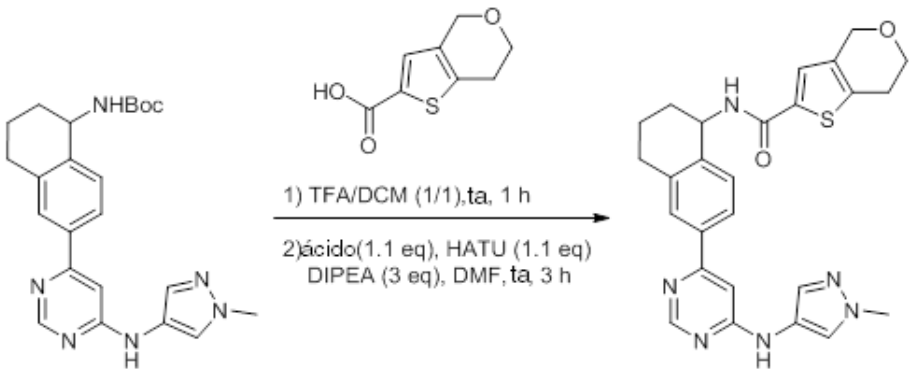
Ejemplo 92: N-(6-(6-((1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida (I-93)



I-93

La síntesis de N-(6-(6-((1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 89. Se obtuvo N-(6-(6-((1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida (32 mg, rendimiento: 26%) como un sólido blanco. ESI-MS (M+H) $^{+}$: 474.1. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.84 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.06-8.04 (m, 2H), 7.66-7.63 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.34-5.32 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.17-1.93 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).

Ejemplo 93: Síntesis de N-(6-(6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida (I-94)

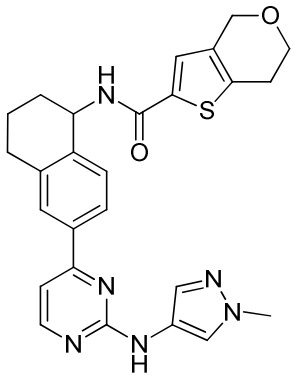


I-94

La síntesis de N-(6-(6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida fue similar a la del ejemplo 89, partiendo de ácido 6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxílico. Se obtuvo N-(6-(6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida (45 mg, rendimiento: 43%) como un sólido blanco. ESI-MS (M+H) $^{+}$: 486.8. HPLC: (214 nm: 100%, 254 nm: 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.56 (br, 1H), 8.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.22-5.17 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.86-2.82 (m, 4H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.86-1.79 (m, 2H).

Ejemplo 94: N-(6-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-

6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida (I-95)

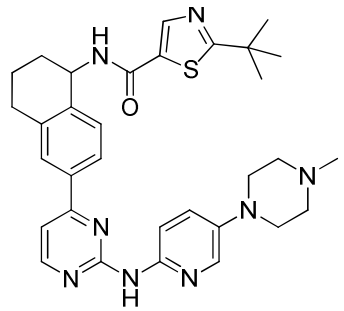


I-95

La síntesis de N-(6-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida fue similar a la del ejemplo 89 partiendo de ácido 6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxílico. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con $NH_3.H_2O$ al 0.05% como fase móvil) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (23 mg, rendimiento: 24%). ESI-MS $(M+H)^+$: 487.2. HPLC: (214 nm: 100%, 254 nm: 100%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.98-7.93 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.30-5.26 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.94-3.91 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.94-2.86 (m, 4H), 2.10-1.84 (m, 4H), 1.28-1.27 (m, 2H).

Ejemplo 95: 2-(terc-butil)-N-(6-(2-((5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-

1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)tiazol-5-carboxamida (I-96)

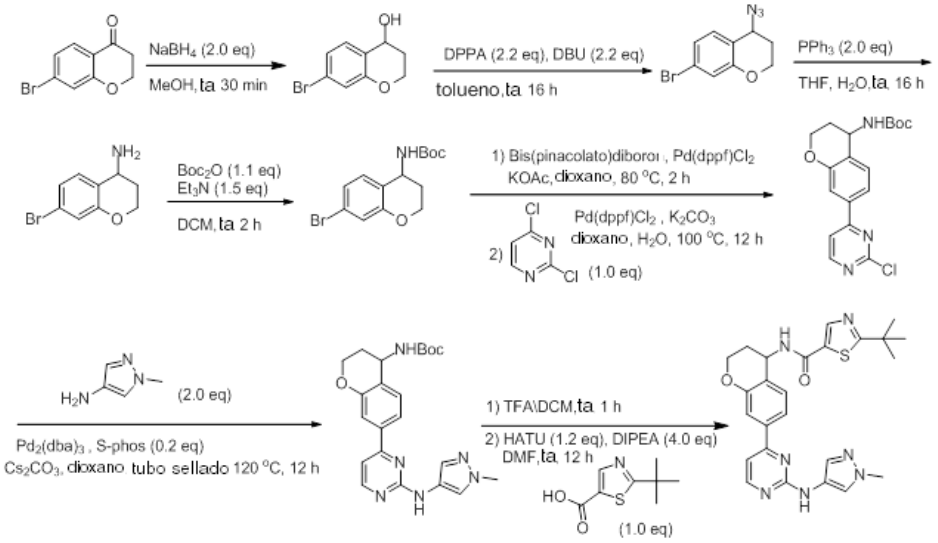


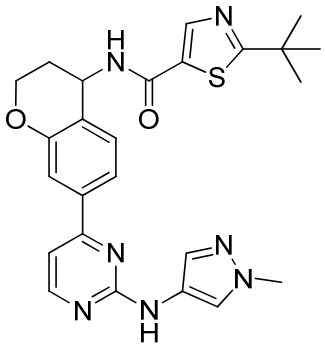
I-96

La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(6-(2-((5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 89. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_3H_2O al 0.05% como fase móvil) para dar 2-(terc-butil)-N-(6-(2-((5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)tiazol-5-carboxamida como un sólido blanco (10 mg, rendimiento: 18%). ESI-MS $(M+H)^+$: 582.9. HPLC: (214 nm: 100%, 254 nm: 100%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 9.50 (s, 1H), 9.00 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97-7.95 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.24-5.21 (m, 1H), 3.12 (t, J = 3.2 Hz, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.46 (t, J = 4.0 Hz, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

Ejemplo 96: 2-(terc-butil)-N-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)croman-4-il)tiazol-5-carboxamida (I-97)

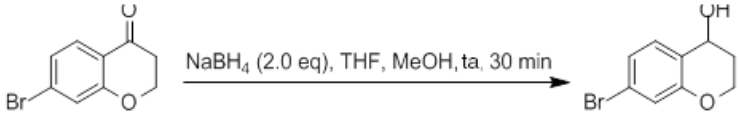
Esquema 8





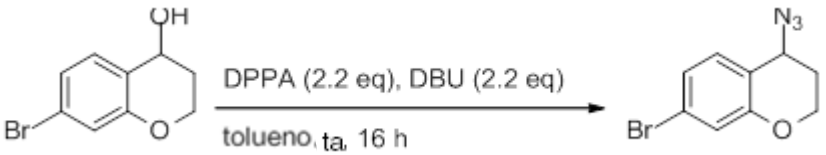
I-97

Síntesis de 7-bromocroman-4-ol



A una solución de 7-bromocroman-4-ona (1.63 g, 7.2 mmol, 1.0 equiv.) en MeOH (10 mL) se le añadió $NaBH_4$ (545 mg, 14.4 mmol, 2.0 equiv.) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (EtOAc/hexano=1:2) para dar 7-bromocroman-4-ol (1.61 g, rendimiento: 98%) como un sólido blanco. ESI-MS (M+H-18) $^+$: 211.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05-7.01 (m, 2H), 4.76-4.73 (m, 1H), 4.27-4.24 (m, 2H) 2.14-1.99 (m, 2H).

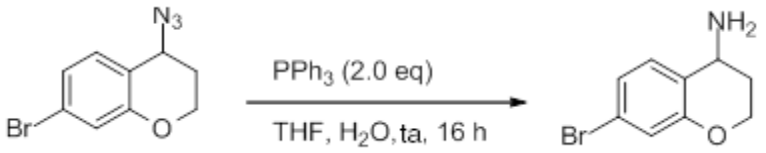
Síntesis de 4-azido-7-bromocroman



Una solución de 7-bromocroman-4-ol (200 mg, 0.88 mmol, 1.0 equiv.) en tolueno (5 mL) se enfrió en un baño de hielo bajo N_2 y se trató con DPPA (532 mg, 1.93 mmol, 2.2 equiv.) en una porción seguido de DBU (293 mg, 1.93 mmol, 2.2 equiv.). La temperatura de reacción se mantuvo a 0 ºC durante 1 h y luego se calentó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con 2N HCl (2 x 30 mL), salmuera y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se

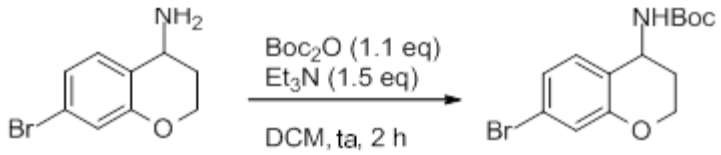
filtró y luego se concentró. El producto bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice (eluyó con PE). Se obtuvo 4-azido-7-bromocroman (188 mg, rendimiento: 90%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.07-7.06 (m, 3H), 4.56 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 4.30-4.17 (m, 2H), 2.19-1.99 (m, 2H).

Síntesis de 7-bromocroman-4-amina



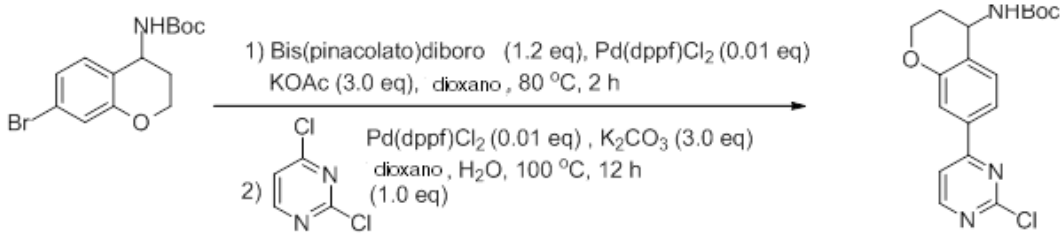
Una solución de 4-azido-7-bromocroman (2.2 g, 8.7 mmol, 1.0 equiv.) en THF (50 mL) y H_2O (10 mL) se trató con PPh_3 (4.5 g, 17 mmol, 2.0 equiv.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Después de concentrarse hasta sequedad, el residuo se diluyó con 1N HCl (100 mL), se extrajo con EA (100 mL). La solución acuosa se basificó a pH = 10 con 2N NaOH, se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y luego se concentraron. Se obtuvo 7-bromocroman-4-amina (1.4 g, rendimiento: 71%) como un aceite incoloro. ESI-MS (M+H-17) $^+$: 210.9.

Síntesis de (7-bromocroman-4-il)carbamato de terc-butilo



A una solución de 7-bromocroman-4-amina (1.4 g, 6.16 mmol, 1.0 equiv.) en diclorometano (30 mL) se le añadió Et_3N (933 mg, 9.24 mmol, 1.5 equiv.) y Boc_2O (1.5 g, 6.8 mmol, 1.1 equiv.). La solución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró y purificó mediante una columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc =30:1). Se obtuvo (7-bromocroman-4-il)carbamato de terc-butilo (1.5 g, rendimiento: 74%) como un sólido blanco. ESI-MS (M+H-56) $^+$: 272.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.14-7.12 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 2H), 4.78-4.77 (m, 1H), 4.27-4.11 (m, 2H) 2.19-1.99 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

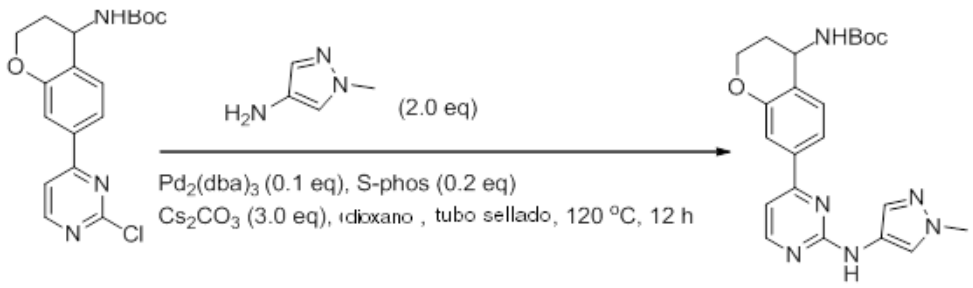
Síntesis de (7-(2-cloropirimidin-4-il)croman-4-il)carbamato de terc-butilo



La síntesis de (7-(2-cloropirimidin-4-il)croman-4-il)carbamato de terc-butilo fue similar a la de 4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo.

El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 4 : 1) para dar (7-(2-cloropirimidin-4-il)croman-4-il)carbamato de terc-butilo (500 mg, rendimiento: 70%) como un sólido blanco. ESI-MS $(M+H)^+$: 362.0. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ:8.62 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.86 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.31-4.27 (m, 2H), 2.24-2.05 (m, 2H), 1.21 (s, 9H).

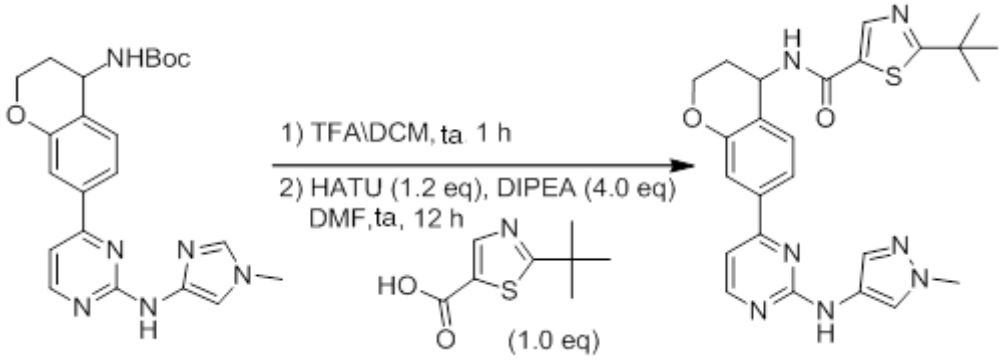
Síntesis de (7-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)croman-4-il)carbamato de terc-butilo



A una mezcla de (7-(2-cloropirimidin-4-il)croman-4-il)carbamato de terc-butilo (180 mg, 0.5 mmol) y 1-metil-pirazol-4-amina (97 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.) en dioxano (5 mL), se le añadió Cs_2CO_3 (489 mg, 1.5 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (46 mg, 0.05 mmol) y S-Phos (41 mg, 0.1 mmol) bajo N_2. La mezcla se agitó a 120 ºC durante 12 h. Después de diluirse con EtOAc (150 mL), la mezcla se lavó con salmuera y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y luego se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice

(éter de petróleo/EtOAc = 1 : 1) para dar (7-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)croman-4-il)carbamato de terc-butilo (120 mg, rendimiento: 57%) como un sólido amarillo. ESI-MS (M+H) $^{+}$: 423.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.46 (s, 1H), 8.45-8.44 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 4.83-4.74 (m, 1H), 4.31-4.21 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.11-1.87 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

Síntesis de 2-(terc-butil)-N-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)croman-4-il)tiazol-5-carboxamida

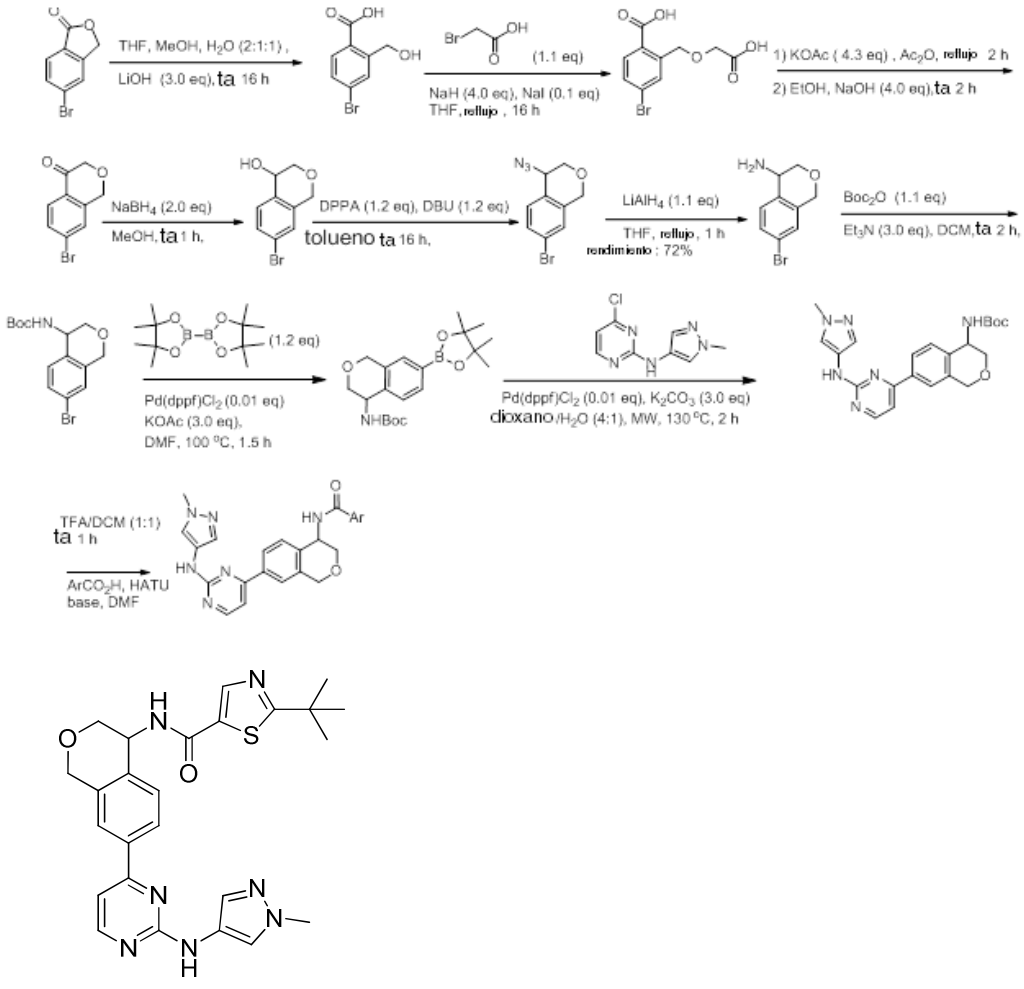


La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)croman-4-il)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 1. Se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa (gradiente: 5% B aumento a 95% B, A: 0.5% NH_3 en agua, B: CH_3CN) para dar 2-(terc-butil)-N-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)croman-4-il)tiazol-5-carboxamida (48 mg, rendimiento: 43%)

como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 490.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.49 (s, 1H), 9.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.32-8.31 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58-7.57 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.28-5.26 (m, 1H), 4.33-4.31 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.19-1.99 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

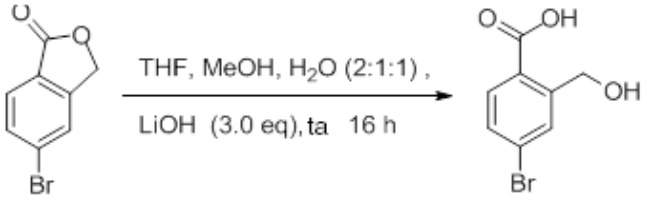
Ejemplo 97: 2-(terc-butil)-N-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)isocroman-4-il)tiazol-5-carboxamida (I-98)

Esquema 9



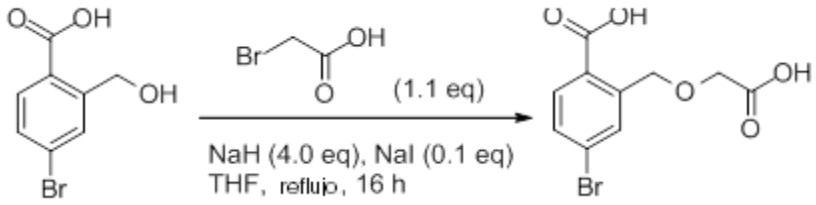
I-98

Síntesis de ácido 4-bromo-2-(hidroximetil)benzoico



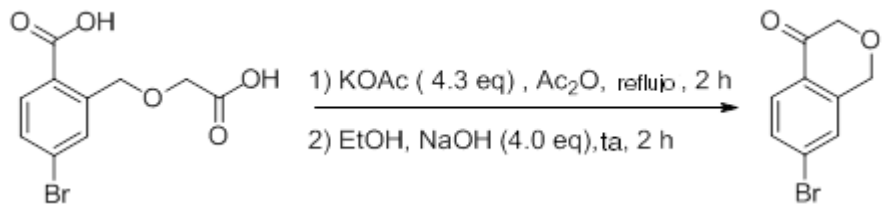
Se añadió hidróxido de litio (3.45 g, 70.42 mmol, 3.0 equiv.) a temperatura ambiente durante varios minutos a una solución de 5-bromoftalida (5.0 g, 23.47 mmol, 1.0 equiv.) en una solución 2:1:1 de THF/MeOH/ H_2O (80 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la extracción del diluyó, el residuo se diluyó con agua (100 mL), se ajustó a pH = 3 con HCl (2 N) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las capas orgánicas se recogieron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron mediante evaporador rotatorio para dar el producto del título (3.47 g, rendimiento: 94%) como un sólido blanco que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS $(M+H)^+$: 231.1. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.88-7.86 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H).

Síntesis de ácido 4-bromo-2-((carboximetoxi)metil)benzoico



Se añadió hidruro de sodio (3.46 g, 86.56 mmol, 4.0 equiv.) en pequeñas porciones en el transcurso de 0.5 h a temperatura ambiente a una mezcla de ácido 4-bromo-2-(hidroximetil)benzoico (5.0 g, 21.64 mmol, 1.0 equiv.) y ácido bromoacético (2.99 g, 21.64 mmol) en THF (60 mL), luego se añadió yoduro de sodio (324.6 mg, 2.164 mmol, 0.1 equiv.). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (150 mL) y luego se extrajo con dietiléter (100 mL x 3). La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico al 10% a pH = 3-4 y se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 3). El acetato de etilo combinado se lavó con agua (150 mL) y salmuera, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró para proporcionar ácido 4-bromo-2-((carboximetoxi)metil)benzoico como un sólido blanco (4.37 g, rendimiento: 70%) que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.93-7.87 (m, 2H), 7.55-7.52 (m, 1H), 4.98 (s, 2 H), 4.23 (s, 2H).

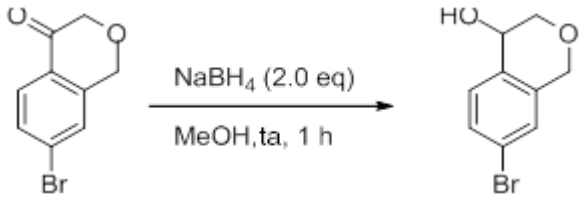
Síntesis de 7-bromoisocroman-4-ona



Una solución de ácido 4-bromo-2-((carboximetoxi)metil)benzoico (5.2 g, 18.06 mmol, 1.0 equiv.) en anhídrido acético (100 mL) que contenía acetato de potasio (7.61g, 77.64 mmol, 4.3 equiv.) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida y el residuo se dividió entre acetato de etilo (200 mL) y agua (100 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). Las fases de acetato de etilo combinado luego se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en EtOH (50 mL), se añadió NaOH (2.89 g, 72.24 mmol, 4.0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la concentración, el residuo se dividió entre acetato de etilo (200 mL) y agua (100 mL), se lavó con salmuera saturada, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, éter de petróleo/EtOAc = 1:1) para dar 7-bromoisocroman-4-ona (725 mg, rendimiento: 18%) como un sólido amarillo claro. ESI-MS $(M+H)^+$: 227.0. ^1H NMR (400 MHz,

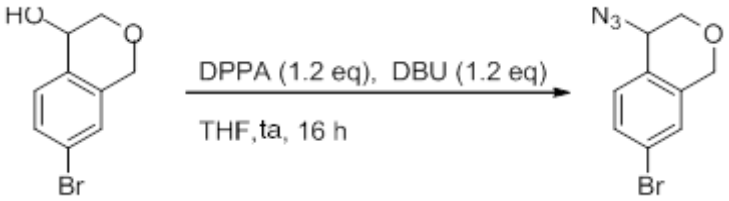
$CDCl_3$) δ: 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.36 (s, 2H).

Síntesis de 7-bromoisocroman-4-ol



La síntesis de 7-bromoisocroman-4-ol fue similar a la de 7-bromocroman-4-ol. El producto bruto (1.3 g, rendimiento: 89%) se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS (M+H) $^+$: 229.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.42-7.40 (m, 1H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.66 (ABq, J = 20.4, 15.2 Hz, 2H), 4.51-4.50 (m, 1H), 4.12-4.10 (m, 1H), 3.84-3.80 (m, 1H).

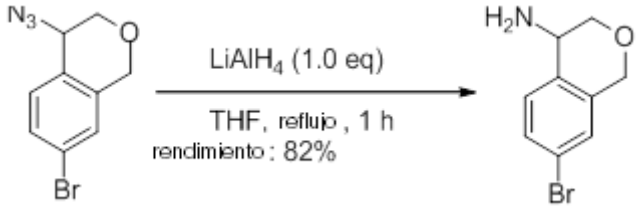
Síntesis de 4-azido-7-bromoisocroman



La síntesis de 4-azido-7-bromoisocroman fue similar a la de 4-azido-7-bromocroman. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, éter de petróleo/EtOAc = 50:1) para dar 4-azido-7-bromoisocroman (568 mg, rendimiento: 39%) como un sólido blanco. ESI-MS (M+H-28) $^+$: 226.0. ^{1}H NMR

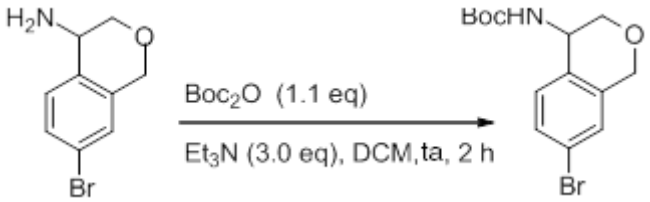
(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.47-7.44 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 4.77 (ABq, J = 20.4, 15.6 Hz, 2H), 4.22-4.16 (m, 2 H), 3.96-3.92 (m, 1H).

Síntesis de 7-bromoisocroman-4-amina



A una solución de 4-azido-7-bromoisocroman (207 mg, 0.82 mmol, 1.0 eq.) en THF (5 mL), se le añadió 1N $LiAlH_4$ (0.82 mL , 0.82 mmol, 1.0 equiv.) a 0 ºC. Luego, se sometió a reflujo la mezcla durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió Na_2SO_4.10 H_2O y la mezcla se agitó durante otras 0.5 h. El sólido se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto del título (153 mg, rendimiento: 82%) que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS $(M+H)^+$: 228.0.

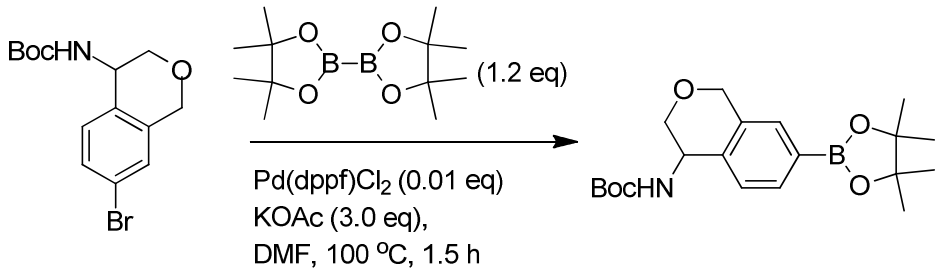
Síntesis de (7-bromoisocroman-4-il)carbamato de terc-butilo



La síntesis de (7-bromoisocroman-4-il)carbamato de terc-

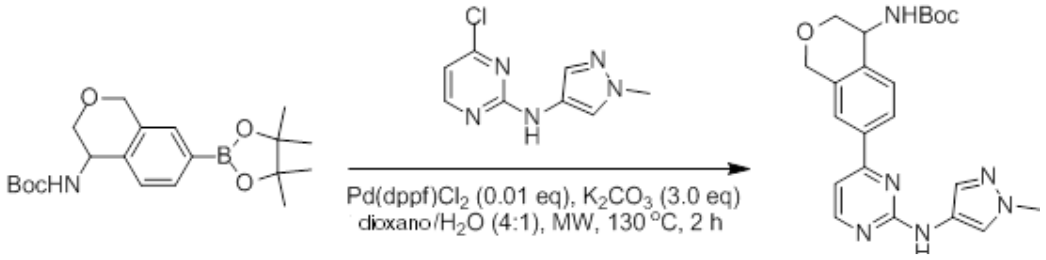
butilo fue similar a la de (7-bromocroman-4-il)carbamato de terc-butilo. El compuesto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (MeOH/H_2O con $NH_3.H_2O$ al 0.05% como fase móvil) para dar el compuesto (7-bromoisocroman-4-il)carbamato de terc-butilo (332 mg, rendimiento: 55%) como un sólido blanco. ESI-MS (M+H-56) $^+$: 272.05. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.38-7.30 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 5.11-5.09 (m, 1H), 4.75-4.63 (m, 3H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

Síntesis de (7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isocroman-4-il)carbamato de terc-butilo



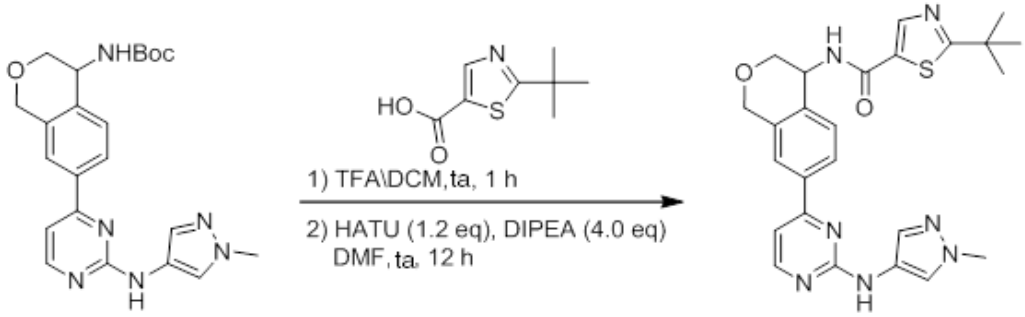
La síntesis de (7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isocroman-4-il)carbamato de terc-butilo fue similar a la de 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de terc-butilo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, éter de petróleo/EtOAc = 10:1) para dar (7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isocroman-4-il)carbamato de terc-butilo (310 mg, rendimiento: 81%) como un sólido blanco. ESI-MS (M+H-56) $^+$: 320.2.

Preparación de (7-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)isocroman-4-il)carbamato de terc-butilo



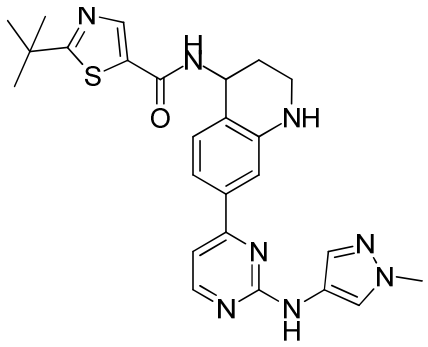
La síntesis de (7-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)isocroman-4-il)carbamato de terc-butilo fue similar a la del 2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, éter de petróleo/EtOAc = 1:2) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (272 mg, rendimiento: 79%). ESI-MS (M+H-56) $^{+}$: 367.2.

Preparación de 2-(terc-butil)-N-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)isocroman-4-il)tiazol-5-carboxamida



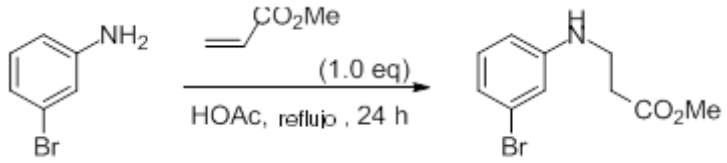
La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)isocroman-4-il)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 1. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con $NH_3.H_2O$ al 0.05% como fase móvil) para dar un sólido amarillo (105 mg, rendimiento: 61%). ESI-MS $(M+H)^+$: 490.2. HPLC: (214 nm: 100%, 254 nm: 100%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.52 (s, 1H), 9.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92-7.91 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.25-5.21 (m, 1H), 4.92-4.83 (m, 2H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 4H), 1.39 (s, 9H).

Ejemplo 98: 2-(terc-butil)-N-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)tazol-5-carboxamida (I-99)



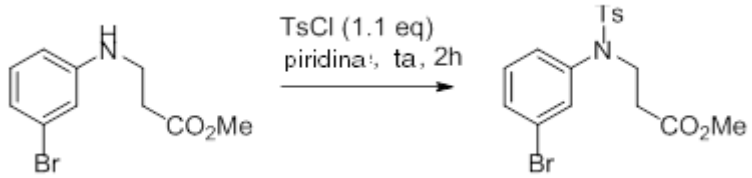
I-99

Preparación de 3-((3-bromofenil)amino)propanoato de metilo



Una mezcla de 3-bromoanilina (10.00 g, 58.14 mmol) y acrilato de metilo (5.30 mL, 58.14 mmol) en ácido acético (0.4 mL) se sometió a reflujo durante 16 h. Luego, la solución se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 1/10 a 1/6) para dar el producto 3-((3-bromofenil)amino)propanoato de metilo (11.92 g, rendimiento: 80%) como líquido rojo. ESI-MS $(M+H)^+$: 257.8

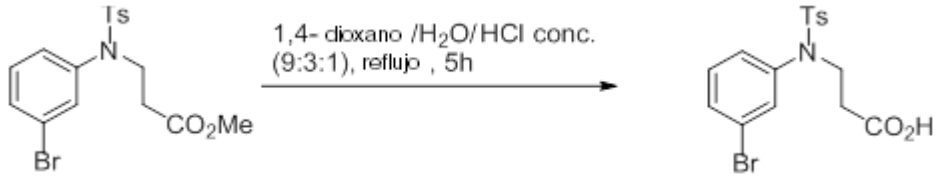
Preparación de 3-(N-(3-bromofenil)-4-metilfenilsulfonamido)propanoato de metilo



A una solución de 3-((3-bromofenil)amino)propanoato de metilo (11.90 g, 46.30 mmol) en piridina (10 mL) se le añadió cloruro de *p*-tosilo (10.58 g, 55.56 mmol) en partes a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante otras 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (20 mL). La fase orgánica se lavó con 1N HCl (60 mL) y salmuera

(60 mLx2). Después secarse sobre Na_2SO_4, filtrarse y concentrarse, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 1/10 y 1/4) para dar el producto 3-(N-(3-bromofenil)-4-metilfenilsulfonamido)propanoato de metilo (15.30 g, rendimiento: 80%) como aceite pardo pegajoso. ESI-MS $(M+H)^+$: 411.9.

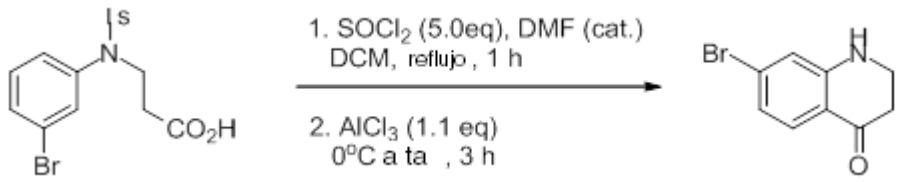
Preparación de ácido 3-(N-(3-bromofenil)-4-metilfenilsulfonamido)propanoico



Una solución de 3-(N-(3-bromofenil)-4-metilfenilsulfonamido)propanoato de metilo (15.23 g, 37.06 mmol) en HCl concentrado (21.80 mL), agua (68.6 mL) y 1,4-dioxano (192.6 mL) se calentó a reflujo durante 5 h. Luego, la solución se concentró a la mitad de volumen (~130 mL), se neutralizó con solución de $NaHCO_3$ saturada a pH = 8~9 y se extrajo con EtOAc (80 mL x 3). La fase orgánica combinada se extrajo nuevamente con agua (80 mL). La fase acuosa combinada se acidificó mediante solución de HCl concentrada (pH = 3), se extrajo con EtOAc (80 mLx3). La fase orgánica se combinó y secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta sequedad

para dar ácido 3-(N-(3-bromofenil)-4-metilfenilsulfonamido)propanoico (7.00 g, rendimiento: 48%) como aceite marrón. ESI-MS $(M+H)^+$: 397.9.

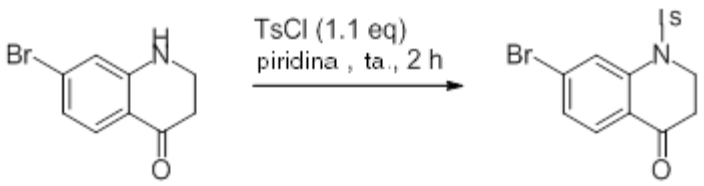
Preparación de 7-bromo-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona



Una solución de ácido 3-(N-(3-bromofenil)-4-metilfenilsulfonamido)propanoico (5.00 g, 12.59 mmol) , $SOCl_2$ (4.60 mL , 62.97 mmol) y una gota de DMF en DCM (20 mL) se sometió a reflujo durante 2 h. Luego, la solución se concentró hasta sequedad para dar cloruro carboxílico que se utilizó para la siguiente etapa. Una mezcla de $AlCl_3$ (3.40 g, 25.18 mmol) en DCM (20 mL) se enfrió a 5 ºC y luego se añadió gota a gota una solución de cloruro carboxílico preparada anteriormente en DCM (10 mL) durante 30 min. Después del añadido, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego, la solución se inactivó con agua helada, se neutralizó con solución de NaOH y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). La fase orgánica combinada se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 1/4) para dar el producto 7-bromo-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona como un

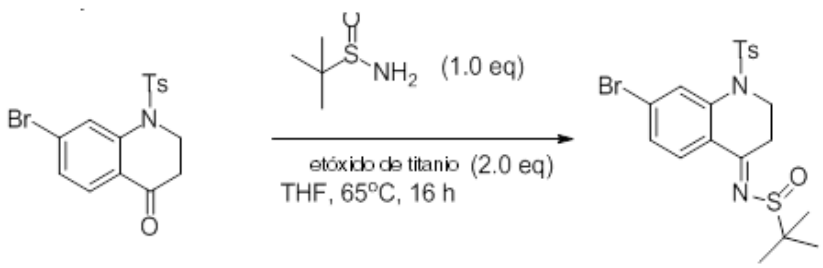
sólido amarillo (1.86 g, rendimiento: 54%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 226.0

Preparación de 7-bromo-1-tosil-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona



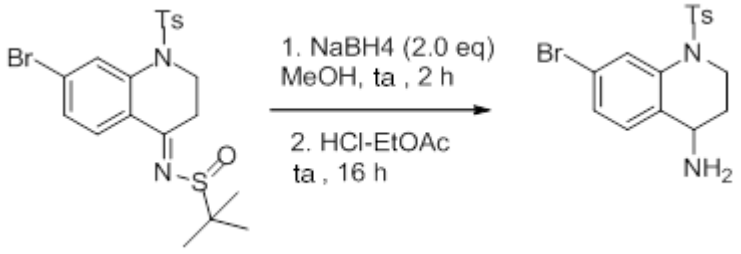
La síntesis de 7-bromo-1-tosil-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona fue similar a la de 3-(N-(3-bromofenil)-4-metilfenilsulfonamido)propanoato de metilo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 1/6) para dar el producto 7-bromo-1-tosil-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona como un sólido amarillo (2.57 g, rendimiento: 85%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 380.0. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.25 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.38 (t, J = 6.4 Hz, 2H).

Preparación de (E)-N-(7-bromo-1-tosil-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida



Una solución de 7-bromo-1-tosil-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona (700 mg, 1.84 mmol), t-butilsulfinamida (245 mg, 2.02 mmol) y etóxido de titanio (890 mg, 3.68 mmol) en THF seco (10 mL) se calentó a reflujo durante 16 h. Luego, la mezcla se diluyó con EA (150 mL) y se lavó con salmuera (60 mL) y agua (60 mL). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar el producto bruto (E)-N-(7-bromo-1-tosil-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido blanco (740 mg, rendimiento: 83%) que se utilizó directamente en la siguiente etapa. ESI-MS $(M+H)^+$: 482.9.

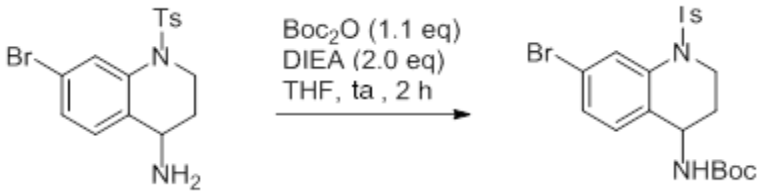
Preparación de 7-bromo-1-tosil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-amina



A una solución d e(E)-N-(7-bromo-1-tosil-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (740 mg, 1.53 mmol) en metanol (7 mL) se le añadió borohidruro de sodio (117 mg, 3.07 mmol) en partes a 0 ºC. Luego, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente orgánico se retiró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (7 mL) y se trató con HCl

concentrado (3 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Luego, la mezcla se ajustó a pH = 8 con bicarbonato de sodio sólido y se extrajo con EtOAc (10 mL). La fase orgánica se lavó con agua (40 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar el producto bruto 7-bromo-1-tosil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-amina como un sólido blanco (400 mg de producto bruto) que se utilizó directamente en la siguiente etapa. ESI-MS $(M+H)^+$: 381.0

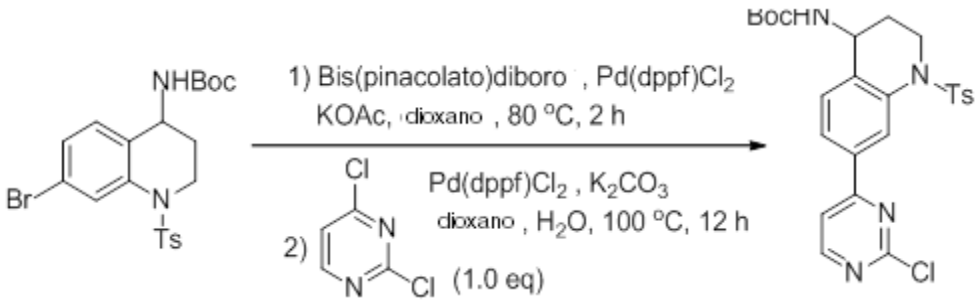
Preparación de (7-bromo-1-tosil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)carbamato de terc-butilo



La síntesis de (7-bromo-1-tosil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)carbamato de terc-butilo fue similar a la de (7-bromocroman-4-il)carbamato de terc-butilo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 1/6) para dar el producto (7-bromo-1-tosil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)carbamato de terc-butilo como una espuma blanca (438 mg, rendimiento: 60% para dos etapas). ESI-MS $(M+H)^+$: 480.9. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H),

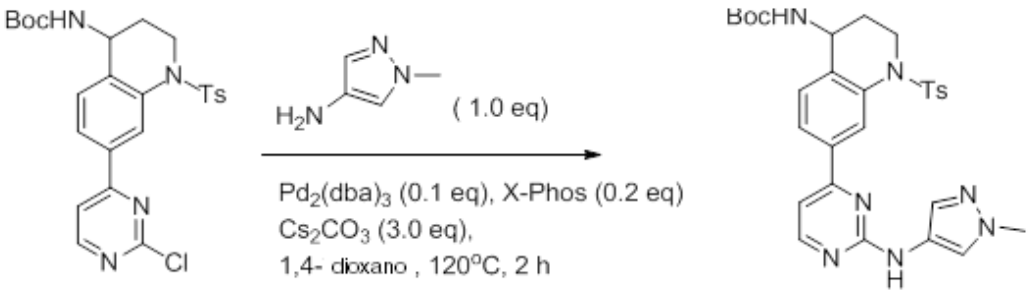
7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.35–4.31 (m, 1H), 4.03–3.97 (m, 1H), 3.79–3.72 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.78–1.61 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

Preparación de (7-(2-cloropirimidin-4-il)-1-tosil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)carbamato de terc-butilo



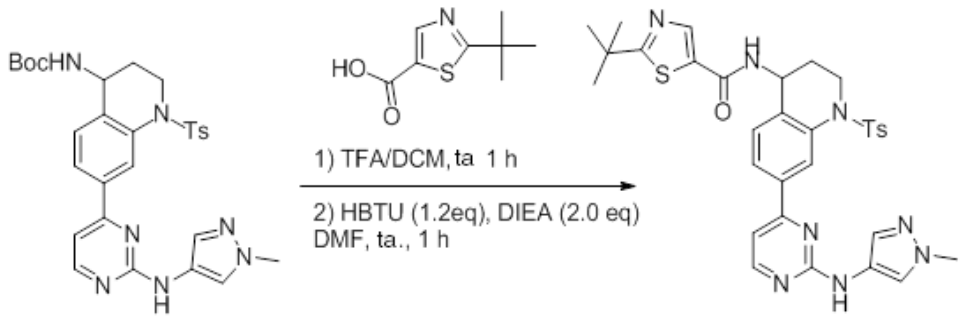
La síntesis de (7-(2-cloropirimidin-4-il)-1-tosil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)carbamato de terc-butilo fue similar a la de 4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 1/6 a 1/4) para dar el producto (7-(2-cloropirimidin-4-il)-1-tosil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)carbamato de terc-butilo como un sólido blanco (208 mg, rendimiento: 61%). ESI-MS $(M+H)^+$: 515.1.

Preparación de (7-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-tosil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)carbamato de terc-butilo



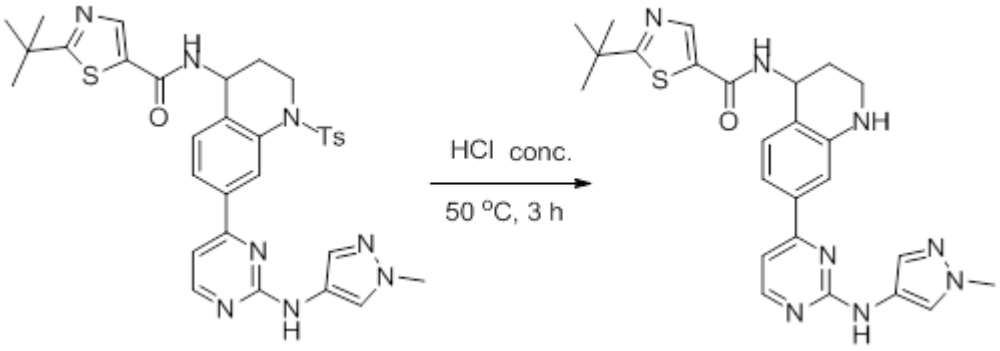
La síntesis de (7-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-tosil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)carbamato de terc-butilo fue similar a la de 4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 1/2 a 2/1) para dar el producto (7-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-tosil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)carbamato de terc-butilo como un sólido blanco (92 mg, rendimiento: 40 %). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 576.2.

Preparación de 2-(terc-butil)-N-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-tosil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)tiazol-5-carboxamida



La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-tosil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 1. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 2/1) para dar el producto 2-(terc-butil)-N-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-tosil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)thiazole-5-carboxamide como un sólido amarillo (70 mg, rendimiento: 73%). ESI-MS $(M+H)^+$: 643.2.

Síntesis de 2-(terc-butil)-N-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)tiazol-5-carboxamida

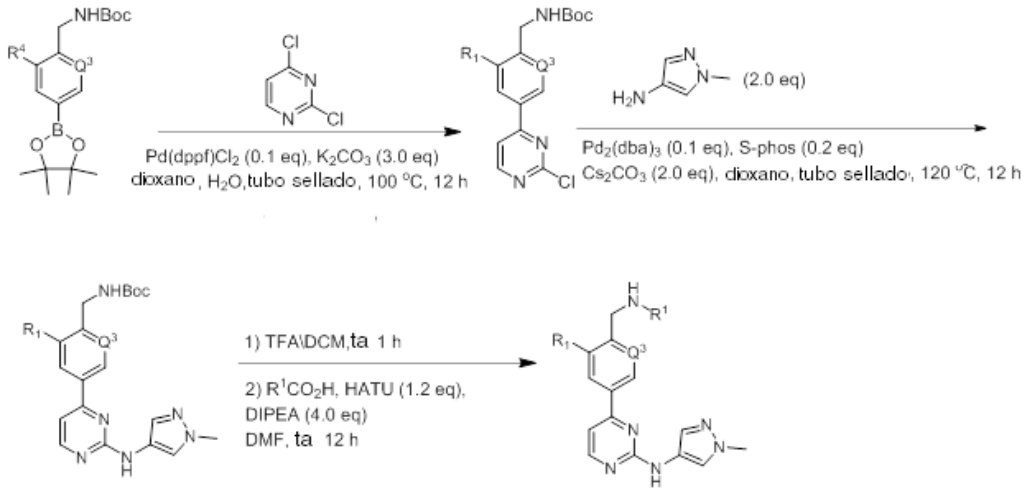


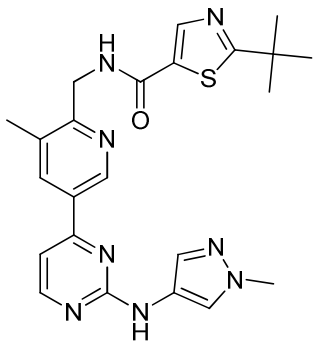
Una solución de 2-(terc-butil)-N-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-tosil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)tiazol-5-carboxamida (60 mg, 0.09 mmol) en solución de HCl concentrada (1.5 mL) se calentó a 50 ºC durante 3 h. Luego, la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (50 mL). La fase orgánica se lavó con

Na_2CO_3 saturado, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/H_2O con $NH_3.H_2O$ al 0.05% como fase móvil) para dar el producto 2-(terc-butil)-N-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)tiazol-5-carboxamida como un sólido amarillo pálido (12 mg, rendimiento: 27%). ESI-MS (M+H) $^+$: 489.0. HPLC: (214 nm: 100%, 254 nm: 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.35 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.30 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.40 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.14-2.09 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

Ejemplo 99: 2-(terc-butil)-N-((3-metil-5-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)metil)tiazol-5-carboxamida (I-100)

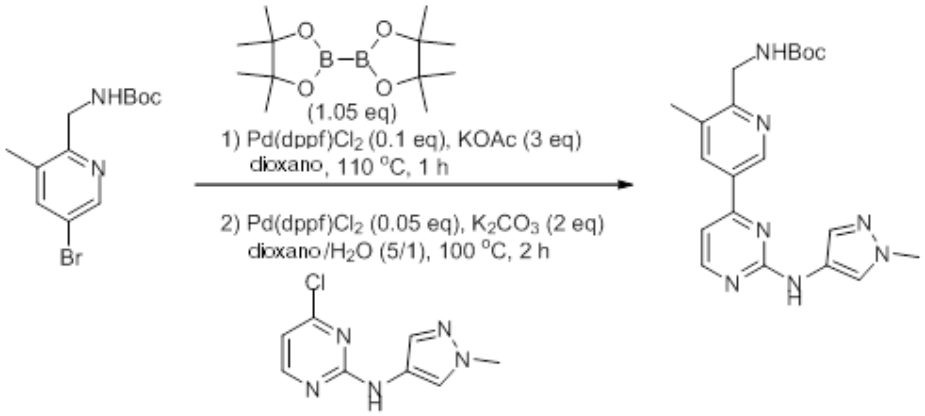
Esquema 10





I-100

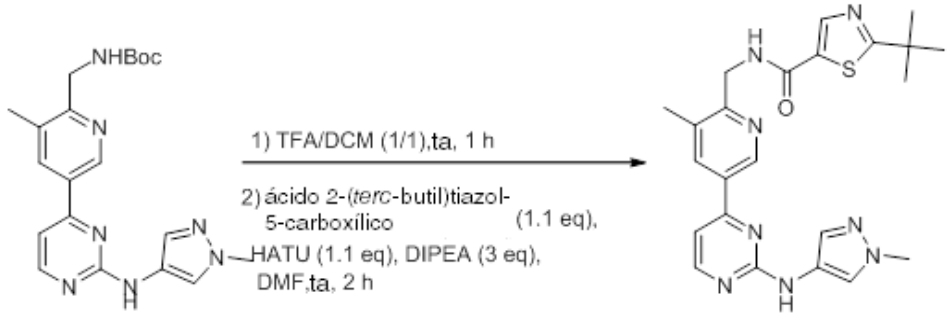
Síntesis de ((3-metil-5-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo



A una solución de ((5-bromo-3-metilpiridin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (150 mg, 0.5 mmmol) en dioxano (2 mL) se le añadió 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (140 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.), Pd(dppf)Cl_2.DCM (20 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv.) y KOAc (147 mg, 1.5 mmol, 3 equiv.). La mezcla se calentó a 110 ºC durante 1 h bajo N_2. Luego de enfriarse a temperatura

ambiente, se añadieron 4-cloro-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (100 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.), Pd(dppf)Cl_2.DCM (20 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv.) y K_2CO_3 (138 mg, 1 mmol, 2 equiv). La mezcla se calentó a 100 ºC durante otras 2 h. Después de diluir con EA (150 mL), se lavó la mezcla con agua (50 mL x 2). La fase orgánica se concentró y el producto bruto se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc =2/1) para dar ((3-metil-5-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo como un sólido amarillo (145 mg, rendimiento: 70%). ESI-MS $(M+H)^+$: 396.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.99 (s, 1H), 8.45 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (br, 1H), 7.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.48 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

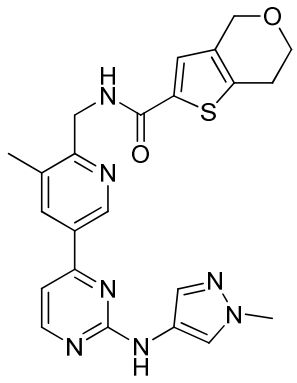
Síntesis de 2-(terc-butil)-N-((3-metil-5-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)metil)tiazol-5-carboxamida



La síntesis de 2-(terc-butil)-N-((3-metil-5-(2-((1-

metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)metil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 1. El producto bruto se purificó a través de TLC preparativa (MeOH/DCM=1/25) para dar 2-(terc-butil)-N-((3-metil-5-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)metil)tiazol-5-carboxamida como un sólido amarillo (50 mg, rendimiento: 65%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 463.2. HPLC: (214 nm: 98.74%, 254 nm: 98.43%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.04 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.00 (br, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

Ejemplo 100: N-((3-metil-5-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida (I-101)

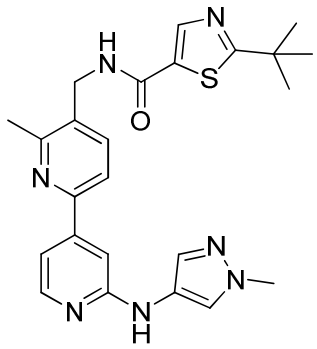


I-101

La síntesis de N-((3-metil-5-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidro-4H-

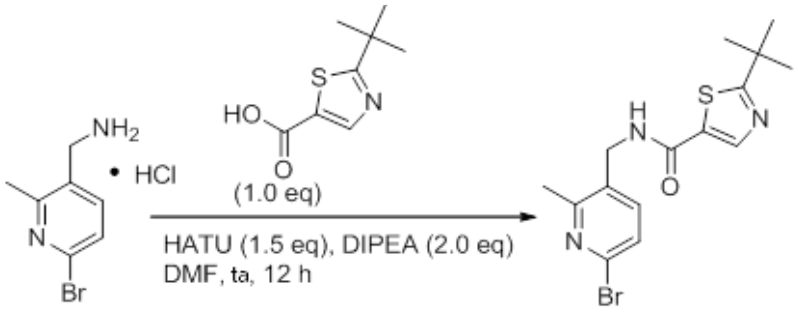
tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida fue similar a la del ejemplo 99. Se purificó a través de TLC preparativa (MeOH/DCM=1/20) para dar N-((3-metil-5-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)metil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida (40 mg, rendimiento: 45%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 462.1. HPLC: (214 nm: 94.50%, 254 nm: 95.27%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.04 (s, 1H), 8.47 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.96 (br, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.72 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.92 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H).

Ejemplo 101: 2-(terc-butil)-N-((6-metil-2'-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-[2,4'-bipiridin]-5-il)metil)tiazol-5-carboxamida (I-102)



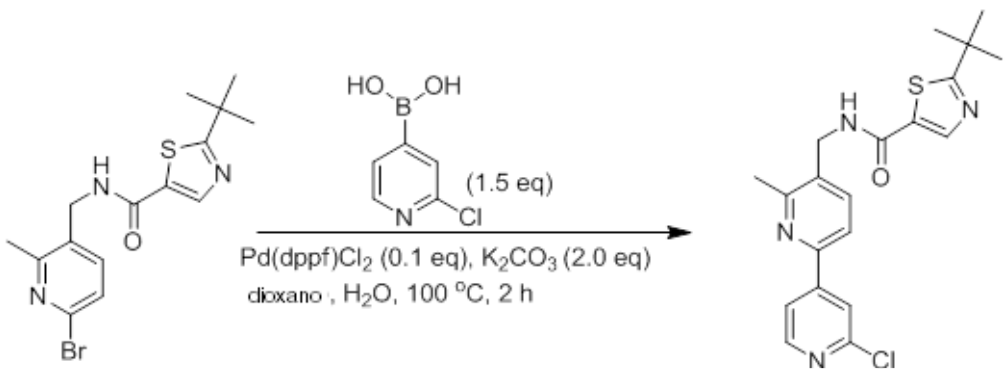
I-102

Síntesis de N-((6-bromo-2-metilpiridin-3-il)metil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida



La síntesis de N-((6-bromo-2-metilpiridin-3-il)metil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 1. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 2 : 1) para dar N-((6-bromo-2-metilpiridin-3-il)metil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida (140 mg, rendimiento: 38%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+1)^+$: 368.0. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.21 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

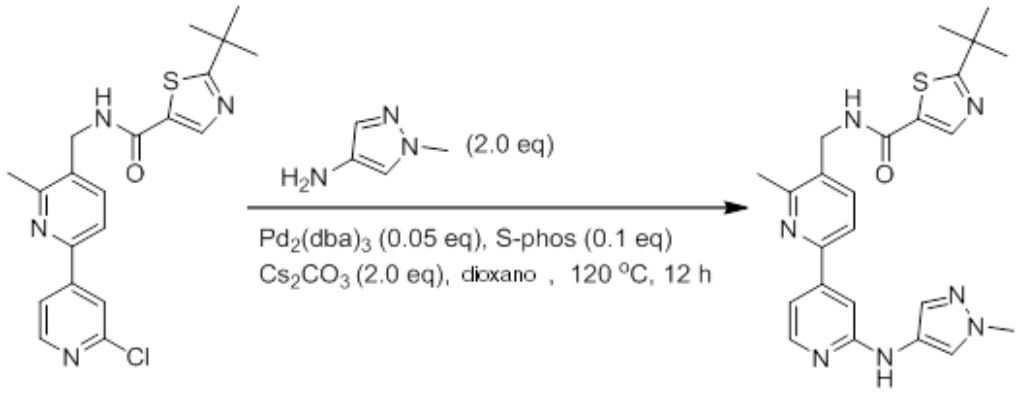
Síntesis de 2-(terc-butil)-N-((2'-cloro-6-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)metil)tiazol-5-carboxamida



La síntesis de 2-(terc-butil)-N-((2'-cloro-6-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)metil)tiazol-5-carboxamida fue similar

a la de 4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo. La mezcla se purificó mediante una columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 1 : 1) para dar 2-(terc-butil)-N-((2'-cloro-6-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)metil)tiazol-5-carboxamida (80 mg, rendimiento: 52%) como un sólido amarillo. ESI-MS (M+H) $^{+}$: 400.9. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.43 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.36 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

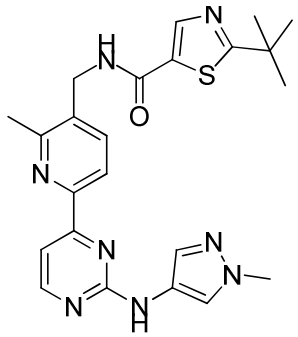
Síntesis de 2-(terc-butil)-N-((6-metil-2'-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-[2,4'-bipiridin]-5-il)metil)tiazol-5-carboxamida



La síntesis de 2-(terc-butil)-N-((6-metil-2'-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-[2,4'-bipiridin]-5-il)metil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la de 4-(4-(aminometil)-3-metilfenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina. Se

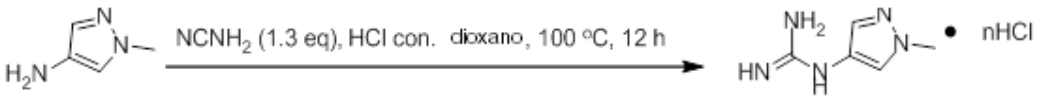
purificó la mezcla mediante HPLC preparativa (gradiente: 5% B aumento a 95% B, A: 0.5% NH_3 en agua, B: CH_3CN) para dar 2-(terc-butil)-N-((6-metil-2'-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-[2,4'-bipiridin]-5-il)metil)tiazol-5-carboxamida (20 mg, rendimiento: 22%) como un sólido marrón. ESI-MS $(M+H)^+$: 462.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.20 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.69 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.78 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.60 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

Ejemplo 102: 2-(terc-butil)-N-((2-metil-6-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-3-il)metil)tiazol-5-carboxamida (I-103)



I-103

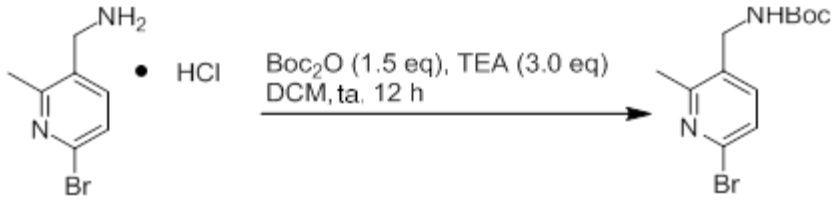
Síntesis de 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)guanidina



A una solución de 1-metil-1H-pirazol-4-amina (500 mg, 5

mmol, 1.0 equiv.) en dioxano (10 mL) se le añadió $NCNH_2$ (273 g, 6.5 mmol, 1.3 equiv.) y HCl concentrado (1 mL). La reacción se agitó a 100 ºC durante 12 h. Se extrajo el disolvente a presión reducida. El residuo se recristalizó del codisolvente de MeOH y Et_2O. Se obtuvo 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)guanidina (600 mg, rendimiento: 55%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 140.1. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.78 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 3.91 (s, 3H).

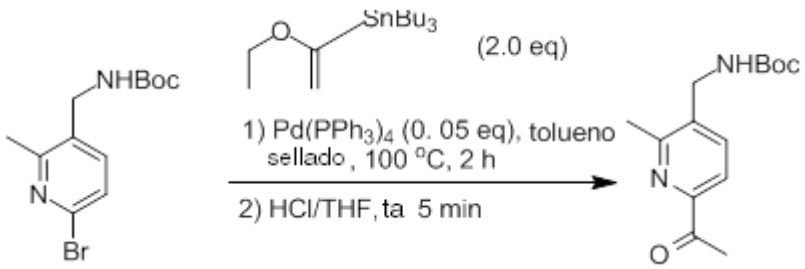
Síntesis de ((6-bromo-2-metilpiridin-3-il)metil)carbamato de terc-butilo



A una mezcla de 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)guanidina (709 mg, 3 mmol, 1.0 equiv.) en DCM (10 mL) y TEA (909 mg, 9.0 mmol, 3.0 equiv.) se le añadió Boc_2O (981 mg, 4.5 mmol, 1.5 equiv.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Después de concentrarse, el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 8 : 1) para dar ((6-bromo-2-metilpiridin-3-il)metil)carbamato de terc-butilo (728 mg, rendimiento: 82%) como un sólido blanco. ESI-MS $(M+H)^+$: 301.2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.26 (d, J =

5.6 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

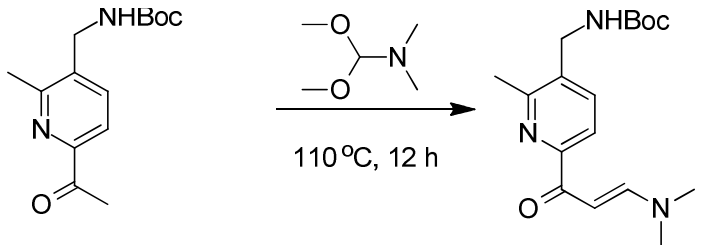
Síntesis de ((6-acetil-2-metilpiridin-3-il)metil)carbamato de terc-butilo



A una mezcla de ((6-bromo-2-metilpiridin-3-il)metil)carbamato de terc-butilo (1.49 g, 5 mmol, 1.0 equiv.) y tributil(1-etoxivinil)stanano (2.7 g, 7.5 mmol, 2.0 equiv.) en tolueno (20 ml), se le añadió rápidamente $Pd(PPh_3)_4$ (288 mg, 0.25 mmol, 0.05 equiv.) bajo N_2. La mezcla se agitó a 120 ºC durante 2 h. Después de enfriarse, la mezcla se concentró y purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 4 : 1) para dar el intermedio que se disolvió en 5 mL THF y seguido de la adición de una solución de HCl (0.6 N, 1 mL, 6 mmol, 1.2 equiv.). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 5 m y basificarse a pH = 8 con bicarbonato de sodio saturado, la mezcla se extrajo con EA (100 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL) y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y luego se concentró para dar ((6-acetil-2-metilpiridin-3-il)metil)carbamato de terc-butilo (550 mg, rendimiento: 42%)

como un sólido amarillo. ESI-MS (M+H) $^{+}$: 265.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.93 (br, 1H), 4.36 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

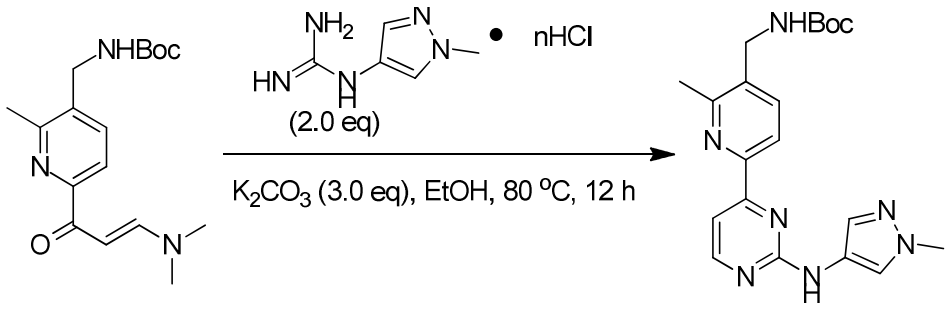
Síntesis de ((6-(3-(dimetilamino)acriloil)-2-metilpiridin-3-il)metil)carbamato de (E)-terc-butilo



Una solución de ((6-acetil-2-metilpiridin-3-il)metil)carbamato de terc-butilo (550 mg, 2.1 mmol, 1.0 equiv.) en DMF-DMA (5 mL) se agitó a 110 ºC durante 12 h. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM : MeOH = 20 : 1) para dar ((6-(3-(dimetilamino)acriloil)-2-metilpiridin-3-il)metil)carbamato de (E)-terc-butilo (600 mg, rendimiento: 90%) como aceite amarillo. ESI-MS (M+H) $^{+}$: 320.2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ:7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.85 (br, 1H), 4.36 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

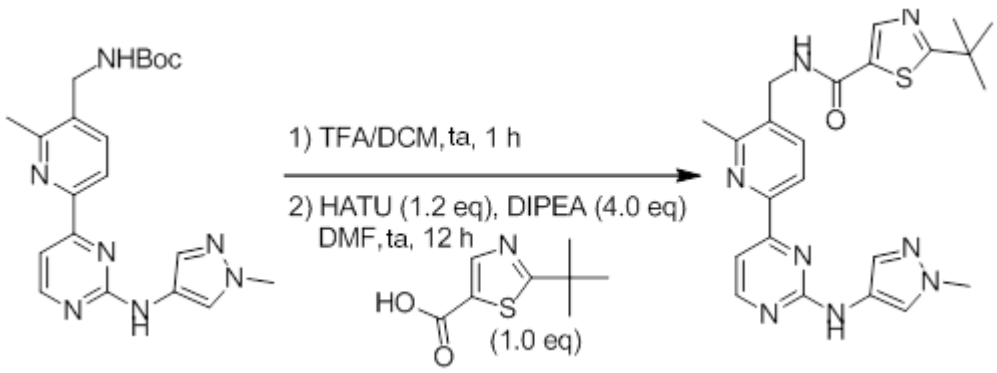
Síntesis de ((2-metil-6-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-3-il)metil)carbamato de terc-

butilo



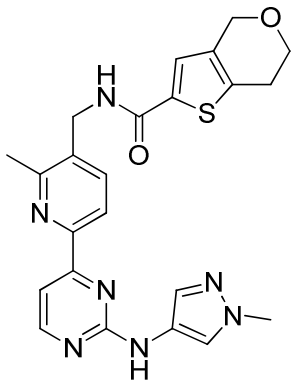
Una solución de ((6-(3-(dimetilamino)acriloil)-2-metilpiridin-3-il)metil)carbamato de (E)-terc-butilo (300 mg, 0.95 mmol, 1.0 equiv.) en EtOH (10 mL) se trató con 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)guanidina (400 mg, 1.89 mmol, 2.0 equiv.) y K_2CO_3 (393 g, 2.85 mmol, 3.0 equiv.). La reacción se agitó a 80 ºC durante 12 h. Después de enfriarse, el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Gradiente: 5% B aumento a 95% B, A: 0.5% NH_3 en agua, B: CH_3CN) para dar ((2-metil-6-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-3-il)metil)carbamato de terc-butilo (120 mg, rendimiento: 32%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 396.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.85 (br, 1H), 4.38 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

Síntesis de 2-(terc-butil)-N-((2-metil-6-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-3-il)metil)tiazol-5-carboxamida



La síntesis de 2-(terc-butil)-N-((2-metil-6-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-3-il)metil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 1. Se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa (gradiente: 5% B aumento a 95% B, A: 0.5% NH_3 en agua, B: CH_3CN) para dar 2-(terc-butil)-N-((2-metil-6-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-3-il)metil)tiazol-5-carboxamida (35 mg, rendimiento: 54%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$:463.1. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.25-8.23 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

Ejemplo 103: N-((2-metil-6-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-3-il)metil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida (I-104)

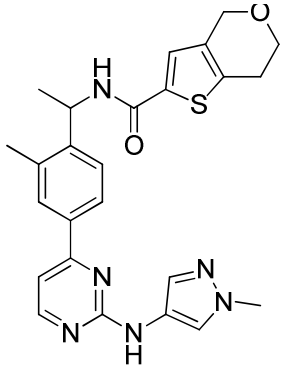


I-104

La síntesis de N-((2-metil-6-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-3-il)metil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida fue similar a la del ejemplo 102 partiendo de ácido 6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxílico. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa (gradiente: 5% B aumento a 95% B, A: 0.5% NH_3 en agua, B: CH_3CN) para dar N-((2-metil-6-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-3-il)metil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida (20 mg, rendimiento: 29%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$:462.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.21 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.67-4.66 (m, 4H), 3.98 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 2.90 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H).

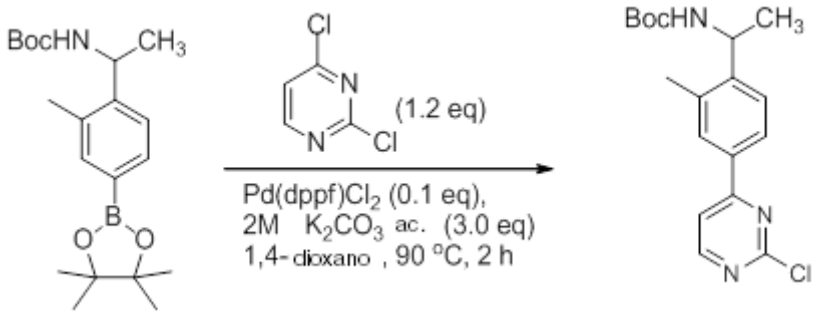
Ejemplo 104: N-(1-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-

il)amino)pirimidin-4-il)fneil)etil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida (I-105)



I-105

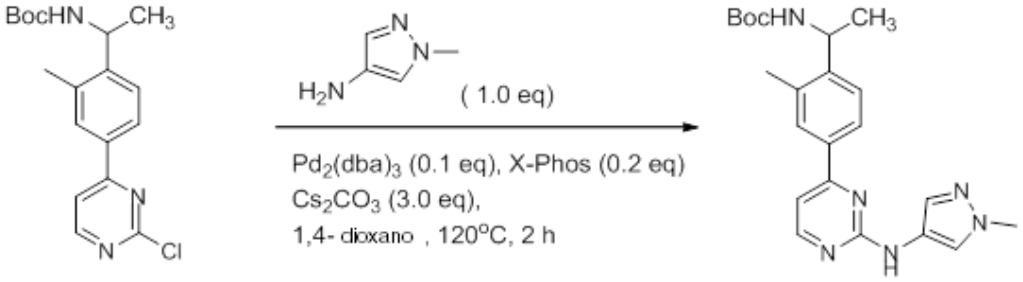
Preparación de (1-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilfenil)etil)carbamato de terc-butilo



La síntesis de (1-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilfenil)etil)carbamato de terc-butilo fue similar a la de 4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 1/4) para dar el producto (1-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilfneil)etil)carbamato de terc-butilo como aceite verde

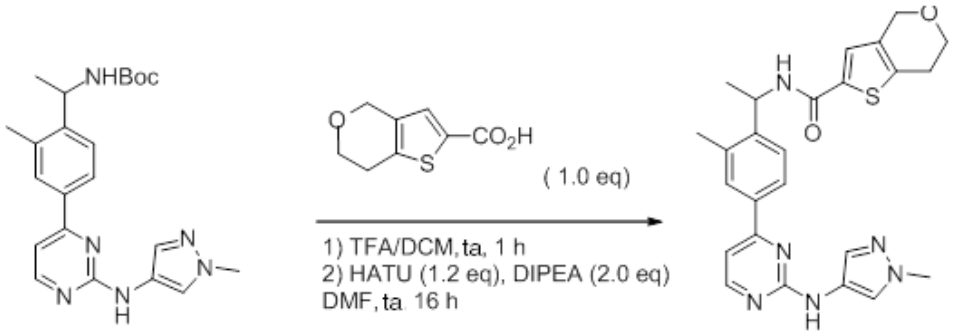
(460 mg, rendimiento: 60%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 347.9.

Preparación de (1-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)etil)carbamato de terc-butilo



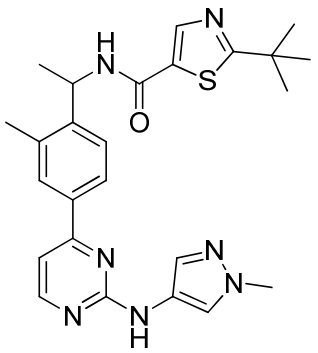
La síntesis de (1-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)etil)carbamato de terc-butilo fue similar a la del 2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 4/1 a 1/2) para dar el producto (1-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)etil)carbamato de terc-butilo como un aceite blanco (165 mg, rendimiento: 30%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 408.9.

Preparación de N-(1-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)fneil)etil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida



La síntesis de N-(1-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)etil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida fue similar a la del ejemplo 1. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con amoníaco al 0.01% como fase móvil) para dar el producto N-(1-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)etil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida como un sólido blanco (77 mg, rendimiento 81%). ESI-MS $(M+H)^+$: 475.0. HPLC: (214 nm: 93%, 254 nm: 94%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.34 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.94-7.89 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.13 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.40-5.37 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.93 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.53 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

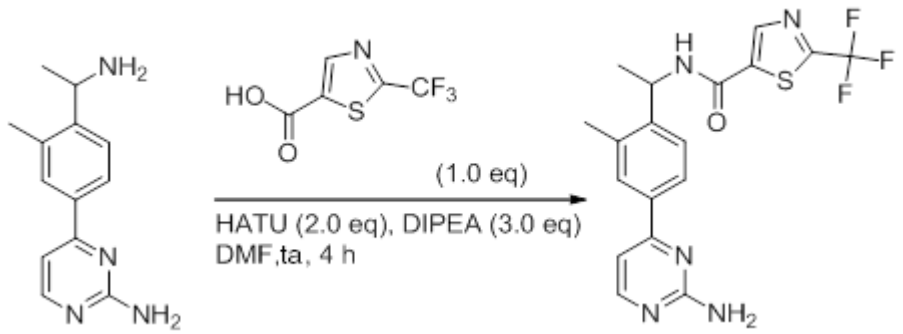
Ejemplo 105: 2-(terc-butil)-N-(1-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)etil)tiazol-5-carboxamida (I-106)



I-106

La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(1-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)etil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 1. ESI-MS (M+H) $^{+}$: 476.0. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.93-7.88 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.39-5.37 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.53 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H).

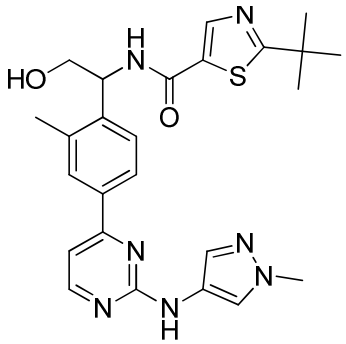
Ejemplo 106: N-(1-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilfenil)etil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamida (I-107)



I-107

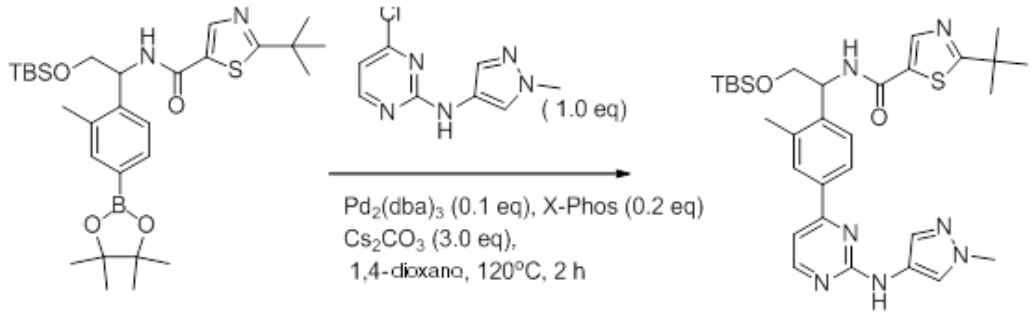
La síntesis de N-(1-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilfenil)etil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 1. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_3H_2O al 0.05% como fase móvil) para dar N-(1-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilfenil)etil)-2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamida como un sólido blanco (20 mg, rendimiento 57%). ESI-MS $(M+H)^+$: 408.0. HPLC: (214 nm: 96%, 254 nm: 100%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.46 (s, 1H), 8.15 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.79-7.78 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.36-5.31 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.48 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 107: 2-(terc-butil)-N-(2-hidroxi-1-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)etil)tiazol-5-carboxamida (I-108)



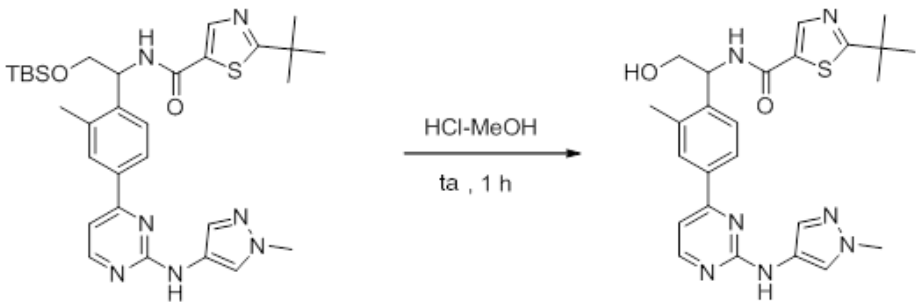
I-108

Preparación de 2-(terc-butil)-N-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)etil)tiazol-5-carboxamida



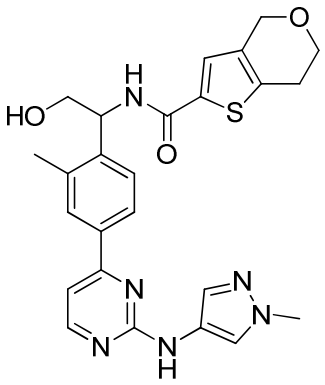
La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)etil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la de 4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 1/2 a 2/1) para dar el producto 2-(terc-butil)-N-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)etil)tiazol-5-carboxamida como un sólido amarillo (64 mg, rendimiento: 50%). ESI-MS $(M+H)^+$: 606.2.

Preparación de 2-(terc-butil)-N-(2-hidroxi-1-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)etil)tiazol-5-carboxamida



Una mezcla de 2-(terc-butil)-N-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)etil)tiazol-5-carboxamida (64 mg, 0.10 mmol) en HCl (3M solución en metanol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego, la solución se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/agua como fase móvil) para dar el producto 2-(terc-butil)-N-(2-hidroxi-1-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)etil)tiazol-5-carboxamida como un sólido amarillo (27 mg, rendimiento: 55%). ESI-MS $(M+H)^+$: 492.0. HPLC: (214 nm: 97%, 254 nm: 97%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.94-7.93 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.47-5.44 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86-3.83 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

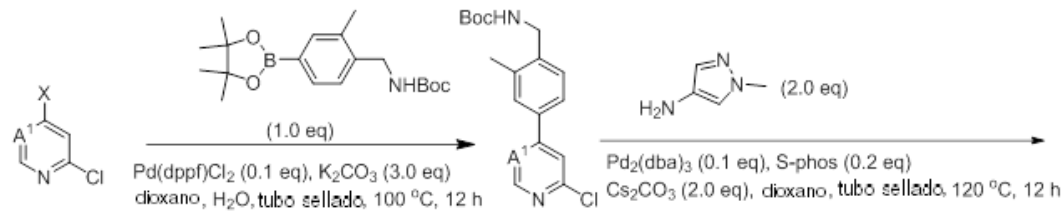
Ejemplo 108: N-(2-hidroxi-1-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)etil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida (I-109)

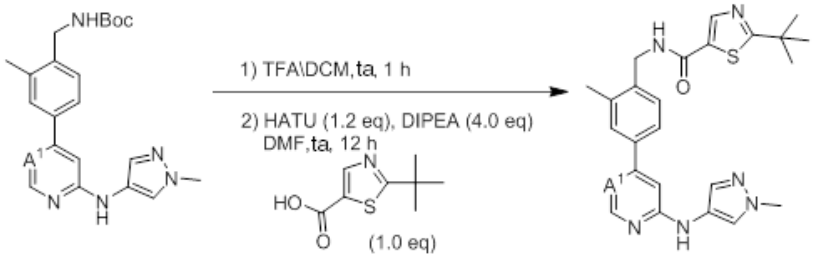


I-109

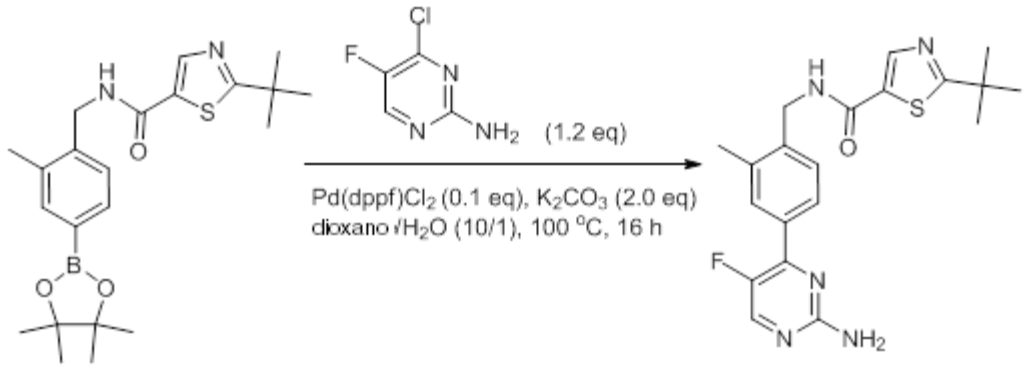
La síntesis de N-(2-hyidroxi-1-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)etil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida fue similar a la del ejemplo 107, con la diferencia de que se sustituyó ácido 6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxílico por ácido 2-(terc-butil)tiazol-5-carboxílico. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (CH_3CN/agua como fase móvil) para dar el producto N-(2-hidroxi-1-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)etil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida como un sólido amarillo (40 mg, rendimiento 51%). ESI-MS $(M+H)^+$: 491.0. HPLC: (214 nm: 98%, 254 nm: 98%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.96-7.93 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.19 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.44 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.96 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H).

Esquema 11





Ejemplo 109: N-(4-(2-amino-5-fluoropirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida (I-110)

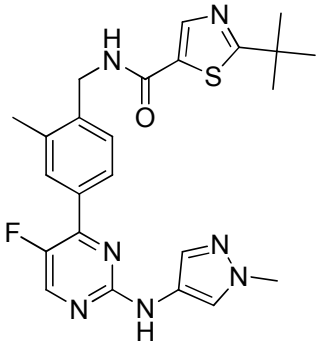


I-110

La síntesis de N-(4-(2-amino-5-fluoropirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la de 4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo, partiendo de 4-cloro-5-fluoropirimidin-2-amina. Se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice con (MeOH/DCM=1/20) para dar N-(4-(2-amino-5-

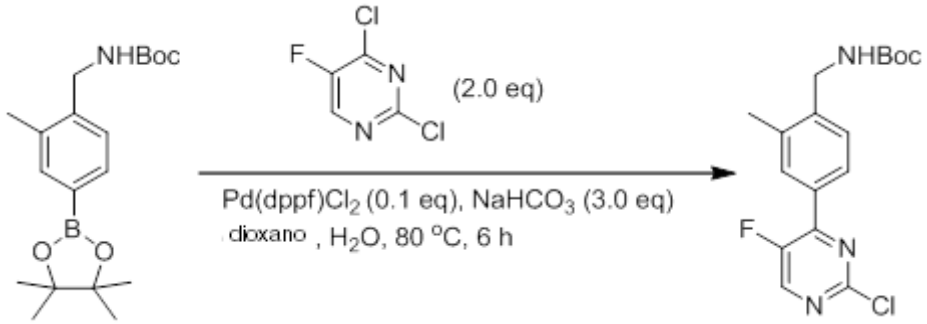
fluoropirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida (45 mg, rendimiento: 59%) como un sólido blanco. ESI-MS (M+H) $^{+}$: 400.1. HPLC: (214 nm: 98.20%, 254 nm: 97.80%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.24 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

Ejemplo 110: 2-(terc-butil)-N-(4-(5-fluoro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (I-111)



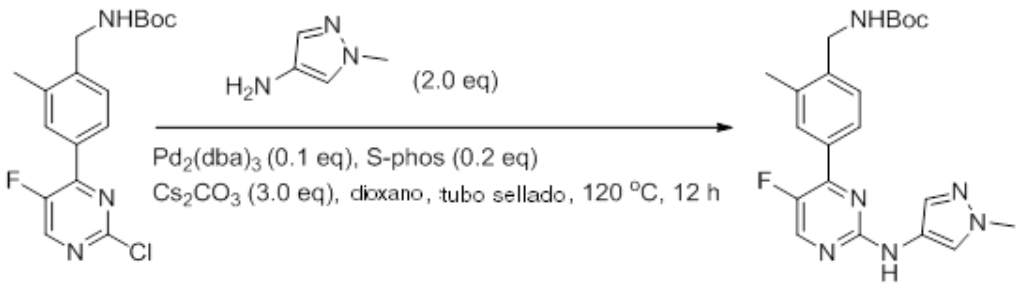
I-111

Síntesis de 4-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo



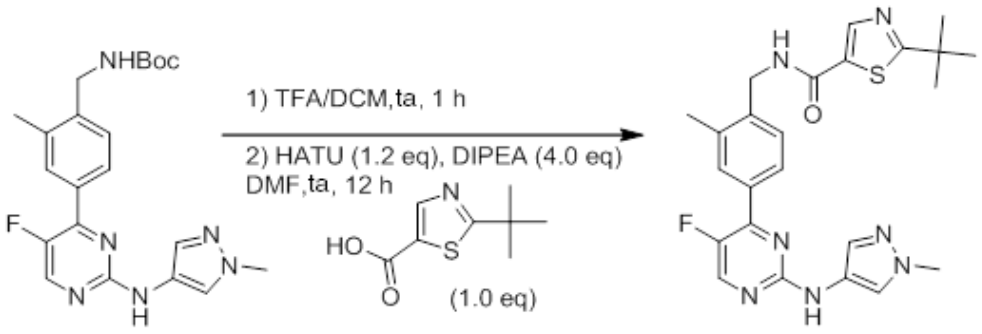
A una mezcla de 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de terc-butilo (220 mg, 0.63 mmol, 1.0 equiv.) y 2, 4-dicloro-5-fluoropirimidina (209 mg, 1.26 mmol, 2.0 equiv.) en dioxano (5 ml) y H_2O (0.5 mL), se le añadió rápidamente $NaHCO_3$ (159 mg, 1.89 mmol, 3.0 equiv.), $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (46 mg, 0.06 mmol, 0.1 equiv.) bajo N_2. La mezcla se agitó a 80 ºC durante 6 h. Después de enfriarse y diluirse con agua (20 mL), se extrajo la mezcla con EtOAc (80 mL x 2). La fase orgánica se concentró y purificó mediante una columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 4 : 1) para dar 4-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo (180 mg, rendimiento: 71%) como un sólido blanco. ESI-MS (M+H) $^+$: 352.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.49 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.95-7.93 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.81 (br, 1H), 4.38 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

Síntesis de 4-(5-fluoro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo



La síntesis de 4-(5-fluoro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo fue similar a la de 2-metil-4-(2-((1-metil-1H-prazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo, partiendo de 1-metil-1H-pirazol-4-amina. La mezcla se purificó mediante una columna de gel de sílice (DCM : MeOH = 40 : 1) para dar 4-(5-fluoro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo (200 mg, rendimiento: 94%) como un sólido amarillo. ESI-MS (M+H) $^{+}$: 413.1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.29 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.91-7.87 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.83-4.76 (m, 1H), 4.38 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

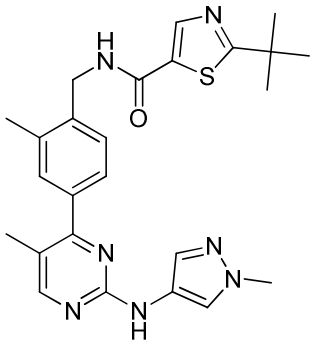
Síntesis de 2-(terc-butil)-N-(4-(5-fluoro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida



La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(4-(5-fluoro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-

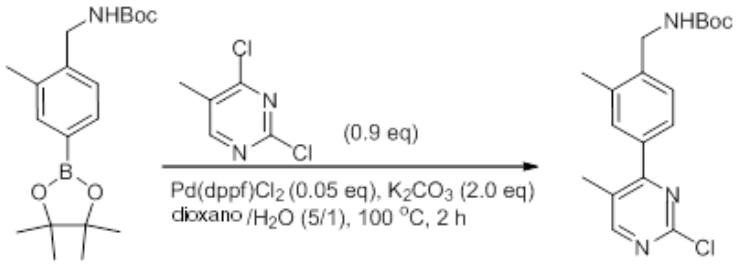
metilbencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 1. Se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa (gradiente: 5% B aumento a 95% B, A: 0.5% NH_3 en agua, B: CH_3CN) para dar 2-(terc-butil)-N-(4-(5-fluoro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-methylbenzyl)tiazol-5-carboxamida (38 mg, rendimiento: 45%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 480.0. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90-7.87 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.18 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

Ejemplo 111: 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-112)



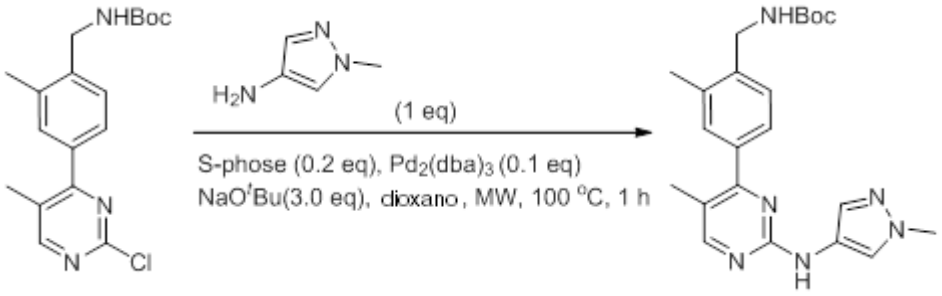
I-112

Síntesis de 4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-2-metilbenzylcarbamato de terc-butilo



La síntesis de 4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-2-metilbenzylcarbamato de terc-butilo fue similar a la de 4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo, partiendo de 2,4-dicloro-5-metilpirimidina. Se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice con (éter de petróleo/EtOAc =6/1) para dar 4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-2-metilbenzylcarbamato de terc-butilo (200 mg, rendimiento: 44%) como un sólido blanco. ESI-MS (M+H) $^+$: 348.2.

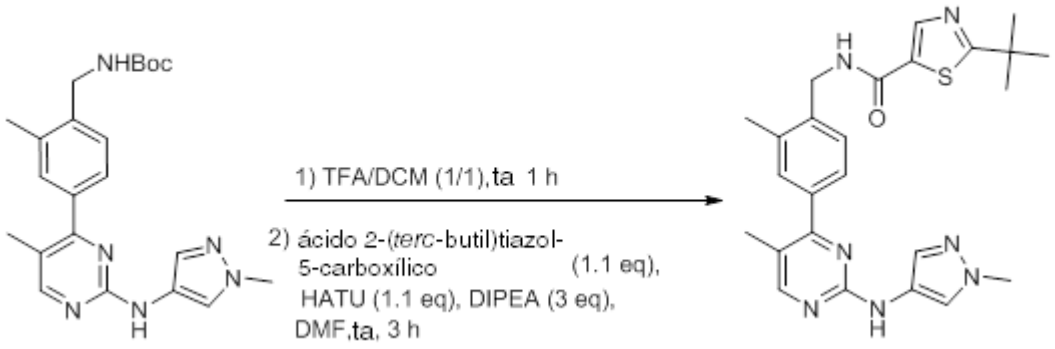
Síntesis de 2-metil-4-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo



La síntesis de 2-metil-4-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo fue similar a la de 2-metil-4-(2-((1-metil-1H-prazol-

4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo, partiendo de 1-metil-1H-pirazol-4-amina. Se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice con (éter de petróleo/EtOAc =1/1) para dar 2-metil-4-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo (230 mg, rendimiento: 78%) como un sólido amarillo. ESI-MS (M+H) $^{+}$: 409.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.30 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.47-7.45 (m, 3H), 7.38 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

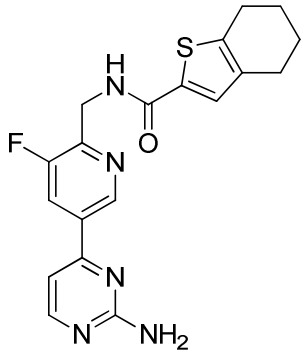
Síntesis de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida



La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 1. Se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice con (éter

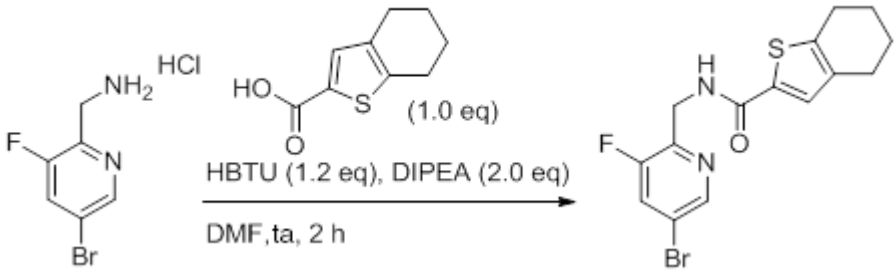
de petróleo/EtOAc =2/1) para dar 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (60 mg, rendimiento: 52%) como un sólido amarillo. ESI-MS (M+H) $^{+}$: 476.1. HPLC: (214 nm: 97.05%, 254 nm: 97.87%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.27 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

Ejemplo 112: N-((5-(2-aminopirimidin-4-il)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida (I-113)



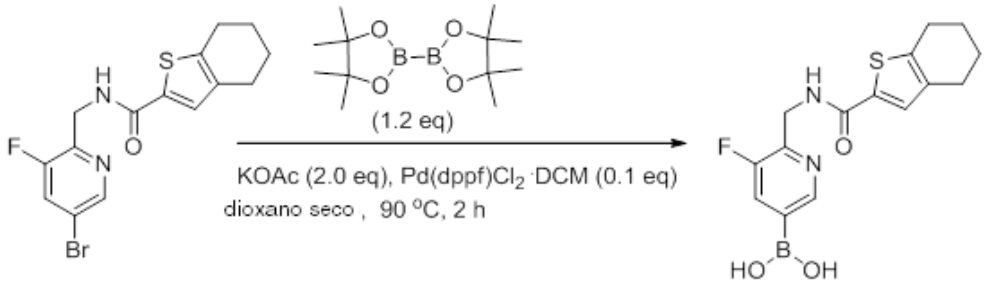
I-113

Síntesis de N-((5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida



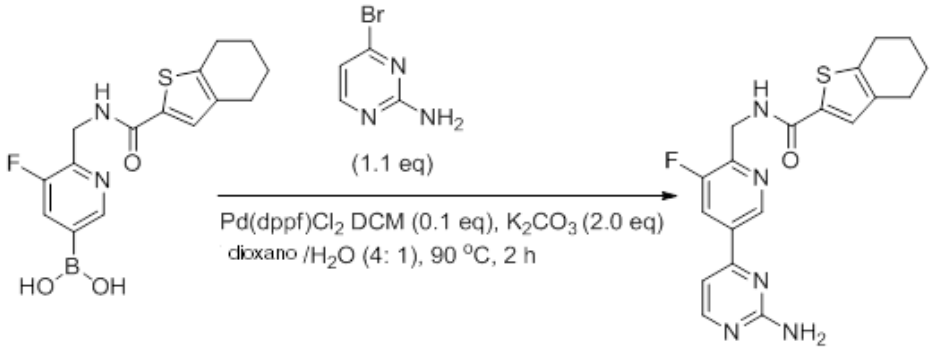
A una solución de (5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metanamina (480 mg, 2 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió ácido 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxílico (364 mg, 2 mmol), HBTU (909 mg, 2.4 mmol) y TEA (606 mg, 6 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Después de diluirse con EtOAc (180 mL), la mezcla se lavó con H_2O (60 mL x 2) y salmuera (60 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 2:1) para dar N-((5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida como un sólido blanco (496 mg, rendimiento: 77%). ESI-MS $(M+H)^+$: 369.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.85 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 9.6, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.52 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.76-1.70 (m, 4H).

Síntesis de ácido (5-fluoro-6-((4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamido)metil)piridin-3-il)borónico



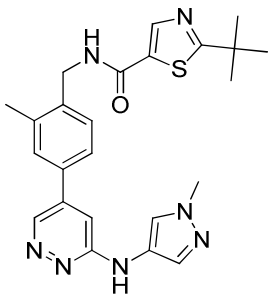
A una solución de N-((5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida (147 mg, 0.4 mmol) en dioxano seco (5 mL,) se le añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (116 mg, 0.48 mmol), KOAc (78 mg, 0.8 mmol) y Pd(dppf)Cl_2DCM (33 mg, 0.04 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 90 ºC durante 2 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de almohadilla de celite y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con TFA al 0.05% como fase móvil) para dar el compuesto ácido (5-fluoro-6-((4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamido)metil)piridin-3-il)borónico (115 mg, rendimiento: 86%) como un sólido amarillo suave ESI-MS $(M+H)^+$: 335.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.83 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.84 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.57 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.76-1.72 (m, 4H).

Síntesis de N-((5-(2-aminopirimidin-4-il)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida



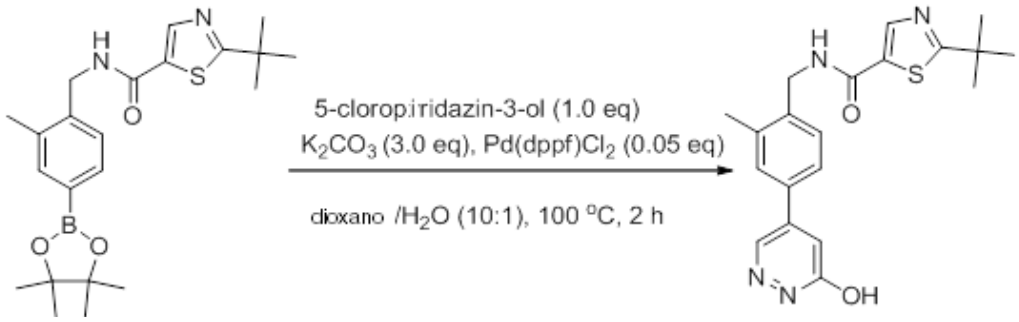
La síntesis de N-((5-(2-aminopirimidin-4-il)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida fue similar a la de 4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con $NH_3.H_2O$ al 0.05% como fase móvil) para dar el compuesto N-((5-(2-aminopirimidin-4-il)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida (23 mg, rendimiento: 12%) como sólido amarillo suave. ESI-MS $(M+H)^+$: 384.2. HPLC: (214 nm: 95.06%, 254 nm: 99.27%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.05 (s, 1H), 8.89 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.26-8.23 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.25 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 2H), 4.62 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.78-1.72 (m, 4H).

Ejemplo 113: 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)piridazin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-114)



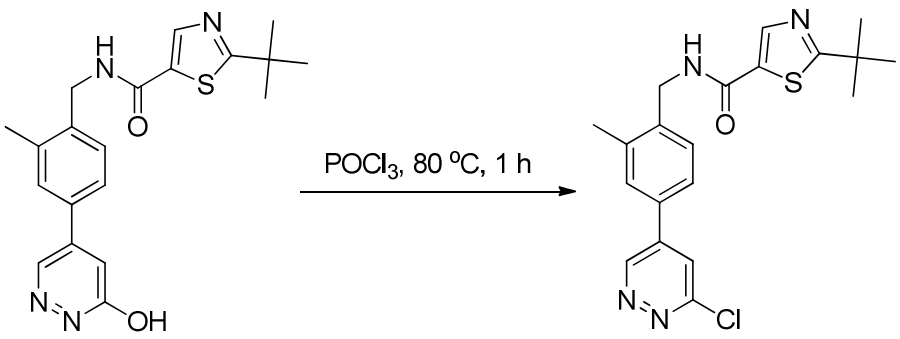
I-114

Síntesis de 2-(terc-butil)-N-(4-(6-hidroxipiridazin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida



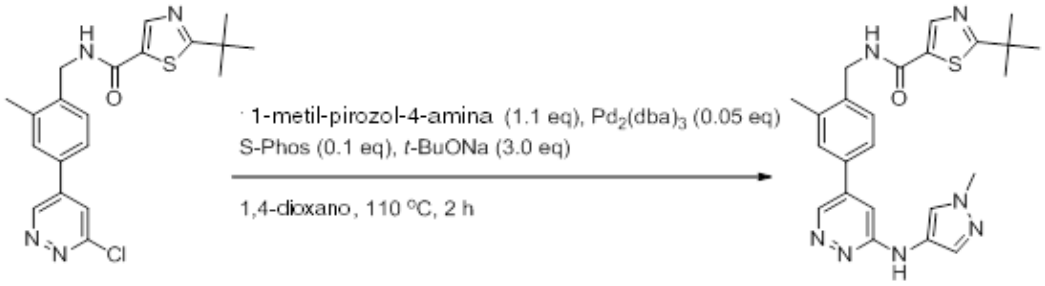
La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(4-(6-hidroxipiridazin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la de 4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo, partiendo de 5-cloropiridazin-3-ol. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con $NH_3.H_2O$ al 0.05% como fase móvil) para dar el compuesto 2-(terc-butil)-N-(4-(6-hidroxipiridazin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (200 mg, rendimiento: 87%) como un sólido blanco. ESI-MS $(M+H)^+$: 383.2.

Síntesis de 2-(terc-butil)-N-(4-(6-cloropiridazin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida



Una mezcla de 2-(terc-butil)-N-(4-(6-cloropiridazin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (200 mg, 0.52 mmol) en $POCl_3$ (10 mL) se agitó a 80 ºC durante 1 h. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc =1:1) para dar 2-(terc-butil)-N-(4-(6-cloropiridazin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (90 mg, rendimiento: 43%) como un sólido blanco. ESI-MS $(M+H)^+$: 401.1.

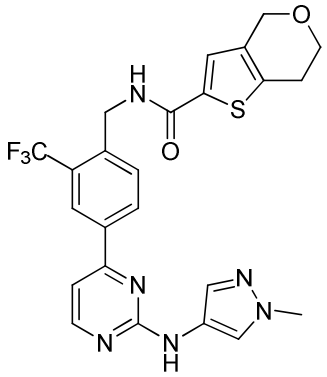
Síntesis de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)piridazin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida



La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)piridazin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la de 2-metil-4-(2-((1-metil-1H-

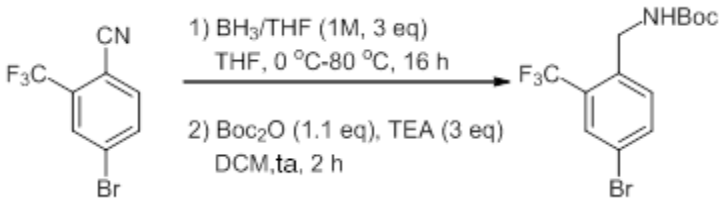
prazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo, partiendo de 1-metil-1H-pirazol-4-amina. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con $NH_3.H_2O$ al 0.05% como fase móvil) para dar el compuesto 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)piridazin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (7 mg, rendimiento: 7%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 462.2. ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ:8.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.47-7.45 (m, 3H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).

Ejemplo 114: N-(4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida (I-115)



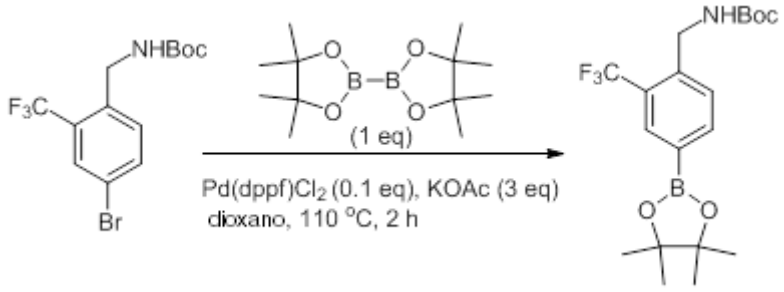
I-115

Síntesis de 4-bromo-2-(trifluorometil)bencilcarbamato de terc-butilo



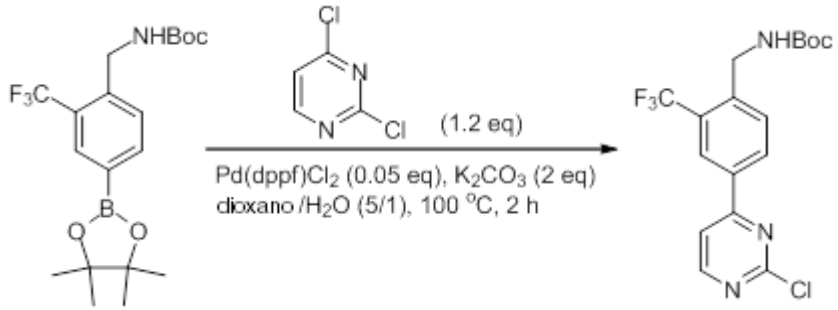
A una solución de 4-bromo-2-(trifluorometil)benzonitrilo (2.5 g, 10 mmol) en THF (10 mL) en un baño de hielo/agua se le añadió BH_3/THF (1M, 30 mL, 30 mmol, 3 equiv.) lentamente bajo nitrógeno. Después del añadido, la mezcla se calentó a 80 ºC durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactiva con metanol, se acidificó con una solución de HCl (concentrado) en EA. El precipitado formado se recogió a través de filtración para dar un sólido blanco. El sólido se disolvió en DCM (20 mL) seguido de la adición de Boc_2O (2.38 g, 11 mmol) y TEA (3.03 g, 30 mmol, 3 equiv.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se diluyó con DCM (80 mL) y se lavó con salmuera (20 mL x 2). La capa orgánica se secó y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo =1/10) para dar 4-bromo-2-(trifluorometil)bencilcarbamato de terc-butilo como un sólido blanco (1.76 g, rendimiento: 50%). ESI-MS (M+H-56)$^+$: 298.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.76 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.91 (br, 1H), 4.44 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).

Síntesis de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)bencilcarbamato de terc-butilo



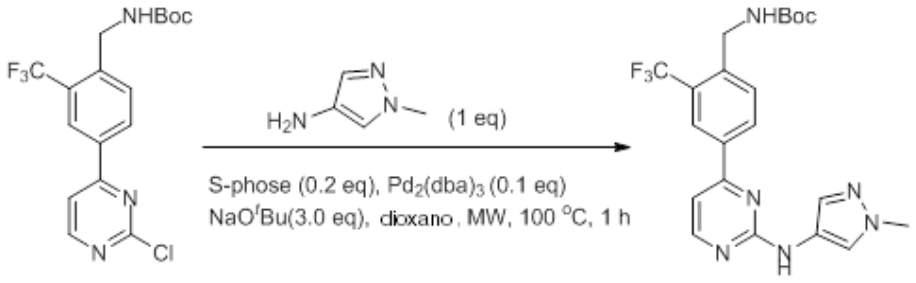
La síntesis de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)bencilcarbamato de terc-butilo fue similar a la de 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de terc-butilo. Se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice con (EtOAc/éter de petróleo =1/10) para dar 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)bencilcarbamato de terc-butilo (268 mg, rendimiento: 45%) como un sólido blanco. ESI-MS $(M+Na)^+$: 424.1.

Síntesis de 4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencilcarbamato de terc-butilo



La síntesis de 4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencilcarbamato de terc-butilo fue similar a la de 4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo. Se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice con (EtOAc/éter de petróleo =1/5) para dar 4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencilcarbamato de terc-butilo (175 mg, rendimiento: 70%) como un sólido blanco. ESI-MS (M+H) $^{+}$: 388.1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.00 (br, 1H), 4.57 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H).

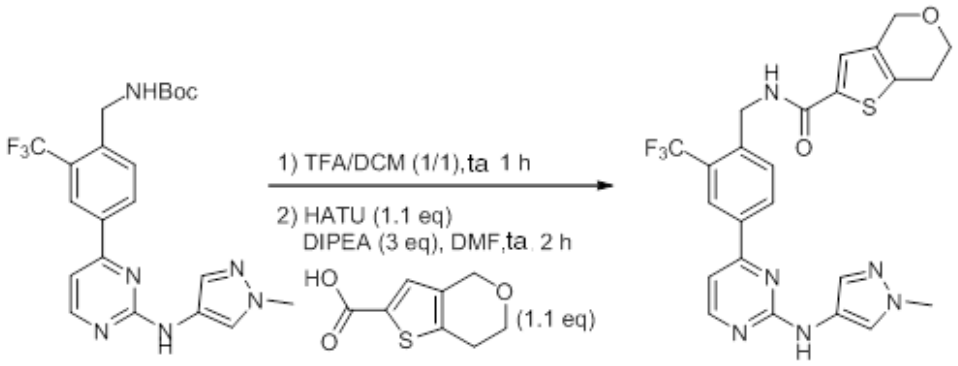
Síntesis de 4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencilcarbamato de terc-butilo



La síntesis de 4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencilcarbamato fue similar a la del 2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo. El producto bruto se purificó a través de cromatografía en

columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo =3/2) para dar 4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencilcarbamato de terc-butilo como un sólido amarillo (105 mg, rendimiento: 60%). ESI-MS $(M+H)^+$: 449.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.58 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

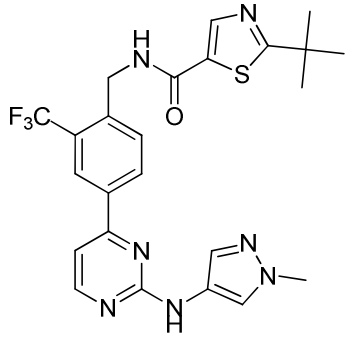
Síntesis de N-(4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida



Síntesis de N-(4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida fue similar a la del ejemplo 1. Se purificó a través de TLC preparativa (MeOH/DCM=1/25) para dar N-(4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-

il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida (45 mg, rendimiento: 75%) como un sólido amarillo. ESI-MS (M+H) $^+$: 515.0. HPLC: (214 nm: 100%, 254 nm: 99.25%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.31 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.97 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.89 (t, J = 5.6 Hz, 2H).

Ejemplo 115: 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)tiazol-5-carboxamida. (I-116)

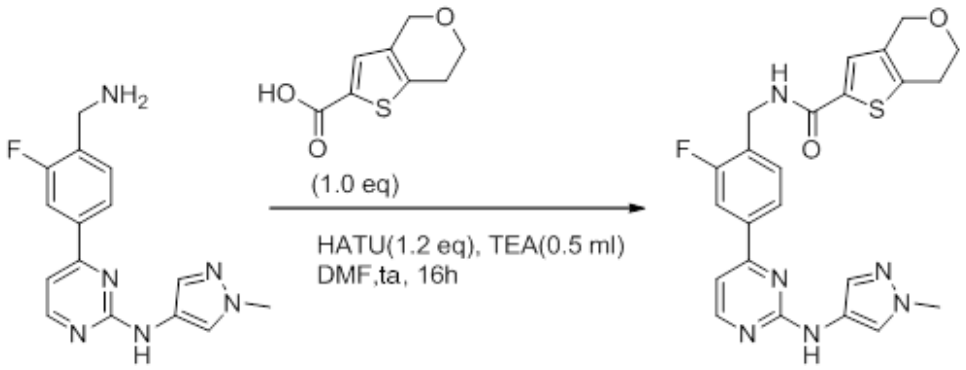


I-116

La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 1. Se purificó a través de TLC preparativa

(MeOH/DCM=1/20) para dar 2-(terc-butil)-N-(4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)tiazol-5-carboxamida (30 mg, rendimiento: 57%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 516.2. HPLC: (214 nm: 100%, 254 nm: 98.40%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.59 (s, 1H), 9.30 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

Ejemplo 116: N-(2-fluoro-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida (I-117)

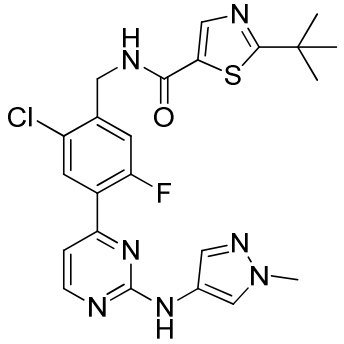


I-117

La síntesis de N-(2-fluoro-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida fue similar a la del ejemplo 115, partiendo de (4-bromo-2-fluorofneil)metanamina. El producto

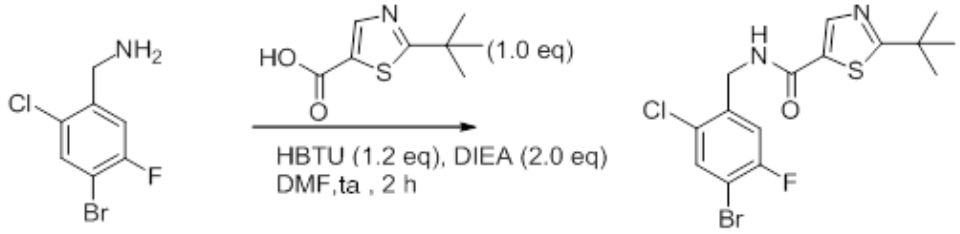
resultante se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE/EA = 2:1-1:2) para dar N-(2-fluoro-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida (22 mg, rendimiento: 24%) como un sólido blanco. ESI-MS $(M+H)^+$: 465.2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.40 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.97 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.89 (t, J = 5.6 Hz, 2H).

Ejemplo 117: 2-(terc-butil)-N-(2-cloro-5-fluoro-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-118)



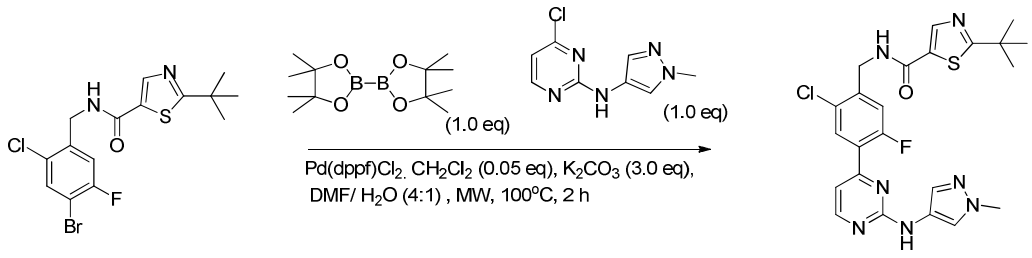
I-118

Preparación de N-(4-bromo-2-cloro-5-fluorobencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida



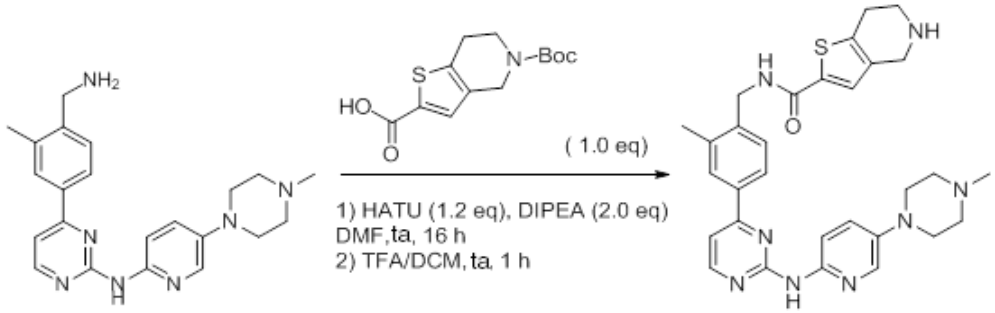
A una solución de (4-bromo-2-cloro-5-fluorofenil)metanamina (427 mg, 2.31 mmol) en 4 mL DMF se le añadió ácido 2-(terc-butil)tiazol-5-carboxílico (500 mg, 2.10 mmol), HBTU (955 mg, 2.52 mmol) y DIEA (542 mg, 4.20 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1.5 h. Después de diluir con agua (30 mL), se extrajo la mezcla con EtOAc (60 mL x 2). La capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 1/4) para dar el producto N-(4-bromo-2-cloro-5-fluorobencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida como un sólido amarillo pálido (540 mg, rendimiento: 72%). ESI-MS $(M+H)^+$: 405.0.

Síntesis de 2-(terc-butil)-N-(2-cloro-5-fluoro-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida



Una mezcla de N-(4-bromo-2-cloro-5-fluorobencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida (240 mg, 0.60 mmol), Bis(pinacolato)diboro (156 mg, 0.60 mmol), 4-cloro-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (136 mg, 0.60 mmol), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (48 mg, 0.06 mmol), K_2CO_3 (246 mg, 1.80 mmol) en DMF (8 mL) y agua (2 mL) se calentó a 100 ºC por microondas durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (60 mL x 2). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_3H_2O al 0.05% como fase móvil) para dar el producto 2-(terc-butil)-N-(2-cloro-5-fluoro-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida como un sólido amarillo pálido (26 mg, rendimiento: 9%). ESI-MS $(M+H)^+$: 500.1. HPLC: (214 nm: 100%, 254 nm: 100%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.61 (s, 1H), 9.25 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.13-7.10 (m, 1H), 5.54 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

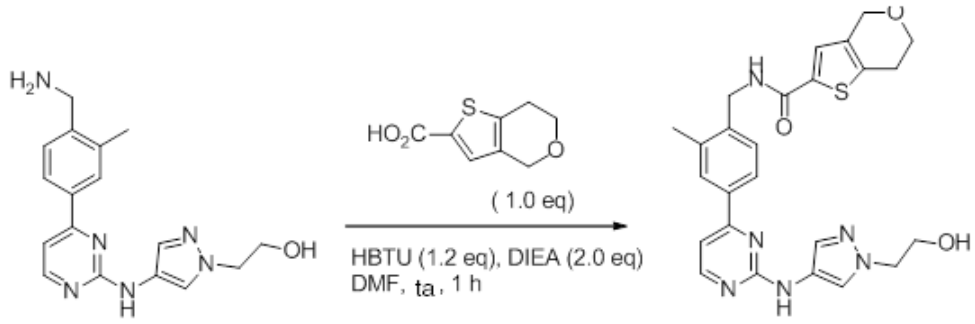
Ejemplo 118: N-(2-metil-4-(2-((5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida (I-119)



I-119

La síntesis de N-(2-metil-4-(2-((5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida fue similar a la del ejemplo I-72. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con TFA al 0.05% como fase móvil) para obtener el producto N-(2-metil-4-(2-((5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-yl)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida como un aceite amarillo pálido (12 mg, rendimiento 27%). ESI-MS $(M+H)^+$: 555.2. HPLC: (214 nm: 100%, 254 nm: 100%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.61 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.07-7.94 (m, 3H), 7.96 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.45-7.36 (m, 3H), 4.52 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.95-3.49 (m, 2H), 3.47 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.10 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

Ejemplo 119: N-(4-(2-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida (I-120)

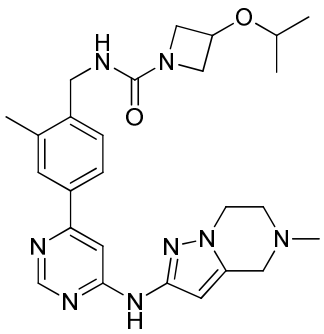


I-120

La síntesis de N-(4-(2-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida fue similar a la del ejemplo 1. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 1/2, luego EA) para dar el producto N-(4-(2-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida como un sólido amarillo (70 mg, rendimiento: 56%). ESI-MS $(M+H)^+$: 491.1. HPLC: (214 nm: 94%, 254 nm: 96%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.48 (s, 1H), 8.89 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.01-7.92 (m, 3H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.47 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.11

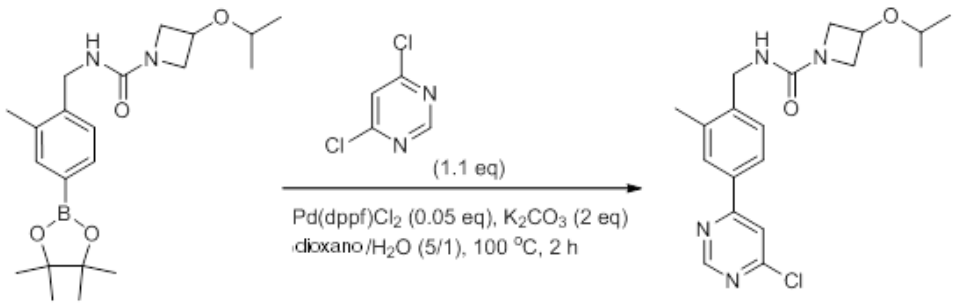
(t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.88 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.75-3.71 (m, 2H), 2.84 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H).

Ejemplo 120: 3-isopropoxi-N-(2-metil-4-(6-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida (I-121)



I-121

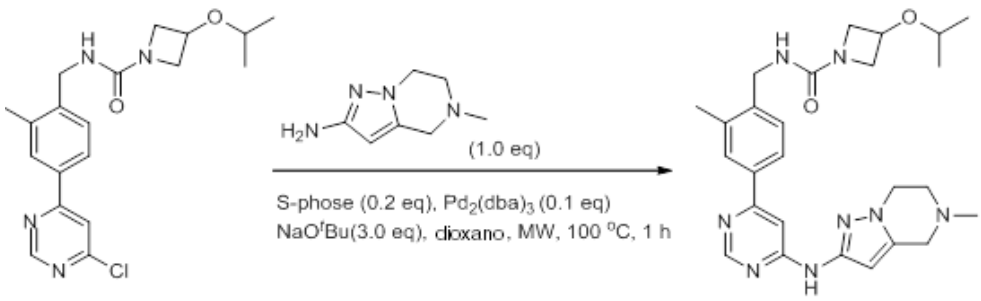
Síntesis de N-(4-(6-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencil)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida



La síntesis de N-(4-(6-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencil)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida fue similar a la de 4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo. El producto bruto se purificó a través de

cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM=1/30) para dar N-(4-(6-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencil)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida (130 mg, rendimiento: 77%) como aceite amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 375.0.

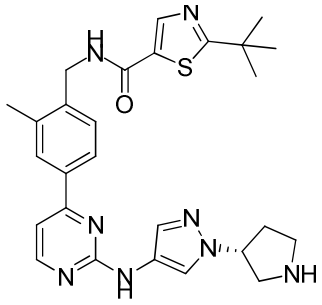
Síntesis de 3-isopropoxi-N-(2-metil-4-(6-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida



La síntesis de 3-isopropoxi-N-(2-metil-4-(6-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida fue similar a la del 2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo. El producto bruto se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM=1/20) para dar 3-isopropoxi-N-(2-metil-4-(6-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida (30 mg, rendimiento: 18%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 491.2. HPLC: (214 nm: 95.69%, 254 nm: 97.57%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.48 (s,

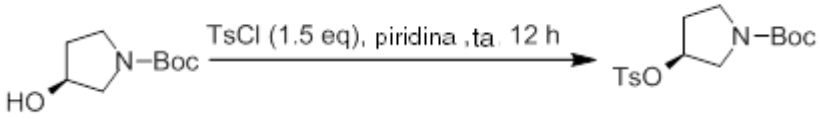
1H), 7.64 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.32–4.29 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.08–4.01 (m, 4H), 3.71–3.67 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.56–3.52 (m, 1H), 2.87 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

Ejemplo 121: (R)-2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-122)



I-122

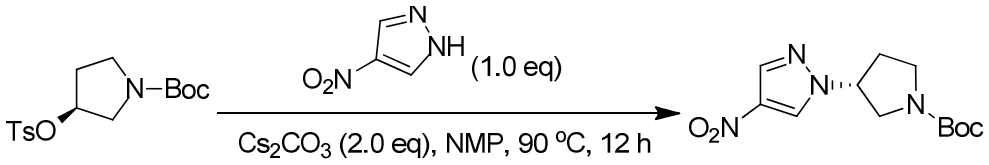
Síntesis de 3-(tosiloxi)pirrolidine-1-carboxilato de (S)-terc-butilo



A una mezcla de 3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (1 g, 5.3 mmol, 1.0 equiv.) en piridina (20 mL), se le añadió TsCl (1.53 g, 7.95 mmol, 1.5 equiv.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Después de concentrarse, el residuo se diluyó con EtOAc (200 mL) y se

lavó con agua (50 mL), HCl (1 N, 50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó y se concentró para dar 3-(tosiloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (1.3 g, rendimiento: 71%) como un aceite incoloro que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS (M+Na)$^+$: 364.0.

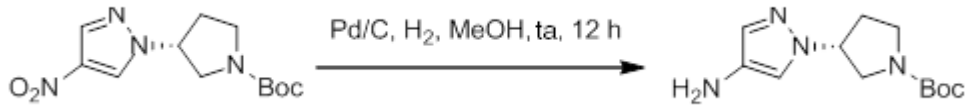
Síntesis de 3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo



A una mezcla de 3-(tosiloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (1.3 g, 3.8 mmol, 1.0 equiv.) en NMP (10 mL), se le añadió 4-nitro-1H-pirazol (429 mg, 3.8 mmol, 1.0 equiv.) y Cs_2CO_3 (2.47 g, 7.6 mmol, 2.0 equiv.). La mezcla se agitó a 90 ºC durante 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (150 mL) y se lavó con agua (50 mL x 4). La capa orgánica se concentró y purificó mediante una columna de gel de sílice (PE : EA = 3 : 1) para dar 3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (500 mg, rendimiento: 47%) como un sólido amarillo. ESI-MS (M+Na)$^+$:305.1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.17 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 4.91-4.89 (m, 1H), 3.89-3.85 (m, 2H), 3.56-3.50 (m, 2H), 2.43-2.41 (m, 2H), 1.48

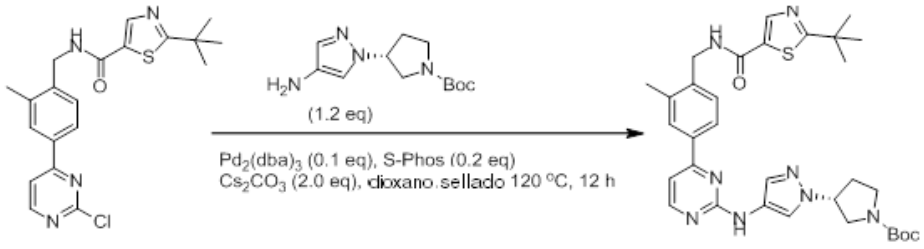
(s, 9H).

Síntesis de 3-(4-amino-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo



Una mezcla de Pd/C (29 mg, 10% en peso) y 3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (290 mg, 1.1 mmol, 1.0 equiv.) en MeOH (5 mL) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno (presión de balón). Se filtró el catalizador y se concentró el filtrado resultante para dar el compuesto diana 3-(4-amino-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (260 mg, rendimiento: 100%) como un aceite amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 253.2.

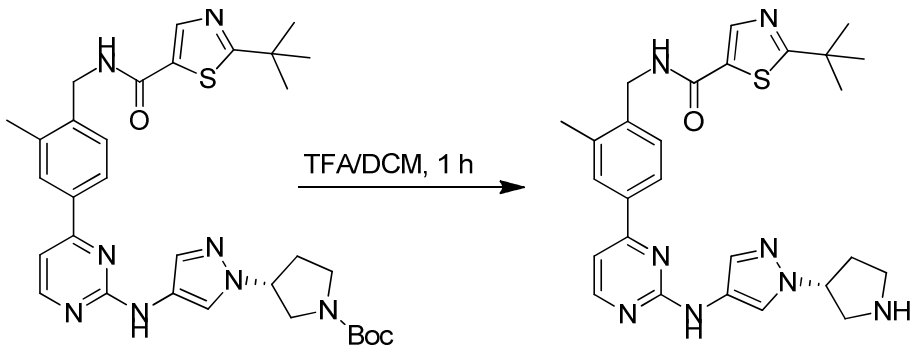
Síntesis de 3-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo



A una mezcla de 2-(terc-butil)-N-(4-(2-cloropirimidin-4-

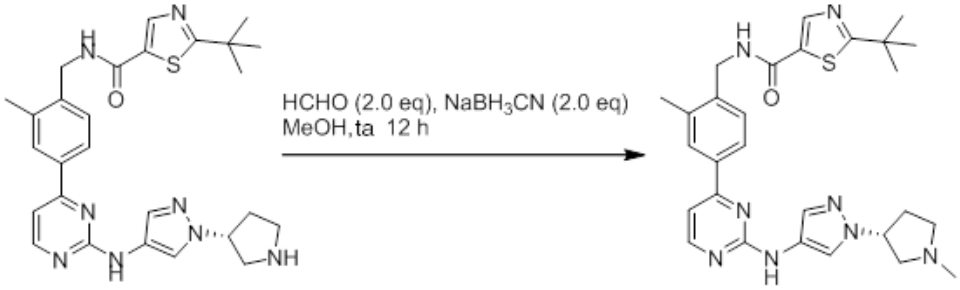
il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (250 mg, 0.625 mmol, 1.0 equiv.) y 3-(4-amino-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (189 mg, 0.75 mmol, 1.2 equiv.) en 1,4-dioxano (10 mL), se le añadió rápidamente Cs_2CO_3 (407 mg, 1.25 mmol, 2.0 equiv.), $Pd_2(dba)_3$ (57 mg, 0.063 mmol, 0.1 eq.) y S-Phos (51 mg, 0.13 mmol, 0.2 equiv) bajo N_2. La mezcla se agitó a 120 ºC durante 12 h. Después de enfriarse, la mezcla se concentró y se diluyó con EtOAc (150 mL). La fase orgánica se lavó con seco, se secó y se purificó mediante HPLC preparativa (Gradiente: 5% B aumento a 95% B, A: 0.5% NH_3 en agua, B: CH_3CN) para dar 3-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (200 mg, rendimiento: 53%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 617.3

Síntesis de (R)-2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida



Una solución de 3-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (200 mg, 0.32 mmol, 1.0 equiv.) en TFA/DCM (0.5 mL / 2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente: 5% B aumento a 95% B, A: 0.5% NH_3 en agua, B: CH_3CN) para dar (R)-2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (130 mg, rendimiento: 77%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 517.2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.34 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.82-4.79 (m, 1H), 4.66 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.32-3.26 (m, 2H), 3.19-3.16 (m, 1H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.35-2.15 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

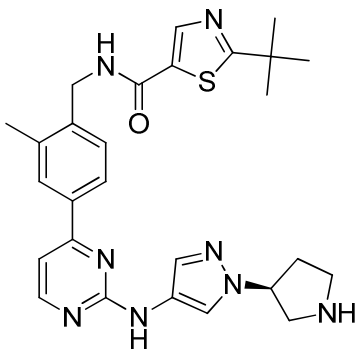
Ejemplo 122: (R)-2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-123)



I-123

A una solución de (R)-2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (170 mg, 0.32 mmol, 1.0 equiv.) en MeOH (5 mL) se le añadió $(HCHO)_n$ (20 mg, 0.64 mmol, 2.0 equiv.) y $NaBH_3CN$ (41 mg, 0.64 mmol, 2.0 equiv.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Después de concentrarse, el residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM : MeOH = 10 : 1) para dar (R)-2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (53 mg, rendimiento: 30%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 531.2. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97-7.95 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.96-4.89 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.07-3.02 (m, 1H), 2.91-2.85 (m, 2H), 2.71-2.65 (m, 1H), 2.65-2.54 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.25-2.19 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

Ejemplo 123: (S)-2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-124)

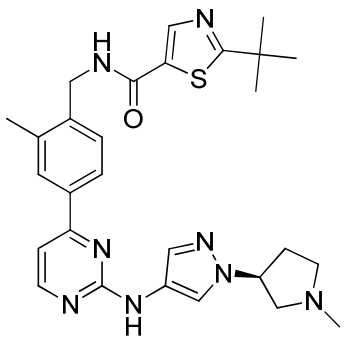


I-124

La síntesis de (S)-2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 121. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente: 5% B aumento a 95% B, A: 0.5% TFA en agua, B: CH_3CN) para dar (S)-2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (51 mg, rendimiento: 64%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 517.2. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.37 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.01-7.99 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.26-5.23 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.81-3.78 (m, 1H), 3.73-3.64 (m, 2H), 3.55-3.49 (m, 1H), 2.61-2.51 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.44-2.37 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

Ejemplo 124: (S)-2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-

il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-125)

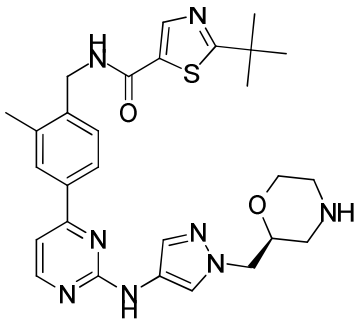


I-125

La síntesis de (S)-2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 122. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM : MeOH = 25 : 1 y 10:1) para dar (S)-2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (76 mg, rendimiento: 69%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 531.2. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94-7.91 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.21-5.16 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.66-3.61 (m, 3H), 3.34-3.33 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.39-2.32 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

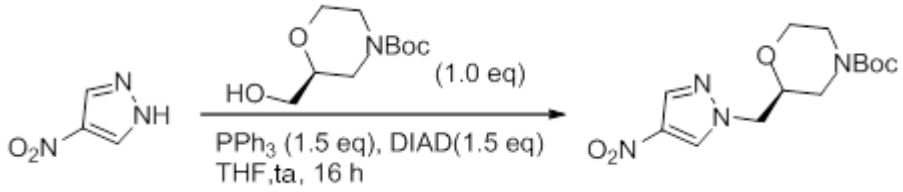
Ejemplo 125: (S)-2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-

(morfolin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-126)



I-126

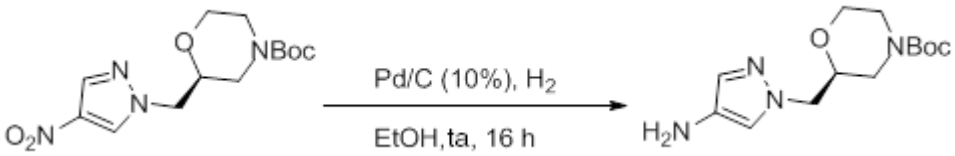
Preparación de 2-((4-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-terc-butilo



A una solución de 4-nitro-1H-pirazol (1.0 g, 8.85 mmol) en THF (seco, 25 mL), se le añadió (S)-4-Boc-2-(hidroximetil)morfolina (1.9 g, 8.85 mmol, 1 equiv.) y PPh_3 (3.5 g, 13.3 mmol, 1.5 equiv.), respectivamente. Se añadió DIAD (2.69 g, 13.3 mmol, 1.5 equiv.) a 0 ºC bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Se retiró el disolvente. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía en gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 1:3) para dar 2-((4-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-terc-butilo como aceite amarillo (1.0 g,

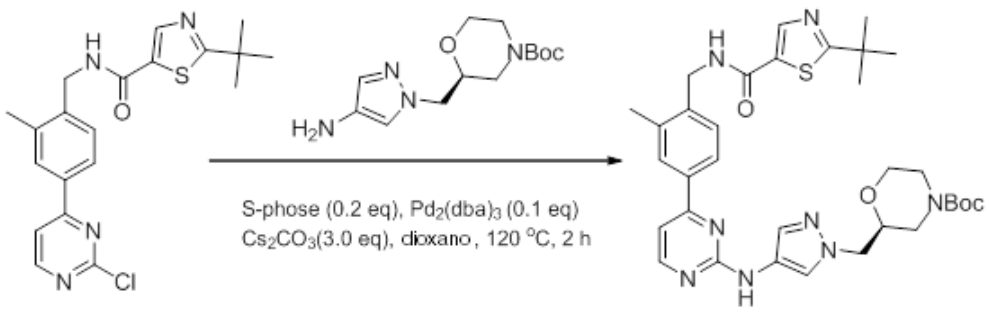
rendimiento: 69%). ESI-MS (M+H-56) $^{+}$: 257.1. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.54 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 4.58-4.56 (m, 1H), 4.38-4.25 (m, 2H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.99-3.77 (m, 4H), 3.50-3.44 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

Preparación de 2-((4-amino-1H-pirazol-1-il)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-terc-butilo

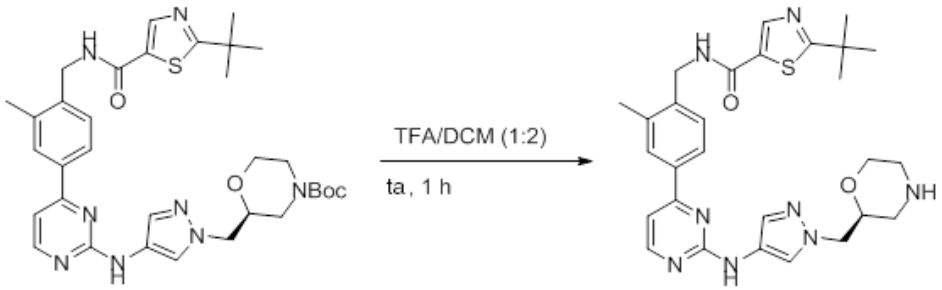


La síntesis de 2-((4-amino-1H-pirazol-1-il)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-terc-butilo fue similar a la de 3-(4-amino-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo. Después de que se retiró el catalizador, se utilizó el filtrado se concentró y el producto bruto del título (870 mg, rendimiento: 96%) para la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS (M+H) $^{+}$: 283.2.

Preparación de 2-((4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-terc-butilo

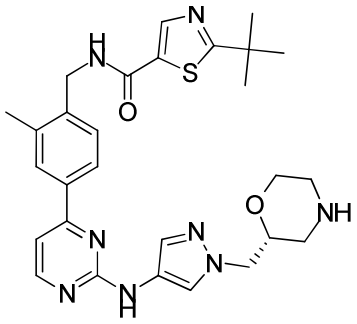


La síntesis de 2-((4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-terc-butilo fue similar a la de 3-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con $NH_3.H_2O$ al 0.05% como fase móvil) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (73 mg, rendimiento: 73%). ESI-MS (M+H) $^+$: 647.3. *Preparación de (S)-2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(morfolin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida*



La síntesis de (S)-2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(morfolin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 121. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_3H_2O al 0.05% como fase móvil) para dar (S)-2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(morfolin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida como un sólido amarillo (58 mg, rendimiento: 93%). ESI-MS (M+H) $^+$: 547.3. HPLC: (214 nm: 100%, 254 nm: 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99-7.97 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.38-4.29 (m, 2H), 4.15-4.07 (m, 2H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.27-3.24 (m, 1H), 3.14-3.10 (m, 1H), 2.89 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

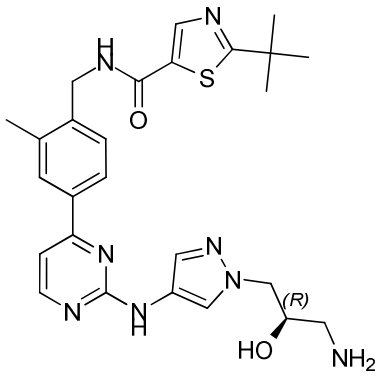
Ejemplo 126: (R)-2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(morfolin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-128)



I-128

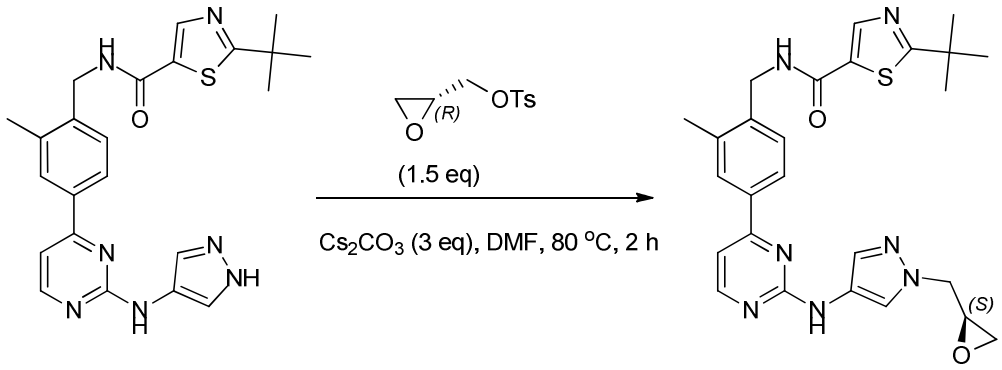
La síntesis de (R)-2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(morfolin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 121. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_3H_2O al 0.05% como fase móvil) para dar (R)-2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(morfolin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida como un sólido amarillo (103 mg, rendimiento: 82%). ESI-MS $(M+H)^+$: 547.3. HPLC: (214 nm: 100%, 254 nm: 100%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02-7.99 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.36-4.33 (m, 2H), 4.12-4.08 (m, 2H), 3.83-3.81 (m, 1H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.29-3.24 (m, 1H), 3.12-3.10 (m, 1H), 2.88 (t, J =11.6 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

Ejemplo 127: (R)-N-(4-(2-((1-(3-amino-2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida (I-127)



I-127

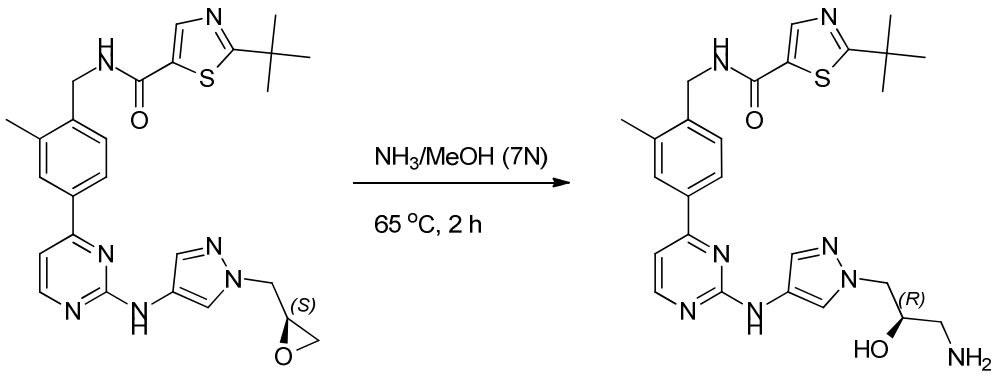
Síntesis de (S)-2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(oxiran-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida



Una mezcla de N-(4-(2-((1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida (223 mg, 0.5 mmol) y Cs_2CO_3 (487 mg, 1.5 mmol, 3 equiv.) en DMF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego, se añadió (R)-oxiran-2-ilmetil 4-metilbencensulfonato (171 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego a 80 ºC durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EA (80 mL), se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El producto bruto se purificó a través de TLC preparativa (MeOH/DCM=1/20) para dar (S)-2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(oxiran-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida como un sólido amarillo (65 mg, rendimiento: 26%). ESI-MS $(M+H)^+$: 504.1. ^1H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6) δ: 9.54 (s, 1H), 9.10 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 14.8, 6.4 Hz, 1H), 2.81 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 2.58-2.56 (m, 1H), 2.42-2.41 (m, 4H), 1.39 (s, 9H).

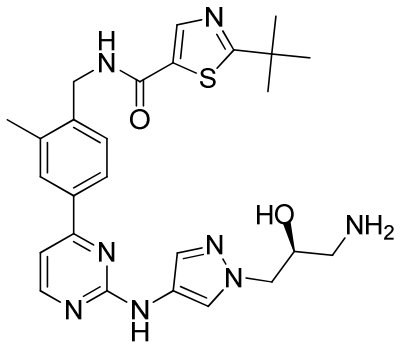
Síntesis de (R)-N-(4-(2-((1-(3-amino-2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida



Una solución de (S)-2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(oxiran-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (80 mg, 0.16 mmol) en 7N NH_3/MeOH (4 mL) se calentó a 65 ºC durante 2 h en un tubo sellado. Luego, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se retiró el disolvente. El producto bruto se purificó a través de HPLC preparativa (TFA/MeCN/agua como una fase

móvil) para dar (R)-N-(4-(2-((1-(3-amino-2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida (62 mg, rendimiento: 75%) como un sólido amarillo. ESI-MS (M+H) $^{+}$: 521.2. HPLC: (214 nm: 100%, 254 nm: 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.35 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04-8.01 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.29-4.22 (m, 3H), 3.12-3.10 (m, 1H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

Ejemplo 128: (S)-N-(4-(2-((1-(3-amino-2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida (I-129)

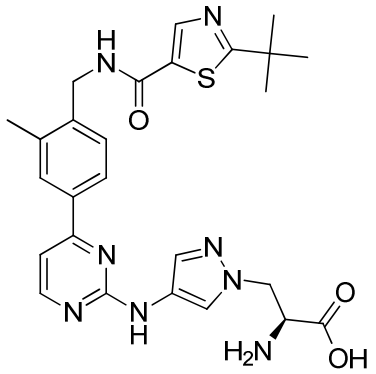


I-129

La síntesis de (S)-N-(4-(2-((1-(3-amino-2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 127. Después de concentrarse, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (MeOH/H_2O con TFA al 0.05%

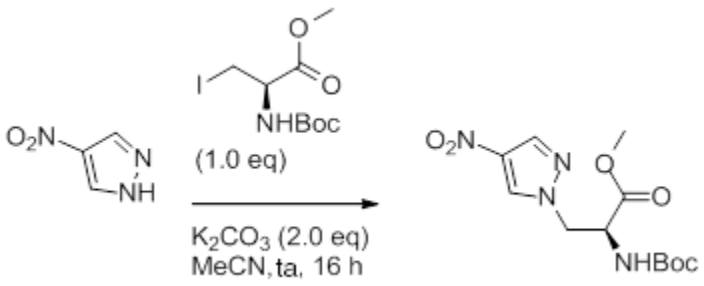
como fase móvil) para dar el compuesto (S)-N-(4-(2-((1-(3-amino-2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida (140 mg, rendimiento: 92%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 521.2. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.40 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.28-4.17 (m, 3H), 3.09-3.07 (m, 1H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

Ejemplo 129: Ácido (S)-2-amino-3-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propanoico (I-130)



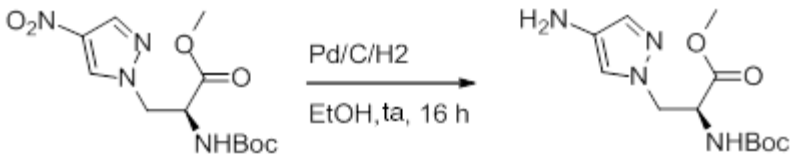
I-130

Preparación de (S)-metil 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)propanoato



A una solución de 4-nitro-1H-pirazol (1.5 g, 13.2 mmol) en MeCN (30 mL) se le añadió 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-iodopropanoato de (R)-metilo (2.7 g, 13.2 mmol) y K_2CO_3 (2.2 g, 15.8 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. El sólido se filtró y el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, éter/EtOAc = 4:1) para dar el producto 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)propanoato de (S)-metilo (1.44 g, rendimiento: 21%) como un líquido amarillo. ESI-MS $(M+H-56)^+$: 259.0. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.49 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 4.68-4.64 (m, 2H), 4.49-4.43 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

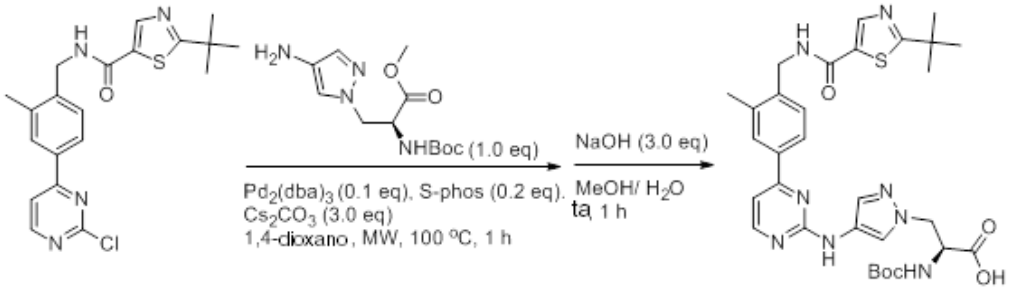
Preparación de 3-(4-amino-1H-pirazol-1-il)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoato de (S)-metilo



A una solución de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)propanoato de (S)-metilo (1.44 g, 4.6

mmol) en MeOH (20 mL) se le añadió Pd/C (144 mg, 10% en peso). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h bajo atmósfera de hidrógeno (presión de balón). Luego, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto (1.29 g. rendimiento: 99%) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS $(M+H)^+$: 285.1.

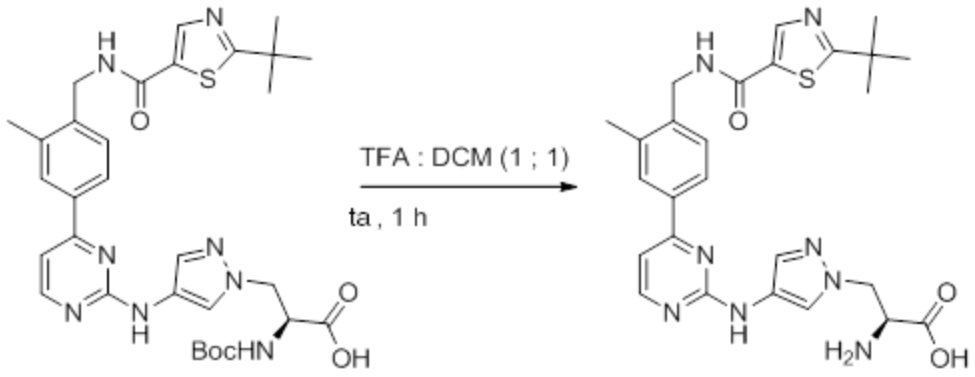
Preparación de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propanoico



La síntesis de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propanoico fue similar a la de 3-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con $NH_3.H_2O$ al 0.05% como fase móvil) para dar ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-

carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propanoico como un sólido amarillo (62 mg, rendimiento: 56%). ESI-MS (M+H) $^+$: 635.2.

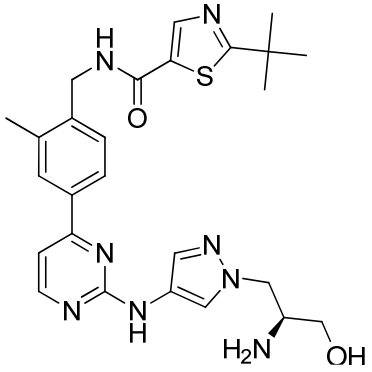
Preparación de ácido (S)-2-amino-3-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propanoico



La síntesis de ácido (S)-2-amino-3-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propanoico fue similar a la del ejemplo 129. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con TFA al 0.05% como fase móvil) para dar el producto ácido (S)-2-amino-3-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propanoico como un sólido amarillo (90 mg, rendimiento: 54%). ESI-MS (M+H) $^+$: 535.2. HPLC: (214 nm: 100%, 254 nm: 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.55 (s, 1H), 9.13 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.34

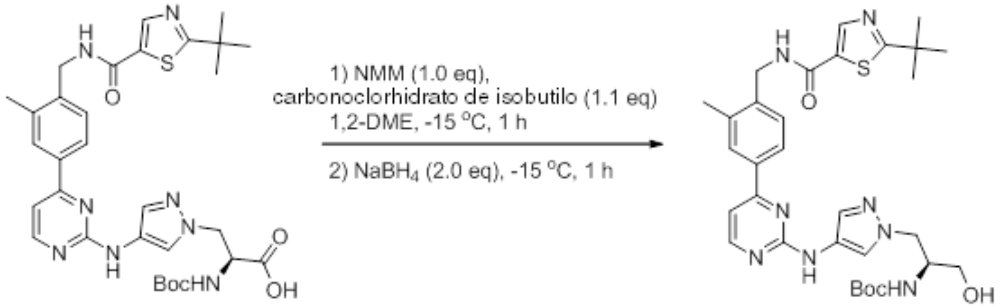
(s, 1H), 8.00–7.95 (m, 3H), 7.67 (br, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.55–4.94 (m, 3H), 4.35–4.27 (m, 1H), 3.64–3.61 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

Ejemplo 130: (S)-N-(4-(2-((1-(2-amino-3-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida (I-131)



I-131

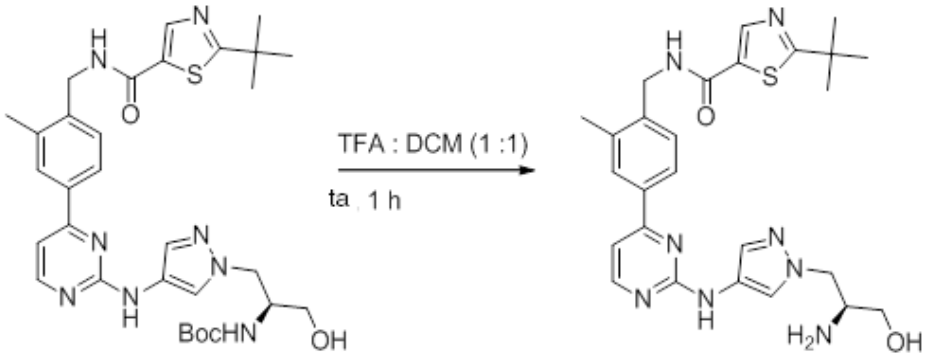
Preparación de (1-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxipropan-2-il)carbamato (S)-terc-butilo



A una solución de ácido (S)-2-((terc-

butoxicarbonil)amino)-3-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propanoico (224 mg, 0.35 mmol) en 15 mL DME se la añadió NMM (35 mg, 0.35 mmol), carbonoclorhidato de isobutilo (53 mg, 0.39 mmol) a -15 ºC. La mezcla se agitó a -15 ºC durante 20 min. El sólido se filtró y se añadió $NaBH_4$ (27 mg, 0.70 mmol) al filtrado a -15 ºC. Luego, la mezcla se agitó a -15 ºC durante otra 1 h. Después de diluir con agua (4 mL), se extrajo la mezcla con EtOAc (50 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con H_2O (40 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto bruto (300 mg, rendimiento: 80%) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

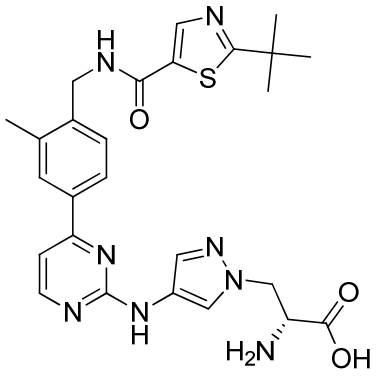
Preparación (S)-N-(4-(2-((1-(2-amino-3-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida



La síntesis de (S)-N-(4-(2-((1-(2-amino-3-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-

metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 121. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_3H_2O al 0.05% como fase móvil) para dar (S)-N-(4-(2-((1-(2-amino-3-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida como un sólido amarillo (64 mg, rendimiento: 25%). ESI-MS (M+H) $^+$: 521.2. HPLC: (214 nm: 97%, 254 nm: 97%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.49 (s, 1H), 9.11 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.98-7.92 (m, 3H), 7.56 (br, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.72-4.71 (m, 1H), 4.92 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 2H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

Ejemplo 131: Ácido (R)-2-amino-3(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propanoico (I-132)

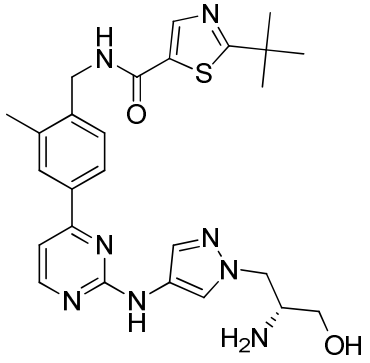


I-132

La síntesis de ácido (R)-2-amino-3-(4-((4-(4-((2-(terc-

butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propanoico fue similar a la del ejemplo 129. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_3 al 0.05% como fase móvil) para dar el producto ácido (R)-2-amino-3-(4-((4-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propanoico como un sólido amarillo (55 mg, rendimiento: 54%). ESI-MS $(M+H)^+$: 535.2. HPLC: (214 nm: 100%, 254 nm: 100%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.54 (s, 1H), 9.13 (br, 1H), 8.47 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.00-7.95 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.51-4.47 (m, 3H), 4.35-4.27 (m, 1H), 3.51-3.49 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

Ejemplo 132: (R)-N-(4-(2-((1-(2-amino-3-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida (I-133)

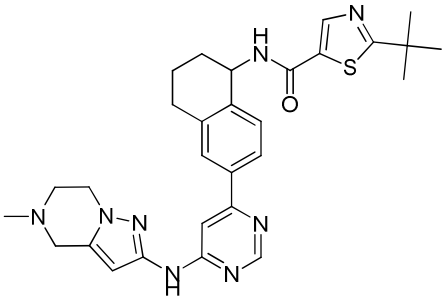


I-133

La síntesis de (R)-N-(4-(2-((1-(2-amino-3-

hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 130. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_3H_2O al 0.05% como fase móvil) para dar (R)-N-(4-(2-((1-(2-amino-3-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida como un sólido amarillo (15 mg, rendimiento: 8%). ESI-MS $(M+H)^+$: 521.2. HPLC: (214 nm: 100%, 254 nm: 98%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.49 (s, 1H), 9.10 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.98-7.92 (m, 3H), 7.57 (br, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.72-4.71 (m, 1H), 4.49 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.12-4.07 (m, 1H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 2H), 3.06-3.02 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

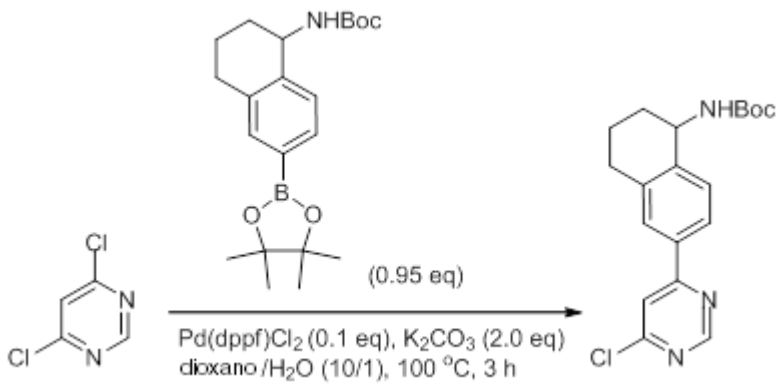
Ejemplo 133: 2-(terc-butil)-N-(6-(6-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)tiazole-5-carboxamida (I-134)



I-134

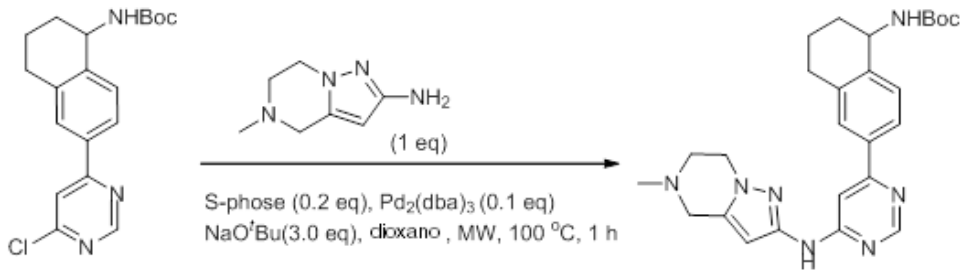
Síntesis de (6-(6-cloropirimidin-4-il)-1,2,3,4-

tetrahidronaftalen-1-il)carbamato de terc-butilo



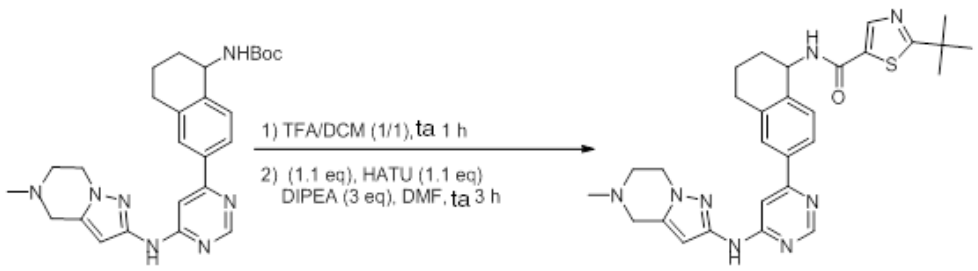
La síntesis de (6-(6-cloropirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronagtalen-1-il)carbamato de terc-butilo fue similar a la de 4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo. Se obtuvo (6-(6-cloropirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamato de terc-butilo (260 mg, rendimiento: 68%) como un sólido blanco. ESI-MS $(M+H)^+$: 359.9. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.01 (s, 1H), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.81-4.79 (m, 1H), 2.92-2.81 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 3H), 1.49 (s, 9H).

Síntesis de (6-(6-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamato de terc-butilo



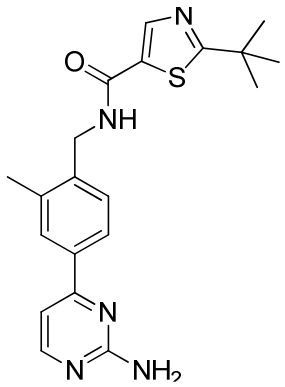
La síntesis de (6-(6-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamato de terc-butilo fue similar a la del 2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo. Se obtuvo (6-(6-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamato de terc-butilo (100 mg, rendimiento: 28%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 476.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.74 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.89-4.87 (m, 2H), 4.13 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.92 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.85-2.82 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.84-1.80 (m, 3H), 1.49 (s, 9H).

Síntesis de 2-(terc-butil)-N-(6-(6-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)tiazole-5-carboxamida



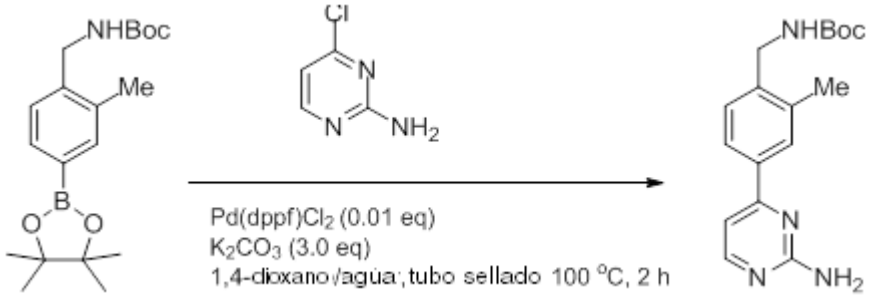
La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(6-(6-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)tiazole-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 1. Se obtuvo 2-(terc-butil)-N-(6-(6-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)tiazol-5-carboxamida (80 mg, rendimiento: 70%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 542.8. HPLC: (214 nm: 99.33%, 254 nm: 97.39%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.60 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.35-5.32 (m, 1H), 4.13 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.00-2.89 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.17-2.13 (m, 1H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.96-1.91 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

Ejemplo 134: N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida (I-135)



I-135

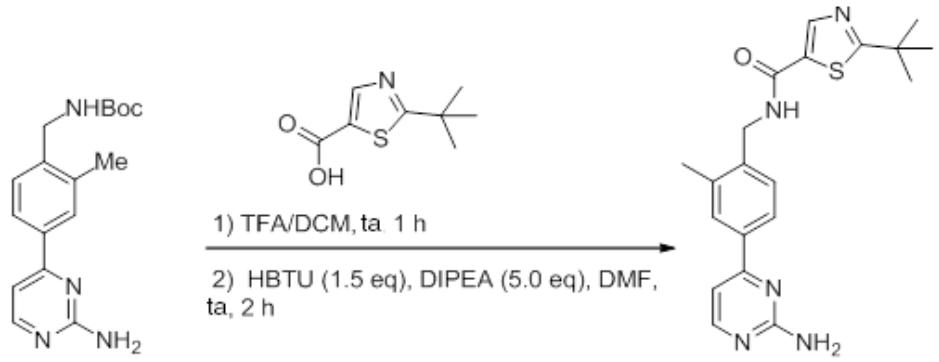
Síntesis de 4-(2-aminoprimidin-4-il)-2-metilbenzylcarbamato de terc-butilo



A una solución de 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de terc-butilo (347 mg, 1.0 mmol) en dioxano (8 mL) y H_2O (2 mL), se le añadió 4-cloropirimidin-2-amina (129 mg, 1.0 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (7.5 mg, 0.01 mmol) y K_2CO_3 (414 mg, 3.0 mmol) bajo N_2. Se agitó la mezcla a 100 ºC durante 2 h. Luego, la mezcla se inactivó con H_2O (60 mL) y se extrajo con EA (60 mLx3). Se recogieron las capas orgánicas, y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (sílice, éter de petróleo/EtOAc = 1:1 a 1:2) para dar 4-(2-aminopirimidin-4-

il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo (257 mg, rendimiento: 82%) como un sólido amarillo ESI-MS (M+H) $^+$: 315.2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.30 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.13 (br, 2H), 4.77 (br, 1H), 4.36 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

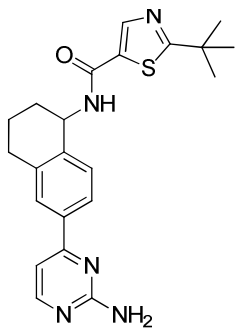
Síntesis de N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida



Una mezcla de 4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo (79 mg, 0.25 mmol) en TFA/DCM (6 mL, 1:1) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de retirar los disolventes, el residuo se disolvió en DMF (4 mL), ácido 2-(terc-butil)tiazol-5-carboxílico (47 mg, 0.25 mmol), se añadió HBTU (143 mg, 0.38 mmol) y DIPEA (167 mg, 1.30 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante otras 16 h. Después de diluir con agua (60 mL), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (80 mLx2). Los extractos combinados se evaporaron y el residuo se purificó

mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con $NH_3.H_2O$ al 0.05% como fase móvil) para dar el compuesto N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida (62 mg, rendimiento: 65%) como un sólido blanco. ESI-MS $(M+H)^+$: 382.2. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.28 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.42 (s, 9H).

Ejemplo 135: N-(6-(2-aminopirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida (I-136)

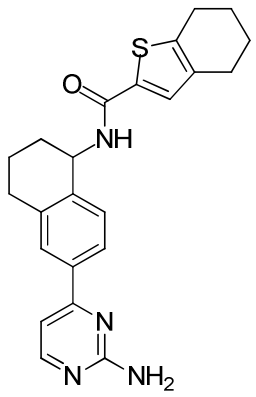


I-136

La síntesis de N-(6-(2-aminopirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida fue similar a la del ejemplo 134. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa ($MeCN/H_2O$ con NH_3H_2O al 0.05% como fase móvil) para dar N-(6-(2-aminopirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamida

como un sólido blanco (42 mg, rendimiento: 26%). ESI-MS (M+H)$^+$: 408.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 5.22-5.20 (m, 1H), 2.86-2.84 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.82-1.79 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

Ejemplo 136: N-(6-(2-aminopirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida (I-137)

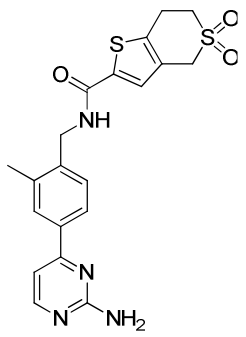


I-137

La síntesis de N-(6-(2-aminopirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida fue similar al del ejemplo 134. El residuo se purificó por HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_3H_2O al 0.05% como fase móvil) para dar N-(6-(2-aminopirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-4,5,6,7-

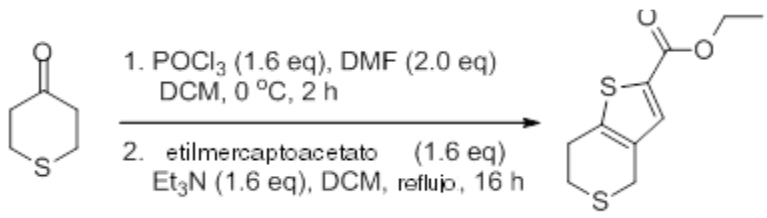
tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida (50 mg, rendimiento: 30%) como un sólido blanco. ESI-MS $(M+H)^+$: 405.1. HPLC: (214 nm: 100.00%, 254 nm: 100.00%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.05 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.40-5.38 (m, 1H), 5.29 (br, 2H), 2.91-2.88 (m, 2H), 2.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.20-2.14 (m, 1H),1.94-1.77 (m, 7H).

Ejemplo 137: 5,5-dióxido de N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]tiopiran-2-carboxamida (I-138)



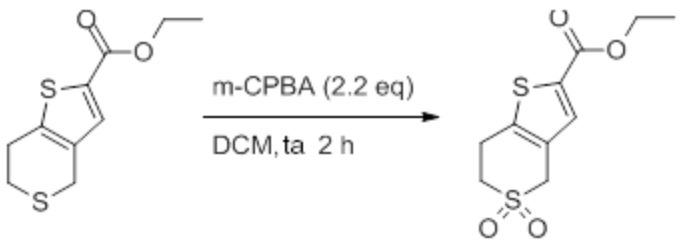
I-138

Síntesis de 6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]tiopiran-2-carboxilato de etilo



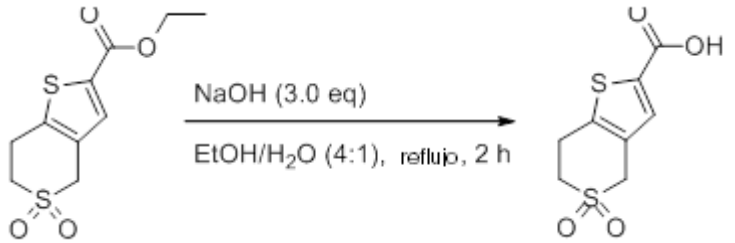
Se añadió $POCl_3$ (2.12 g, 13.79 mmol) por goteo a DMF (1.13 g, 15.52 mmol) en baño de hielo. Se añadió DCM (20 mL) y se retiró el baño cuando el medio de reacción parecía ser pastoso. La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 h. Luego, se enfrió a 0 ºC nuevamente. Luego, se añadió por goteo tetrahidro-tiopiran-4-ona (1.0 g, 8.62 mmol) en 10 mL DCM dentro los 3 minutos. La reacción se mantuvo a 0 ºC durante 2 h, se diluyó con DCM (250 ml) y luego se lavó con solución de acetato de sodio saturada helada (100 mL). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. El compuesto bruto se disolvió en DCM (30 mL), luego se añadió 2-mercapto-acetato de etilo (1.66 g, 13.79 mmol) y 1 mL TEA. La mezcla se sometió a reflujo durante 16 h. Luego, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de filtrarse y concentrarse, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 1:10) para dar 6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]tiopiran-2-carboxylato de etilo (900 mg, rendimiento: 46%). ESI-MS $(M+H)^+$: 229.0. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.47 (s, 1H), 4.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.10 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Síntesis de 5,5-dióxido de 6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]tiopiran-2-carboxilato de etilo



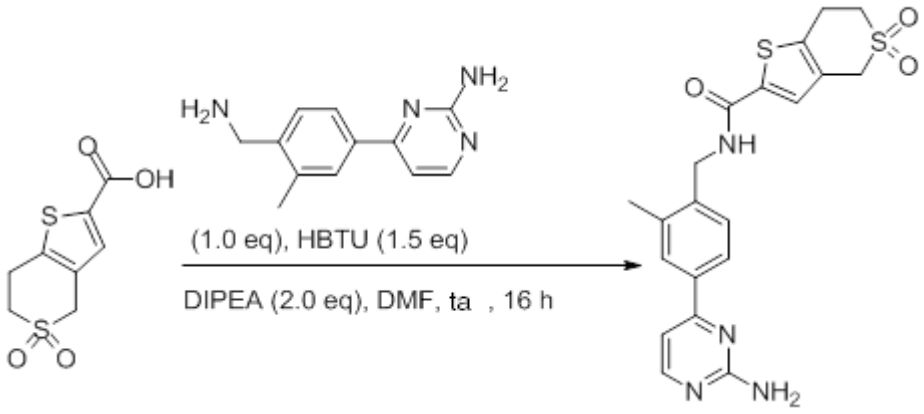
A una solución de 6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]tiopiran-2-carboxylato de etilo (300 mg, 1.32 mmol) en DCM (30 mL) se le añadió m-CPBA (500 mg, 2.89 mmol) en porciones. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Después del lavado con sulfito de sodio acuoso saturado (40 mL), la fase orgánica se evaporó y el residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo = 1:5) para dar 5,5-dióxido de 6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]tiopiran-2-carboxilato de etilo como un aceite marrón. ESI-MS $(M+H)^+$: 261.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.42 (s, 1H), 4.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.48 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.30 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Síntesis de 5,5-dióxido de ácido 6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]tiopiran-2-carboxílico



A una solución de 5,5-dióxido de 6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]tiopiran-2-carboxilato de etilo (180 mg, 0.692 mmol) en EtOH/H_2O (4:1, 20 mL) se le añadió hidróxido de sodio (83 mg, 2.08 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 2 h. Después de concentrarse, el residuo se diluyó con agua (10 mL), se acidificó con 1 N HCl a pH = 4-5. Se recogió el precipitado por filtración y se secó para dar 5,5-dióxido de ácido 6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]tiopiran-2-carboxílico (150 mg, rendimiento: 93%) como un sólido blanco. ESI-MS $(M+H)^+$: 233.0.

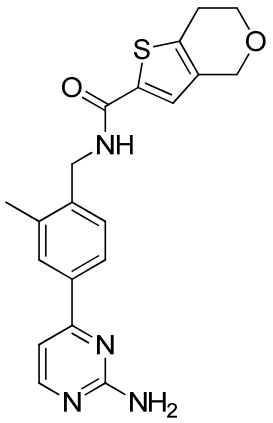
Síntesis de 5,5-dióxido de N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]tiopiran-2-carboxamida



La síntesis de 5,5-dióxido de N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]tiopiran-2-carboxamida fue similar a la del ejemplo de 134, partiendo de 5,5-dióxido de ácido 6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]tiopiran-2-

carboxílico. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con $NH_3.H_2O$ al 0.05% como fase móvil) para dar el compuesto 5,5-dióxido de N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]tiopiran-2-carboxamida (80 mg, rendimiento: 29%) como un sólido blanco. ESI-MS (M+H) $^+$: 429.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.99 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 4.44 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.46 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H).

Ejemplo 138: N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida (I-139)

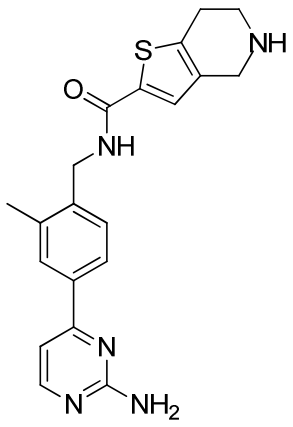


I-139

La síntesis de N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxamida fue similar a la del ejemplo 134, partiendo de ácido 6,7-

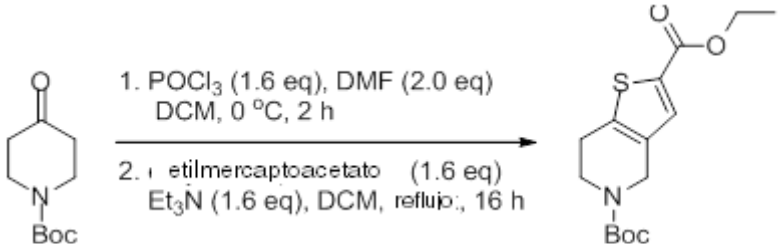
dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-carboxílico. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/H_2O con $NH_3.H_2O$ al 0.05% como fase móvil) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (40 mg, rendimiento: 44%). ESI-MS $(M+H)^+$: 381.1. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.98 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H).

Ejemplo 139: N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida (I-140)



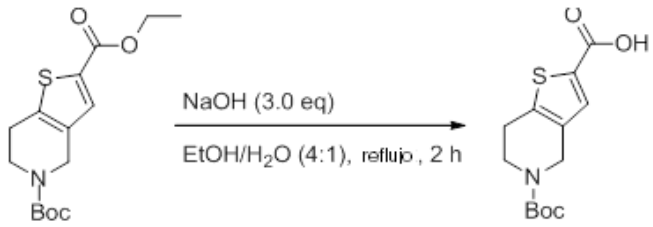
I-140

Síntesis de 6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2,5(4H)-dicarboxilato de 2-etilo 5-terc-butilo



La síntesis de 6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2,5(4H)-dicarboxilato de 2-etilo 5-terc-butilo fue similar a la del 6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]tiopiran-2-carboxylato de etilo, partiendo de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 1:10) para dar 6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2,5(4H)-dicarboxilato de 2-etilo 5-terc-butilo (4.1 g, rendimiento: 52%) como un aceite amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 312.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.49 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H) 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

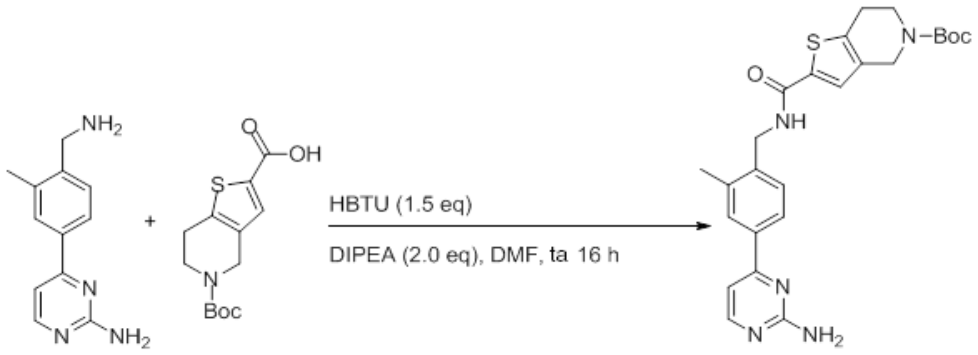
Síntesis de ácido 5-(terc-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico



La síntesis de ácido 5-(terc-butoxicarbonil)-4,5,6,7-

tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico fue similar a la de 5,5-dióxido de ácido 6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]tiopiran-2-carboxílico. El producto bruto (500 mg, rendimiento: 55%) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS $(M+H)^+$: 284.1.

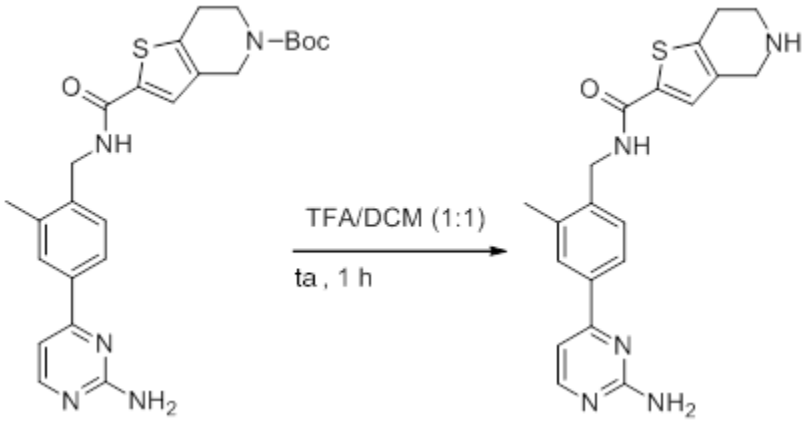
Síntesis de 2-((4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)carbamoil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-carboxilato de terc-butilo



La síntesis de 2-((4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)carbamoil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-carboxilato de terc-butilo fue similar a la del ejemplo 134. El 2-((4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)carbamoil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-carboxilato de terc-butilo bruto (200 mg, rendimiento: 66%) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS $(M+H)^+$: 480.2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H),

6.07 (br, 1H), 5.09 (br, 2H), 4.65 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.72 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.85 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

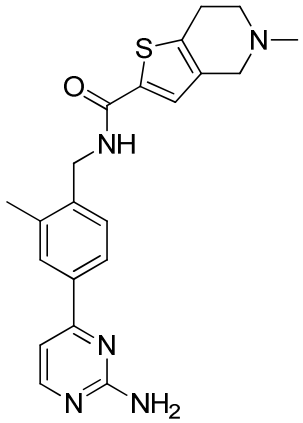
Síntesis de N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida



Una mezcla de 2-((4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)carbamoil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0.418 mmol) en TFA/DCM (1:1, 20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de retirar el disolvente, el residuo se ajustó a pH = 8 con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con $NH_3.H_2O$ al 0.05% como fase móvil) para dar el compuesto N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-4,5,6,7-tetraidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida (100 mg, rendimiento: 63%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 380.2. HPLC: (214 nm: 100%, 254 nm: 100%). ^1H NMR (400 MHz,

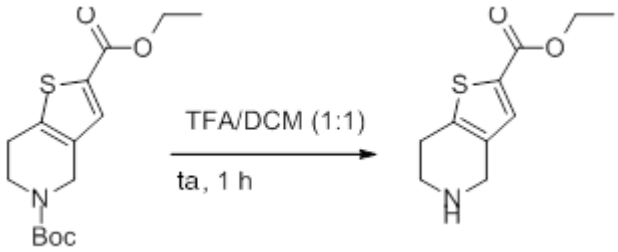
DMSO-d6) δ: 8.81 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.63 (s, 2H), 4.44 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.94 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H).

Ejemplo 140: N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida (I-141)



I-141

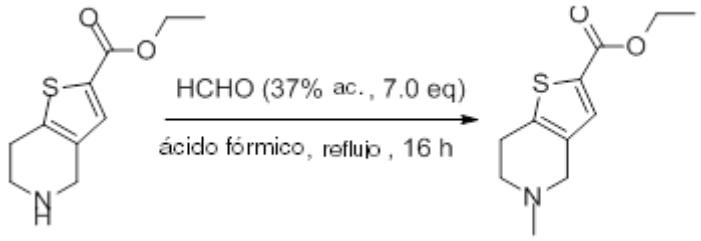
Síntesis de 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo



Síntesis de 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo fue similar a la del N-(4-(2-

aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida. Se utilizó 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo bruto (678 mg, rendimiento: 100%) en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS $(M+H)^+$: 212.1.

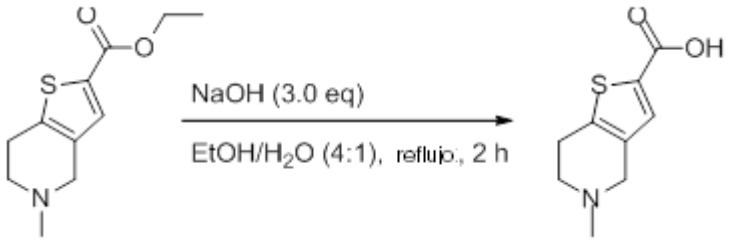
Síntesis de 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo



A una solución de 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo (678 mg, 3.22 mmol) en ácido fórmico (30 mL) se le añadió formalina (37%, 1.8 mL). La mezcla se sometió a reflujo durante 16 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se ajustó a pH = 8 con 1 N NaOH y se extrajo con EtOAc (80 mLx2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron, se purificaron con TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo = 1:1) para dar 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo (130 mg, rendimiento: 18%) como un aceite amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 226.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.44 (s, 1H), 4.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.95 (t, J = 5.6 Hz, 2H),

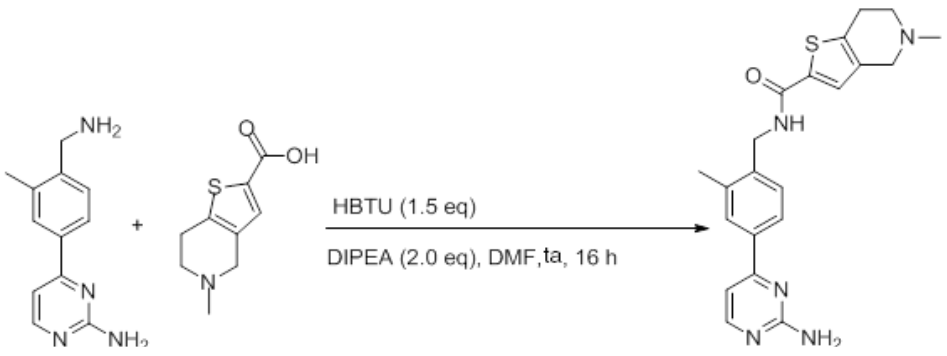
2.76 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Síntesis de ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico



La síntesis de ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico fue similar a la de 5,5-dióxido de ácido 6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]tiopiran-2-carboxílico. El producto bruto (100 mg, rendimiento: 88%) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS $(M+H)^+$: 198.1.

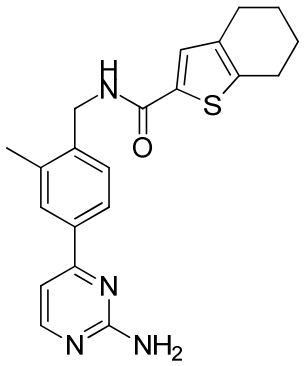
Síntesis de N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida



La síntesis de N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-

carboxamida fue similar a la del ejemplo 134. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con $NH_3.H_2O$ al 0.05% como fase móvil) para dar el compuesto N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida (53 mg, rendimiento: 43%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 394.2. HPLC: (214 nm: 100%, 254 nm: 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.83 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.63 (s, 2H), 4.45 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.82 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

Ejemplo 141: N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida (I-142)

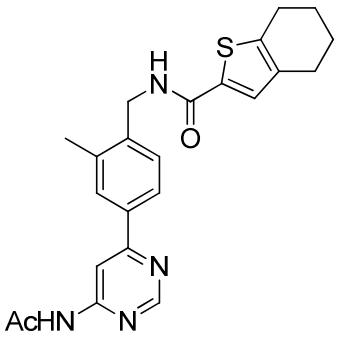


I-142

La síntesis de N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-

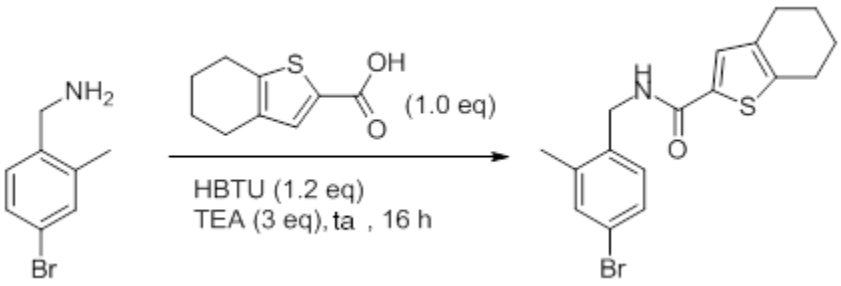
metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida fue similar al del ejemplo 134. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_3H_2O al 0.05% como fase móvil) para dar N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida como un sólido blanco (120 mg, rendimiento: 55%). ESI-MS $(M+H)^+$: 379.1. HPLC: (214 nm: 98%, 254 nm: 99%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.97 (br, 1H), 5.13 (br, 2H), 4.65 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.86-1.71 (m, 4H).

Ejemplo 142: N-(4-(6-acetamidopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida

(

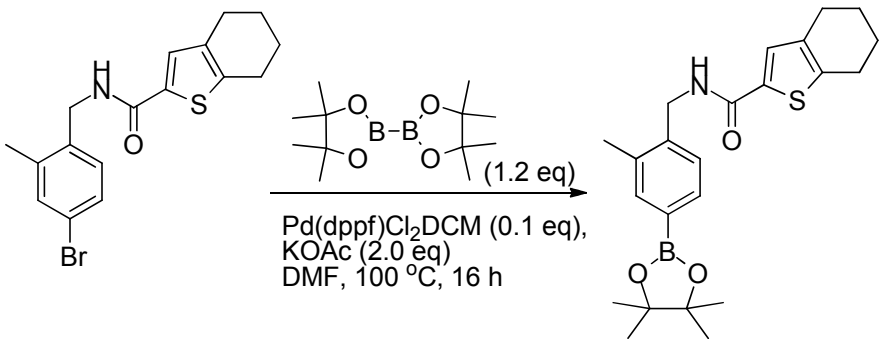
I-143

Síntesis de N-(4-bromo-2-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida



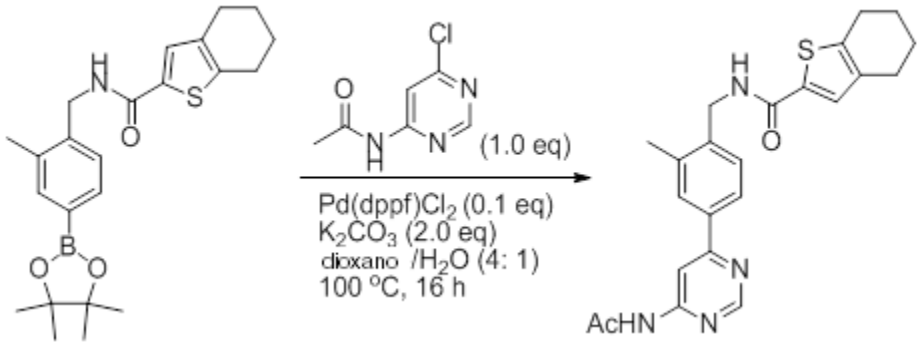
A una solución de ácido 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxílico (2.1 g, 12 mmol) en 30 mL DMF se le añadió (4-bromo-2-metilfenil)metanamina (2.4 g, 12 mmol), HBTU (5.4 g, 14.4 mmol) y TEA (3.6 g, 36 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Después de diluir con agua (100 ml), la mezcla se extrajo con EtOAc (100 mLx2). La capa orgánica combinada se lavó con H_2O (80 mLx2), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 1:5) para dar N-(4-bromo-2-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida como un sólido blanco (3.8 g, rendimiento: 86%). ESI-MS: 364.1 $(M+H)^+$.

Síntesis de N-(2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida



A una solución de N-(4-bromo-2-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida (1 g, 2.7 mmol) y bis(pinacolato)diboro (740 mg, 3.2 mmol) en DMF (15 mL) se le añadió KOAc (544 mg, 5.4 mmol) y Pd(dppf)Cl_2DCM (112 mg, 0.14 mmol), respectivamente. La mezcla se agitó a 100 ºC durante 16 h bajo N_2. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (80 mL) y se extrajo con EtOAc (80 mLx2). Se lavó la capa orgánica con salmuera (80 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 1:4) para dar N-(2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida como un sólido blanco (883 mg, rendimiento: 76%). ESI-MS $(M+H)^+$: 412.2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.65 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.88 (br, 1H), 4.61 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.86-1.76 (m, 4H), 1.34 (s, 12H).

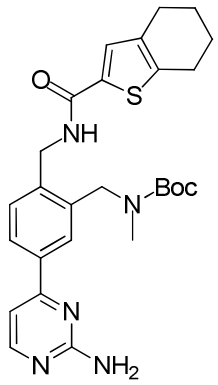
Síntesis de N-(4-(6-acetamidopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida



La síntesis de N-(4-(6-acetamidopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida fue similar a la de 4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_3H_2O al 0.05% como fase móvil) para dar N-(4-(6-acetamidopirimidin-4-il)-2-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida como un sólido amarillo (60 mg, rendimiento: 41%). ESI-MS (M+H) $^+$: 421.1. HPLC: (214 nm: 99%, 254 nm: 97%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.82 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.08 (br, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.94 (br, 1H), 4.59 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H) 2.21 (s, 3H), 1.79-1.71 (m, 4H).

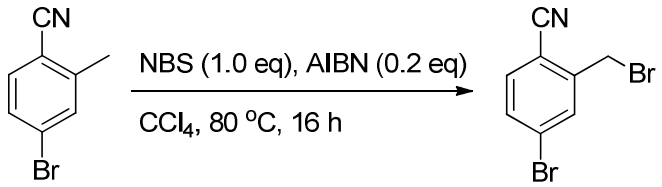
Ejemplo 143: 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-((4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-

carboxamido)metil)bencil(metil)carbamato de terc-butilo (I-144)



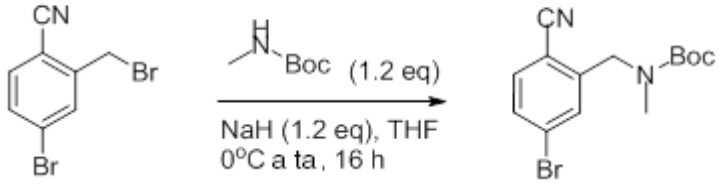
I-144

Síntesis de 4-bromo-2-(bromometil)benzonitrilo



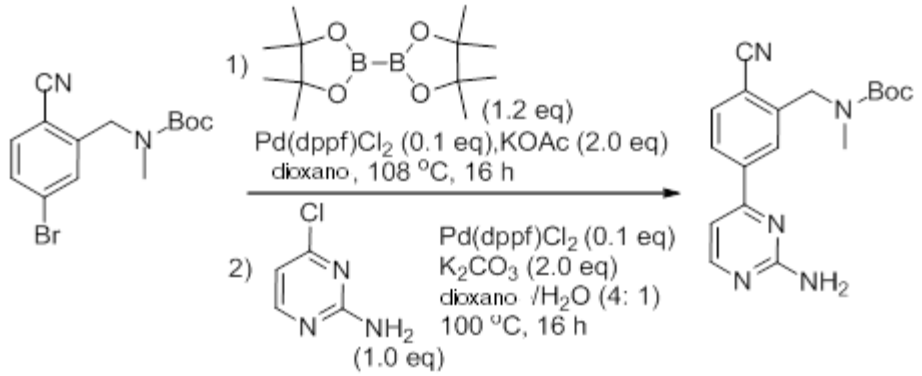
A una solución de 4-bromo-2-metilbenzonitrilo (2 g, 10.2 mmol) en 15 mL CCl_4 se le añadió NBS (1.8 g, 10.2 mmol) y AIBN (340 mg, 2.08 mmol). La mezcla se agitó a 80 ºC durante 16 h. Después de diluir con agua (30 mL), se extrajo la mezcla con DCM (50 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con H_2O (30 mL x 2), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de 5-bromo-2-cianobencil(metil)carbamato de terc-butilo



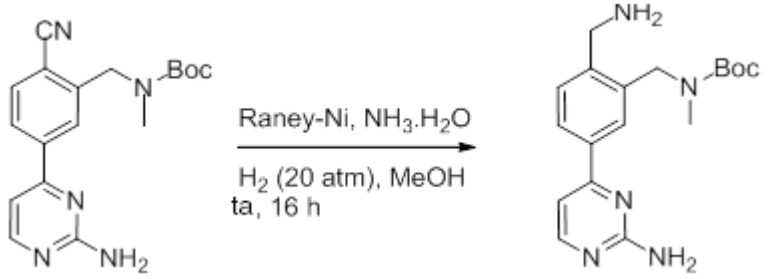
A una solución de metilcarbamato de terc-butilo (3.5 g, 26.4 mmol) en DMF seco (15 mL) se le añadió NaH (0.64 g, 26.4 mmol) en un baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se añadió una solución de 4-bromo-2-(bromometil)benzonitrilo (6.0 g, 22 mmol) en DMF (15 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante otras 16 h. Después de diluir con agua (50 mL), se extrajo la mezcla con EtOAc (80 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con H_2O (60 mL x 2), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/PE = 1:10) para dar 5-bromo-2-cianobencil(metil)carbamato de terc-butilo como sólido amarillo (900 mg, rendimiento: 13%). ESI-MS $(M+Na)^+$: 347.0. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.54-7.51 (m, 3H). 4.60-4.58 (m, 2H), 2.95-2.89 (m, 3H), 1.50-1.43 (m, 9H).

Síntesis de 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-cianobencil(metil)carbamato de terc-butilo



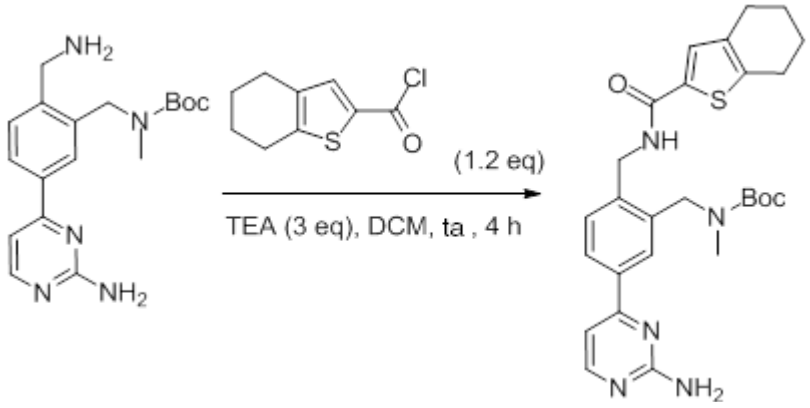
La síntesis de 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-cianobencil(metil)carbamato de terc-butilo fue similar a la de 4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 1:5) para dar 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-cianobencil(metil)carbamato de terc-butilo como un sólido amarillo (1,6 g, rendimiento: 64%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 340.2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.33 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 2.91-2.89 (m, 3H), 1.17-1.15 (m, 9H).

Síntesis de 2-(aminometil)-5-(2-aminopirimidin-4-il)bencil(metil)carbamato de terc-butilo



A una solución de 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-cianobencilo(metilo)carbamato de terc-butilo (1.6 g, 4.7 mmol) en 30 mL MeOH se le añadió Níquel Raney (160 mg) y $NH_3.H_2O$ (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h bajo atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró para dar 2-(aminometil)-5-(2-aminopirimidin-4-il)bencil(metil)carbamato de terc-butilo como aceite incoloro (1.04 g, rendimiento: 65%) que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS (M+H) $^+$: 344.1.

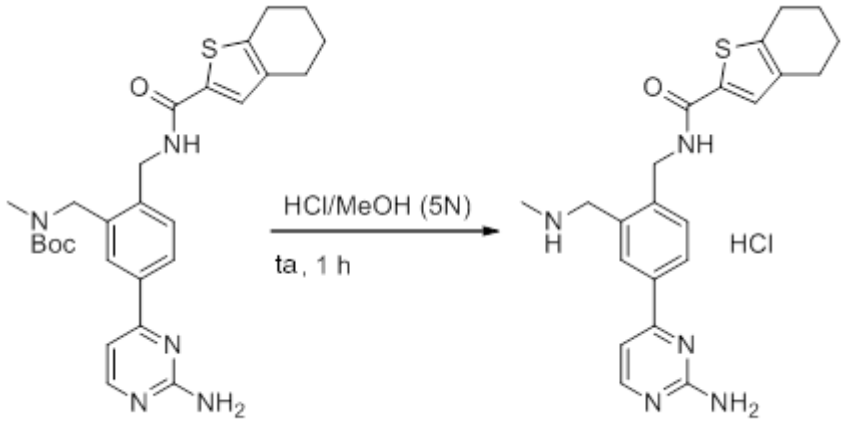
Síntesis de 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-((4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamido)metil)bencil(metil)carbamato de terc-butilo



La síntesis de 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-((4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamido)metil)bencil(metil)carbamato de terc-butilo fue similar a la del ejemplo I-7. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía de gel de sílice (EtOAc/éter de

petróleo = 1:4) para dar 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-((4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamido)metil)bencil(metil)carbamato de terc-butilo como un sólido amarillo (600 mg, rendimiento: 51%). ESI-MS (M+H)$^+$: 508.2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.76 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.87-1.82 (m, 4H), 1.47 (s, 9H).

Ejemplo 144: N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-((metilamino)metil)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida (I-145)

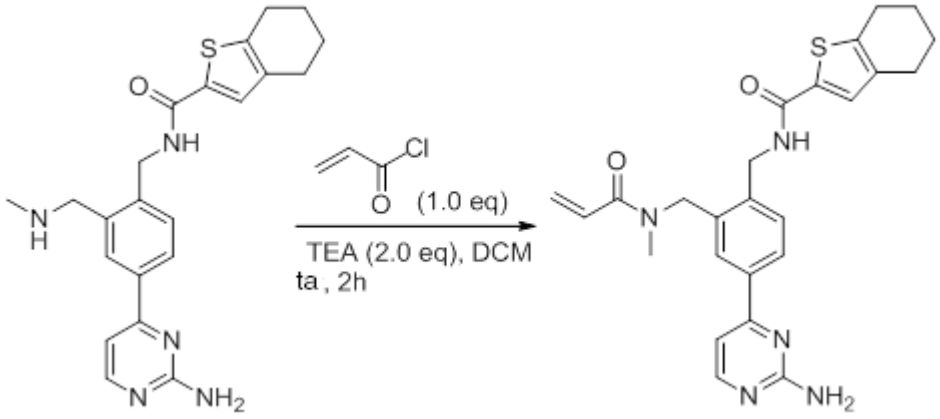


I-145

La síntesis de N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-((metilamino)metil)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida fue similar al del ejemplo 139. El producto

bruto se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O como fase móvil) para dar N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-((metilamino)metil)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida como un sólido blanco (21 mg, rendimiento: 58%). ESI-MS $(M+H)^+$: 408.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.47-9.45 (m, 2H), 9.29 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (br, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.50-7.49 (m, 1H), 4.60 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 2.72-2.67 (m, 5H) 2.56-2.55 (m, 2H), 1.75-1.73 (m, 4H).

Ejemplo 145: N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-((N-metilacrilamido)metil)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida (I-146)

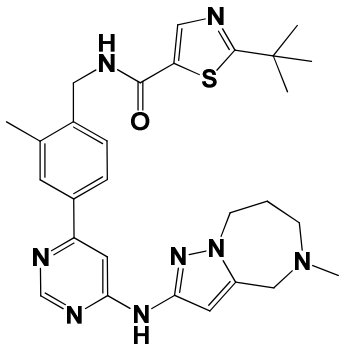


I-146

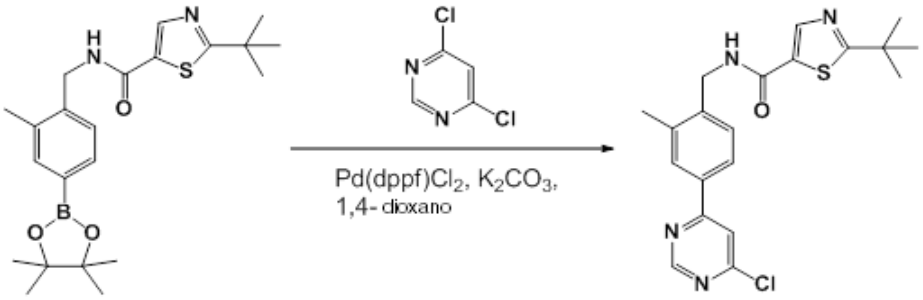
La síntesis de N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-((N-metilacrilamido)metil)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida fue similar al del

ejemplo 143. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_3H_2O al 0.05% como fase móvil) para dar N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-2-((N-metilacrilamido)metil)bencil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida como un sólido amarillo (10 mg, rendimiento: 28%). ESI-MS (M+H) $^+$: 462.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.91-8.89 (m, 1H), 8.30 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79-7.63 (m, 1H), 7.53-7.52 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.05-6.97 (m, 1H), 6.91-6.70 (m, 2H), 6.22-6.19 (m, 1H), 5.78-5.63 (m, 1H), 4.87-4.76 (m, 2H), 4.47-4.46 (m, 2H), 3.02-2.97 (m, 3H), 2.73 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 1.78-1.72 (m, 4H).

Ejemplo 146: 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((5-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida

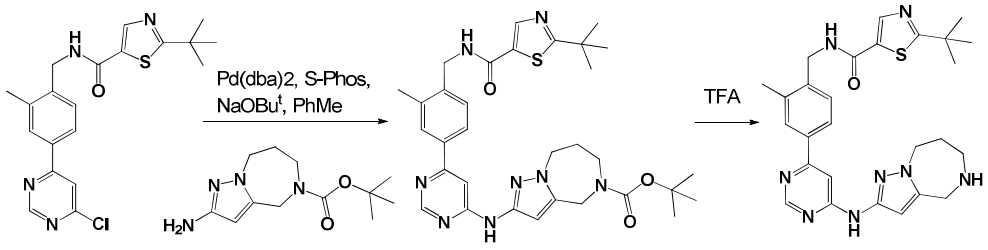


I-147



Síntesis de 2-(terc-butil)-N-(4-(6-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida. Una mezcla de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (2.5 g, 6.0 mmol) y pirimidina, 4,6-dicloro- (1.08 g, 7.24 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL) se desgasificó durante 5 min, luego se añadió agua (2.0 mL, 110 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladium(II), complejado con diclorometano (1:1) (493 mg, 0.60 mmol) y carbonato de potasio (1.67 g, 12.07mmol), se desgasificó durante otros 5 min y la reacción se calentó a 110 ºC durante 2 h. Después de la reacción, la mezcla se enfrió, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se secó y se concentró. El producto bruto se purificó en gel de sílice Si gel (gradiente de EtOAc/heptano entre 10/90 y 100/0) para dar el compuesto del título como un polvo amarillo suave (1.82g). LCMS: Rt 1.75 min.; MH+ 401.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.02 - 9.17 (m, 2H), 8.31 (d, J = 12.80 Hz, 2H), 8.02 - 8.15 (m,

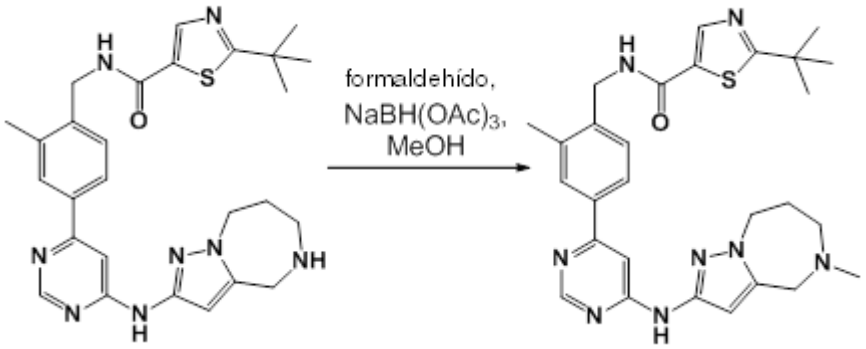
2H), 7.40 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.52 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).



I-149 I-148

Síntesis de 2-((6-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-4-il)amino)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo (I-149) y 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-148). Una mezcla de 2-(terc-butil)-N-(4-(6-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (200 mg, 0.50 mmol) y éster terc-butílico del ácido 2-amino-7,8-dihidro-4H,6H-1,5,8a-triaza-azulen-5-carboxílico (164 mg, 0.65 mmol) en tolueno (6.0 mL, 56 mmol) se desgasificó durante 5min, luego se añadió 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (41 mg, 0.1 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (46 mg, 0.05 mmol) y terc-butóxido de sodio (144 mg, 1.5 mmol), se desgasificó durante otros 5 min y la reacción se calentó en microondas a 100 ºC durante 1h. Luego, la reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Los productos

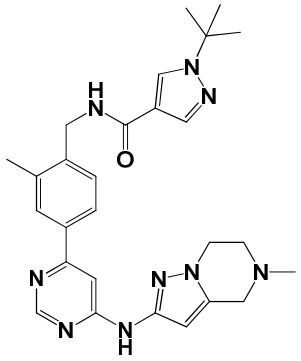
orgánicos se secaron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante ISCO (gradiente DCM + 1% a 10%2M NH_3/MeOH) para dar 2-((6-(4-((2-(terc-butil)tiazol-5-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-4-il)amino)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo (I-149) como un polvo amarillo suave (LCMS: Rt 1.37 min; MH+ 617.3) que luego se disolvió en cloruro de metileno (4.0 mL, 62 mmol) y se trató con ácido trifluoroacético (0.4 mL, 5 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1h. Se retira el disolvente. El producto bruto se purificó mediante ISCO (fase inversa ACN/agua p/0.1%TFA gradiente) para dar 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (1-148) como un polvo amarillo (48 mg, sal TFA). LCMS: Rt 0.97min.; MH+ 517.3; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 10.27 (br. s., 1H), 8.98 - 9.18 (m, 3H), 8.70 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 - 7.87 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 6.70 (br. s., 1H), 4.31 - 4.60 (m, 6H), 3.41 (br. s., 2H), 2.41 (s, 3H), 2.02 (br. s., 2H), 1.39 (s, 9H).



I-147

Síntesis de 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((5-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (I-147). 2-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida (30.0 mg, 0.06 mmol) se disolvió en metanol (1.0 mL) y formaldehído (0.5 mL, 20 mmol). Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (62 mg, 0.29 mmol). La mezcla se calentó en microondas a 100 ºC durante 10min. LCMS mostró la reacción completa. El producto bruto se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título como un polvo amarillo suave (16 mg, sal TFA). LCMS: Rt 0.96 min.; MH+ 531.3; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 10.36 (br. s., 1H), 9.12 (t, J = 5.65 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.70 - 7.89 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 6.75 (br. s., 1H), 4.27 - 4.76 (m, 6H), 3.36 - 3.71 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.85 - 2.28 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

Ejemplo 147: 1-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida

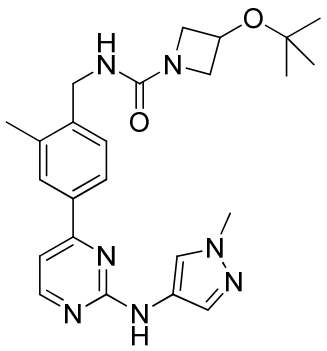


I-150

La síntesis de 1-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida (I-150) fue similar a la del ejemplo 62, excepto que se sustituyó ácido 1-terc-butil-1H-pirazol-4-carboxílico por ácido 2-(*terc*-butil)tiazol-5-carboxílico para dar el compuesto del título como un polvo sólido amarillo (45mg). ESI-MS (M+H) +: 500.3. ^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ: 8.80 (s, 1H), 8.68 (t, J = 5.65 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.67 - 7.81 (m, 2H), 7.53 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 6.61 (br. s., 1H), 4.61 (d, J = 15.56 Hz, 4H), 4.47 (t, J = 5.77 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.77 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.63 (s, 9H).

Ejemplo 148: 3-(terc-butoxi)-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-

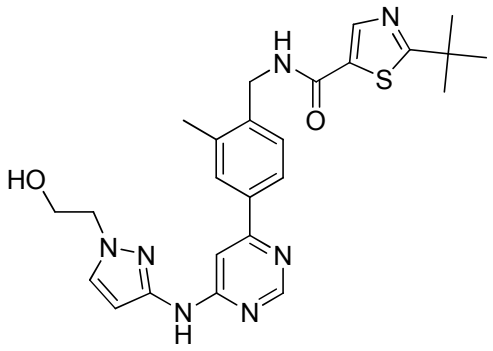
1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida



I-152

La síntesis de 3-(terc-butoxi)-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida (I-152) fue similar a la del ejemplo 19, excepto que se sustituyó 3-(terc-butoxi)azetidina por 4-(trifluorometil)piperidina para dar el producto como un sólido (70 mg, rendimiento: 20%). ESI-MS (M+H) +: 450.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.48 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.02 Hz, 1H), 7.92 (s, 3H), 7.55 (br. s., 1H), 7.35 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.02 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 5.65 Hz, 1H), 4.38 - 4.55 (m, 1H), 4.22 (d, J = 5.27 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 7.65 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.53 - 3.68 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.04 - 1.14 (m, 9H).

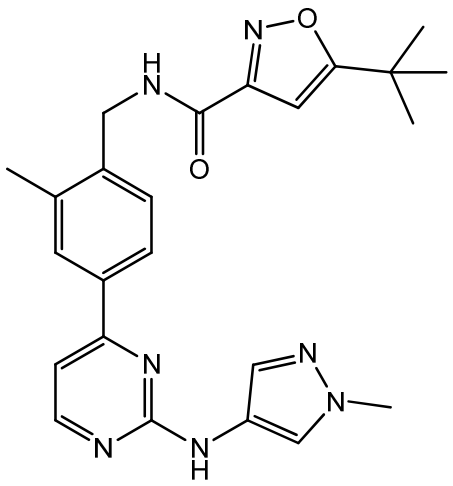
Ejemplo 149: 2-(terc-butil)-N-(4-(6-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida



I-151

La síntesis de 2-(terc-butil)-N-(4-(6-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)tiazol-5-carboxamida (I-151) fue similar a la del ejemplo 62, partiendo de 2-(3-amino-1H-pirazol-1-il)etanol. ESI-MS (M+H) +: 492.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.99 (s, 1H), 9.14 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.35 (s., 1H), 7.85 (m, 2H), 7.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.40 (brd, 1H), 4.92 (brd, 1H), 4.49 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 7.65 Hz, 2H), 3.75 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

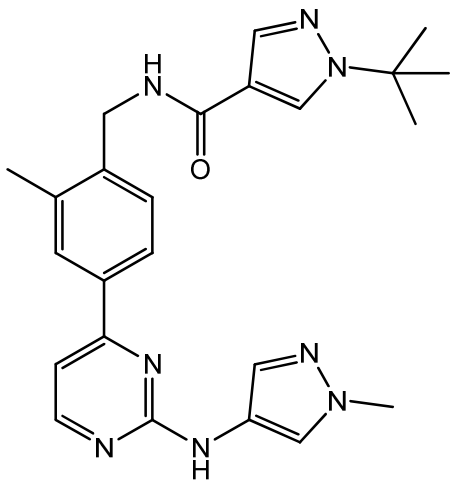
Ejemplo 150: 5-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)isoxazol-3-carboxamida



I-153

La síntesis de 5-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)isoxazol-3-carboxamida (I-153) fue similar a la del ejemplo 1, con la diferencia de que se sustituyó ácido 5-(terc-butil)isoxazol-3-carboxílico por ácido 2-(*terc*-butil)tiazol-5-carboxílico. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa para dar el producto como un sólido (39 mg, rendimiento 50%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 446. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.86 – 7.97 (m, 3H), 7.72 – 7.81 (m, 1H), 7.42 – 7.54 (m, 1H), 7.15 – 7.24 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.67 – 4.74 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

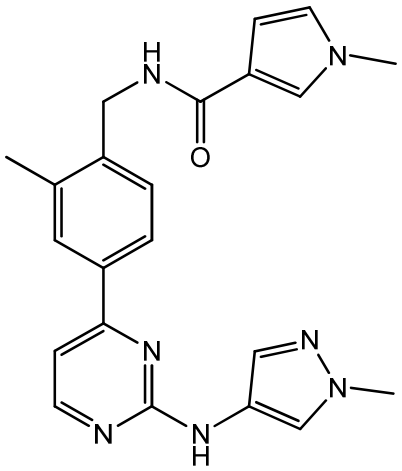
Ejemplo 151: 1-(*terc*-butil)-*N*-(2-metil-4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida



I-154

La síntesis de 1-(*terc*-butil)-*N*-(2-metil-4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida (I-154) fue similar a la del ejemplo 1, excepto que se sustituyó ácido 1-(terc-butil)-1H-pirazol-4-carboxílico por ácido 2-(terc-butil)tiazol-5-carboxílico. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa para dar el producto como un sólido (30 mg, rendimiento 23%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 446. ^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ: 7.97 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 5.77 Hz, 2H), 7.59 (br. s., 1H), 7.34 - 7.41 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.48 - 1.52 (m, 9H).

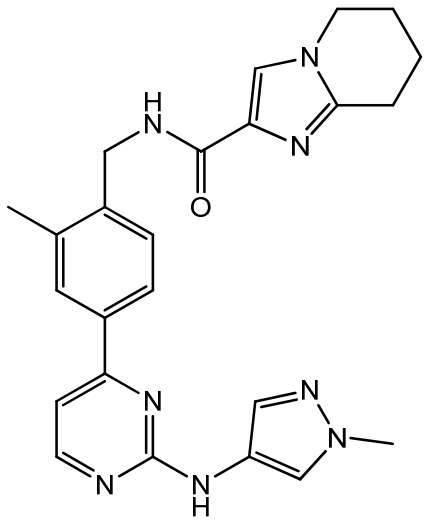
Ejemplo 152: 1-Metil-*N*-(2-metil-4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida



I-155

La síntesis de 1-Metil-*N*-(2-metil-4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (I-155) fue similar a la del ejemplo 1, excepto que se sustituyó ácido 1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico por ácido 2-(*terc*-butil)tiazol-5-carboxílico. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa para dar el producto como un sólido (35 mg, rendimiento 50%). ESI-MS $(M+H)^+$: 402. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.21 (d, J = 5.77 Hz, 1H), 7.79 (br. m, 4H), 7.67 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 5.77 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

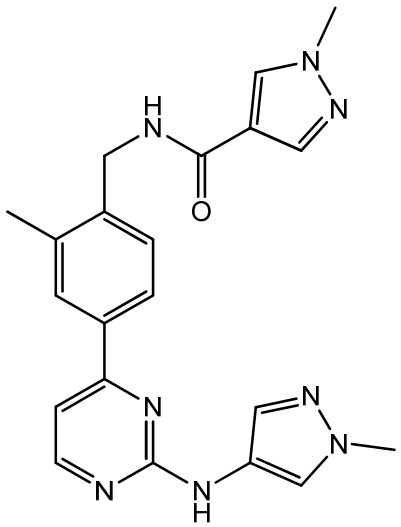
Ejemplo 153: *N*-(2-Metil-4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida



I-156

La síntesis de N-(2-Metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida (I-156) fue similar a la del ejemplo 1, con la diferencia de que se sustituyó ácido 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridine-2-carboxílico por ácido 2-(*terc*-butil)tiazol-5-carboxílico. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa para dar el producto como un sólido (20 mg, rendimiento 27%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 443. ^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ: 8.21 (d, J = 5.77 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 4.02 Hz, 3H), 7.67 (s, 2H), 7.40 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 5.77 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.05 (t, J = 5.52 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.28 (d, J = 1.51 Hz, 2H), 2.84 – 2.96 (m, 3H), 2.56 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.90 – 2.06 (m, 4H).

Ejemplo 154: 1-Metil-*N*-(2-metil-4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida

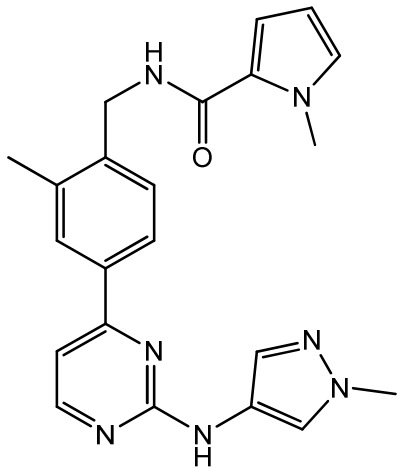


I-157

La síntesis de 1-Metil-*N*-(2-metil-4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (I-157) fue similar a la del ejemplo 1, excepto que se sustituyó ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico por ácido 2-(*terc*-butil)tiazol-5-carboxílico. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa para dar el producto como un sólido (90 mg, rendimiento 60%). ESI-MS $(M+H)^+$: 403. ^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ: 8.21 (d, J = 6.27 Hz, 1H), 7.90 (s,1H), 7.79 – 7.86 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.71 (br. s., 1H), 7.40 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 6.02 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.87 (br,s 6H), 2.41 (s, 3H).

Ejemplo 155: 1-Metil-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-

pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1H-pirrol-2-carboxamida

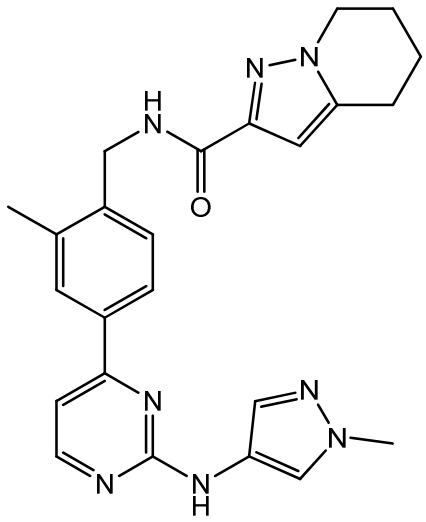


I-158

La síntesis de 1-Metil-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1H-pirrol-2-carboxamida (I-158) fue similar a la del ejemplo 1, con la diferencia de que se sustituyó ácido 1-metil-1H-pirrole-2-carboxílico por ácido 2-(*terc*-butil)tiazol-5-carboxílico. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa para dar el producto como un sólido (40 mg, rendimiento 30%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 402. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.13 (br. s., 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90 – 7.95 (m, 4H), 7.76 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 6.53 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.63 (dd, J = 1.38, 3.89 Hz, 1H), 6.24 (br. s., 1H), 6.12 (dd, J = 2.76, 3.76 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 5.77 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.95 (s, 3H).

Ejemplo 156: *N*-(2-Metil-4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-

il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida

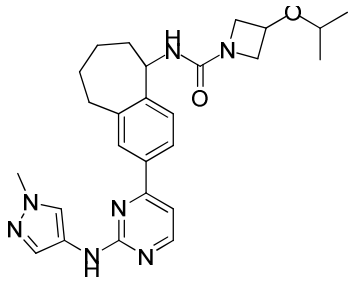


I-159

La síntesis de N-(2-Metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida (I-159) fue similar a la del ejemplo 1, con la diferencia de que se sustituyó ácido 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridine-2-carboxílico por ácido 2-(*terc*-butil)tiazol-5-carboxílico. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa para dar el producto como un sólido (50 mg, rendimiento 50%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 443. ^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ: 8.35 (d, J = 5.77 Hz, 1H), 7.95 - 8.09 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 5.77 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.18 (t, J = 6.02 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.87 (t, J = 6.27 Hz, 2H), 2.50 (s,3H), 2.09 (d, J = 5.52 Hz, 2H), 1.85

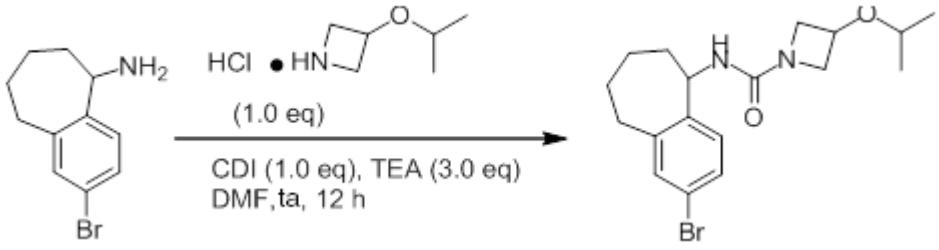
– 1.98 (m, 2H).

Ejemplo 157: 3-isopropoxi-*N*-(2-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida



I-160

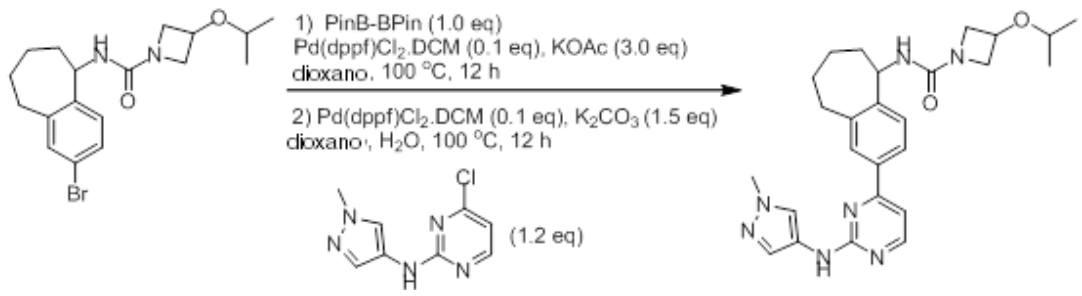
1. Síntesis de N-(2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida



A una mezcla de 2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-amina (200 mg, 0.84 mmol) en DMF (5 mL), se le añadió CDI (118 mg, 0.84 mmol) y TEA (340 mg, 3.40 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h seguido de la adición de clorhidrato de 3-isopropoxiazetidina (127 mg, 0.84 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante otras 12 h. Después de diluir con CH_2Cl_2 (150

mL), la mezcla se lavó con salmuera (50 mL x 2). La fase orgánica se concentró *al vacío* y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Gradiente: 5% B aumento a 95% B, A: 0.5% NH_3 en agua, B: CH_3CN) para dar *N*-(2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida (290 mg, rendimiento: 74%) como un sólido blanco. ESI-MS $(M+1)^+$: 381.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.27-7.23 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.98-4.97 (m, 1H), 4.41-4.32 (m, 2H), 4.16-4.11(m, 2H), 3.89-3.84 (m, 2H), 3.64-3.58 (m, 1H), 2.87-2.70 (m, 2H), 1.89-1.74 (m, 5H), 1.54-1.49 (m, 1H), 1.16 (d, J = 5.6 Hz, 6H).

2. Síntesis de 3-isopropoxi-N-(2-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida

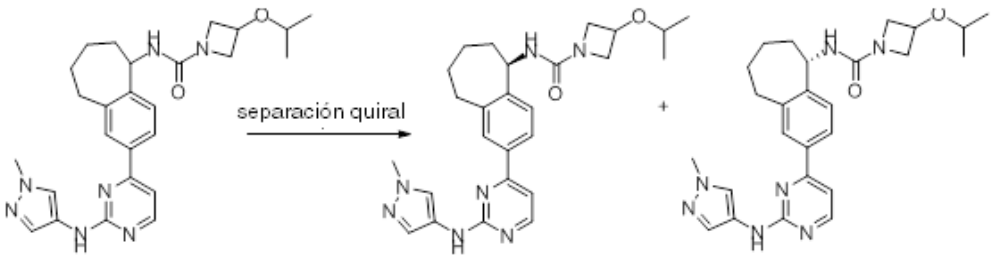


A una mezcla de *N*-(2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamido (200 mg, 0.53 mmol) y bis(pinacolato)diboro (135 mg, 0.53 mmol) en 1,4-dioxane seco (10 mL), se le añadió KOAc (97 mg, 1.0 mmol), Pd(dppf)Cl_2.DCM (37 mg, 0.05 mmol) . La mezcla se

agitó a 100 ºC durante 12 h bajo N_2. Después de enfriar, 4-cloro-*N*-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (133 mg, 0.63 mmol), se añadió K_2CO_3 (110 mg, 0.8 mmol) y agua (1 mL). La mezcla resultante se agitó a 100 ºC durante 12 h bajo N_2. Después de diluir con EtOAc (150 mL), la mezcla se lavó con agua (50 mL x 2). La fase orgánica se secó y se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante columna de gel de sílice (CH_2Cl_2 : MeOH = 50 : 1) para dar 3-isopropoxi-*N*-(2-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida (60 mg, rendimiento: 24%) como un sólido amarillo. ESI-MS (M+H) $^+$: 476.3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81-7.78 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.10 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.40-4.34 (m, 1H), 4.18-4.17 (m, 2H), 3.93-3.87 (m, 5H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.01-2.86 (m, 2H), 1.90-1.79 (m, 5H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

Ejemplo 158: (R)-3-isopropoxi-*N*-(2-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida y (*S*)-3-isopropoxi-N-(2-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-

carboxamida



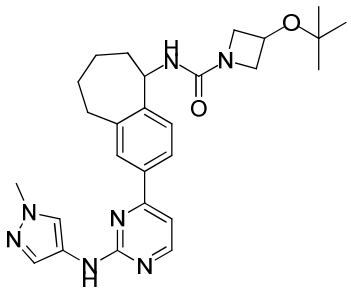
I-161 I-162

3-isopropoxi-*N*-(2-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida (160 mg) se sometió a la siguiente separación de SFC (AS-H (2 x 25 cm) , 20% metanol/CO2, 100 bar, 70 mL/min, 220 nm. vol. de iny.: 1 mL, 4 mg/mL metanol) produjo 53.5 mg de pico-1 (pureza química 95%, ee >99%) y 69.4 mg de pico-2 (pureza química 95%, ee >99%). El pico 1 se asignó como (S)-3-isopropoxi-*N*-(2-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida: LCMS: Rt 1.20 min, m/z 476.30. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) *δ:* 8.39 (d, J = 5.29 Hz, 1H), 7.91 - 8.02 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 5.29 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 5.06 (t, J = 8.88 Hz, 1H), 4.38 - 4.55 (m, 1H), 4.13 - 4.32 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (d, J = 8.69 Hz, 2H), 3.70 (td, J = 6.09, 12.37 Hz, 1H),3.39 (s, 3H), 2.80 - 3.19 (m, 2H), 1.26 - 2.19 (m,

6H), 1.18 (s, 6H).

El pico 2 se asignó como (R)-3-isopropoxi-*N*-(2-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida: LCMS: Rt 1.20 min, m/z 476.20. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) *δ:* 8.39 (d, J = 5.29 Hz, 1H), 7.91 – 8.02 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 5.29 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 5.06 (t, J = 8.88 Hz, 1H), 4.38 – 4.55 (m, 1H), 4.13 – 4.32 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (d, J = 8.69 Hz, 2H), 3.70 (td, J = 6.09, 12.37 Hz, 1H),3.39 (s, 3H), 2.80 – 3.19 (m, 2H), 1.26 – 2.19 (m, 6H), 1.18 (s, 6H).

Ejemplo 159: 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida

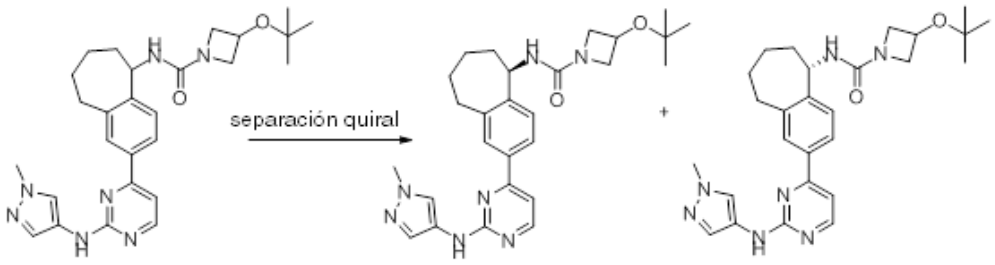


I-163

La síntesis de 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida fue similar a la

del ejemplo 157, excepto partiendo de clorhidrato de 3-terc-butoxiazetidina en lugar de clorhidrato de 3-isopropoxiazetidina. El producto bruto se purificó mediante columna de gel de sílice (CH_2Cl_2 : MeOH = 40 : 1) para dar 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida (60 mg, rendimiento: 35%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 490.4. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ:* 8.41 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81-7.78 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.53-4.48 (m, 2H), 4.18-4.16 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.90-3.86 (m, 2H), 3.00-2.86 (m, 2H), 1.90-1.73 (m, 5H), 1.58-1.51 (m, 1H), 1.19 (s, 9H).

Ejemplo 160: (*R*)-3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida y (*S*)-3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida



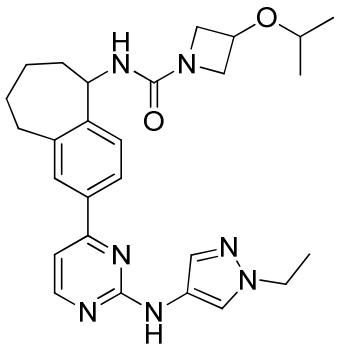
I-164 I-165

3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida (90 mg) se sometió a la siguiente separación de SFC: (IA (2 x 25 cm), 35% MeOH(0.1 DEA)/CO2, 100 bar, 70 mL/min, 220 nm. vol. de iny.: 1 mL, 9 mg/mL metanol) y produjo 42 mg de pico-1 (pureza química 99%, ee >99%) y 42 mg de pico-2 (pureza química 99%, ee >99%). El pico 1 se asignó como (R)-3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida: LCMS: Rt 1.27 min, m/z 490.30. ^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD-d4) *δ:* 8.40 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 7.94 – 8.05 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 4.95 – 5.20 (m, 1H), 4.54 – 4.71 (m, 1H), 4.14 – 4.33 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.82 (d, J = 13.30 Hz, 2H), 2.79 – 3.12 (m, 2H), 1.27 – 2.16 (m, 6H), 1.24 (s, 9H) .

El pico 2 se asignó como (S)-3-(*terc*-butoxi)-N-(2-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida: LCMS: Rt 1.27 min, m/z 490.2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) *δ:* 8.40 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 7.92 – 8.07 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.03 Hz, 0H), 4.94 – 5.17 (m, 1H), 4.52 –

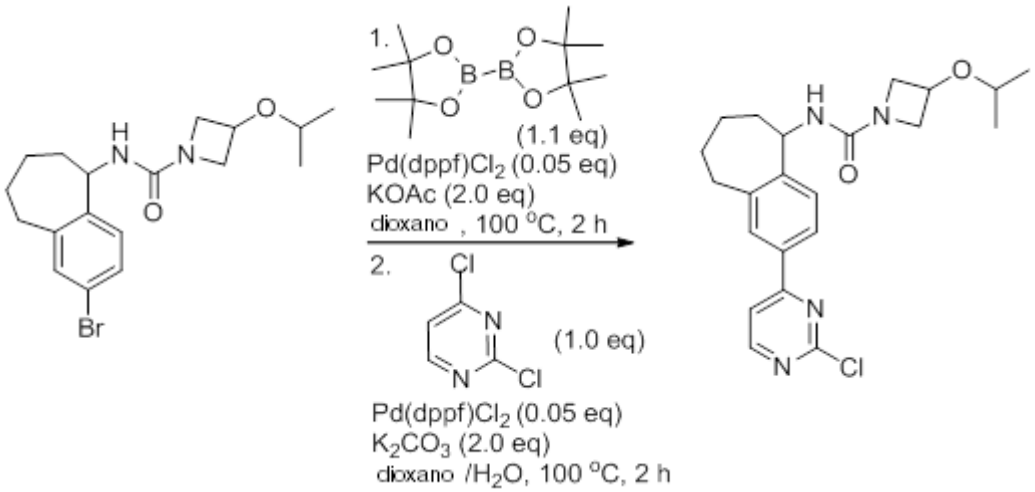
4.69 (m, 1H), 4.16 – 4.32 (m, 2H), 3.89 (br. s., 3H), 3.83 (dd, J = 5.02, 13.80 Hz, 2H), 2.78 – 3.13 (m, 2H), 1.29 – 2.14 (m, 6H), 1.24 (s, 9H).

Ejemplo 161: *N*-(2-(2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida



I-166

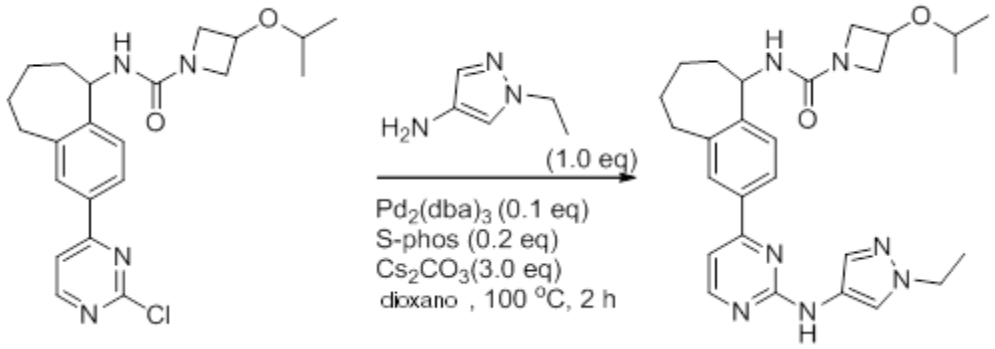
1. Preparación de N-(2-(2-cloropirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida



Una mezcla de *N*-(2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida (1.6 g, 4.2 mmol), bis(pinacolato)diboro (1.2 g, 4.6 mmol), KOAc (848 mg, 8.4 mmol) y Pd(dppf)Cl_2.DCM (171 mg, 0.21 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se agitó a 100 ºC durante 2 h bajo nitrógeno. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadió 2,4-dicloropirimidina (626 mg, 4.2 mmol), Pd(dppf)Cl_2.DCM (171 mg, 0.21 mmol), K_2CO_3(1.16 g, 8.4 mmol) y H_2O (5 mL) y la mezcla resultante se agitó a 100 ºC durante otras 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 mL), se lavó con agua (80 mLx2), se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con 0.05% NH_4OH con fase móvil) para dar *N*-(2-(2-cloropirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida como un sólido blanco (1.1 g, rendimiento: 57%). ESI-MS $(M+H)^+$: 415.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.61 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.49-4.46 (m, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H), 3.93-3.87 (m, 2H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.50-3.48 (m, 1H), 3.03-2.89 (m, 2H), 1.93-1.84 (m, 4H), 1.76-1.73 (m, 1H), 1.57-1.48 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

2. Preparación de N-(2-(2-((1-etil-1H-pirazol-4-

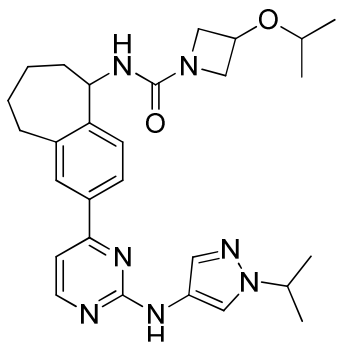
il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida



A una solución de *N*-(2-(2-cloropirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida (130 mg, 0.32 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se le añadió 1-etil-1*H*-pirazol-4-amina (36 mg, 0.32 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (29 mg, 0.032 mmol), S-Phos (26 mg, 0.064 mmol) y Cs_2CO_3 (312 mg, 0.96 mmol). La mezcla se agitó a 100 ºC durante 2 h. Después de diluir con agua (50 mL), la mezcla se extrajo con EtOAc (60 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con 0.05% NH_4OH como fase móvil) para dar *N*-(2-(2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida como un sólido amarillo (129 mg, rendimiento: 73%). ESI-MS (M+H)$^+$: 490.0. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.27 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.55

(s, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.94 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.35–4.32 (m, 1H), 4.16–4.04 (m, 4H), 3.79–3.71 (m, 2H), 3.60–3.55 (m, 1H), 2.95–2.81 (m, 2H), 1.87–1.74 (m, 4H), 1.60–1.52 (m, 1H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.29–1.18 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

Ejemplo 162: 3-isopropoxi-*N*-(2-(2-((1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida

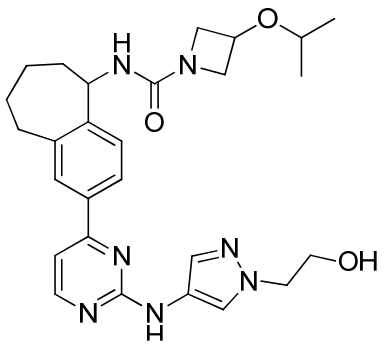


I-167

La síntesis de 3-isopropoxi-*N*-(2-(2-((1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida fue similar a la del ejemplo 161. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con 0.05% NH_4OH como fase móvil) para dar 3-isopropoxi-*N*-(2-(2-((1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida como un sólido

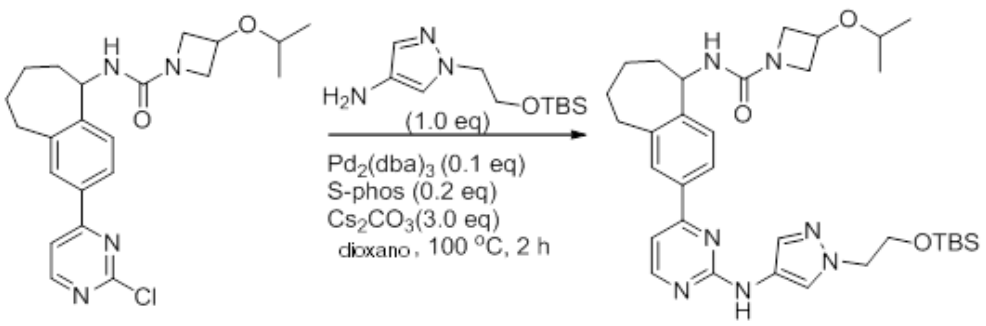
amarillo (128 mg, rendimiento: 71%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 504.3. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.82-7.79 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.97-4.93 (m, 1H), 4.43-4.31 (m, 2H), 4.16-4.08 (m, 2H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.61-3.55 (m, 1H), 2.96-2.81 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 4H), 1.60-1.52 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.30-1.22 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

Ejemplo 163: *N*-(2-(2-((1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida



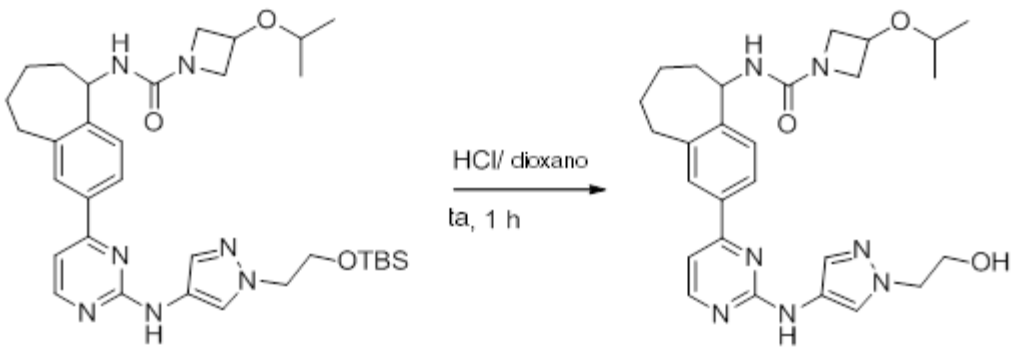
I-168

1. Preparación de N-(2-(2-((1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida



La síntesis de *N*-(2-(2-((1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropoxiazetidina-1-carboxamida fue similar a la del ejemplo 161. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/MeOH = 15:1) para dar el producto como un sólido amarillo (150 mg, rendimiento: 50%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 620.0.

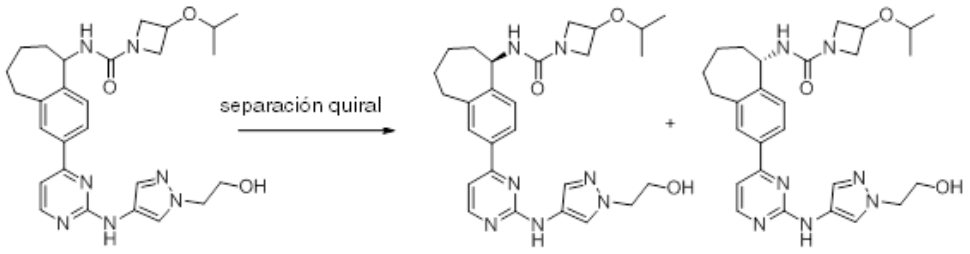
2. Preparación de N-(2-(2-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida



Una mezcla de *N*-(2-(2-((1-(2-((*terc*-

butildimetilsilil)oxi)etil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida (150 mg, 0.24 mmol) en HCl/Dioxano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la concentración *al vacío*, el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con 0.05% NH_4OH como fase móvil) para dar *N*-(2-(2-((1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida como un sólido amarillo (46 mg, rendimiento: 38%). ESI-MS $(M+H)^+$: 506.0. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.27 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.94 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.37-4.31 (m, 1H), 4.16-4.08 (m, 4H), 3.81-3.71 (m, 4H), 3.61-3.55 (m, 1H), 2.95-2.83 (m, 2H), 1.89-1.74 (m, 4H), 1.60-1.52 (m, 1H), 1.30-1.18 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

Ejemplo 164: (R)-*N*-(2-(2-((1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida y (*S*)-*N*-(2-(2-((1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida

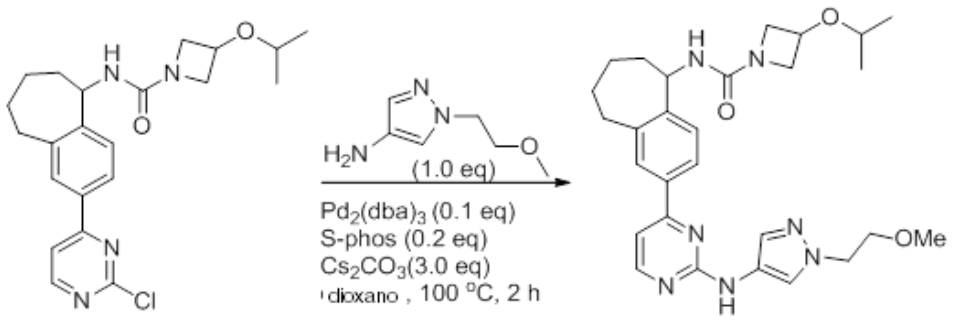


I-169 I-170

N-(2-(2-((1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida (40 mg) se sometió a la siguiente separación de SFC (IA (2 x 25 cm), 30% metanol(0.1 DEA)/CO2, 100 bar, 60 mL/min, 280 nm. vol. de iny.: 0.75 mL, 4 mg/mL metanol) produjo 16 mg de pico-1 (pureza química 99%, ee >99%) y 14 mg de pico-2 (pureza química 99%, ee >99%). El pico 1 se asignó con o(*S*)-*N*-(2-(2-((1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida: LCMS: Rt 1.09 min, m/z 506.1. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) *δ:* 8.38 (d, *J* = 5.27 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.83 – 7.99 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.09 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 5.33 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 10.04 Hz, 1H), 4.38 – 4.52 (m, 1H), 4.14 – 4.31 (m, 4H), 3.79 – 3.97 (m, 4H), 3.60 – 3.76 (m, 1H), 2.82 – 3.10 (m, 2H), 1.27 – 2.16 (m, 6H), 1.18 (s, 6H). El pico 2 se asignó como (R)-N-(2-(2-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-

il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida: LCMS: Rt 1.09 min, m/z 506.1. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) *δ:* 8.37 (br. s., 1H), 8.07 (s, 1H), 7.82 - 7.99 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.03 Hz, 1H), 7.19 (br. s., 1H), 5.05 (d, *J* = 10.23 Hz, 1H), 4.46 (br. s., 1H), 4.13 - 4.32 (m, 4H), 3.79 - 3.99 (m, 4H), 3.69 (dd, *J* = 6.09, 8.53 Hz, 1H), 2.79 - 3.13 (m, 2H), 1.30 - 2.13 (m, 6H), 1.18 (d, *J* = 6.09 Hz, 6H).

Ejemplo 165: 3-isopropoxi-*N*-(2-(2-((1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida

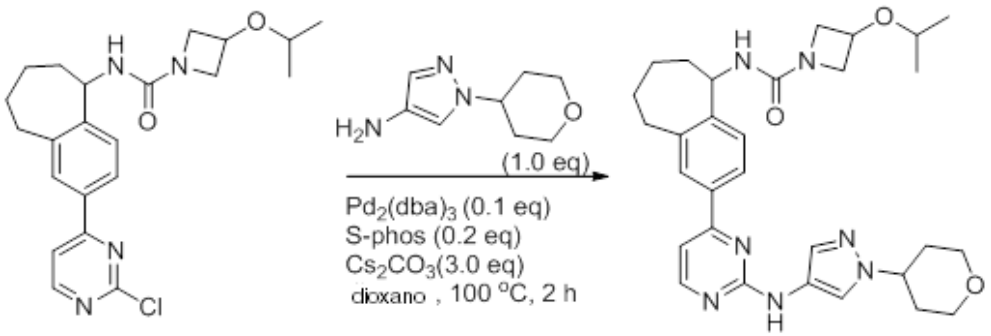


I-171

La síntesis de 3-isopropoxi-*N*-(2-(2-((1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida fue similar a la del ejemplo 161. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con 0.05% NH_4OH como fase móvil) para dar 3-isopropoxi-*N*-(2-(2-((1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-

il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida como un sólido amarillo (47 mg, rendimiento: 31%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 520.0. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.96-4.94 (m, 1H), 4.37-4.31 (m, 1H), 4.19-4.08 (m, 4H), 3.79-3.70 (m, 2H), 3.65 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.96-2.87 (m, 2H), 1.89-1.76 (m, 4H), 1.60-1.52 (m, 1H), 1.30-1.23 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

Ejemplo 166: 3-isopropoxi-*N*-(2-(2-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida

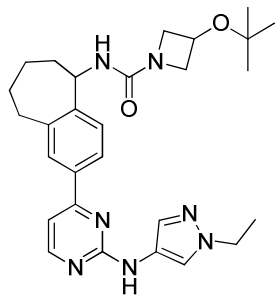


I-172

La síntesis de 3-isopropoxi-*N*-(2-(2-((1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida fue similar a la del ejemplo 161. El producto bruto se purificó

mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con 0.05% NH_4OH como fase móvil) para dar 3-isopropoxi-*N*-(2-(2-((1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida como un sólido amarillo (75 mg, rendimiento: 58%). ESI-MS $(M+H)^+$: 546.0. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.97-4.93 (m, 1H), 4.37-4.25 (m, 2H), 4.17-4.09 (m, 2H), 3.99-3.95 (m, 2H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.52-3.46 (m, 2H), 2.96-2.82 (m, 2H), 2.00-1.75 (m, 8H), 1.60-1.53 (m, 1H), 1.31-1.23 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

Ejemplo 167: 3-(terc-butoxi)-N-(2-(2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida

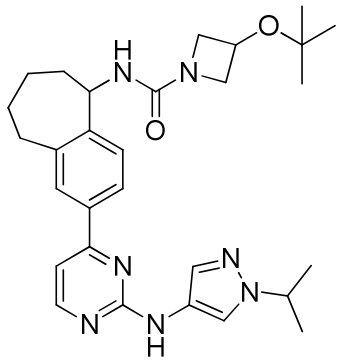


I-173

La síntesis de 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-etil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida fue similar a la

del ejemplo 161. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con 0.05% NH_4OH como fase móvil) para dar 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-etil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida como un sólido amarillo (42 mg, rendimiento: 40%). ESI-MS $(M+H)^+$: 504.0. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.27 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.94 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.52-4.46 (m, 1H), 4.15-4.04 (m, 4H), 3.76-3.68 (m, 2H), 2.94-2.80 (m, 2H), 1.88-1.76 (m, 4H), 1.58-1.55 (m, 1H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.27-1.18 (m, 1H), 1.11 (s, 9H).

Ejemplo 168: 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida

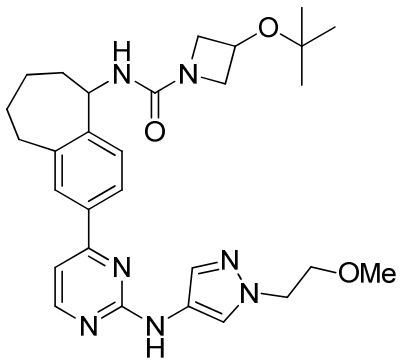


I-174

La síntesis de 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-isopropil-1*H*-

pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida fue similar a la del ejemplo 161. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con 0.05% NH_4OH como fase móvil) para dar 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida como un sólido amarillo (11 mg, rendimiento: 10%). ESI-MS $(M+H)^+$: 518.3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.95-4.93 (m, 1H), 4.52-4.49 (m, 1H), 4.43-4.37 (m, 1H), 4.16-4.08 (m, 2H), 3.77-3.69 (m, 2H), 2.93-2.85 (m, 2H), 1.88-1.76 (m, 4H), 1.59-1.55 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.28-1.18 (m, 1H), 1.12 (s, 9H).

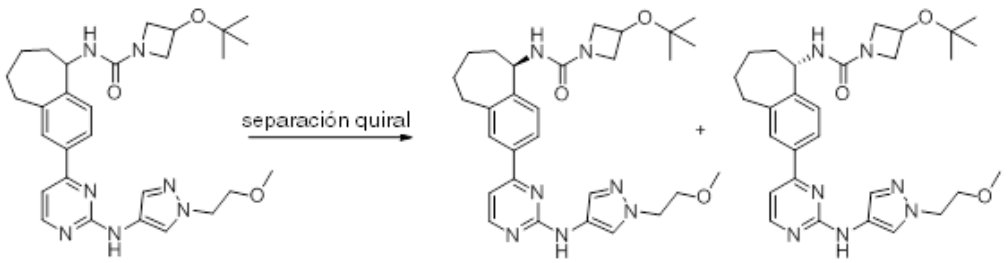
Ejemplo 169: 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida



I-175

La síntesis de 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida fue similar a la del ejemplo 161. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con 0.05% NH_4OH como fase móvil) para dar 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida como un sólido amarillo (41 mg, rendimiento: 37%). ESI-MS $(M+H)^+$: 534.1. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.96-4.93 (m, 1H), 4.54-4.48 (m, 1H), 4.19 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.16-4.08 (m, 2H), 3.79-3.68 (m, 2H), 3.65 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.96-2.83 (m, 1H), 1.92-1.77 (m, 4H), 1.60-1.56 (m, 1H), 1.28-1.18 (m, 1H), 1.10 (s, 9H).

Ejemplo 170: (*R*)-3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida y (*S*)-3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida

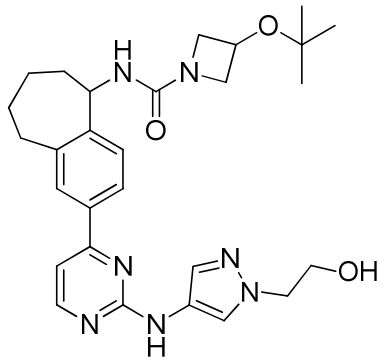


I-176 I-177

3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida (100 mg) se sometió a la siguiente separación de SFC (AS-H (2 x 15 cm), 30% metanol(0.1 DEA)/CO2, 100 bar, 55 mL/min, 280 nm. vol. de iny.: 1.0 mL, 5 mg/mL metanol) produjo 34.4 mg de pico-1 (pureza química 99%, ee >99%) y 28.8 mg del pico-2 (pureza química 99%, ee >99%). El pico 1 se asignó como (*S*)-3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida: LCMS: Rt 1.27 min, m/z 534.3. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ:.37 (d, J = 5.21 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.09 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.09 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 5.33 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 10.16 Hz, 1H), 4.58 (br. s., 1H), 4.10 - 4.32 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.76 (d, J = 5.40 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.80 - 3.10 (m, 2H), 1.26 - 2.09 (m, 6H), 1.22 (s, 9H). El pico 2 se asignó como (*R*)-3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-

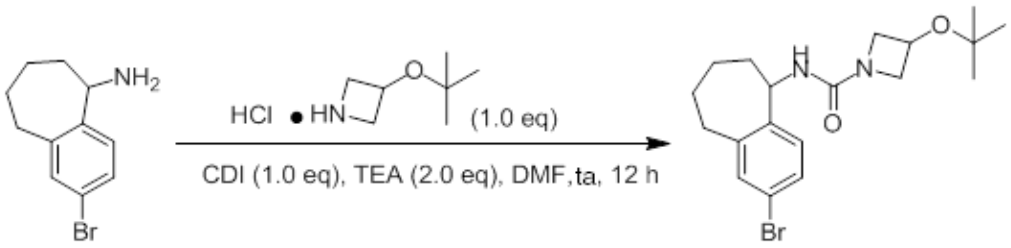
((1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida: LCMS: Rt 1.27 min, m/z 534.2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.38 (d, J = 5.15 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.09 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 5.21 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 10.16 Hz, 1H), 4.59 (br. s., 2H), 4.08 – 4.35 (m, 4H), 3.79 – 3.92 (m, 2H), 3.69 – 3.76 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.78 – 3.12 (m, 2H), 1.26 – 2.09 (m, 6H), 1.23 (s, 9H).

Ejemplo 171: 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida



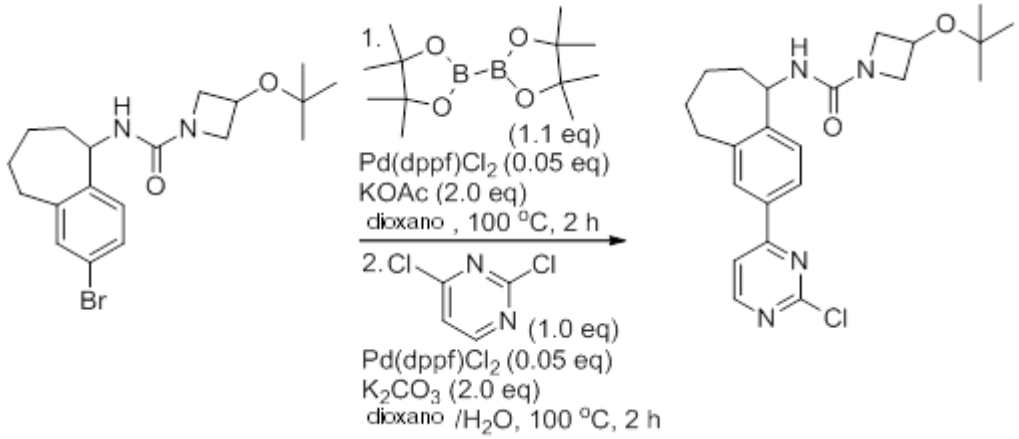
I-178

1. Síntesis de N-(2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)-3-(terc-butoxi)azetidin-1-carboxamida



La síntesis de *N*-(2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)-3-(*terc*-butoxi)azetidin-1-carboxamida fue similar al de *N*-(2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo/ EtOAc =1:3) para dar *N*-(2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)-3-(*terc*-butoxi)azetidin-1-carboxamida (2.9 g, rendimiento: 50%) como un sólido blanco. ESI-MS $(M+1)^+$: 395.1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.27-7.23 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.51-4.45 (m, 1H), 4.38-4.36 (m, 1H), 4.15-4.10 (m, 2H), 3.88-3.82 (m, 2H), 2.87-2.70 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 5H), 1.56-1.44 (m, 1H), 1.18 (s, 9H).

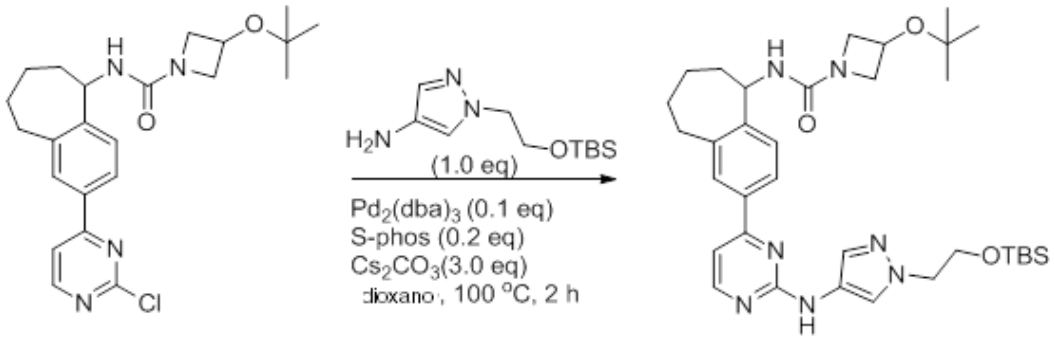
2. Preparación de 3-(terc-butoxi)-N-(2-(2-cloropirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida



La síntesis de 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-cloropirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida fue similar a la de *N*-(2-(2-cloropirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con 0.05% NH_4OH como fase móvil) para dar 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-cloropirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida como un sólido amarillo (720 mg, rendimiento: 70%). ESI-MS (M+H) $^+$: 429.1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.61 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.50-4.47 (m, 2H), 4.16-4.13 (m, 1H), 3.91-3.87 (m, 2H), 3.02-2.88 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 4H), 1.83-1.80 (m, 1H), 1.53-1.51 (m, 1H), 1.19 (s, 9H).

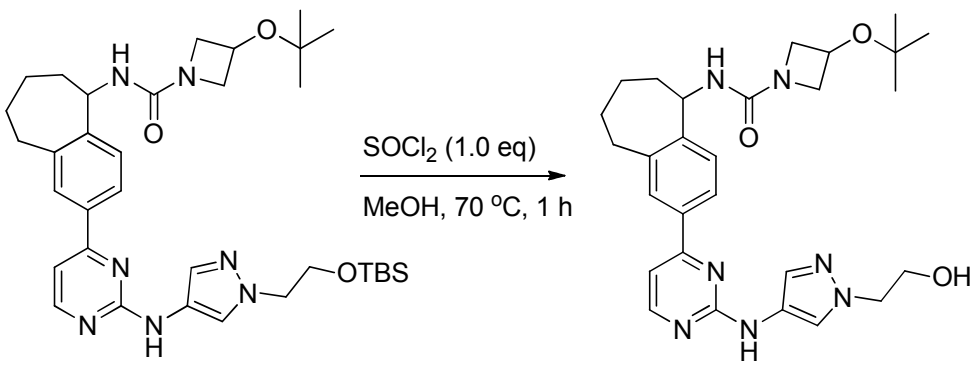
3. Preparación de 3-(terc-butoxi)-N-(2-(2-((1-(2-((terc-

butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida



La síntesis de 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida fue similar a la del ejemplo 161. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc /MeOH = 10:1) para dar 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida como un sólido amarillo (160 mg, rendimiento: 51%). ESI-MS (M+H) $^+$: 634.0.

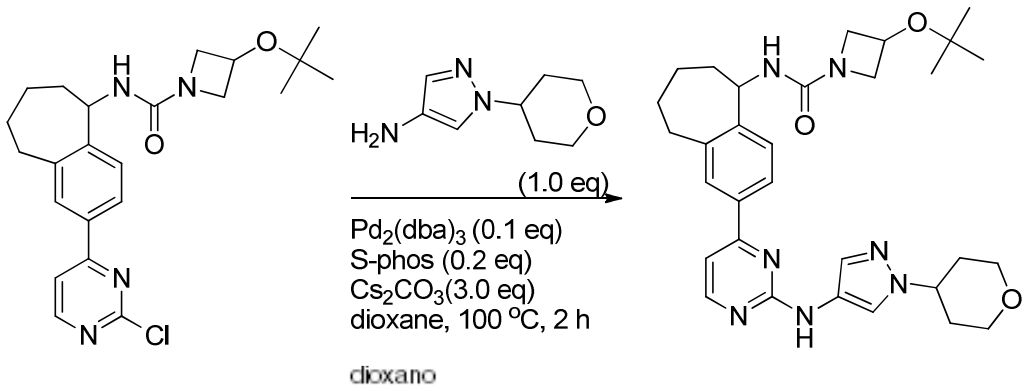
4. Preparación de 3-(terc-butoxi)-N-(2-(2-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida



Una mezcla de 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida (140 mg, 0.22 mmol) y $SOCl_2$ (26 mg, 0.22 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a 70 ºC durante 1 h. Después de la concentración, el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con 0.05% NH_4OH como fase móvil) para dar 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida como un sólido amarillo (48 mg, rendimiento: 37%). ESI-MS $(M+H)^+$: 520.0. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.27 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.96-4.94 (m, 1H), 4.53-4.47 (m, 1H), 4.16-4.08 (m, 4H), 3.80 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.77-3.68 (m, 2H), 2.95-2.83 (m, 2H), 1.89-1.74 (m, 4H), 1.60-1.52 (m, 1H), 1.27-1.18 (m, 1H), 1.12 (s, 9H).

Ejemplo 172: 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-(tetrahidro-2*H*-

piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida

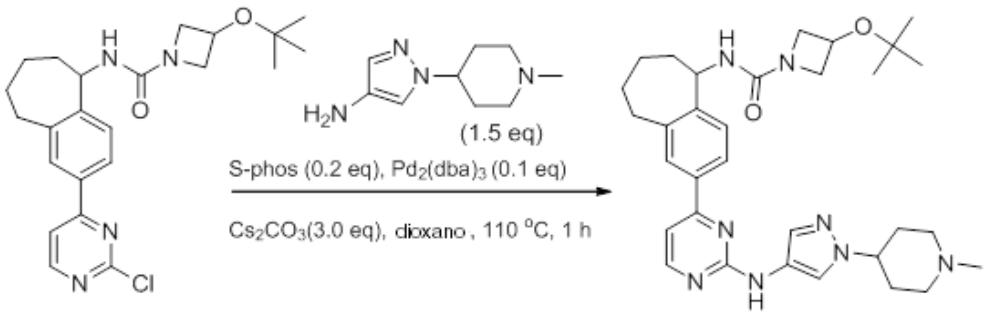


I-179

La síntesis de 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida fue similar a la del ejemplo 161. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con 0.05% NH_4OH como fase móvil) para dar 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida como un sólido amarillo (57 mg, rendimiento: 55%). ESI-MS $(M+H)^+$: 560.0. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.28 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83-7.81 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10-7.09 (m, 1H), 4.97-4.95 (m, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 4.30-4.27 (m, 1H), 4.16-4.08 (m, 2H), 3.99-3.96 (m, 2H), 3.77-3.69 (m, 2H), 3.52-3.46 (m, 2H), 2.97-2.82 (m, 2H), 1.98-1.77 (m, 8H), 1.60-1.53 (m, 1H), 1.28-1.23 (m, 1H), 1.12

(s, 9H).

Ejemplo 173: 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida

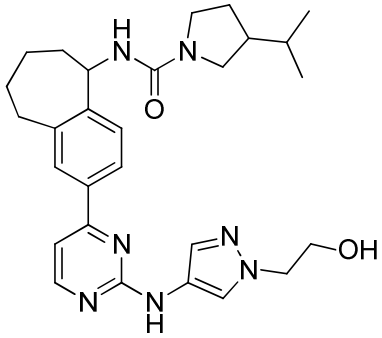


I-180

La síntesis de 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida fue similar a la del ejemplo 161. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH=10/1) para dar 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida (33 mg, rendimiento: 41%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 573.3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.26 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H),

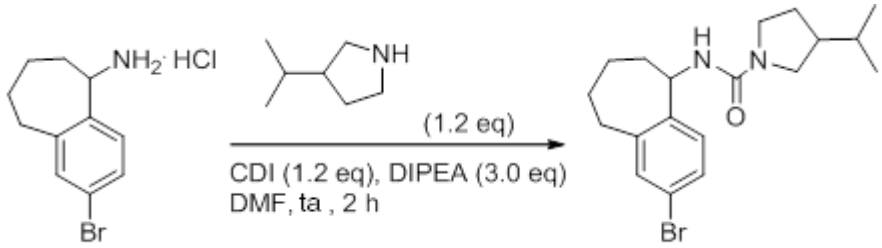
4.94 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.52–4.46 (m, 1H), 4.15–4.00 (m, 3H), 3.77–3.69 (m, 2H), 2.94–2.79 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.17–2.11 (m, 2H), 2.06–1.85 (m, 7H), 1.82–1.72 (m, 1H), 1.61–1.52 (m, 1H), 1.30–1.24 (m, 1H), 1.11 (s, 9H).

Ejemplo 174: *N*-(2-(2-((1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropilpirrolidin-1-carboxamida



I-181

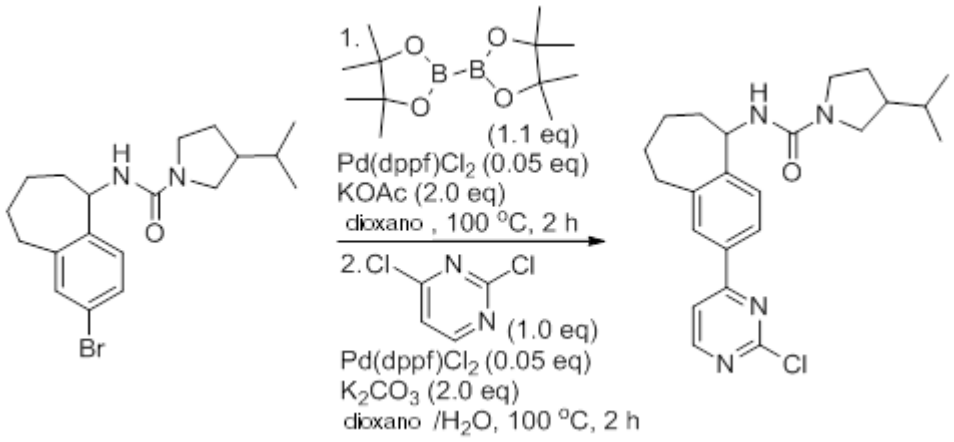
1. Preparación de N-(2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropilpirrolidin-1-carboxamida



Una mezcla de clorhidrato de 2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-amina (1.5 g, 5.5 mmol), DIPEA (2.1 g, 16.5 mmol) y CDI (1.1 g, 6.6 mmol) en DMF (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h antes de la adición de 3-

isopropilpirrolidina (746 mg, 6.6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió agua (60 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). Los productos orgánicos combinados se concentraron al vacío y se purificaron mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con 0.05% NH_4OH como fase móvil) para proporcionar *N*-(2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropilpirrolidin-1-carboxamida como un sólido blanco (760 mg, rendimiento: 35%). ESI-MS (M+H) $^+$: 379.1.

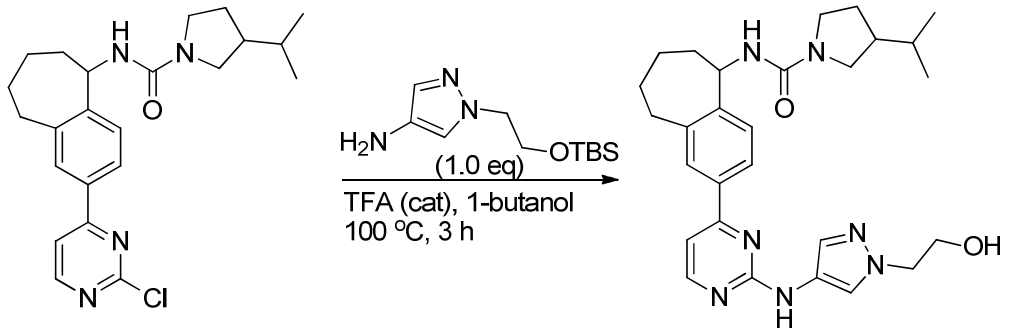
2. Preparación de N-(2-(2-cloropirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropilpirrolidin-1-carboxamida



La síntesis de N-(2-(2-cloropirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropilpirrolidin-1-carboxamida fue similar a la de N-(2-(2-cloropirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida. Se purificó el producto

bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 1:4) para dar *N*-(2-(2-cloropirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropilpirrolidin-1-carboxamida como un sólido amarillo (480 mg, rendimiento: 58%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 413.2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.99-7.92 (m, 3H), 7.43-7.40 (m, 1H), 5.16-5.11 (m, 1H), 3.73-3.56 (m, 2H), 3.05-3.00 (m, 4H), 2.14-2.10 (m, 4H), 2.02-1.86 (m, 6H), 1.75-1.53 (m, 2H), 1.39-1.33 (m, 1H), 1.02-0.99 (m, 6H).

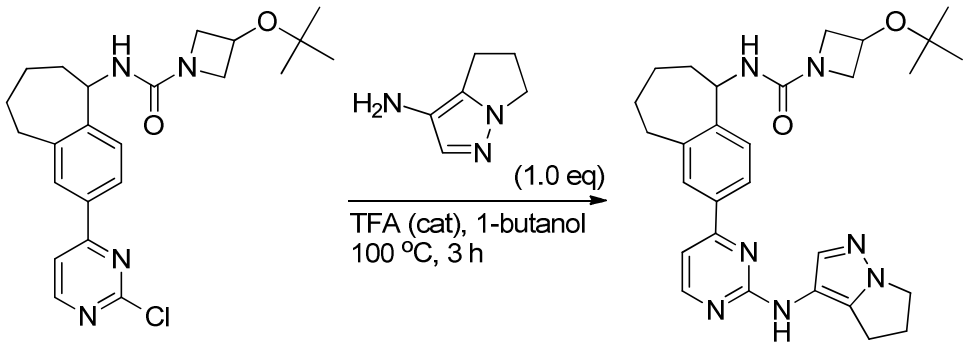
3. Preparación de N-(2-(2-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropilpirrolidin-1-carboxamida



A una solución de *N*-(2-(2-cloropirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropilpirrolidin-1-carboxamida (80 mg, 0.2 mmol) en 1-butanol (5 mL) se le añadió 1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-pirazol-4-amina (48 mg, 0.2 mmol) y TFA (cat). La mezcla se agitó a 100 ºC durante 3 h. Después de la concentración, el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con

0.05% NH_4OH como fase móvil) para dar *N*-(2-(2-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropilpirrolidin-1-carboxamida como un sólido amarillo (35 mg, rendimiento: 29%). ESI-MS (M+H) $^+$: 504.0. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.27 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.44-6.39 (m, 1H), 5.04-5.01 (m, 1H), 4.11 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.80 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.63-3.46 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.94-2.87 (m, 3H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 6H), 1.62-1.44 (m, 2H), 1.29-1.27 (m, 1H), 0.91-0.89 (m, 6H).

Ejemplo 175: 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida

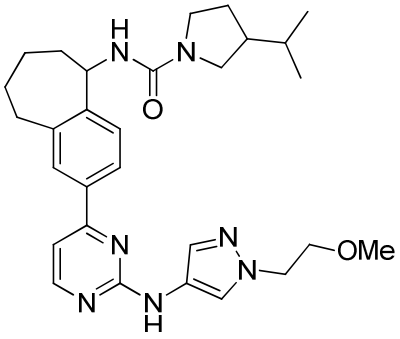


I-182

La síntesis de 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-

tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida fue similar a la del ejemplo 174. Después de la concentración, el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_4OH al 0.05% como fase móvil) para dar 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida como un sólido amarillo (70 mg, rendimiento: 29%). ESI-MS $(M+H)^+$: 516.3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.22 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.16-4.09 (m, 2H), 4.05-4.01 (m, 2H), 3.76-3.68 (m, 2H), 2.90-2.82 (m, 4H), 2.54-2.50 (m, 2H), 1.87-1.76 (m, 4H), 1.57-1.54 (m, 1H), 1.27-1.23 (m, 1H), 1.11 (s, 9H).

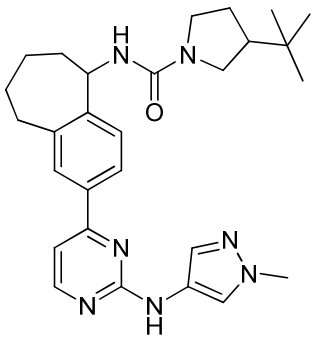
Ejemplo 176: 3-Isopropil-*N*-(2-(2-((1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)pirrolidin-1-carboxamida



I-183

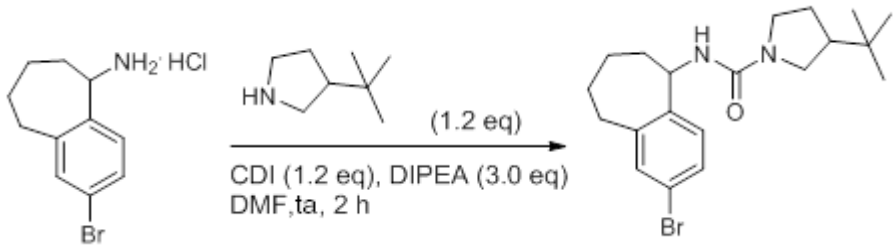
La síntesis de 3-isopropil-*N*-(2-(2-((1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)pirrolidin-1-carboxamida fue similar a la del ejemplo 161. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con 0.05% NH_4OH como fase móvil) para dar 3-isopropil-*N*-(2-(2-((1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)pirrolidin-1-carboxamida como un sólido amarillo (17 mg, rendimiento: 17%). ESI-MS $(M+H)^+$: 518.1. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.06-5.00 (m, 1H), 4.18 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.58-3.46 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.98-2.84 (m, 3H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 5H), 1.65-1.43 (m, 3H), 1.33-1.24 (m, 1H), 0.92-0.89 (m, 6H).

Ejemplo 177: 3-(*terc*-butil)-*N*-(2-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)pirrolidin-1-carboxamida



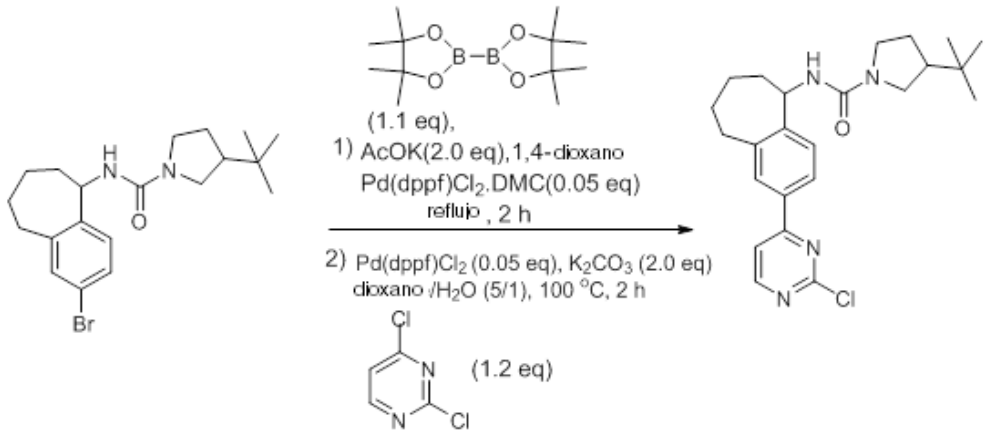
I-184

1. Preparación de N-(2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)-3-(terc-butil)pirrolidin-1-carboxamida



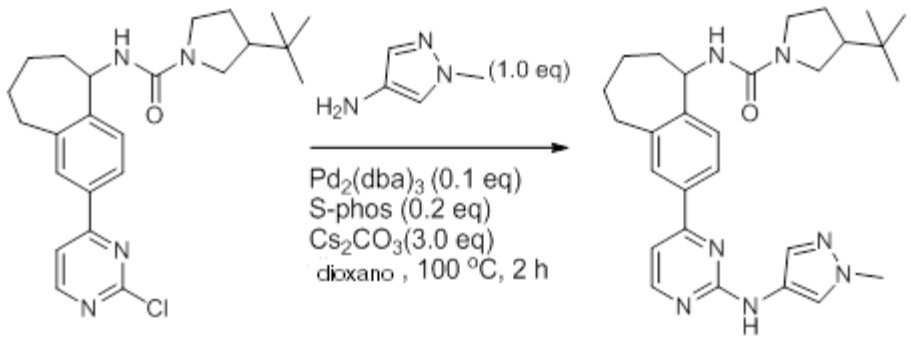
La síntesis de *N*-(2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)-3-(*terc*-butil)pirrolidin-1-carboxamida fue similar al de *N*-(2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/H_2O con NH_4OH al 0.05% como fase móvil entre 5% y 95%) para dar *N*-(2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)-3-(*terc*-butil)pirrolidin-1-carboxamida (1.0 g, rendimiento: 47%) como sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$:393.1.

2. Preparación de 3-(terc-butil)-N-(2-(2-cloropirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)pirrolidin-1-carboxamida



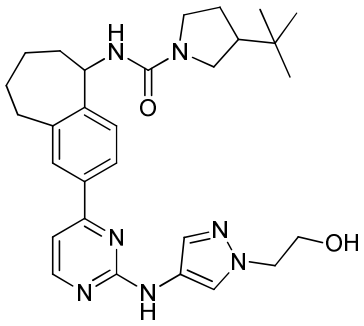
La síntesis de 3-(*terc*-butil)-*N*-(2-(2-cloropirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)pirrolidin-1-carboxamida fue similar a la de *N*-(2-(2-cloropirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/H_2O con NH_4OH al 0.05% como fase móvil entre 5% y 95%) para dar 3-(*terc*-butil)-N-(2-(2-cloropirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)pirrolidin-1-carboxamida (780 mg, rendimiento: 72%) como sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 427.2.

3. Preparación de 3-(terc-butil)-N-(2-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)pirrolidin-1-carboxamida



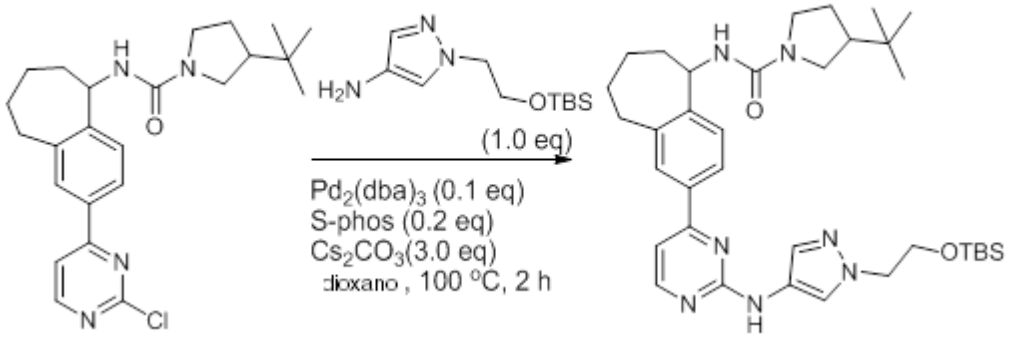
La síntesis de 3-(*terc*-butil)-*N*-(2-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)pirrolidin-1-carboxamida fue similar a la del ejemplo 161. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/H_2O con NH_4OH al 0.05% como fase móvil entre 5% y 95%) para dar 3-(*terc*-butil)-*N*-(2-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)pirrolidin-1-carboxamida (48 mg, rendimiento: 42%) como sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$:488.3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.36 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.95-7.86 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.15-5.10 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.68-3.48 (m, 2H), 3.36-3.35 (m, 1H), 3.20-2.90 (m, 3H), 2.15-1.85 (m, 6H), 1.75-1.67 (m, 2H), 1.38-1.33 (m, 1H), 0.98 (s, 9H).

Ejemplo 178: 3-(terc-butil)-N-(2-(2-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)pirrolidin-1-carboxamida



I-185

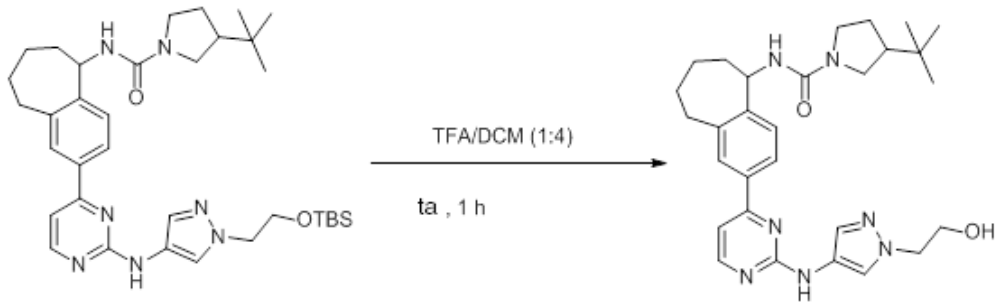
1.Preparación de 3-(terc-butil)-N-(2-(2-((1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)pyrrolidin-1-carboxamida



La síntesis de 3-(*terc*-butil)-N-(2-(2-((1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)pirrolidin-1-carboxamida fue similar a la del ejemplo 161. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/H_2O con NH_4OH al 0.05% como fase móvil entre 5% y 95%) para dar 3-(*terc*-butil)-*N*-(2-(2-((1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1*H*-

pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)pirrolidin-1-carboxamida (144 mg, rendimiento: 65%) como sólido amarillo. ESI-MS (M+H) $^{+}$:632.4.

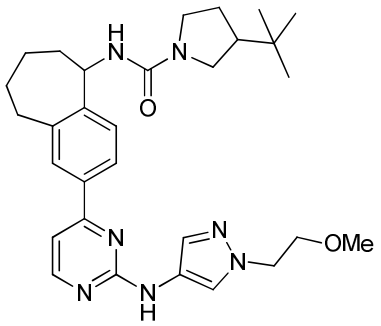
2. Preparación de 3-(terc-butil)-N-(2-(2-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)pirrolidin-1-carboxamida



La síntesis de 3-(*terc*-butil)-*N*-(2-(2-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)pirrolidin-1-carboxamida fue similar a la de *N*-(2-(2-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida. El producto bruto se purificó a través de HPLC preparativa (MeCN/H_2O con NH_4OH al 0.05% como fase móvil entre 5% y 95%) para dar 3-(*terc*-butil)-N-(2-(2-((1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)pirrolidin-1-carboxamida (90 mg, rendimiento: 76%) como un sólido amarillo. ESI-MS (M+H)

$^{+}$:518.3. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83–7.77 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.80 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.58–3.38 (m, 2H), 3.22–3.20 (m, 1H), 3.10–2.81 (m, 3H), 2.02–1.77 (m, 6H), 1.65–1.60 (m, 2H), 1.28–1.25 (m, 1H), 0.88 (s, 9H).

Ejemplo 179: 3-(*terc*-butil)-*N*-(2-(2-((1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)pirrolidin-1-carboxamida

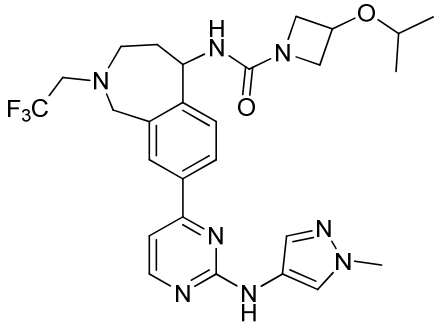


I-186

La síntesis de 3-(*terc*-butil)-*N*-(2-(2-((1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)pirrolidin-1-carboxamida fue similar a la del ejemplo 161. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/H_2O con NH_4OH al 0.05% como fase móvil entre 5% y 95%) para dar 3-(*terc*-butil)-*N*-(2-(2-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)pirrolidin-1-

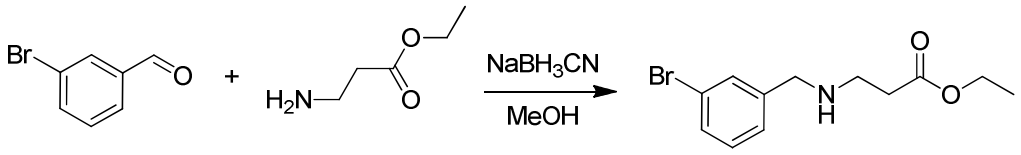
carboxamida (70 mg, rendimiento: 47%) como un sólido amarillo. ESI-MS (M+H) $^{+}$:532.3. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.09-5.02 (m, 1H), 4.19 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.59-3.40 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.12-2.84 (m, 3H), 2.06-1.80 (m, 6H), 1.67-1.59 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 1H), 0.90 (s, 9H).

Ejemplo 180: 3-isopropoxi-*N*-(8-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[c]azepin-5-il)azetidin-1-carboxamida



I-187

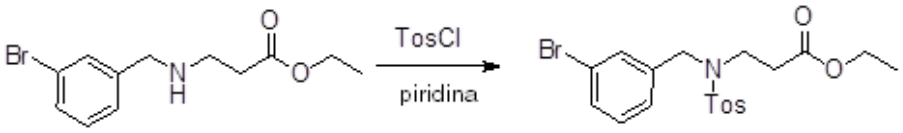
1. Preparación de éster etílico de ácido 3-(3-Bromo-bencilamino)-propiónico



A una solución de 3-aminopropanoato de etilo (46.0 g, 0.3 mol) y 3-bromobenzaldehído (55.5 g, 0.3 mol) en MeOH (1.2

L) se le añadió Et_3N (60.7 g, 0.6 mol) y $NaCNBH_3$ (56.5 g, 0.9 mol) en partes. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con agua (600 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 500 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro se filtró y se concentró al vacío para dar éster etílico de ácido 3-(3-bromo-bencilamino)-propiónico (46.5 g, rendimiento: 54%) como un aceite amarillo suave. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.52 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 4.04 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.69 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.42 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

2. Preparación de éster etílico de ácido 3-[(3-Bromo-bencil)-(toluen-4-sulfonil)-amino]-propiónico (3)

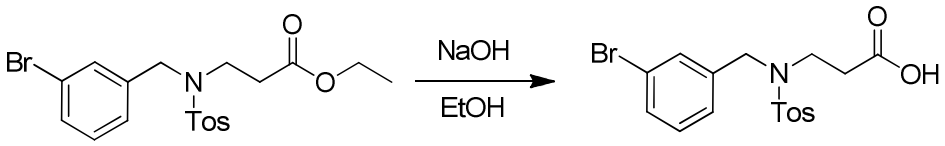


2 3

A una solución de éster etílico de ácido 3-(3-bromo-bencilamino)-propiónico (45.6 g, 0.16 mol) en piridina (500 mL) se le añadió TosCl (61.0 g, 0.32 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 120 ºC durante 16 h. El solvente se retiró al vacío para dar el producto bruto.

El bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc = 10:1 a 5:1) para proporcionar éster etílico del ácido 3-[(3-Bromo-bencil)-(toluen-4-sulfonil)-amino]-propiónico (61 g, rendimiento: 88%) como un aceite amarillo suave. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49-7.41 (m, 4H), 7.31 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.93 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.32 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.36 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

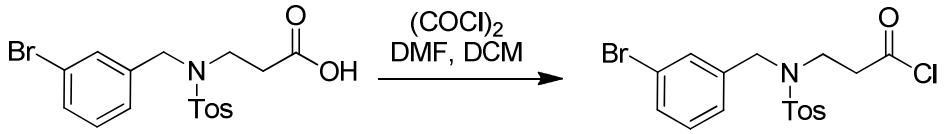
3. Preparación de ácido 3-[(3-Bromo-bencil)-(toluen-4-sulfonil)-amino]-propiónico



A una solución de éster etílico de ácido 3-[(3-Bromo-bencil)-(toluen-4-sulfonil)-amino]-propiónico (60.0 g, 0.14 mol) en un disolvente mezclado de EtOH (600 mL) y H_2O (60 mL) se le añadió NaOH (11.2 g, 0.28 mol) en partes, la solución de reacción se agitó a 60 ºC durante 4 h. La solución de reacción se enfrió a 0 ºC y se acidificó a pH = 5 con HCl concentrado. El disolvente se concentró al vacío para dar un residuo que se extrajo con EtOAc (3 x150 mL). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar ácido 3-[(3-Bromo-bencil)-(toluen-4-sulfonil)-

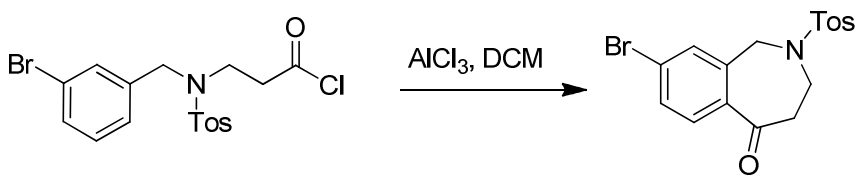
amino]-propiónico (45.2 g, rendimiento: 78.6%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 12.28 (br, 1H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.49-7.41 (m, 4H), 7.32 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.29 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.27 (t, J = 7.5 Hz, 2H).

4. Preparación de cloruro de 3-[(3-Bromo-bencil)-(toluen-4-sulfonil)-amino]-propionilo



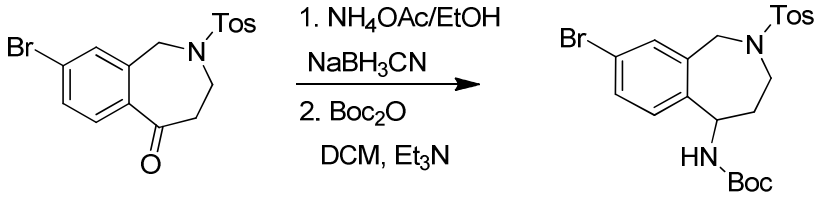
A una solución de ácido 3-[(3-Bromo-bencil)-(toluen-4-sulfonil)-amino]-propiónico (45.2 g, 0.11 mol) en DCM (1000 mL) se le añadió por goteo DMF (1 mL) y cloruro de oxalilo (27.9 g, 0.22 mol) en partes. La solución de reacción se agitó a 55 ºC durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío para dar cloruro de 3-[(3-Bromo-bencil)-(toluen-4-sulfonil)-amino]-propionilo bruto (47.2 g, rendimiento: 99%) como un aceite negro que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5. Preparación de 8-Bromo-2-(toluen-4-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[c]azepin-5-ona



A una solución de cloruro de 3-[(3-Bromo-bencil)-(toluen-4-sulfonil)-amino]-propionilo (47.0 g, 0.11 mol) en DCM anhidro (1200 mL) se le añadió $AlCl_3$ (29.3 g, 0.22 mol) en partes a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 55 ºC durante 2 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua helada (1.2 mL) y se extrajo con DCM (500 mL). La capa orgánica se concentró al vacío para dar el producto bruto. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc = 5:1 a 2:1) para proporcionar 8-bromo-2-(toluen-4-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*c*]azepin-5-ona (35 g, rendimiento: 81%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.60-7.51 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.42 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H).

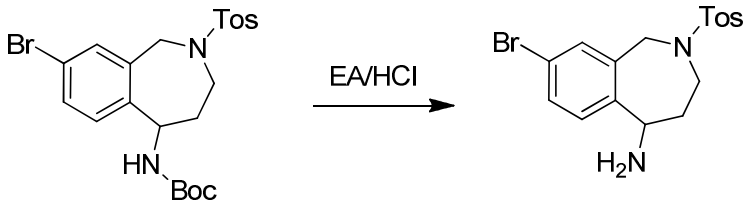
6. Preparación de éster terc-butílico de á [8-Bromo-2-(toluen-4-sulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-il]-carbámico



A una solución de 8-bromo-2-(toluen-4-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*c*]azepin-5-ona (32.0 g, 0.08 mol) en EtOH

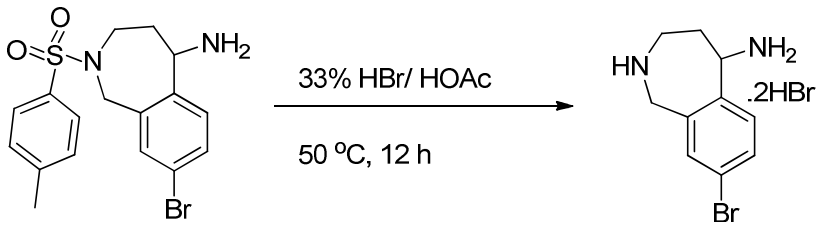
(600 mL) se le añadió NH_4OAc (18.5 g, 0.24 mol) y $NaCNBH_3$ (14.9 g, 0.24 mol) en partes a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 95 ºC durante 16 h. La mezcla se vertió en agua helada (500 mL) y luego se retiró EtOH al vacío. El residuo se extrajo con DCM (3 x 500 mL). El disolvente combinado se concentró. El residuo se volvió a disolver en DCM (300 mL) y se añadió Et_3N (12.2 g, 0.12 mol) y $(Boc)_2O$ (34.6 g, 0.12 mol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y luego se concentrarse al vacío para dar el producto bruto. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc = 8:1 a 2:1) para proporcionar éster terc-butílico de ácido [8-bromo-2-(toluen-4-sulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[c]azepin-5-il]-carbámico (16.7 g, rendimiento: 42%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO_d_6, 300 MHz): δ 7.62-7.51 (m, 2H), 7.47 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 3H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.81-4.74 (m, 1H), 4.53 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.41-3.30 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.69-1.63 (m, 1H), 1.36 (s, 9H).

7. Preparación de 8-Bromo-2-(toluen-4-sulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-ilamina



Una solución de éster terc-butílico de ácido [8-bromo-2-(toluen-4-sulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[c]azepin-5-il]-carbámico (14.8 g, 0.03 mol) en HCl/EtOAc (150 mL) se agitó a 25 ºC durante 4 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con MeOH y Et_2O para dar el producto 8-bromo-2-(toluen-4-sulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*c*]azepin-5-ilamina (10.5 g, rendimiento: 89%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.79 (br, 3H), 7.64-7.58 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.71-4.61 (m, 2H), 4.31 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.14-2.07 (m, 1H), 1.77-1.71 (m, 1H). LC-MS: *m/z* 395.0/397.0 $[M+H]^+$.

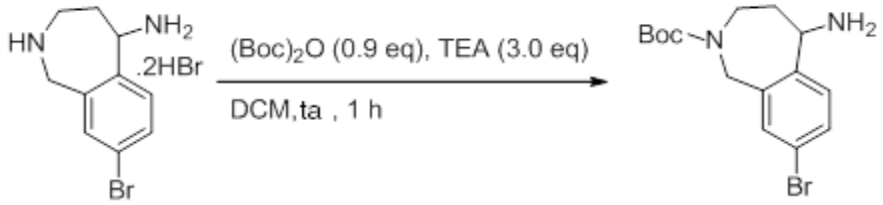
8. Síntesis de 8-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-amina



Una solución de 8-bromo-2-(toluen-4-sulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*c*]azepin-5-ilamina (2.00 g, 5.06 mmol) en

HBr (solución al 33% en ácido acético, 20 mL) se calentó a 50 ºC durante 12 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL). El sólido blanco se recogió mediante filtración y se secó al vacío para proporcionar el producto bruto 8-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[c]azepin-5-amina (1.66 g, rendimiento: 82%) que se utilizó directamente en la siguiente etapa. ESI-MS $(M+H)^+$ 241.1. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.72-7.55 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.99-4.98 (m, 1H), 4.51 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.62-3.49 (m, 2H), 2.38-2.24 (m, 1H), 2.16-2.00 (m, 1H).

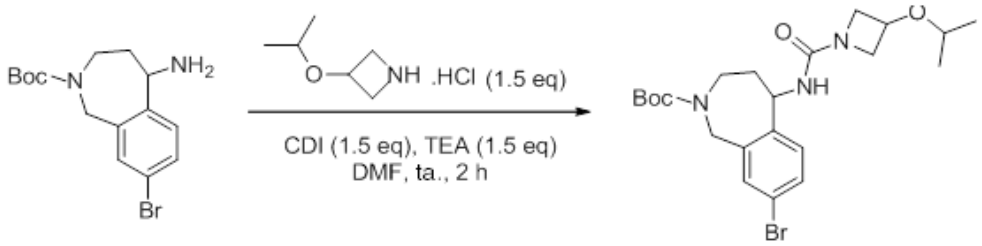
9. Síntesis de 5-amino-8-bromo-4,5-dihidro-1H-benzo[c]azepin-2(3H)-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 8-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[c]azepin-5-amina (640 mg, 1.60 mmol) y TEA (490 mg, 4.8 mmol) en DCM (20 mL) se le añadió $(Boc)_2O$ (314 mg, 1.44 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Después de diluir con DCM (100 mL), se lavó la mezcla con salmuera (20 mL x 2). La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O

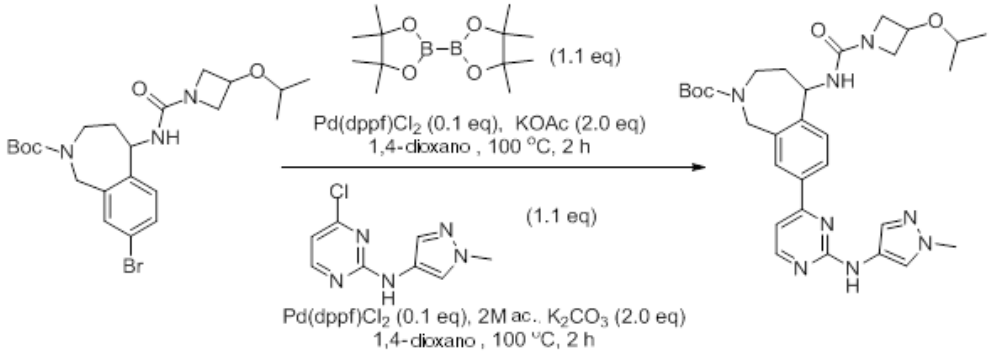
con $NH_3.H_2O$ al 0.05% como fase móvil) para dar 5-amino-8-bromo-4,5-dihidro-1H-benzo[c]azepine-2(3*H*)-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite incoloro (364 mg, rendimiento: 67%). ESI-MS $(M+H)^+$: 341.1.

10. Síntesis de 8-bromo-5-(3-isopropoxiazetidin-1-carboxamido)-4,5-dihidro-1H-benzo[c]azepin-2(3H)-carboxilato de terc-butilo



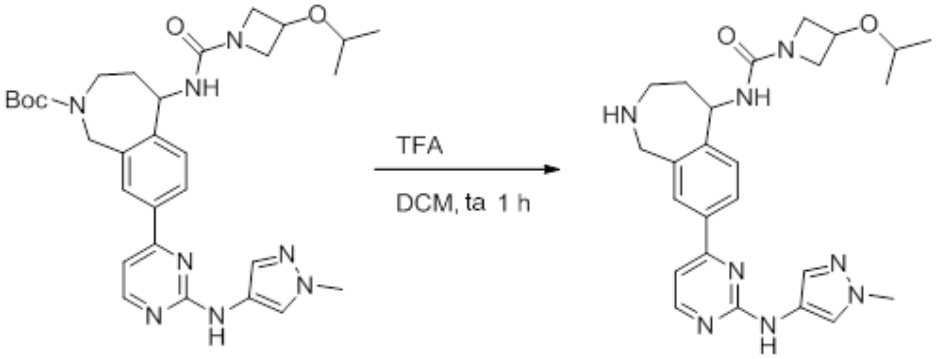
A una solución de 5-amino-8-bromo-4,5-dihidro-1*H*-benzo[*c*]azepin-2(3*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0.90 mmol) en DMF (4 mL) se le añadió TEA (138 mg, 1.35 mmol) y CDI (219 mg, 1.35 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió 3-isopropoxiazetidina (204 mg, 1.35 mmol) a la solución. La solución resultante se agitó durante otra 1 h. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con $NH_3.H_2O$ al 0.05% con fase móvil) para dar 8-bromo-5-(3-isopropoxiazetidin-1-carboxamido)-4,5-dihidro-1H-benzo[c]azepin-2-(3H)-carboxilato de *terc*-butilo como sólido blanco. (178 mg, rendimiento: 42%). ESI-MS $(M+H)^+$ 482.2.

11. Síntesis de 5-(3-isopropoxiazetidin-1-carboxamido)-8-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-4,5-dihidro-1H-benzo[c]azepin-2(3H)-carboxilato de terc-butilo



La síntesis de 5-(3-isopropoxiazetidin-1-carboxamido)-8-(2-((1-metil-1*H* pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-4,5-dihidro-1*H*-benzo[c]azepin-2(3*H*)-carboxilato de *terc*-butilo fue similar a la del ejemplo 157. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con $NH_3.H_2O$ al 0.05% como fase móvil) para dar 5-(3-isopropoxiazetidin-1-carboxamido)-8-(2-((1-metil-1*H* pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-4,5-dihidro-1*H*-benzo[c]azepin-2(3*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (120 mg, rendimiento: 60%) como sólido blanco. ESI-MS $(M+H)^+$ 577.3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.43 (d, J = 5.2 Hz , 1H), 8.11-7.98 (m, 3H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 1 H), 7.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.27-5.24 (m, 1H), 4.78-4.74 (m, 1H), 4.50-4.45 (m, 2H), 4.29-4.22 (m, 2H), 3.96-3.85 (m, 6H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.44-1.31 (m, 9H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

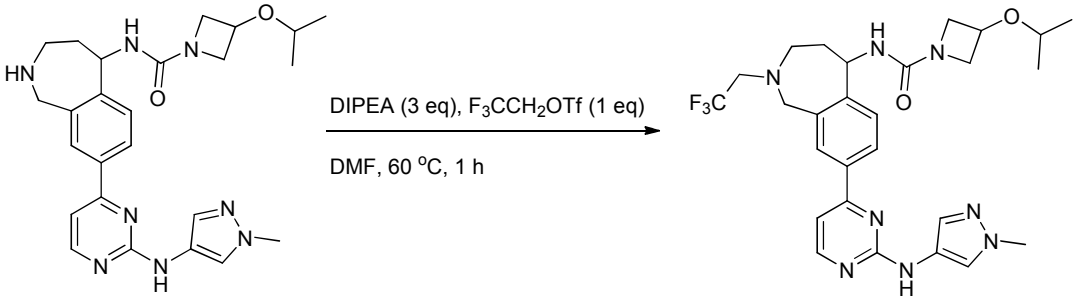
12. Síntesis de 3-isopropoxi-N-(8-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-il)azetidin-1-carboxamida



Se disolvió 5-(3-isopropoxiazetidin-1-carboxamido)-8-(2-((1-metil-1*H* pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-i)-4,5-dihidro-1*H*-benzo[c]azepin-2(3*H*)-carboxilato de *terc*-Butilo (120 mg, 0.21 mmol) en solución TFA/DCM (1/1, 10 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la concentración al vacío, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con $NH_3.H_2O$ al 0.05% como fase móvil) para dar 3-isopropoxi-*N*-(8-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[c]azepin-5-il)azetidin-1-carboxamida como sólido marrón (70 mg, rendimiento: 71%). ESI-MS $(M+H)^+$: 477.3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.27 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.39-4.27 (m, 1H), 4.21-4.08 (m, 2H), 3.99-3.87

(m, 2H), 3.85–3.71 (m, 5H), 3.63–3.50 (m, 1H), 3.21–3.15 (m, 1H), 3.13–3.00 (m, 1H), 1.93–1.74 (m, 2H), 1.08 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

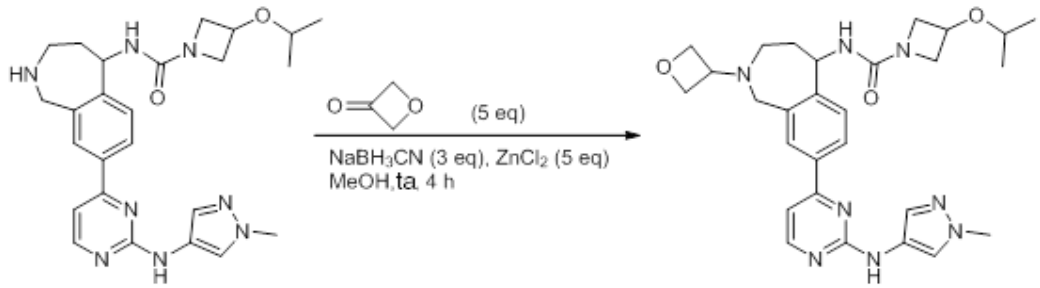
13. Síntesis de 3-isopropoxi-N-(8-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-il)azetidin-1-carboxamida



A una solución de 3-isopropoxi-*N*-(8-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*c*]azepin-5-il)azetidin-1-carboxamida (140 mg, 0.29 mmol) en DMF (6 mL) se le añadió DIPEA (114 mg, 0.88 mmol) y trifluorometansulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (69 mg, 0.29 mmol). La mezcla se agitó a 60 ºC durante 1 h. Después de diluir con agua (20 mL), se extrajo la mezcla con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL x 2), se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/agua con NH_4OH al 0.05%) para dar 3-isopropoxi-*N*-(8-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(2,2,2-

trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*c*]azepin-5-il)azetidin-1-carboxamida como un sólido amarillo (15 mg, rendimiento: 9%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 559.3. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.30 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.09-5.07 (m, 1H), 4.37-4.32 (m, 1H), 4.20-4.08 (m, 3H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76-3.71 (m, 2H), 3.59-3.56 (m, 1H), 3.28-3.25 (m, 1H), 3.17-3.15 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.72-1.69 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

Ejemplo 181: 3-isopropoxi-*N*-(8-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(oxetan-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[c]azepin-5-il)azetidin-1-carboxamida

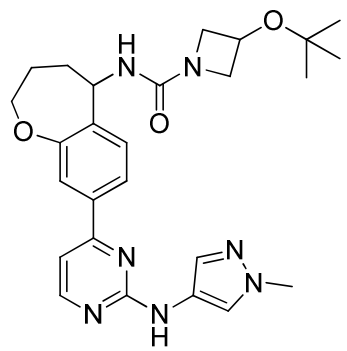


I-188

A una mezcla de 3-isopropoxi-*N*-(8-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*c*]azepin-5-il)azetidin-1-carboxamida (80 mg, 0.16 mmol) y oxetan-3-ona (60 mg, 0.81 mmol) en MeOH (5 mL) se le añadió

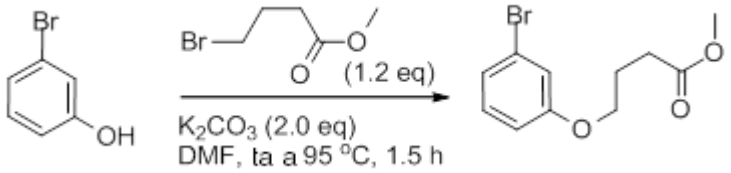
cloruro de cinc (114 mg, 0.81 mmol) y $NaBH_3CN$ (30 mg, 0.5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h antes de la adición de agua (5 mL). Después de la concentración, el residuo se extrajo con EtOAc (40 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (120 mL x 2), se secaron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa (MeOH/EA = 1/8) para dar 3-isopropoxi-*N*-(8-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(oxetan-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*c*]azepin-5-il)azetidin-1-carboxamida como un sólido amarillo (45 mg, rendimiento: 45%). ESI-MS $(M+H)^+$: 533.2. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.13-5.10 (m, 1H), 4.69-4.66 (m, 1H), 4.61-4.54 (m, 3H), 4.42-4.37 (m, 1H), 4.21-4.13 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.82-3.76 (m, 3H), 3.73-3.68 (m, 2H), 3.64-3.61 (m, 1H), 2.97-2.94 (m, 1H), 2.80-2.74 (m, 1H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.89-1.83 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

Ejemplo 182: 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(8-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]oxepin-5-il)azetidin-1-carboxamida



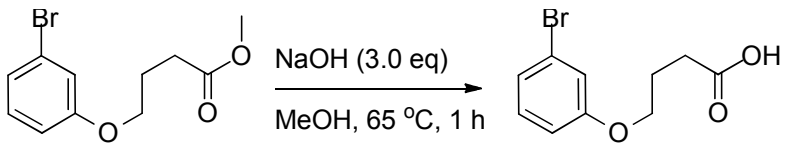
I-189

1. Preparación de 4-(3-bromofenoxi)butanoato de metilo



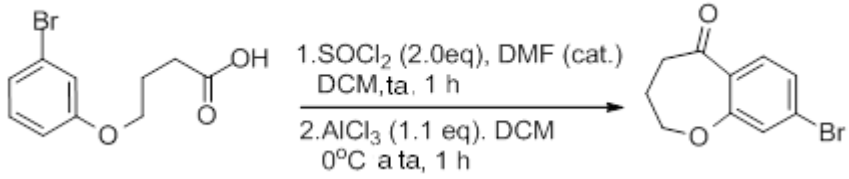
A una solución de 3-bromofenol (3.44 g, 20.0 mmol) y 4-bromobutanoato de metilo (4.32 g, 24.0 mmol) en DMF (20 mL) se le añadió K_2CO_3 (5.52 g, 40.0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h y luego se calentó con agitación a 90 ºC durante 1 h. Después de diluir con acetato de etilo (200 mL), la mezcla se lavó con agua (50 mL x 3), se secó y se concentró al vacío. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc /EA = 10:1) para dar 4-(3-bromofenoxi)butanoato de metilo como un líquido blanco (5.2 g, rendimiento: 96%). ESI-MS $(M+H)^+$: 273.1.

2. Preparación de ácido 4-(3-bromofenoxi)butanoico



La síntesis de ácido 4-(3-bromofenoxi)butanoico fue similar a la de ácido 3-[(3-bromo-bencil)-(toluen-4-sulfonil)-amino]-propiónico. El producto bruto (4.8 g, rendimiento: 98%) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS $(M+H)^+$: 259.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.24-7.20 (m, 1H), 7.10-7.08 (m, 2H), 6.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.35 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.92-1.88 (m, 2H).

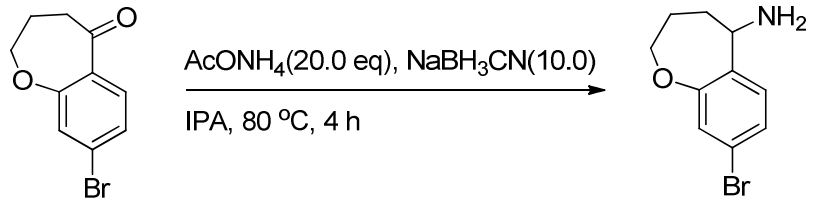
3. Preparación de 8-bromo-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-ona



La síntesis de 8-bromo-3,4-dihidrobenzo[*b*]oxepin-5(2*H*)-ona fue similar a la de 8-bromo-2-(toluen-4-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[c]azepin-5-ona. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc = 4:1) para dar 8-bromo-3,4-dihidrobenzo[*b*]oxepin-5(2*H*)-ona como un sólido blanco (1.2 g,

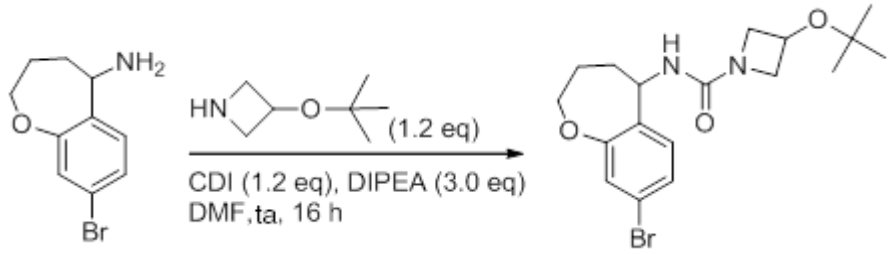
rendimiento: 71%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 241.1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 4.25 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.25-2.18 (m, 2H).

4. Preparación de 8-bromo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-5-amina



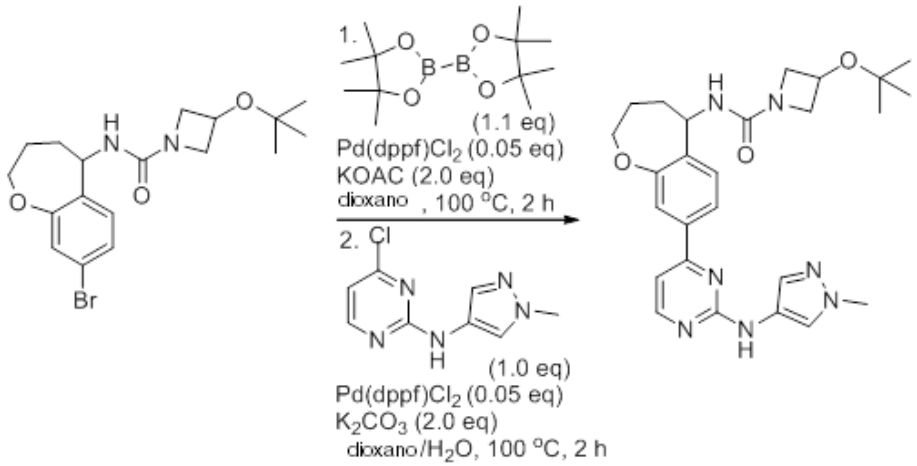
La síntesis de 8-bromo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]oxepin-5-amina fue similar a la de éster *terc*-butílico de ácido [8-Bromo-2-(toluen-4-sulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*c*]azepin-5-il]-carbámico. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto deseado como un sólido blanco (900 mg, rendimiento 75%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 225.1.

5. Preparación de N-(8-bromo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-5-il)-3-(terc-butoxi)azetidin-1-carboxamida



La síntesis de *N*-(8-bromo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]oxepin-5-il)-3-(*terc*-butoxi)azetidin-1-carboxamida fue similar a la de *N*-(2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_4OH al 0.05% como fase móvil) para dar N-(8-bromo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-5-il)-3-(terc-butoxi)azetidin-1-carboxamida como un sólido blanco (224 mg, rendimiento: 50%). ESI-MS $(M+H)^+$: 397.0. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.15-7.12 (m, 3H), 5.06-5.03 (m, 1H), 4.77-4.74 (m, 1H), 4.44-4.41 (m, 1H), 4.34-4.31 (m, 1H), 4.09-4.04 (m, 2H), 3.81-3.69 (m, 3H), 2.22-2.11 (m, 2H), 1.84-1.61 (m, 2H), 1.16 (s, 9H).

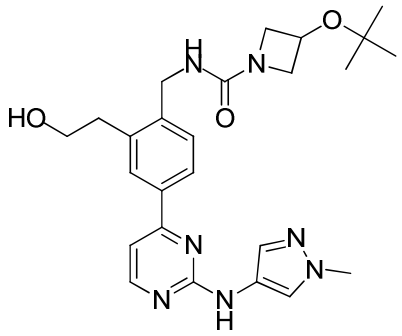
6. Preparación de 3-(terc-butoxi)-N-(8-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-5-il)azetidin-1-carboxamida



La síntesis de 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(8-(2-((1-metil-1*H*-

pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]oxepin-5-il)azetidin-1-carboxamida fue similar a la del ejemplo 157. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_4OH al 0.05% como fase móvil) para dar 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(8-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]oxepin-5-il)azetidin-1-carboxamida como un sólido blanco (192 mg, rendimiento: 69%). ESI-MS $(M+H)^+$: 492.0. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.29-8.28 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07-7.05 (m, 1H), 5.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.51-4.46 (m, 1H), 4.18-4.06 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.74-3.68 (m, 3H), 2.00-1.87 (m, 3H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.10 (s, 9H).

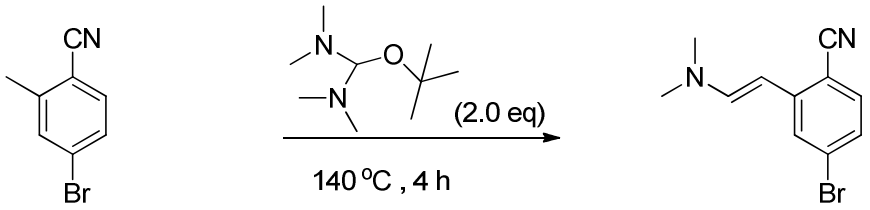
Ejemplo 183: 3-(terc-butoxi)-N-(2-(2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida



I-190

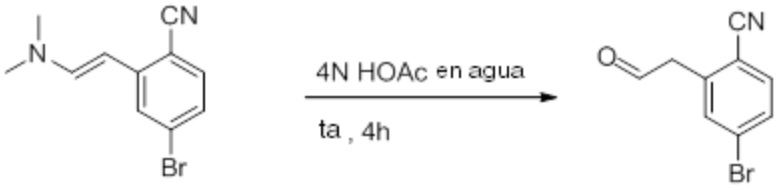
1. Síntesis de (E)-4-bromo-2-(2-

(dimetilamino)vinil)benzonitrilo



Una solución de 4-bromo-2-metilbenzonitrilo (3.92 g, 20.00 mmol) en 1-*terc*-butoxi-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametilmetandiamina (8.2 mL, 40.00 mmol) se calentó a 140 ºC durante 4 h. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a Temperatura ambiente y precipitó un cristal amarillo. El sólido se filtró y se lavó con éter de petróleo, luego se secó para dar (E)-4-bromo-2-(2-(dimetilamino)vinil)benzonitrilo (4.16 g, rendimiento: 83%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 251.0. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.94 (s, 6H).

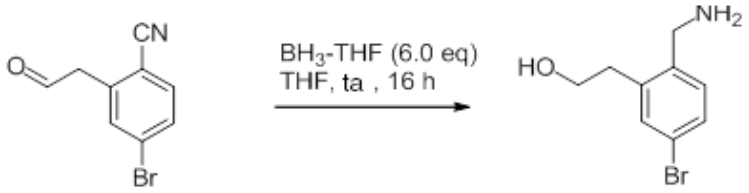
2. Síntesis de 4-bromo-2-(2-oxoetil)benzonitrilo



Una mezcla de (*E*)-4-bromo-2-(2-(dimetilamino)vinil)benzonitrilo (4.00 g, 0.10 mmol) en 4N de solución acuosa de ácido acético (30 mL) se agitó a

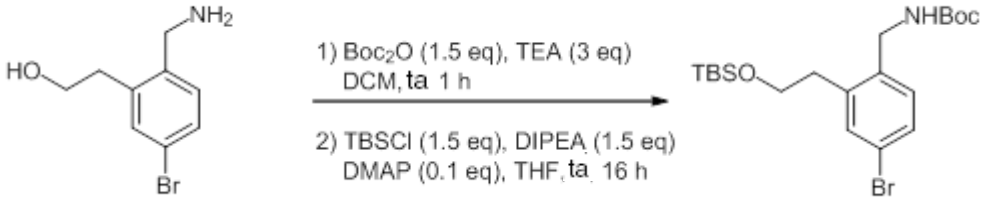
temperatura ambiente durante 4 h. Luego, la mezcla de reacción se filtró y la torta se lavó con agua y se secó para dar el compuesto 4-bromo-2-(2-oxoetil)benzonitrilo (3.30 g, rendimiento: 92%) como un sólido blanco. ESI-MS $(M+H)^+$: 223.9.

3. Síntesis de 2-(2-(aminometil)-5-bromofenil)etanol



La síntesis de 2-(2-(aminometil)-5-bromofenil)etanol fue similar a la de (4-bromo-2-metilfenil)metanamina. Se obtuvo el producto bruto 2-(2-(aminometil)-5-bromofenil)etanol (2.05 g, rendimiento: 100%) como un sólido blanco. ESI-MS $(M+H)^+$: 230.0.

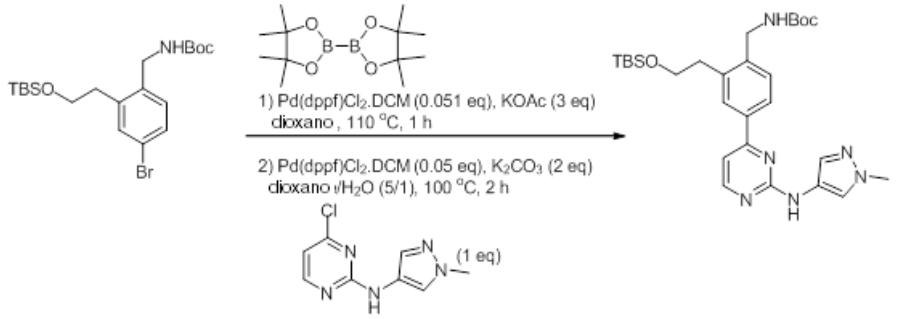
4. Síntesis de 4-bromo-2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)bencilcarbamato de terc-butilo



A una solución de 2-(2-(aminometil)-5-bromofenil)etanol (2.56 g, 11.2 mmmol) en DCM (30 mL) se le añadió Boc_2O (3.66 g, 16.8 mmol, 1.5 equiv.) y TEA (3.4 g, 33.6 mmol, 3 equiv.).

La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío. El producto bruto se disolvió en EtOAc (60 mL), se lavó con agua (30 mL x 2) y salmuera (30 mL x 2). La capa orgánica se secó y se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en THF (50 mL) y se trató con TBSCl (2.38 g, 16 mmol, 1.5 equiv.), DIPEA (4 g, 31.8 mmol, 2 equiv.) y DMAP (129 mg, 1 mmol, 0.1 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con EtOAc (100 mL), y se lavó con agua (60 mL x 2) y salmuera (60 mL x 2). La capa orgánica se secó y se concentró al vacío para dar 4-bromo-2-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)bencilcarbamato de *terc*-butilo como aceite amarillo (4.5 g, 85% pureza y rendimiento total: 80%). ESI-MS $(M+H)^+$: 444.1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.70 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.16 (br, 1H), 4.41 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.51 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.001 (s, 6H).

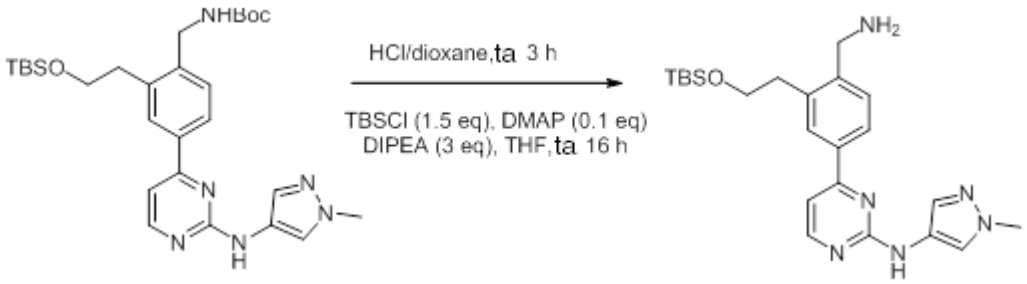
5. Síntesis de 2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo



A una solución de 4-bromo-2-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil) bencilcarbamato de *terc*-butilo (1 g, 2.26 mmmol) en dioxano (15 mL) se le añadió 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (635 mg, 2.5 mmol, 1.1 equiv.), Pd(dppf)Cl_2DCM (92 mg, 0.11 mmol, 0.05 equiv.) y KOAc (664 mg, 6.78 mmol, 3 equiv.). La mezcla se calentó a 110 ºC durante 1 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadió 4-cloro-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (472 mg, 2.26 mmol, 1.0 equiv.), Pd(dppf)Cl_2DCM (92 mg, 0.11 mmol, 0.05 equiv.), K_2CO_3 (623 mg, 4.52 mmol, 2 equiv.) y agua (4 mL). La mezcla se calentó a 100 ºC durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de almohadilla de Celite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc; éter de petróleo=1/1) para dar 2-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de *terc*-butilo como

un sólido amarillo (320 mg, rendimiento total: 26%). ESI-MS (M+H) $^+$: 539.1.

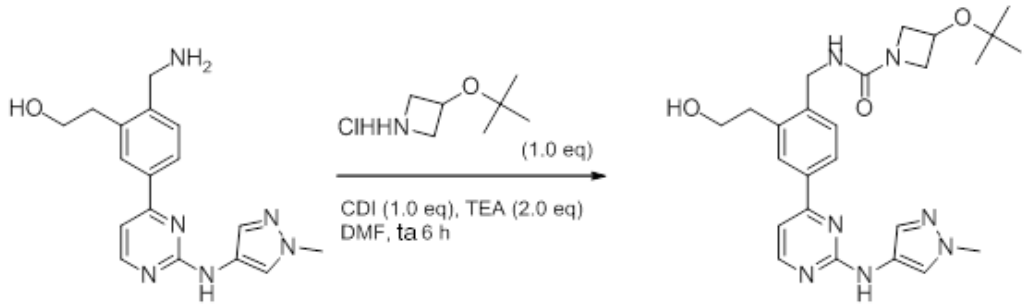
6. Síntesis de 4-(4-(aminometil)-3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)fenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina



La síntesis de 2-(2-(aminometil)-5-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)etanol fue similar a 4-(4-(aminometil)-3-metilfenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina y la síntesis de 4-(4-(aminometil)-3-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)fenil)-*N*-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina fue similar a la de 4-bromo-2-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)bencilcarbamato de terc-butilo. El producto bruto se purificó mediante (MeCN/agua con NH_4OH al 0.05% como fase móvil) preparativa para dar 4-(4-(aminometil)-3-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)fenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina como un sólido amarillo (77 mg, rendimiento total: 29%). ESI-MS (M+H) $^+$: 439.2.

7. Síntesis de 3-(terc-butoxi)-N-(2-(2-hidroxietil)-4-

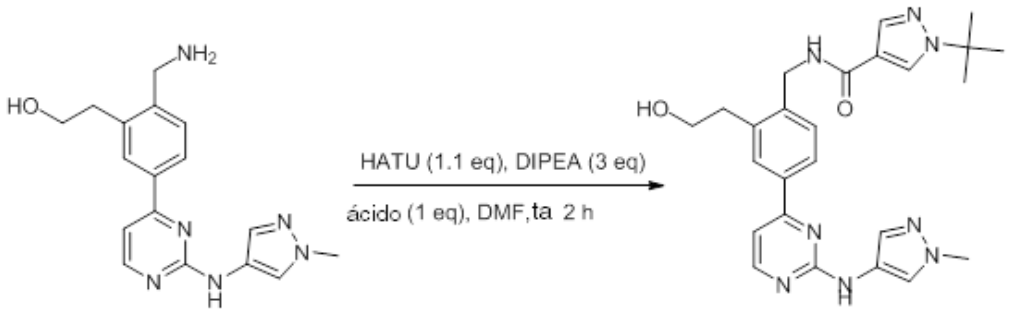
(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida



La síntesis de 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida fue similar a la del ejemplo 19. El producto de reacción se purificó mediante HPLC preparativa(CH_3CN/H_2O con NH_4OH al 0.05% como fase móvil) para dar 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida como un sólido amarillo (75 mg, rendimiento: 42%). ESI-MS $(M+H)^+$: 480.3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.60-4.54 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.17-4.13 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.78-3.75 (m, 2H), 3.00 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.19 (s, 9H).

Ejemplo 184: 1-(terc-butil)-N-(2-(2-hidroxietil)-4-(2-

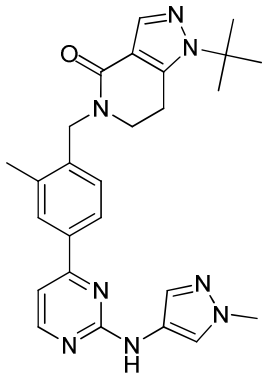
((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida



I-191

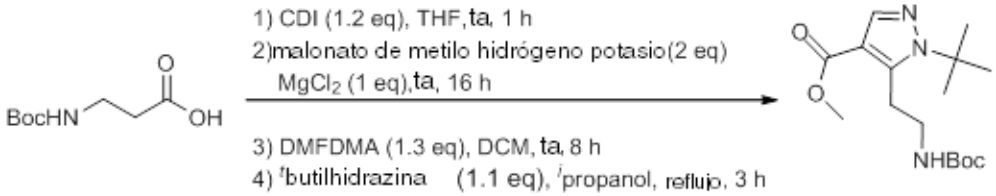
La síntesis de 1-(*terc*-butil)-*N*-(2-(2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida fue similar a la del ejemplo 1. El producto de reacción se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/EA=1/10) para dar 1-(*terc*-butil)-*N*-(2-(2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida como un sólido amarillo (40 mg, rendimiento: 40%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 475.2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.92-3.88 (m, 5H), 3.06 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.60 (s, 9H).

Ejemplo 185: 1-(*terc*-butil)-5-(2-metil-4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-4(5*H*)-ona



I-192

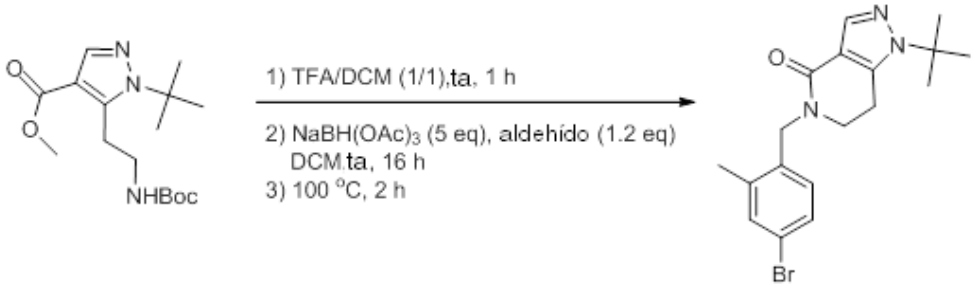
1. Síntesis de 5-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)-1-(terc-butil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo



A una solución de CDI (972 mg, 6.0 mmol) en THF (18 mL) se la añadió ácido *N*-Boc-3-aminilpropanoico (945 mg, 5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego, se añadió una mezcla sólida en polvo y homogenizada de $MgCl_2$ (475 mg, 5 mmol) y malonato de metilo de hidróxido de potasio (1.56 g, 10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El solvente se retiró y el producto bruto se disolvió en EtOAc (80 mL), se lavó con $KHSO_4$ (1M, 20 mL x 2) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó y se concentró *al vacío*. El producto bruto se disolvió en DCM (16 mL) y se

añadió DMF-DMA (773 mg, 6.5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El solvente se retiró y el material de producto bruto se disolvió en isopropanol (10 mL) y se trató con tertbutilhidrazina (682 mg, 5.5 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 3 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el disolvente se retiró. El producto bruto se disolvió en EtOAc (60 mL), se lavó con salmuera (20 mL x 2). La capa orgánica se secó y se concentró *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 1/4) para dar 5-(2-((*terc*-butoxicarbonil) amino)etil)-1-(*terc*-butil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo como aceite amarillo (250 mg, rendimiento de tres etapas: 15%). ESI-MS $(M+H)^+$: 326.2.

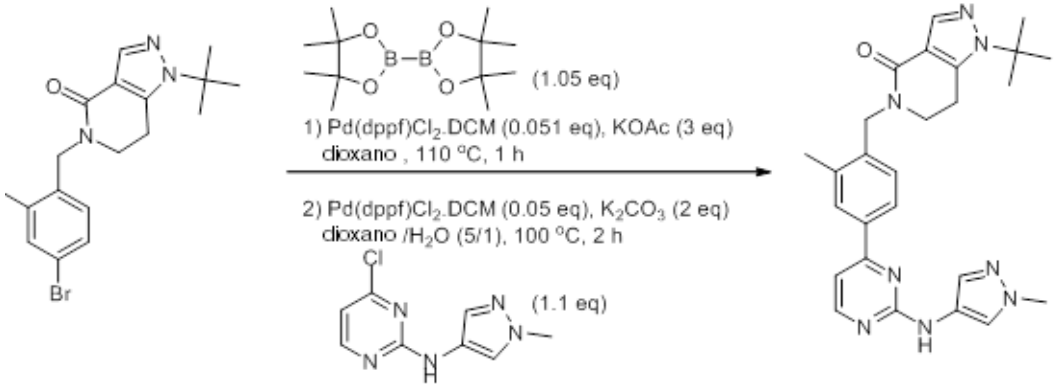
2. Síntesis de 5-(4-bromo-2-metilbencil)-1-(terc-butil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4(5H)-ona



A una solución de 5-(2-((*terc*-butoxicarbonil) amino)etil)-1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de metilo (500 mg, 1.54 mmol) en DCM (4 mL) se le añadió TFA (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla

se concentró, el producto bruto se disolvió en CH_2Cl_2 (10 mL) y se añadió 4-bromo-2-metilbenzaldehído (370 mg, 1.87 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1.63 g, 7.7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con DCM (60 mL), se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo bruto que se calentó a 100 ºC durante 2 h. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con 0.05% NH_4OH como fase móvil) para dar 5-(4-bromo-2-metilbencil)-1-(*terc*-butil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4(5*H*)-ona como un sólido blanco (116 mg, rendimiento: 20%). ESI-MS $(M+H)^+$: 376.1.

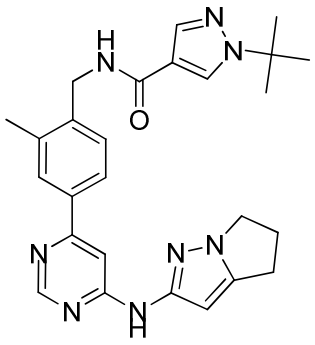
3. Síntesis de 1-(terc-butil)-5-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4(5H)-ona



La síntesis de 1-(*terc*-butil)-5-(2-metil-4-(2-((1-metil-

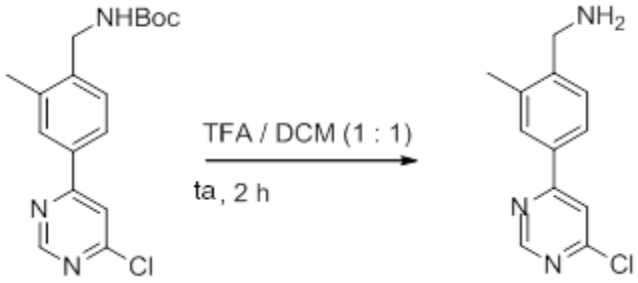
1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4(5*H*)-ona fue similar a la del ejemplo 13. El producto de reacción se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM=1/15) para dar 1-(*terc*-butil)-5-(2-metil-4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-4(5H)-ona como un sólido amarillo (80 mg, rendimiento: 55%). ESI-MS $(M+H)^+$: 471.3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.99-7.95 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.60 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.64 (s, 9H).

Ejemplo 186: 1-(*terc*-butil)-*N*-(4-(6-((5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida



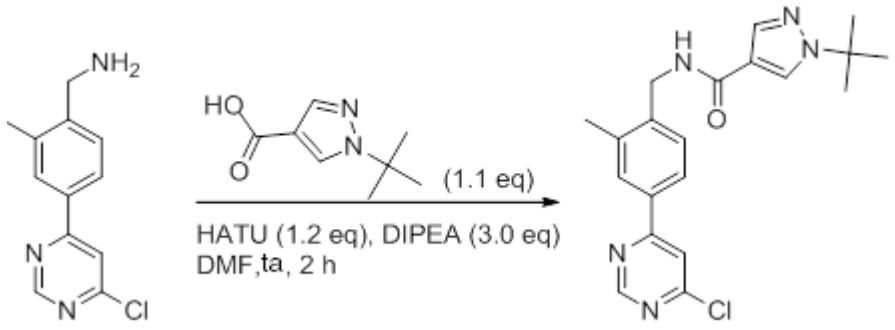
I-193

1. Preparación de (4-(6-cloropirimidin-4-il)-2-metilfenil)metanamina



Una mezcla de 4-(6-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de *terc*-butilo (240 mg, 0.72 mmol) en TFA/DCM (8 mL, 1:1) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego, el disolvente se retiró al vacío y el producto bruto (150 mg, rendimiento: 89%) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

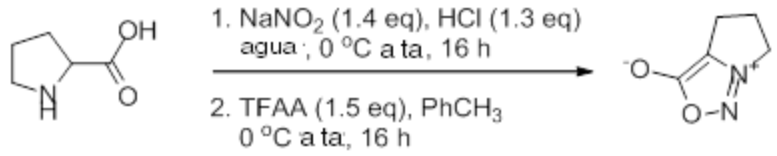
2. Preparación de 1-(terc-butil)-N-(4-(6-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencil)-1H-pirazol-4-carboxamida



A una solución de (4-(6-cloropirimidin-4-il)-2-metilfenil)metanamina (150 mg, 0.64 mmol) y ácido (118 mg, 0.70 mmol) en DMF (5 mL) se le añadió HATU (292 mg, 0.77 mmol) y DIPEA (247 mg, 1.92 mmol). La mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 2 h. Después de diluir con agua (60 mL), la mezcla se extrajo con EtOAc (80 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron al vacío para proporcionar un producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc= 1:2) para dar 1-(*terc*-butil)-*N*-(4-(6-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida como un sólido blanco (230 mg, rendimiento:: 93%). ESI-MS (M+H) $^+$: 384.1.

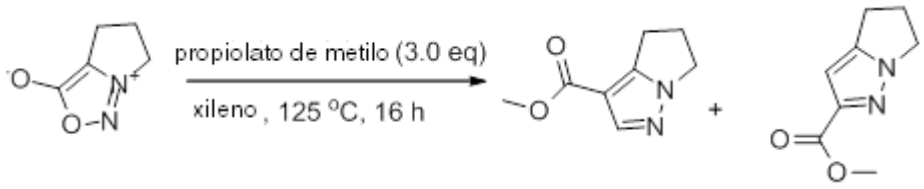
3. Preparación de 5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-c][1,2,3]oxadiazol-7-io-3-olato



A una solución de ácido pirrolidin-2-carboxílico (17.2 g, 150 mmol) y nitrito de sodio (14.5 g, 210 mmol) en agua (100 mL) se le añadió lentamente HCl (7.6 g, 200 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con agua (100 mL), y se extrajo con dietiléter (100 mL x 2). La fase orgánica combinada se secó y se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se absorbió en $PhCH_3$ (50 mL). La mezcla se trató con anhídrido trifluoroacético (47.3 g, 230 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH

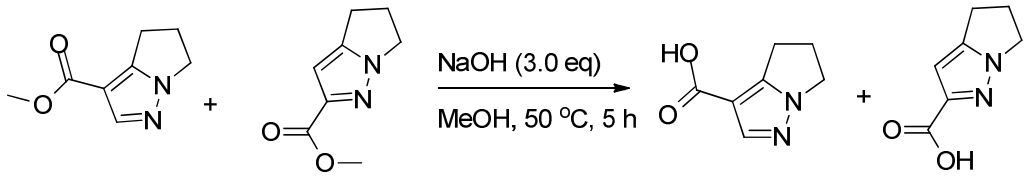
= 10:1) para dar 5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]oxadiazol-7-io-3-olato como un sólido marrón (17.0 g, rendimiento: 90%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 127.1.

4. Preparación de 5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-carboxilato de metilo y 5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-carboxilato de metilo



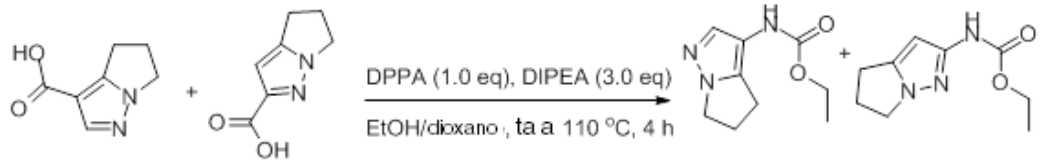
A una solución de 5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-c][1,2,3]oxadiazol-7-io-3-olato (9.4 g, 75 mmol) en xileno (150 mL) se le añadió propiolato de metilo (18.9 g, 225 mmol). La mezcla se agitó a 125 ºC durante 16 h. Después de la concentración, el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc = 5:1) para dar una mezcla de 5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-carboxilato de metilo y 5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-carboxilato de metilo como un líquido amarillo (7.9 g, rendimiento: 35%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 167.1.

5. Preparación de ácido 5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-carboxílico y ácido 5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-carboxílico



A una solución de 5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirazol-2-carboxilato de metilo y 5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-*b*]pirazol-3-carboxilato de metilo (3.5 g, 21.0 mmol) en MeOH (50 mL) se le añadió NaOH (2.5 g, 63.0 mmol) y se agitó a 50 ºC durante 5 h. Se añadió (50 mL) agua, le mezcla se ajustó a pH = 6 con HCl concentrado, se extrajo con EtOAc (100 mL x 2), se secó y se concentró al vacío para proporcionar el producto bruto (2.2 g, rendimiento: 69%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.90 (s, 1H), 3.09 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.22-2.15 (m, 2H).

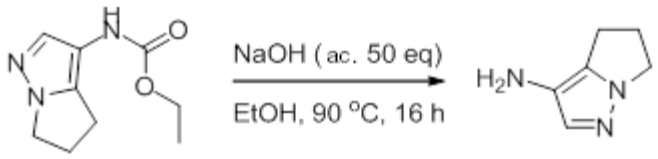
6. Preparación de (5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)carbamato de etilo y (5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-il)carbamato de etilo



A una solución de la mezcla anterior (1.0 g, 6.6 mmol) en dioxano (20 mL) se le añadió DIPEA (2.5 g, 19.8 mmol) y DPPA (1.8 g, 6.6 mmol) y se agitó a temperatura ambiente

durante 2 h. Se añadió EtOH (10 mL) y la mezcla se calentó a 110 ºC durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío, el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc = 1:3) para dar un sólido blanco. El sólido se suspendió en MeOH (15 mL), se filtró y el filtrado se concentró *al vacío* para dar (5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirazol-3-il)carbamato (300 mg, rendimiento: 23%) como un sólido blanco. El precipitado blanco es (5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirazol-2-il)carbamato de etilo (120 mg, rendimiento: 9%). ESI-MS $(M+H)^+$: 196.1.

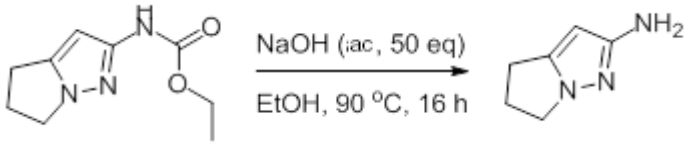
7. Preparación de 5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-amina



A una solución de (5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)carbamato de etilo (130 mg, 0.67 mmol) en EtOH (20 mL) se le añadió NaOH (1.3 g, 33.3 mmol). La mezcla se agitó a 90 ºC durante 16 h. Después de la concentración, la mezcla se disolvió en agua (50 mL) y se extrajo con DCM (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron *al vacío* para proporcionar el producto bruto (31 mg, rendimiento: 33%) que se utilizó en la siguiente etapa sin

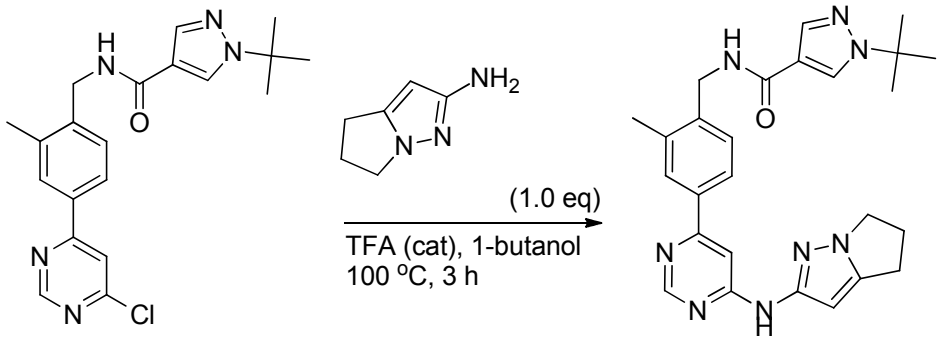
purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.18 (s, 1H), 4.06 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.60–2.53 (m, 2H).

8. Preparación de 5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-amina



La síntesis de 5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirazol-2-amina fue similar a la de 5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirazol-3-amina. El producto bruto (85 mg, resultante: 90%) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

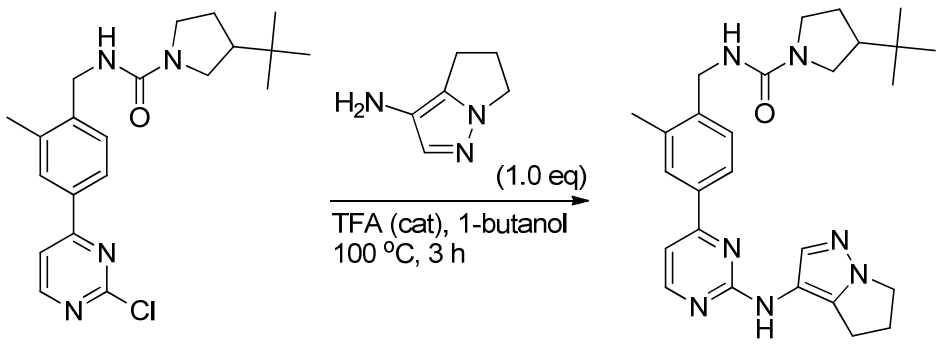
9. Preparación de 1-(terc-butil)-N-(4-(6-((5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-1H-pirazol-4-carboxamida



La síntesis de 1-(*terc*-butil)-*N*-(4-(6-((5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida fue similar a la del

ejemplo 171. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_4OH al 0.05% como fase móvil) para dar 1-(*terc*-butil)-*N*-(4-(6-((5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)-2-methilbencil)-1H-pirazol-4-carboxamida como un sólido blanco (30 mg, rendimiento: 41%). ESI-MS (M+H) $^+$: 471.2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.47 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.99 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.50-2.46 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

Ejemplo 187: 3-(*terc*-butil)-*N*-(4-(2-((5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)pirrolidin-1-carboxamida

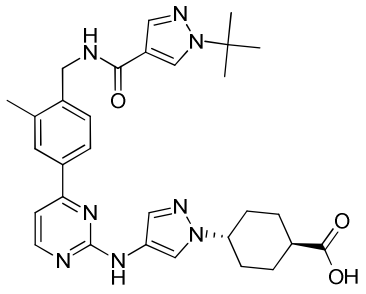


I-194

La síntesis de 3-(*terc*-butil)-*N*-(4-(2-((5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-*b*]pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)pirrolidin-1-carboxamida fue similar a la del

ejemplo 174. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con NH_4OH al 0.05% como fase móvil) para dar 3-(*terc*-butil)-*N*-(4-(2-((5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)pirrolidin-1-carboxamida como un sólido amarillo (27 mg, rendimiento: 31%). ESI-MS $(M+H)^+$: 474.1. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.22 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.79-7.78 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.36-4.26 (m, 2H), 4.03 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.47 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.18-3.15 (m, 1H), 2.83 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.56-2.49 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.84-1.79 (m, 1H), 1.64-1.59 (m, 1H), 0.80 (s, 9H).

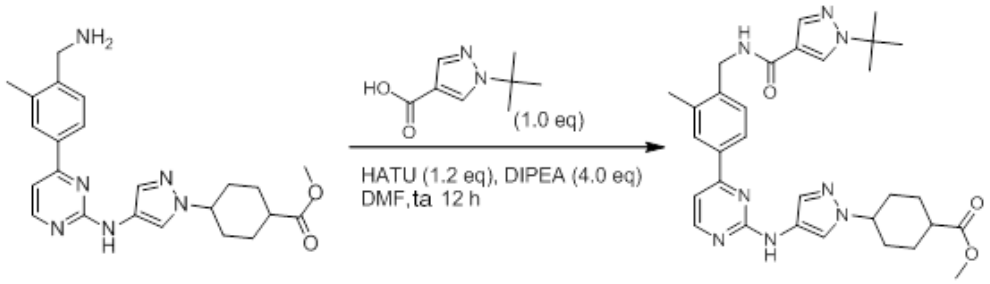
Ejemplo 188: Ácido *cis*-4-(4-((4-(4-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)ciclohexancarboxílico



I-195

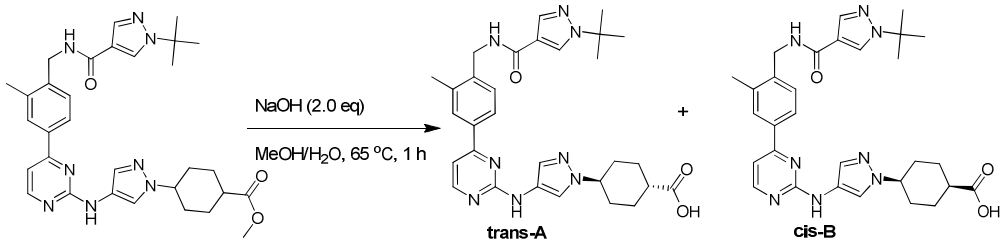
1. Síntesis de 4-(4-((4-(4-((1-(terc-butil)-1H-pirazol-4-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-

il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclohexancarboxilato de metilo



La síntesis de 4-(4-((4-(4-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)ciclohexancarboxilato de metilo fue similar a la del ejemplo 1. Se obtuvo 4-(4-((4-(4-((1-(*terc*-butil)-1H-pirazol-4-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)ciclohexancarboxilato de metilo (160 mg, rendimiento: 73%) como un sólido amarillo. ESI-MS (M+H) $^{+}$: 571.3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89-7.78 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.08 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.18-4.16 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.68-2.67 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.26-2.22 (m, 2H), 2.09-2.06 (m, 2H), 1.84-1.67 (m, 4H), 1.60 (s, 9H).

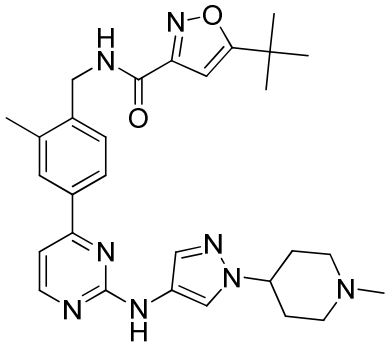
2. Síntesis de ácido trans-4-(4-((4-(4-((1-(terc-butil)-1H-pirazol-4-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclohexancarboxílico



A una mezcla de 4-(4-((4-(4-((1-(*terc*-butil)-1H-pirazol-4-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)ciclohexancarboxilato de metilo (160 mg, 0.28 mmol) en MeOH (5 mL) y H_2O (3 mL), se le añadió NaOH (22 mg, 0.56 mmol) . La mezcla se agitó a 65 ºC durante 1 h. Después de retirar MeOH, la mezcla se diluyó con agua (5 mL) y se acidificó a pH = 5 con HCl (1 N), el precipitado se recogió mediante filtración y se purificó mediante HPLC preparativa (Gradiente: 5% B aumento a 95% B, A: 0.5% TFA en agua, B: CH_3CN) para dar ácido *trans*-4-(4-((4-(4-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)ciclohexancarboxílico (30 mg, rendimiento: 19%) como un sólido amarillo y ácido *cis*-4-(4-((4-(4-((1-(*terc*-butil)-1H-pirazol-4-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)ciclohexancarboxílico (77 mg, rendimiento: 49%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$:557.3. trans-A ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.36-8.34 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57-7.56 (m, 2H), 7.48

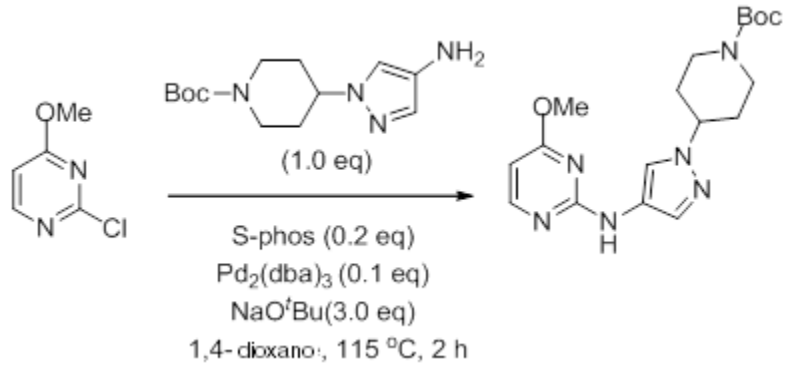
(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.19–4.13 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.43–2.35 (m, 1H), 2.30–2.20 (m, 4H), 1.91–1.78 (m, 2H), 1.72–1.66 (m, 2H), 1.62 (s, 9H). cis–B ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) *δ*: 8.36–8.34 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00–7.99 (m, 1H), 7.95–7.93 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.54–7.50 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.24–4.18 (m, 1H), 2.72–2.71 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.31–2.27 (m, 2H), 2.10–2.02 (m, 4H), 1.81–1.73 (m, 2H), 1.63 (s, 9H).

Ejemplo 189: 5-(*terc*-butil)-*N*-(2-metil-4-(2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)isoxazol-3-carboxamida



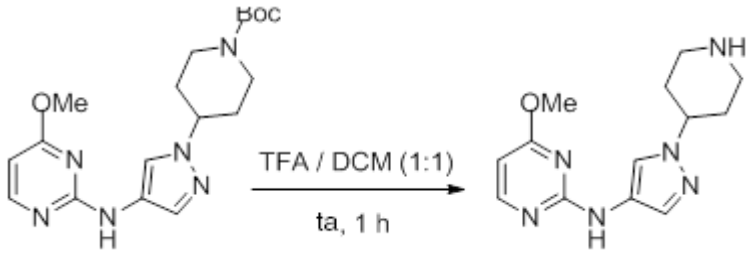
I-196

1. Síntesis de 4-(4-((4-metoxipirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



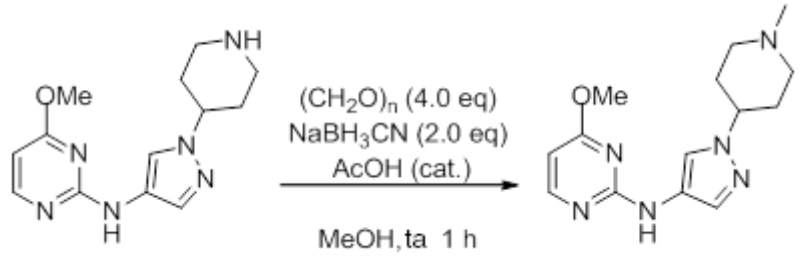
Una mezcla de 2-cloro-4-metoxipirimidina (970 mg, 6.7 mmol), 4-(4-amino-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.8 g, 6.77 mmol), S-phos (548 mg, 1.35 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (577 mg, 0.63 mmol) y NaO^tBu (1.9 g, 20.2 mmol) en 1,4-dioxano (18 mL) se agitó a 115 ºC durante 2 h bajo nitrógeno. Después de diluir con EtOAc (200 mL), la mezcla se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc , 4:1 a 2:1) para dar el compuesto 4-(4-((4-metoxipirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.15 g, rendimiento: 48%) como un sólido gris. ESI-MS $(M+H)^+$: 375.2.

2. Síntesis de 4-metoxi-N-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina



El compuesto 4-(4-((4-metoxipirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.14 g, 3.0 mmol) se disolvió en TFA/DCM (10 mL, 1:1). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se diluyó con solución de Na_2CO_3 acuosa saturada (50 mL) y se extrajo con EtOAc (60 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío para dar 4-metoxi-*N*-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina bruto (0.9g, rendimiento:: 100%) como un sólido amarillo suave que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS $(M+H)^+$: 275.1.

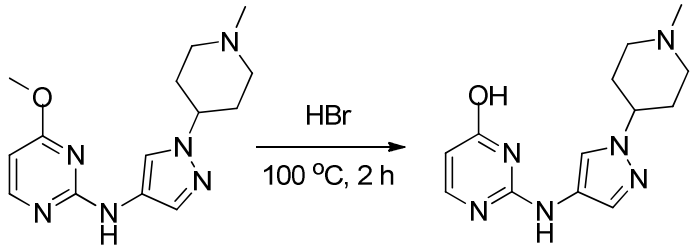
3. Síntesis de 4-metoxi-N-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina



Una mezcla de 4-metoxi-*N*-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (0.9 g, 3.28 mmol), paraformaldehído (594 mg, 19.8 mmol), $NaBH_3CN$ (623 mg, 9.9 mmol) y AcOH (0.1 mL) en MeOH (35 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la concentración, el residuo se diluyó con

DCM (150 mL) y se lavó con salmuera (50 mL x 2). La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 20:1 con NH_3H_2O al 0.5%) para dar 4-metoxi-*N*-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (895 mg, rendimiento: 94%) como un sólido amarillo suave. ESI-MS (M+H) $^+$: 545.2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.07 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.10 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.22-4.07 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.09-3.05 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.36-2.31 (m, 2H), 2.24-2.16 (m, 2H), 2.15-2.03 (m, 3H).

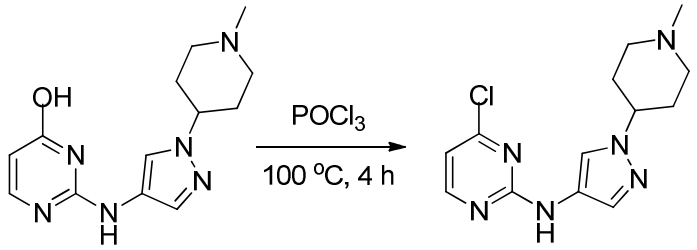
4. Síntesis de 2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-ol



4-Metoxi-*N*-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (890 mg, 3.1 mmol) se disolvió en 40% HBr (ac. 12 mL). La solución se agitó a 100 ºC durante 2 h. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar el producto 2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-ol (producto bruto 900 mg, rendimiento: 100%) como un sólido blanco que se utilizó en la siguiente

etapa sin purificación adicional. ESI-MS (M+H) $^{+}$: 275.1.

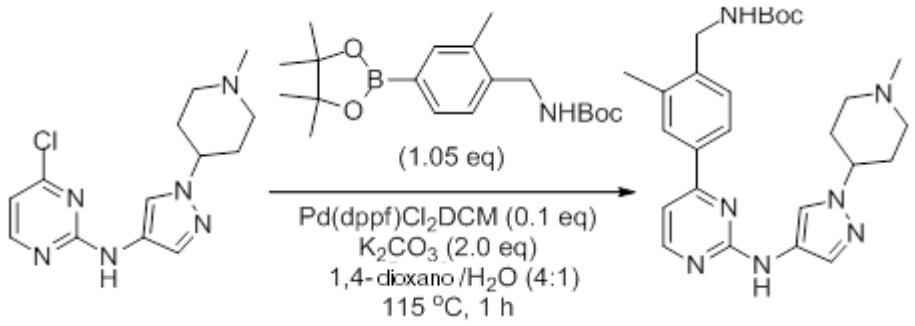
5. Síntesis de 4-cloro-N-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina



Se suspendió 2-((1-(1-Metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-ol (0.9 g, 3.1 mmol) en $POCl_3$ (10 mL). La mezcla se agitó a 100 ºC durante 4 h. Después de retirar el exceso de $POCl_3$, el residuo se vertió sobre agua helada (10 mL). El valor de pH se ajustó a 7.0-8.0 con $NaHCO_3$ saturado(ac.). La solución resultante se extrajo con EtOAc (50 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío para dar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EA/MeOH, 20:1 con 0.5% NH_4OH) para dar 4-cloro-*N*-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (560 mg, rendimiento: 77%) como un sólido amarillo suave. ESI-MS (M+H) $^{+}$: 293.2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.75 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.20-4.12 (m, 1H), 3.02-2.99 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.29-2.22 (m, 2H), 2.16-2.01 (m, 4H).

6. Síntesis de 2-metil-4-(2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-

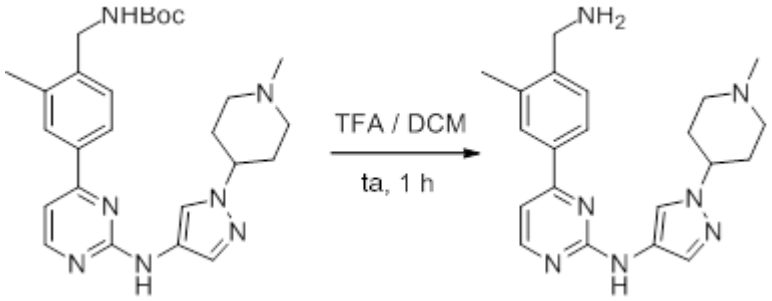
1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo



Una mezcla de 4-cloro-*N*-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (518 mg, 1.77 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de *terc*-butilo (640 mg, 1.84 mmol), Pd(dppf)Cl_2·DCM (120 mg, 0.15 mmol) y K_2CO_3 (488 mg, 3.5 mmol) en 1,4-dioxano/H_2O (20 mL, 4:1) se agitó a 115 ºC durante 2 h bajo nitrógeno. Después de diluir con EtOAc (150 mL), la mezcla se lavó con agua y se secó sobre Na_2SO_4. La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 80:1 a 50:1) para dar el compuesto 2-metil-4-(2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de *terc*-butilo (720 mg, rendimiento: 85%) como un sólido amarillo suave. ESI-MS $(M+H)^+$: 478.3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46-7.28 (m, 2H), 7.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.91 (br, 1H), 4.37 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.14-

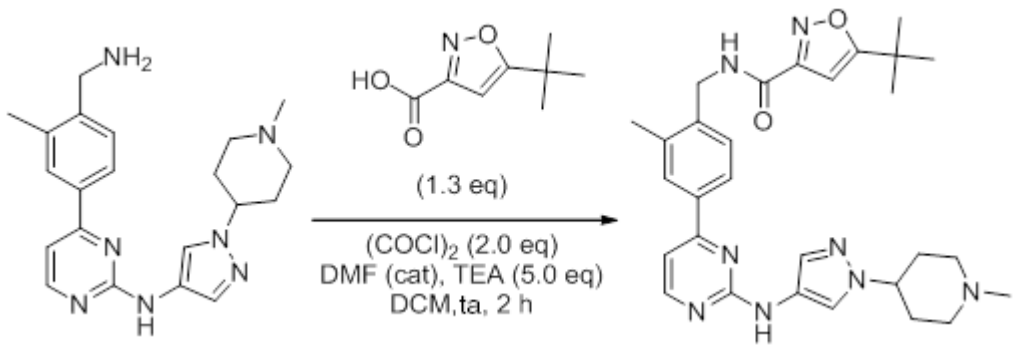
4.09 (m, 1H), 2.99–2.97 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.23– 2.02 (m, 6H), 1.48 (s, 9H).

7. Síntesis de 4-(4-(aminometil)-3-metilfenil)-N-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina.



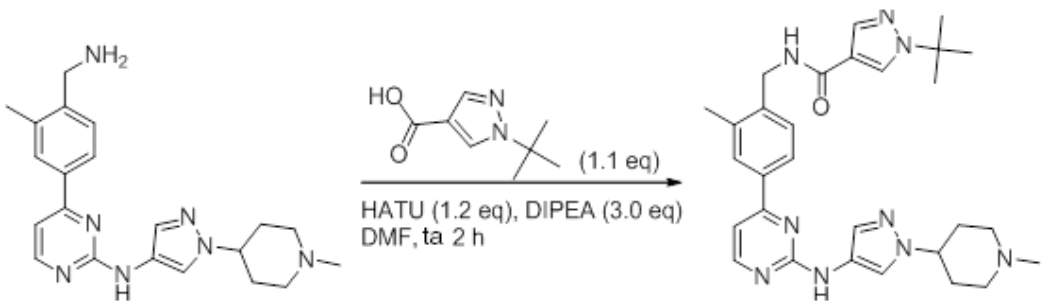
2-metil-4-(2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de *terc*-Butilo (0.2 g, 0.42 mmol) se disolvió en TFA/DCM (4 mL, 1:1). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró *al vacío* para dar el producto bruto 4-(4-(aminometil)-3-metilfenil)-*N*-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (160 mg, rendimiento: 100%) como una espuma amarilla suave que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS (M+H) $^+$: 378.3.

8. Síntesis de 5-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)isoxazol-3-carboxamida



La síntesis de 5-(*terc*-butil)-*N*-(2-metil-4-(2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)isoxazol-3-carboxamida fue similar a la del ejemplo 71. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa ($MeCN/H_2O$ con TFA al 0.05% como fase móvil) para proporcionar 5-(*terc*-butil)-*N*-(2-metil-4-(2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)isoxazol-3-carboxamida (23 mg, rendimiento: 24%) como un sólido amarillo suave. ESI-MS $(M+H)^+$: 529.2. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.27 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.11-4.00 (m, 1H), 2.93-2.90 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.22-2.15 (m, 2H), 2.07-2.04 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.28 (s, 9H).

Ejemplo 190: 1-(*terc*-butil)-*N*-(2-metil-4-(2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida

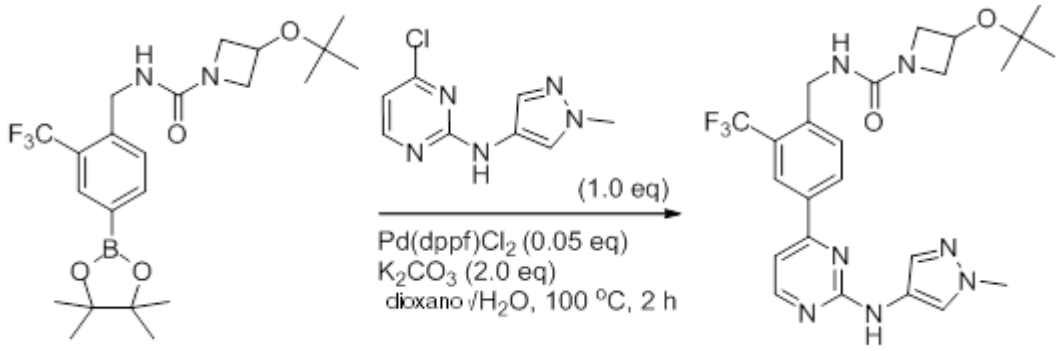


I-197

Una mezcla de ácido 1-*terc*-butil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (252 mg, 0.15 mmol), 4-(4-(aminometil)-3-metilfenil)-*N*-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (58 mg, 0.15 mmol), HATU (69 mg, 0.18 mmol) y DIPEA (60 mg, 0.45 mmol) en DMF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (60 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (40 mL x 2), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante HPLC preparativa(CH_3CN/H_2O con 0.05% $NH_3.H_2O$ como fase móvil) para dar 1-(*terc*-butil)-*N*-(2-metil-4-(2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida como un sólido amarillo (82 mg, rendimiento: 75%). ESI-MS $(M+H)^+$: 528.3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.26 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 5.2

Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.05-3.99 (m, 1H), 2.90-2.88 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.14-2.12 (m, 2H), 2.05-1.90 (m, 4H), 1.49 (s, 9H).

Ejemplo 191: 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)azetidin-1-carboxamida

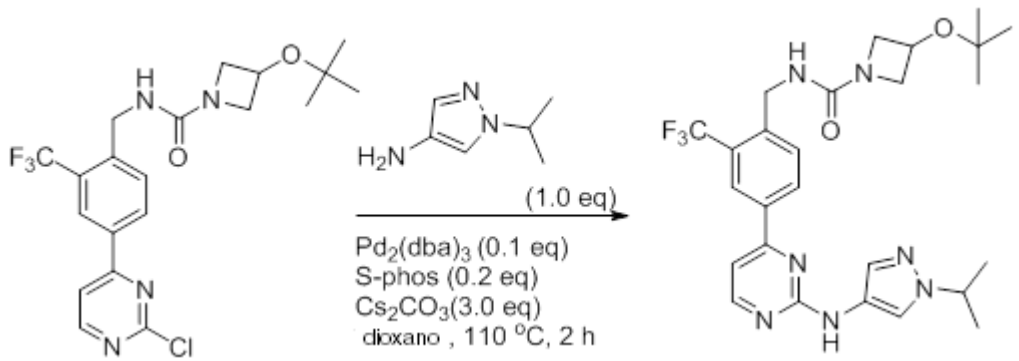


I-198

La síntesis de 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)azetidin-1-carboxamida fue similar a la del ejemplo 157. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa(CH_3CN/H_2O con 0.05% NH_4OH como fase móvil) para dar 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)azetidin-1-carboxamida como un sólido amarillo (34 mg, rendimiento: 26%). ESI-MS (M+H) $^+$: 504.2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.41 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (br, 1H), 7.18

(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.54-4.49 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.11-4.08 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.73-3.69 (m, 2H), 1.10 (s, 9H).

Ejemplo 192: 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(4-(2-((1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)azetidin-1-carboxamida

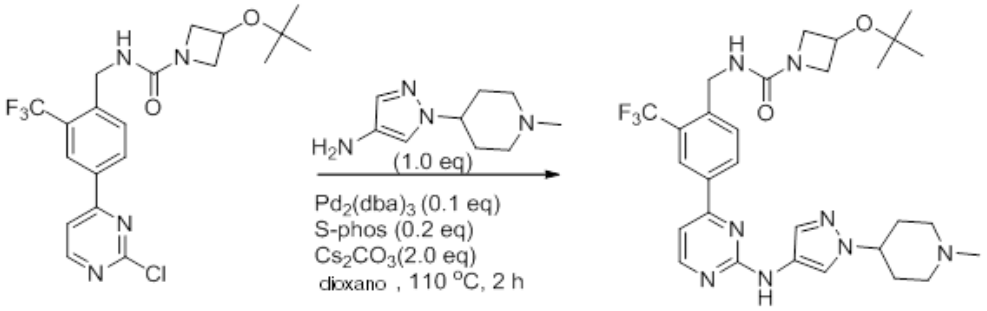


I-199

La síntesis de 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(4-(2-((1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)azetidin-1-carboxamida fue similar a la del ejemplo 161. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa(CH_3CN/H_2O con 0.05% NH_4OH como fase móvil) para dar 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(4-(2-((1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)azetidin-1-carboxamida como un sólido amarillo (67 mg, rendimiento: 37%). ESI-MS (M+H) $^+$: 532.3. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.42 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.53-4.47 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.44-

4.37 (m, 1H), 4.11-4.08 (m, 2H), 3.73-3.69 (m, 2H), 1.42 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.10 (s, 9H).

Ejemplo 193: 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(4-(2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)azetidin-1-carboxamida

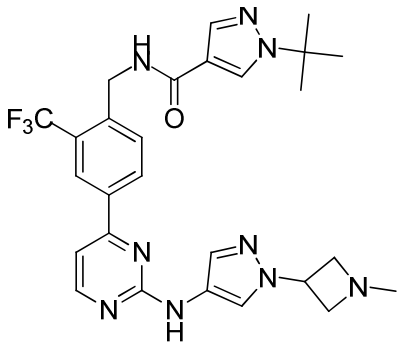


I-200

La síntesis de 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(4-(2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)azetidin-1-carboxamida fue similar a la del ejemplo 161. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa(CH_3CN/H_2O con 0.05% NH_4OH como fase móvil) para dar 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(4-(2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)azetidin-1-carboxamida como un sólido amarillo (65 mg, rendimiento: 33%). ESI-MS $(M+H)^+$: 587.3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.39 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.53-4.47 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.11-4.05 (m, 3H), 3.73-3.69 (m, 2H),

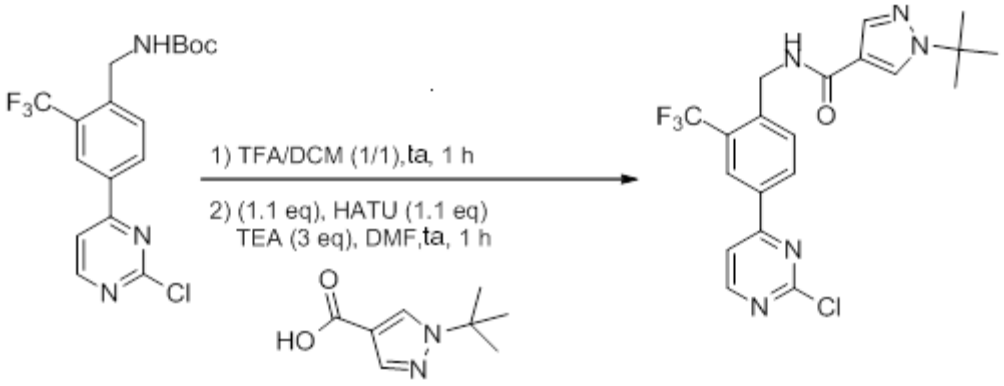
2.94-2.91 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.19-2.13 (m, 2H), 2.04-1.96 (m, 4H), 1.10 (s, 9H).

Ejemplo 194: 1-(*terc*-butil)-*N*-(4-(2-((1-(1-metilazetidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida



I-201

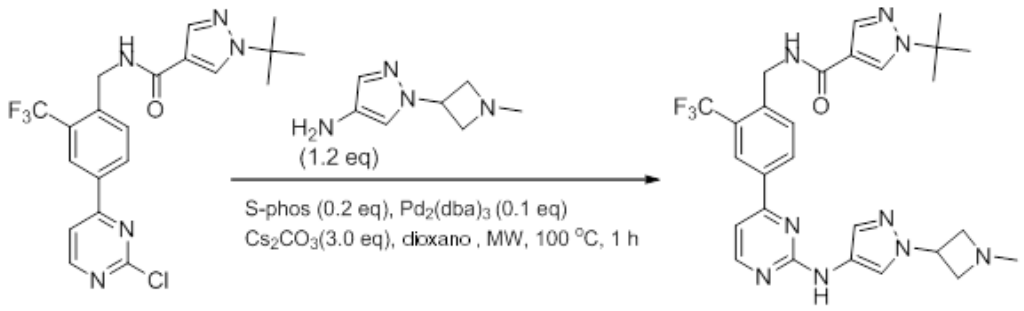
1. Preparación de 1-(terc-butil)-N-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida



La síntesis de 1-(*terc*-butil)-N-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida fue similar a la del ejemplo 1. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo:

EtOAc = 1:1) para proporcionar 1-(*terc*-butil)-*N*-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida como un sólido blanco (215 mg, rendimiento: 78%). ESI-MS (M+H) $^+$: 438.1.

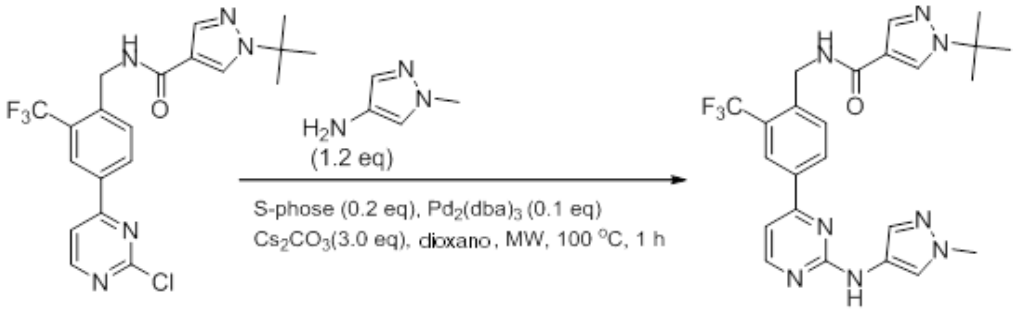
2. Preparación de 1-(terc-butil)-N-(4-(2-((1-(1-metilazetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida



La síntesis de 1-(*terc*-butil)-*N*-(4-(2-((1-(1-metilazetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida fue similar a la del ejemplo 161. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (MeOH/H_2O con $NH_3.H_2O$ al 0.05% como fase móvil) para dar 1-(*terc*-butil)-*N*-(4-(2-((1-(1-metilazetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida como un sólido amarillo (50 mg, rendimiento: 35%). ESI-MS (M+H) $^+$: 554.1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.47 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05

(s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.30 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.92–4.89 (m, 1H), 4.84 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.86–3.82 (m, 2H), 3.54–3.50 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.60 (s, 9H).

Ejemplo 195: 1-(*terc*-butil)-*N*-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida

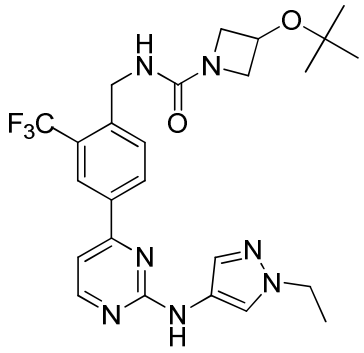


I-202

La síntesis de 1-(*terc*-butil)-*N*-(4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida fue similar a la del ejemplo 161. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con $NH_3.H_2O$ al 0.05% como fase móvil) para dar -(*terc*-butil)-*N*-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida como un sólido amarillo (85 mg, rendimiento: 69%). ESI-MS $(M+H)^+$: 499.2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.48 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.78–7.76 (m, 2H),

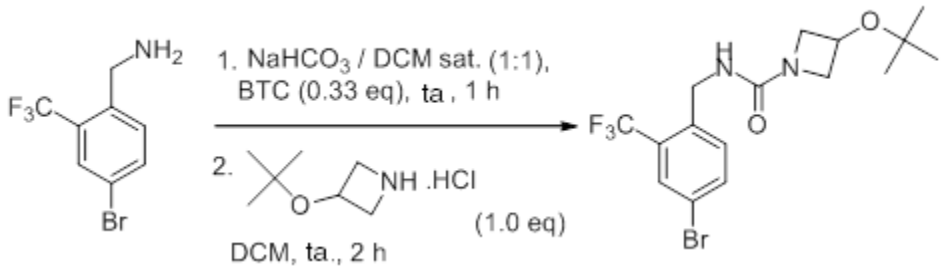
7.52 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.18 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.60 (s, 9H).

Ejemplo 196: 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(4-(2-((1-etil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)azetidin-1-carboxamida



I-203

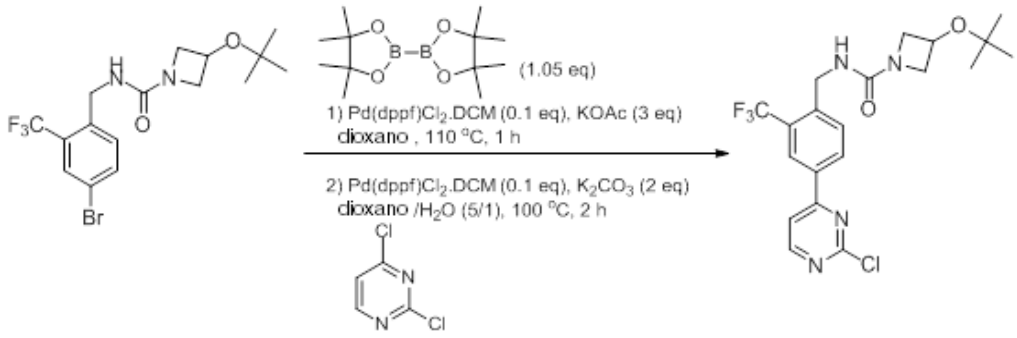
1. Síntesis de N-(4-bromo-2-(trifluorometil)bencil)-3-(terc-butoxi)azetidin-1-carboxamida



La síntesis de *N*-(4-bromo-2-(trifluorometil)bencil)-3-(*terc*-butoxi)azetidin-1-carboxamida fue similar a la de 3-(*terc*-butil)-*N*-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-1-carboxamida en el ejemplo

200 excepto que se sustituyó 3-(*terc*-butil)pirrolidina con clorhidrato de 3-(*terc*-butoxi)azetidina. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa(CH_3CN/H_2O con 0.05% NH_4OH como fase móvil) para dar *N*-(4-bromo-2-(trifluorometil)bencil)-3-(*terc*-butoxi)azetidin-1-carboxamida como un sólido blanco (1.1 g, rendimiento: 54%). ESI-MS (M+H)$^+$: 409.1. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.80 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H),7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.61-4.57 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.81-3.77 (m, 2H), 3.32-3.31 (m, 2H), 1.19 (s, 9H).

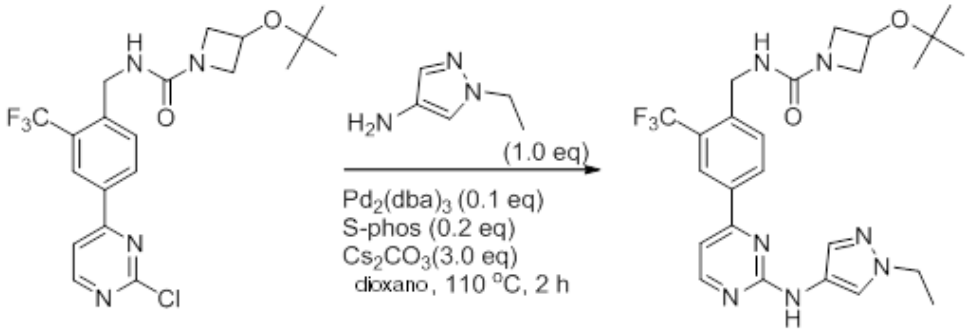
2. Síntesis de 3-(terc-butoxi)-N-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)azetidin-1-carboxamida



La síntesis de 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil) azetidin-1-carboxamida fue similar a la de 3-(*terc*-butil)-*N*-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-1-carboxamida. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía gel de sílice (EtOAc: éter de petróleo = 1:1) para dar 3-(*terc*-butoxi)-*N*-

(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)azetidin-1-carboxamida como un sólido amarillo (830 mg, rendimiento: 86%). ESI-MS (M+H) $^+$: 442.2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.70 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.54-4.46 (m, 2H), 4.11-4.08 (m, 2H), 3.85-3.83 (m, 2H), 1.17 (s, 9H).

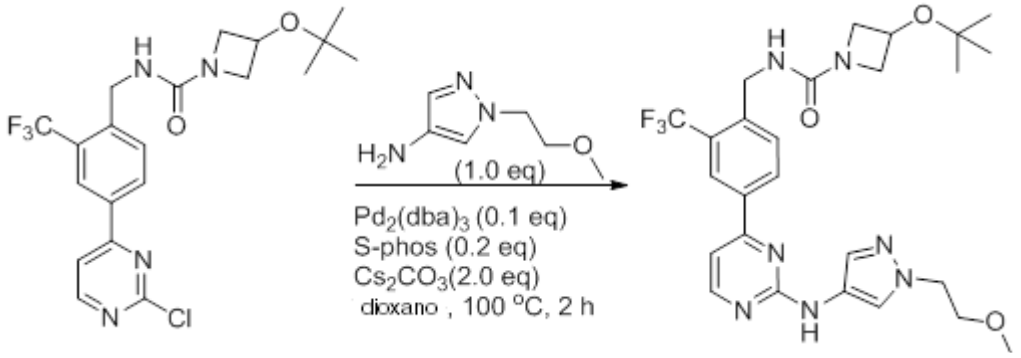
3. Síntesis de 3-(terc-butoxi)-N-(4-(2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)azetidin-1-carboxamida



La síntesis de 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(4-(2-((1-etil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)azetidin-1-carboxamida fue similar a la del ejemplo 161. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con 0.05% NH_4OH como fase móvil) para dar 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(4-(2-((1-etil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)azetidin-1-carboxamida como un sólido amarillo (73 mg, rendimiento: 41%). ESI-MS (M+H) $^+$: 518.3. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.41

(s, 1H), 8.36 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.52–4.49 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.11–4.04 (m, 4H), 3.73–3.69 (m, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.10 (s, 9H).

Ejemplo 197: 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(4-(2-((1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)azetidin-1-carboxamida

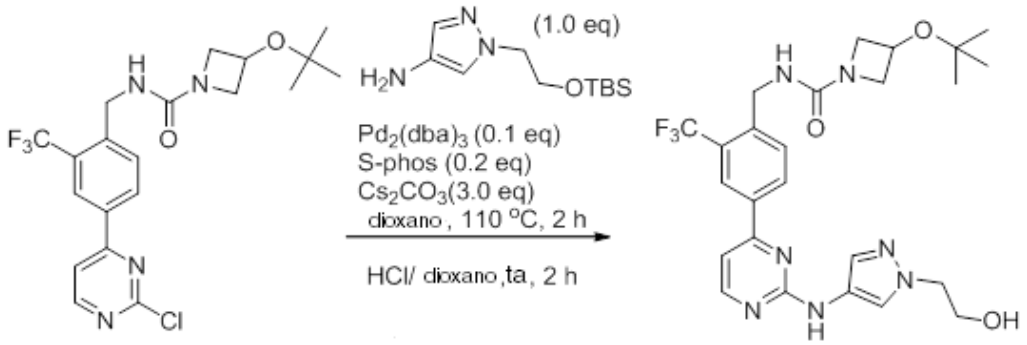


I-204

La síntesis de 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(4-(2-((1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)azetidin-1-carboxamida fue similar a la del ejemplo 161. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con 0.05% NH_4OH como fase móvil) para dar 3-(terc-butoxi)-*N*-(4-(2-((1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)azetidin-1-carboxamida como un sólido amarillo (75 mg, rendimiento: 40%). ESI-MS (M+H) $^+$: 548.2. ^{1}H

NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.37 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.16 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.53-4.47 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.18 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.11-4.07 (m, 2H), 3.73-3.69 (m, 2H), 3.64 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.10 (s, 9H).

Ejemplo 198: 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(4-(2-((1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)azetidin-1-carboxamida

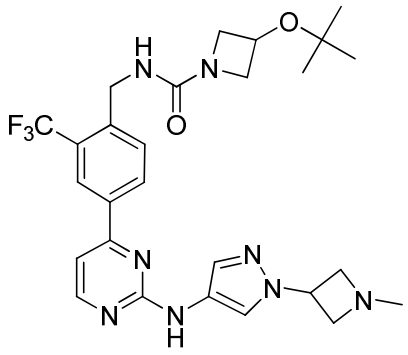


I-205

La síntesis de 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(4-(2-((1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)azetidin-1-carboxamida fue similar a la de 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(4-(2-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)azetidin-1-carboxamida. Después de la concentración *al vacío*, el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con 0.05% NH_4OH como fase móvil) para dar 3-(*terc*-

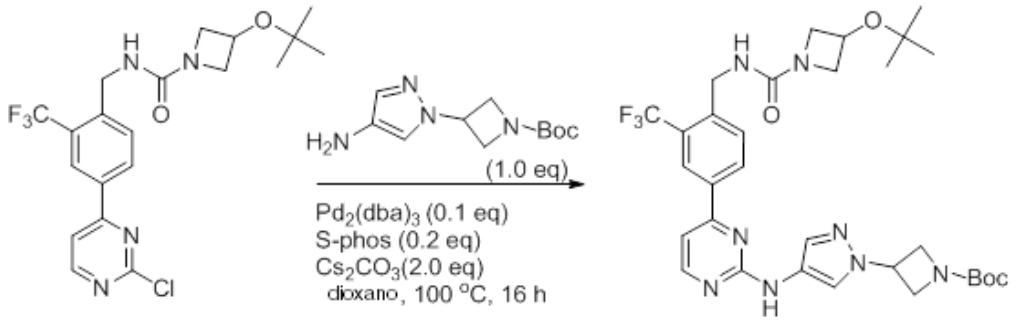
butoxi)-*N*-(4-(2-((1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)azetidin-1-carboxamida como sólido amarillo (64 mg, rendimiento: 58%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 534.2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.39 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.59-7.57 (m, 2H), 7.18 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.54-4.47 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.12-4.07 (m, 4H), 3.80 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.73-3.70 (m, 2H), 1.10 (s, 9H).

Ejemplo 199: 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(4-(2-((1-(1-metilazetidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)azetidin-1-carboxamida



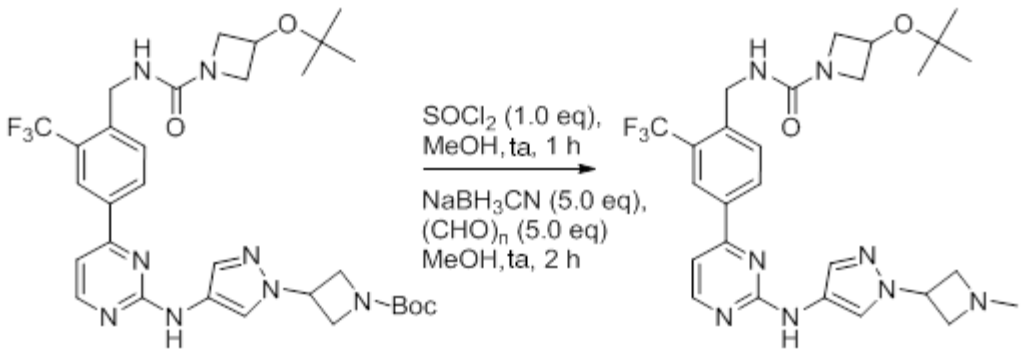
I-206

1. Síntesis de 3-(4-((4-(4-((3-(terc-butoxi)azetidin-1-carboxamido)metil)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo



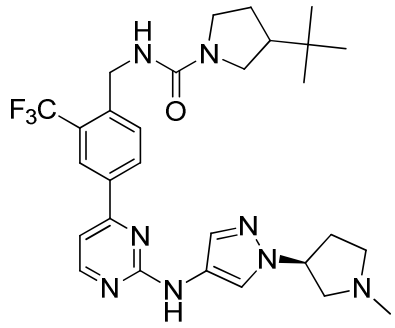
La síntesis de 3-(4-((4-(4-((3-(*terc*-butoxi)azetidin-1-carboxamido)metil)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo fue similar a la del ejemplo 161. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía de gel de sílice (EtOAc: éter de petróleo = 10:1) para dar 3-(4-((4-(4-((3-(*terc*-butoxi)azetidin-1-carboxamido)metil)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido amarillo (230 mg, rendimiento: 46%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 645.2.

2. Síntesis de 3-(terc-butoxi)-N-(4-(2-((1-(1-metilazetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)azetidin-1-carboxamida



Síntesis de 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(4-(2-((1-(1-metilazetidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)azetidin-1-carboxamida. Una mezcla de 3-(4-((4-(4-((3-(terc-butoxi)azetidin-1-carboxamido)metil)-3-(trifluorometil)fenil) pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (230 mg, 0.36 mmol) y $SOCl_2$ (43 mg, 0.36 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la concentración, el material bruto (80 mg, 0.16 mmol) se disolvió en MeOH (5 mL), se trató con $NaBH_3CN$ (41 mg, 0.64 mmol) y $(CHO)_n$ (24 mg, 0.64 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la concentración *al vacío*, el producto bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc/MeOH = 10:1) para dar 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(4-(2-((1-(1-metilazetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)azetidin-1-carboxamida como un sólido amarillo (11 mg, rendimiento: 11%). ESI-MS $(M+H)^+$: 559.2. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.40 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.95-4.91 (m, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.11-4.08 (m, 2H), 3.89-3.85 (m, 2H), 3.73-3.69 (m, 2H), 3.65-3.60 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.10 (s, 9H).

Ejemplo 200: 3-(*terc*-butil)-*N*-(4-(2-((1-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-1-carboxamida



I-207

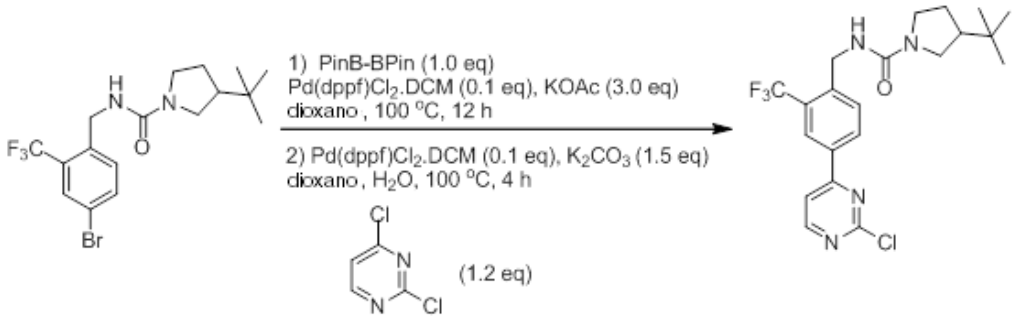
1. *Síntesis de N-(4-bromo-2-(trifluorometil)bencil)-3-(terc-butil)pirrolidin-1-carboxamida*



A una solución de 4-bromo-2-(trifluorometil)fenil)metanamina (1.46 g, 5.8 mmol) en solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ / DCM (30 mL, 1:1) se le añadió BTC (690 mg, 2.3 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de diluir con DCM (120 mL), la mezcla se lavó con salmuera (50 mL). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se redujo a aproximadamente 20 mL. Luego, se añadió DIPEA (2.24 g, 17.4

mmol) y 3-(*terc*-butil)pirrolidina (737 mg, 5.8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con CH_2Cl_2 (100 mL) y se lavó con salmuera (50 mL). La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/agua con 0.05%NH_4OH como fase móvil) para dar *N*-(4-bromo-2-(trifluorometil)bencil)-3-(*terc*-butil)pirrolidin-1-carboxamida (1.5 g, rendimiento: 64%) como sólido amarillo. ESI-MS (M+H) $^+$: 407.1. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ: 7.72-7.67 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.45-4.42 (m, 2H), 3.50-3.48 (m, 1H), 3.41-3.38 (m, 1H), 3.20-3.18 (m, 1H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.03-2.02 (m, 1H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.66-1.61 (m, 1H), 0.88 (s, 9H).

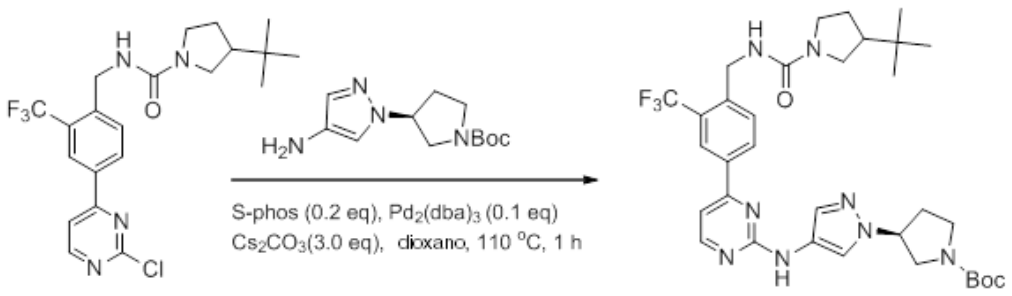
2. *Síntesis de 3-(terc-butil)-N-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-1-carboxamida.*



A una mezcla de *N*-(4-bromo-2-(trifluorometil)bencil)-3-(*terc*-butil)pirrolidin-1-carboxamida (1.5 g, 3.7 mmol) y PinB-BPin (940 mg, 3.7 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL), se le añadió KOAc (718 mg, 7.4 mmol), Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2 (300 mg, 0.37 mmol) . La mezcla se agitó a 100 ºC durante 12 h bajo

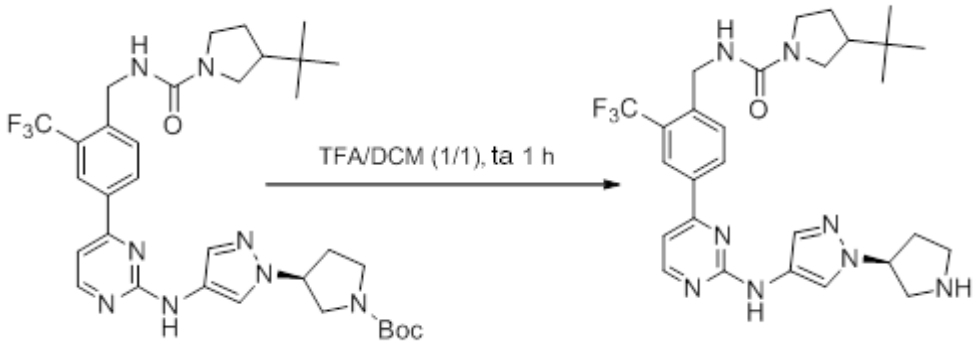
N_2. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió 2,4-dicloropirimidina (658 mg, 4.44 mmol), K_2CO_3 (766 mg, 5.55 mmol) y H_2O (5 mL) . La mezcla resultante se agitó a 100 ºC durante 4 h bajo N_2. Después de diluir con EtOAc (200 mL), la mezcla se lavó con agua (50 mL x 2). La fase orgánica se secó y se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/agua con 0.05%NH_4OH como fase móvil) para dar 3-(*terc*-butil)-*N*-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-1-carboxamida (750 mg, rendimiento: 50%) como sólido amarillo. ESI-MS (M+H) $^+$: 441.2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ: 8.76-8.74 (m, 1H), 8.50 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.41-8.38 (m, 1H), 8.06-8.03 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.63-3.59 (m, 1H), 3.53-3.49 (m, 1H), 3.36-3.34 (m, 1H), 3.15-3.11 (m, 1H), 2.18-2.15 (m, 1H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.77-1.72 (m, 1H), 0.98 (s, 9H).

3. *Síntesis de 3-(4-((4-(4-((3-(terc-butil)pirrolidin-1-carboxamido)metil)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de (3S)-terc-butilo*



La síntesis de 3-(4-((4-(4-((3-(*terc*-butil)pirrolidin-1-carboxamido)metil)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de (3S)-terc-butilo fue similar a la de ejemplo 161. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (PE:EA=1/3) para dar 3-(4-((4-(4-((3-(*terc*-butil)pirrolidin-1-carboxamido)metil)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de (3S)-terc-butilo (280 mg, rendimiento: 63%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 657.3.

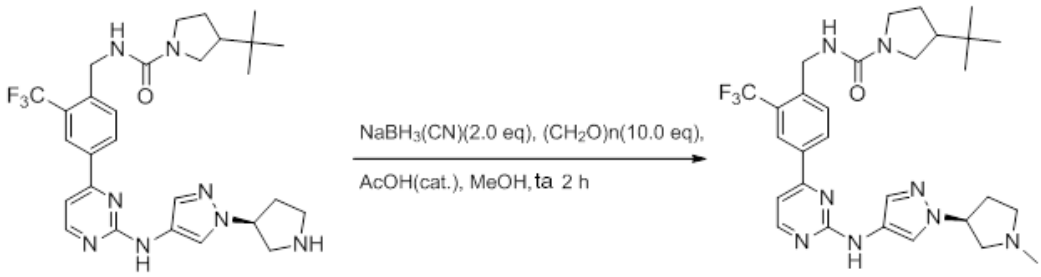
4. *Síntesis de 3-(terc-butil)-N-(4-(2-((1-((S)-pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-1-carboxamida*



Síntesis de 3-(*terc*-butil)-N-(4-(2-((1-((*S*)-pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-1-carboxamida fue similar a la del ejemplo 121. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/agua con 0.05%NH_4OH como fase móvil)

para dar 3-(*terc*-butil)-*N*-(4-(2-((1-((*S*)-pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-1-carboxamida (144 mg, rendimiento: 68%) como sólido amarillo. ESI-MS (M+H) $^{+}$:557.3. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.36 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.58-7.56 (m, 2H), 7.11 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.87-4.82 (m, 1H), 4.56-4.52 (m, 2H), 3.51-3.49 (m, 2H), 3.40-3.38 (m, 1H), 3.31-3.17 (m, 3H), 3.07-2.99 (m, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.85-1.79 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 1H), 0.85 (s, 9H).

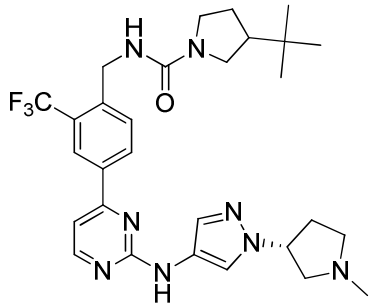
5. *Síntesis de 3-(terc-butil)-N-(4-(2-((1-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-1-carboxamida*



A una solución de 3-(*terc*-butil)-*N*-(4-(2-((1-((*S*)-1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-1-carboxamida (86 mg, 0.155 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadió $NaBH_3CN$ (20 mg, 0.74 mmol), $(CH_2O)_n$ (47 mg, 1.55 mmol) y AcOH (cat.) en MeOH (10

mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la filtración a través de almohadilla Celite, el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/agua con 0.05% NH_4HCO_3 como fase móvil) para dar 3-(*terc*-butil)-*N*-(4-(2-((1-((*S*)-1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil) bencil)pirrolidin-1-carboxamida como un sólido amarillo (53 mg, rendimiento: 40%). ESI-MS (M+H) $^+$: 571.3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.91-4.87 (m, 1H), 4.78-4.76 (m, 1H), 4.67-4.65 (m, 2H), 3.54-3.45 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.07-2.86 (m, 4H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.29-2.21 (m, 1H), 2.10-2.09 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 1H), 0.92 (s, 9H).

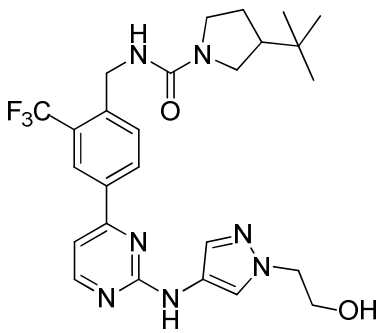
Ejemplo 201: 3-(*terc*-butil)-*N*-(4-(2-((1-((*R*)-1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-1-carboxamida



I-208

La síntesis de 3-(*terc*-butil)-*N*-(4-(2-((1-((*R*)-1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-1-carboxamida fue similar a la del ejemplo 200. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, DCM/MeOH = 10:1) para dar 3-(*terc*-butil)-*N*-(4-(2-((1-((*R*)-1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-1-carboxamida (36 mg, rendimiento: 35%) como un sólido amarillo suave. ESI-MS $(M+H)^+$: 571.3. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.36-8.33 (m, 2H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.14 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.89-4.85 (m, 1H), 4.57-4.50 (m, 2H), 3.52-3.47 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.21-3.15 (m, 1H), 3.07-2.93 (m, 4H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.41-2.39 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 1H), 2.02-2.01 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 1H), 0.86 (s, 9H).

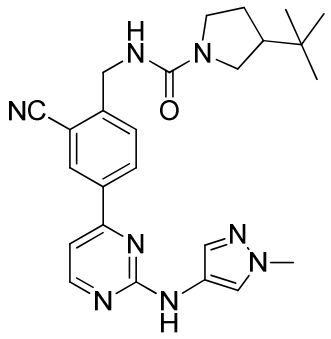
Ejemplo 202: 3-(*terc*-butil)-*N*-(4-(2-((1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-1-carboxamida



I-209

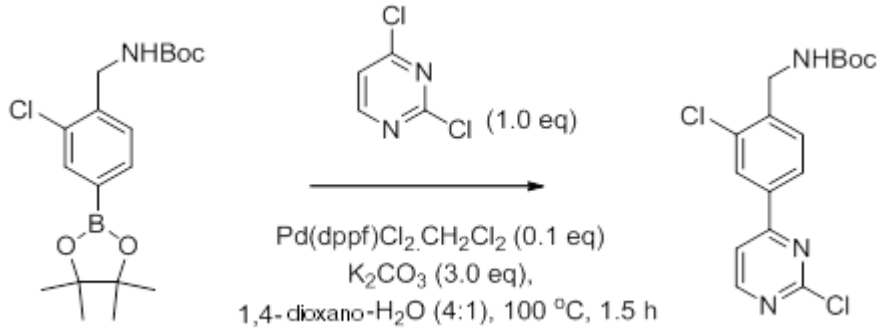
La síntesis de 3-(*terc*-butil)-*N*-(4-(2-((1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-1-carboxamida fue similar al ejemplo 198. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/agua con 0.05%NH_4OH como fase móvil) para dar *N*-(4-(2-((1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida (68 mg, rendimiento: 59%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$: 532.3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.68-7.66 (m, 2H), 7.21 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.64-4.63 (m, 2H), 4.21 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.52-3.48 (m, 1H), 3.30-3.28 (m, 1H), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.13-2.11 (m, 1H), 1.93-1.91 (m, 1H), 1.73-1.70 (m, 1H), 0.96 (s, 9H).

Ejemplo 203: 3-(*terc*-butil)-*N*-(2-ciano-4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)pirrolidin-1-carboxamida



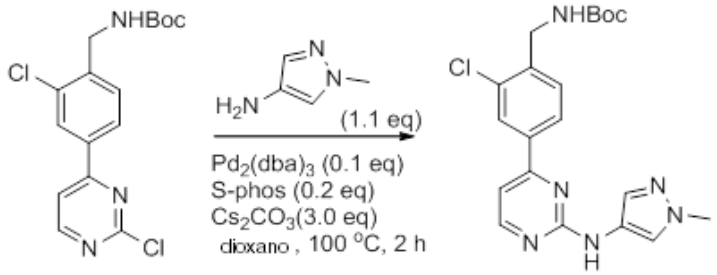
I-210

1. Preparación de 2-cloro-4-(2-cloropirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo



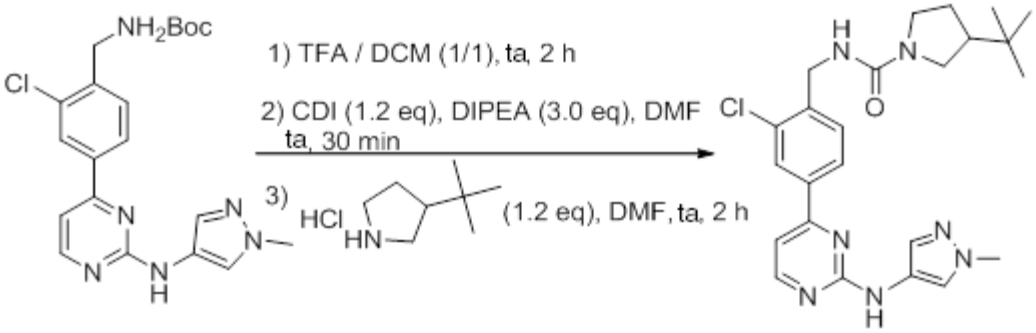
La síntesis de 2-cloro-4-(2-cloropirimidin-4-il)bencilcarbamato de *terc*-butilo fue similar a la de 4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de *terc*-butilo. El producto bruto se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc = 5:1-3:1) para dar 2-cloro-4-(2-cloropirimidin-4-il)bencilcarbamato de *terc*-butilo como un sólido blanco (1.3 g, rendimiento: 78%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 354.1. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.73 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.24 (, J = 1.6 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 1.26 (s, 9H).

2. Preparación de 2-cloro-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo



La síntesis de 2-cloro-4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de *terc*-butilo fue similar a la de 2-metil-4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de *terc*-butilo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, éter de petróleo/EtOAc = 1:4) para dar 2-cloro-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo como un sólido amarillo (143 mg, rendimiento: 41%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 415.2.

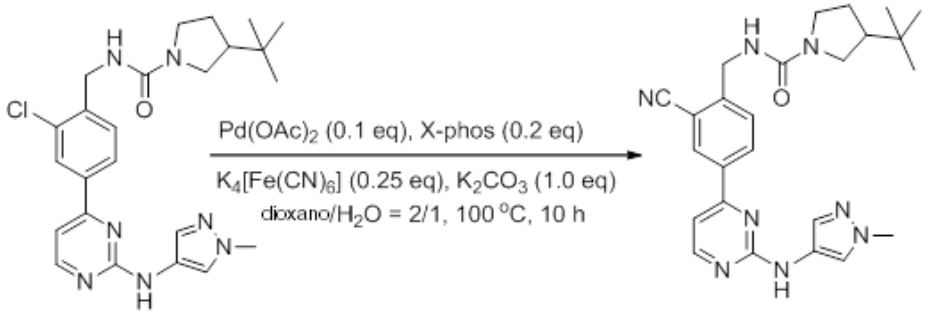
3. Síntesis de 3-(terc-butil)-N-(2-cloro-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)pirrolidin-1-carboxamida



A una solución de 4-(4-(aminometil)-3-clorofenil)-*N*-(1-

metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (200 mg, 0.64 mmol) en DMF (5 mL) se le añadió DIPEA (248 mg, 1.92 mmol) y CDI (125 mg, 0.77 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió 3-(*terc*-butil)pirrolidina (126 mg, 0.77 mmol) a la solución. La solución resultante se agitó durante otros 2 h y luego se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con 0.05% NH_4OH como fase móvil) para dar 3-(*terc*-butil)-*N*-(2-cloro-4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)pirrolidin-1-carboxamida como un sólido amarillo (120 mg, rendimiento:: 53%). ESI-MS $(M+H)^+$: 468.2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.88-7.86 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.78-4.76 (m, 1H), 4.57-4.55 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.59-3.40 (m, 2H), 3.28-3.25 (m, 1H), 3.04 (t, 10.0 Hz, 1H), 2.15-2.01 (m, 1H), 1.87-1.85 (m, 1H), 1.67-1.63 (m, 1H), 0.92 (s, 9H).

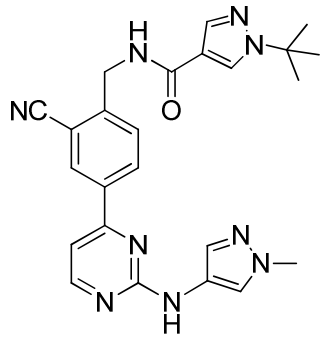
4. Síntesis de 3-(terc-butil)-N-(2-ciano-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)pirrolidin-1-carboxamida



Un tubo de presión secado en horno, que tenía una barra de agitación magnética, se cargó con $Pd(OAc)_2$ (6 mg, 0.026 mmol), X-phos (25 mg, 0.052), $K_4[Fe(CN)_6]\cdot 3H_2O$ (27 mg, 0.065 mmol), K_2CO_3 (36 mg, 0.26 mmol). El tubo se evacuó y se volvió a llenar con N_2 durante 3 veces y luego se añadió 3-(*terc*-butil)-*N*-(2-cloro-4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)pirrolidin-1-carboxamida (120 mg, 0.26 mmol) y 1,4-dioxano/agua (4:1, 2.0 mL). El tubo de presión se selló y la mezcla se agitó a 100 ºC durante 10 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con 0.05% NH_4OH como fase móvil) para dar 3-(*terc*-butil)-*N*-(2-ciano-4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)pirrolidin-1-carboxamida como un sólido amarillo (54 mg, rendimiento:: 46%). ESI-MS $(M+H)^+$: 459.3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.06 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.70-4.54 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.64-3.39 (m, 2H), 3.35-3.20 (m, 1H), 3.05 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.13-1.98 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.73-1.58 (m, 1H), 0.92 (s, 9H).

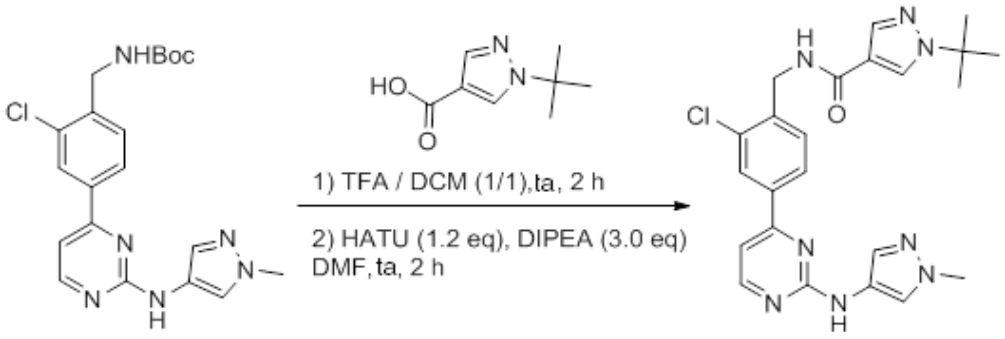
Ejemplo 204: 1-(*terc*-butil)-*N*-(2-ciano-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1*H*-pirazol-4-

carboxamida



I-211

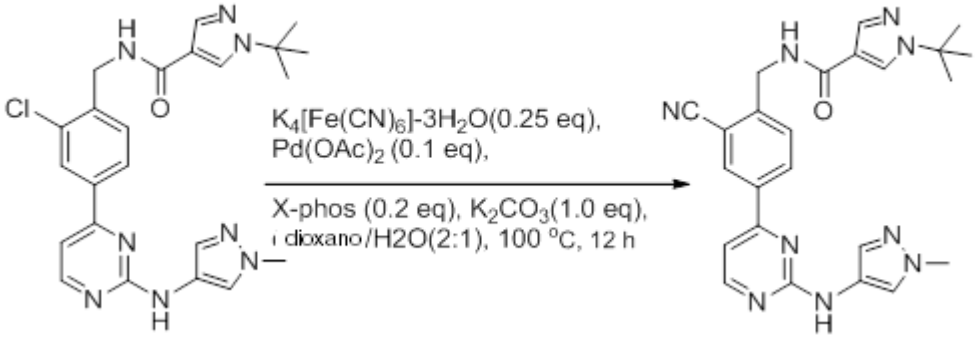
1. Preparación de 1-(terc-butil)-N-(2-cloro-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida



La síntesis de 1-(*terc*-butil)-*N*-(2-cloro-4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida fue similar a la del ejemplo 1. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con $NH_3.H_2O$ al 0.05% como fase móvil) para dar 1-(*tert*-butil)-*N*-(2-cloro-4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida como un sólido amarillo (58 mg, rendimiento: 62%). ESI-MS (M+H) $^+$: 465.2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.61 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.31-8.29 (m, 1H), 8.18

(s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91–7.88 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.08–7.06 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

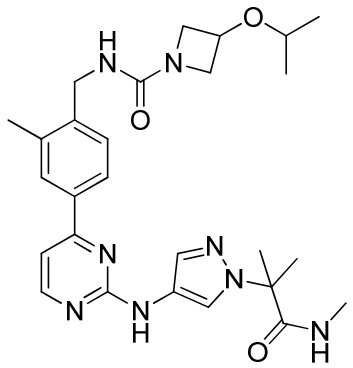
2. Preparación de 1-(terc-butil)-N-(2-ciano-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida



La síntesis de 1-(*terc*-butil)-*N*-(2-ciano-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida fue similar a la del ejemplo 203. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo: EtOAc =1/3) para dar 1-(*terc*-butil)-*N*-(2-ciano-4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida como un sólido amarillo (6 mg, rendimiento: 4%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 456.2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.47 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85–7.84 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.59 (br, 1H), 4.82 (d, *J* = 6.4 Hz,

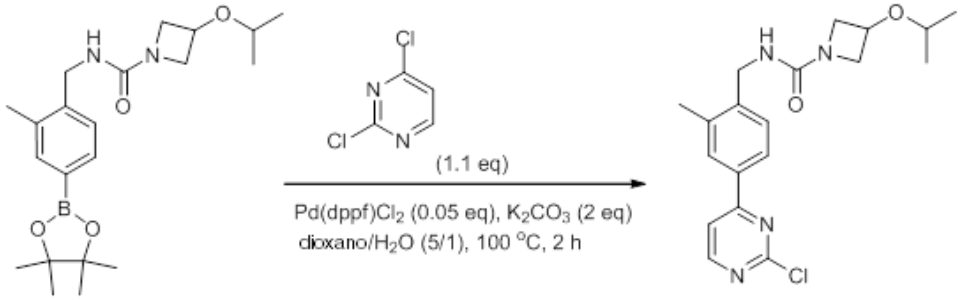
2H), 3.92 (s, 3H), 1.60 (s, 9H).

Ejemplo 205: 3-isopropoxi-N-(2-metil-4-(2-((1-(2-metil-1-(metilamino)-1-oxopropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida



I-212

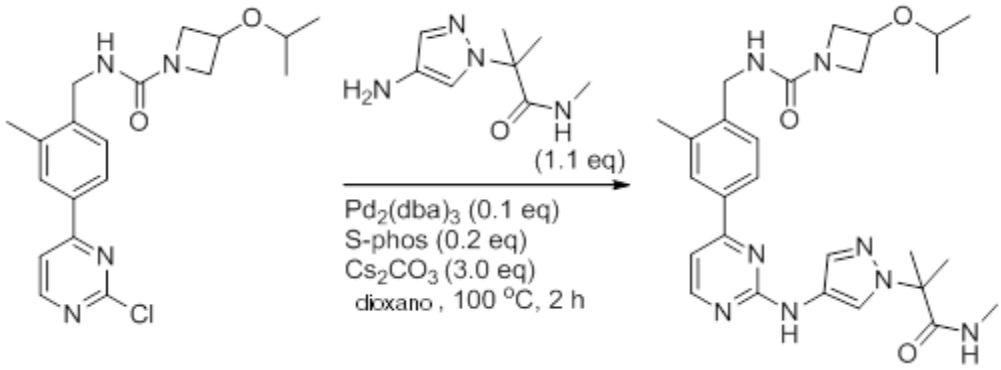
1. Síntesis de N-(4-(6-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencil)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida



La síntesis de *N*-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencil)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida fue similar a la de *N*-(4-(6-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencil)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida. El producto bruto se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM=1/30) para dar *N*-(4-(6-cloropirimidin-4-il)-

2-metilbencil)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida (130 mg, rendimiento: 77%) como aceite amarillo. ESI-MS (M+H) $^+$: 375.0.

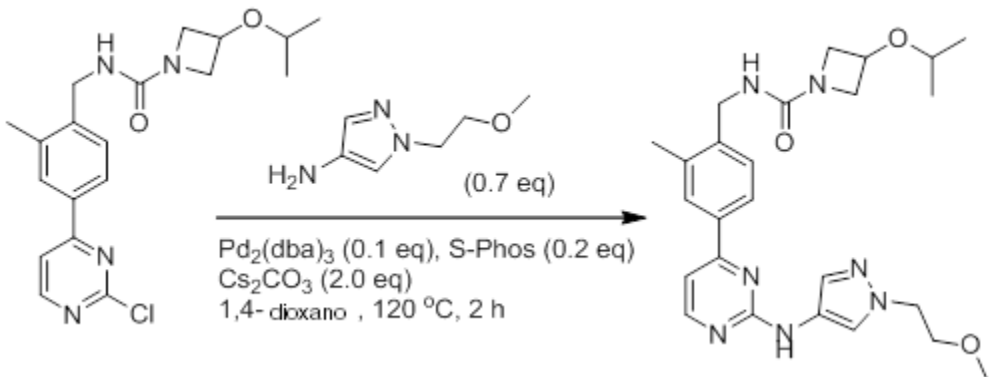
2. Síntesis de 3-isopropoxi-N-(2-metil-4-(2-((1-(2-metil-1-(metilamino)-1-oxopropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida



La síntesis de 3-isopropoxi-*N*-(2-metil-4-(2-((1-(2-metil-1-(metilamino)-1-oxopropan-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida fue similar a la de 2-metil-4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato *de terc*-butilo. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con 0.05% NH_4OH como fase móvil) para dar 3-isopropoxi-*N*-(2-metil-4-(2-((1-(2-metil-1-(metilamino)-1-oxopropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida como un sólido amarillo (112 mg, rendimiento: 54%). ESI-MS (M+H) $^+$: 521.3. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.0

Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.46–4.40 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.19–4.16 (m, 2H), 3.82–3.79 (m, 2H), 3.69–3.64 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.83 (s, 6H), 1.17 (d, *J* = 5.6 Hz, 6H).

Ejemplo 206: 3-isopropoxi-*N*-(4-(2-((1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)azetidin-1-carboxamida

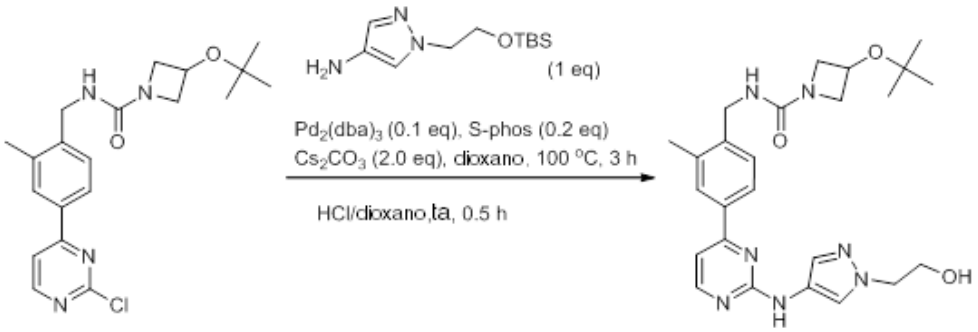


I-213

La síntesis de 3-isopropoxi-*N*-(4-(2-((1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)azetidin-1-carboxamida fue similar a la de 2-metil-4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato *de terc*-butilo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc: éter de petróleo = 2:1) para dar 3-isopropoxi-*N*-(4-(2-((1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)azetidin-1-carboxamida como un sólido amarillo (85 mg, rendimiento: 25%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 480.2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.28 (d, *J* = 5.2

Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.85-7.83 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.19 (t, , *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.09-4.05 (m, 2H), 3.72-3.68 (m, 2H), 3.65 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

Ejemplo 207: 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(4-(2-((1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)azetidin-1-carboxamida

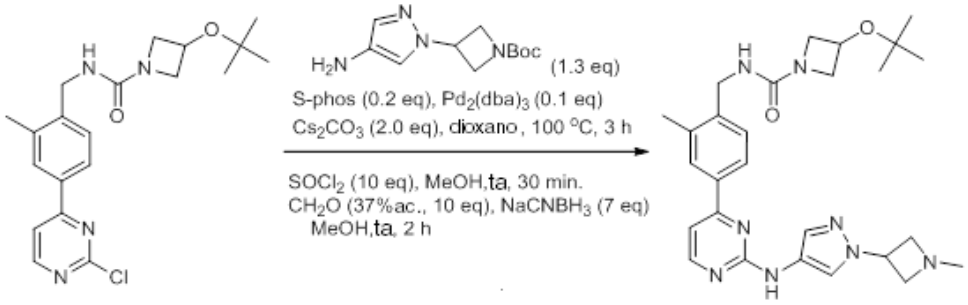


I-214

La síntesis de 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(4-(2-((1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)azetidin-1-carboxamida fue similar a la de *N*-(4-(2-((1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida excepto que se sustituyó 3-isopropoxiazetidina por 3-(terc-butoxi)azetidina. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/H_2O con 0.05% NH_4OH como fase móvil) para dar 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(4-(2-((1-(2-hidroxietil)-

1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)azetidin-1-carboxamida como un sólido amarillo (80 mg, rendimiento: 54%). ESI-MS (M+H) $^+$: 480.3. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95-7.93 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.61-4.55 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.23 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.19-4.15 (m, 2H), 3.91 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.80-3.77 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.20 (s, 9H).

Ejemplo 208: 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-metil-4-(2-((1-(1-metilazetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida

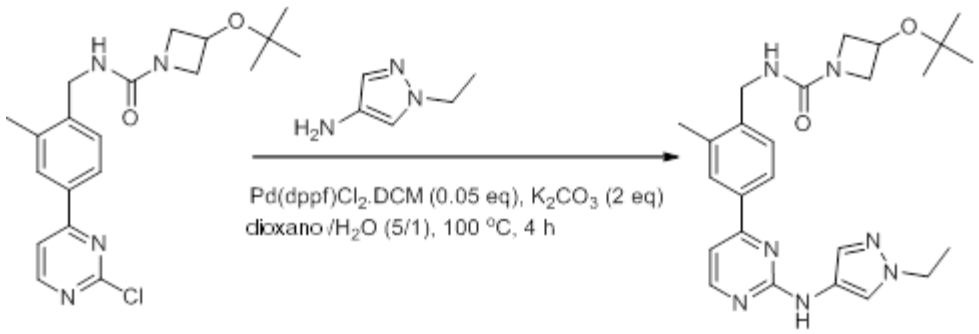


I-215

La síntesis de 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-metil-4-(2-((1-(1-metilazetidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida fue similar a la de 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(4-(2-((1-(1-metilazetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)azetidin-1-carboxamida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM = 1/8)

para dar 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-metil-4-(2-((1-(1-metilazetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida como un sólido amarillo (95 mg, rendimiento: 40%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 505.3. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.83-7.82 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.93-4.85 (m, 1H), 4.50-4.44 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.07-4.03 (m, 2H), 3.81-3.77 (m, 2H), 3.69-3.66 (m, 2H), 3.54-3.50 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.09 (s, 9H).

Ejemplo 209: 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(4-(2-((1-etil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)azetidin-1-carboxamida

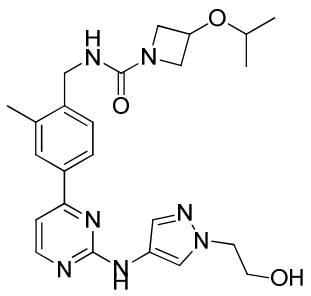


I-216

La síntesis de 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(4-(2-((1-etil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)azetidin-1-carboxamida fue similar a la de 3-(*terc*-butil)-*N*-(4-(2-((1-etil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-

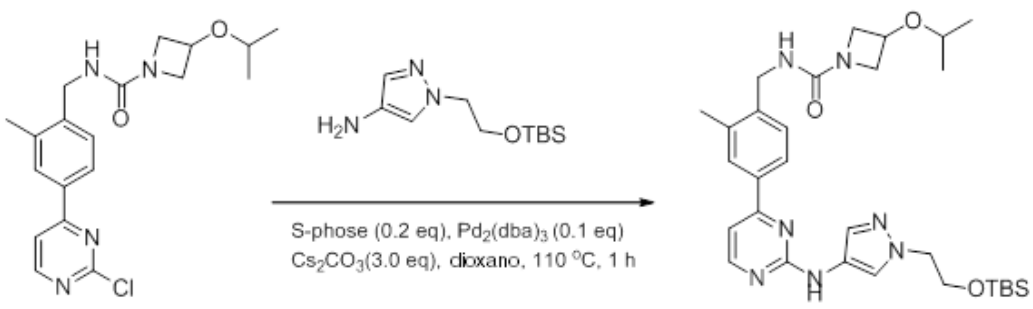
(trifluorometil)bencil)pirrolidin-1-carboxamida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc: éter de petróleo =4/1) para dar 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(4-(2-((1-etil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)azetidin-1-carboxamidacomo un sólido amarillo (100 mg, rendimiento: 57%). ESI-MS $(M+H)^+$: 464.2. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94-7.92 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.61-4.55 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.21-4.15 (m, 4H), 3.80-3.77 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.49 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.20 (s, 9H).

Ejemplo 210: *N*-(4-(2-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida



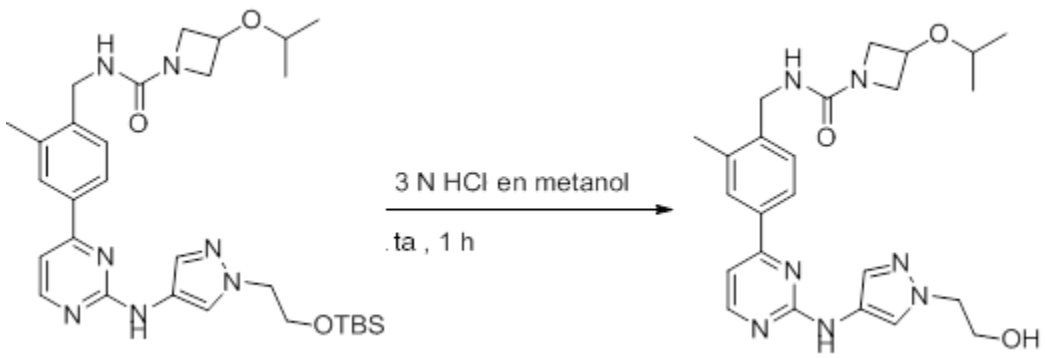
I-217

1. Síntesis de N-(4-(2-((1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida



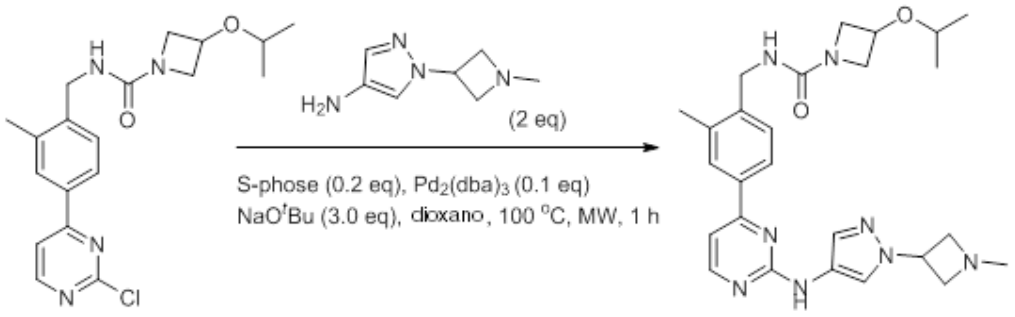
La síntesis de *N*-(4-(2-((1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida fue similar a la de 2-metil-4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato *de terc*-butilo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/PE = 3/1) para dar *N*-(4-(2-((1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida como un sólido amarillo (70 mg, rendimiento: 53%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 580.4.

2. Síntesis de N-(4-(2-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida



Una mezcla de *N*-(4-(2-((1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida (70 mg, 0.12 m mol) en 3 N HCl en metanol (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/H_2O con 0.05% NH_3H_2O como fase móvil) para dar *N*-(4-(2-((1-(2-hidroxetil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida como un sólido amarillo (32 mg, rendimiento: 57%). ESI-MS $(M+H)^+$: 466.2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.36 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.37-4.31 (m, 1H), 4.21 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.14-4.12 (m, 2H), 3.98 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.88-3.85 (m, 2H), 3.63-3.57 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.50 (d, J = 5.6 Hz, 6H).

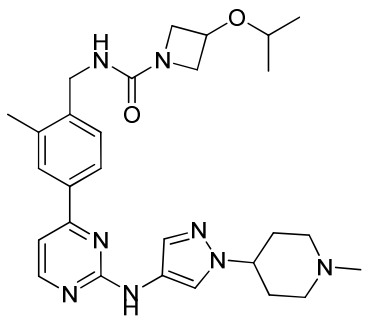
Ejemplo 211: 3-isopropoxi-*N*-(2-metil-4-(2-((1-(1-metilazetidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida



I-218

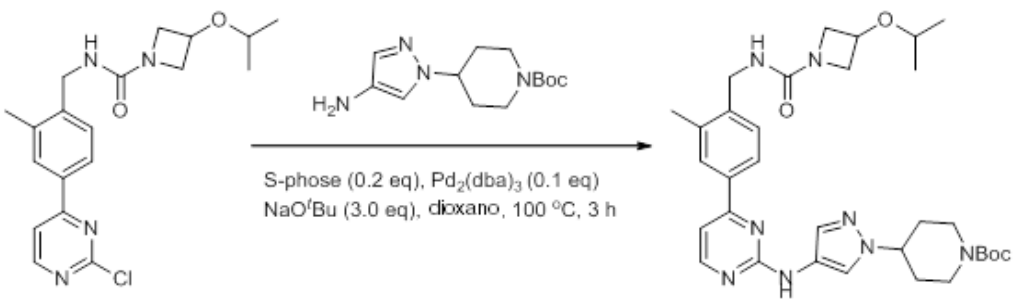
La síntesis de 3-isopropoxi-*N*-(2-metil-4-(2-((1-(1-metilazetidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida fue similar a la de 2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencilcarbamato de *terc*-butilo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 2:1) para dar 3-isopropoxi-*N*-(2-metil-4-(2-((1-(1-metilazetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida como un sólido amarillo (48 mg, rendimiento: 30%). ESI-MS (M+H) $^+$: 491.2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84-7.83 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.93-4.85 (m, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.09-4.05 (m, 2H), 3.79-3.68 (m, 4H), 3.59-3.48 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.05 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

Ejemplo 212: 3-isopropoxi-*N*-(2-metil-4-(2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida



I-219

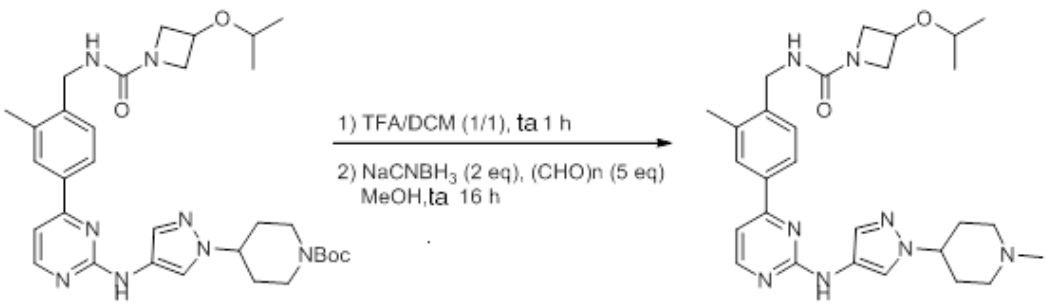
1. Síntesis de 4-(4-((4-(4-((3-isopropoxiazetidin-1-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



La síntesis de 4-(4-((4-(4-((3-isopropoxiazetidin-1-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo fue similar a la de 3-isopropoxi-*N*-(2-metil-4-(2-((1-(1-metilazetidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida. El producto bruto se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/CH_2Cl_2=1/20) para dar 4-(4-((4-(4-((3-isopropoxiazetidin-1-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilatode *terc*-butilo como un aceite amarillo (105 mg, rendimiento: 32%). ESI-MS (M+H) $^+$: 605.3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.45 (d, J =

5.6 Hz, 2H), 4.38–4.33 (m, 1H), 4.30–4.22 (m, 3H), 4.16–4.11 (m, 2H), 3.88–3.85 (m, 2H), 3.64–3.58 (m, 1H), 2.94–2.86 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.18–2.16 (m, 2H), 2.00–1.91 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.16 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

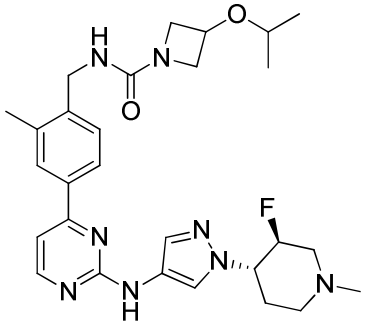
2. Síntesis de 3-isopropoxi-N-(2-metil-4-(2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida



La síntesis de 3-isopropoxi-*N*-(2-metil-4-(2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida fue similar a la de 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(4-(2-((1-(1-metilazetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)azetidin-1-carboxamida en el ejemplo 199. El producto bruto se purificó a través de TLC preparativa (gel de sílice, MeOH/CH_2Cl_2 =1/9) para dar 3-isopropoxi-*N*-(2-metil-4-(2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida como un sólido blanco (30 mg, rendimiento: 33%). ESI-MS $(M+H)^+$: 519.2. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.32 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz,

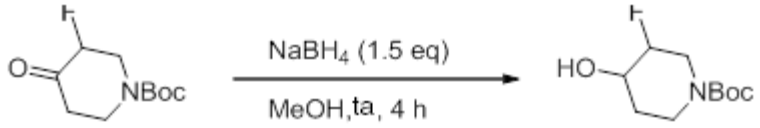
1H), 7.62 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.38–4.34 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.26–4.21 (m, 1H), 4.12–4.08 (m, 2H), 3.75–3.71 (m, 2H), 3.62–3.56 (m, 1H), 3.21–3.18 (m, 2H), 2.63–2.58 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.20–2.06 (m, 4H), 1.09 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

Ejemplo 213: *trans*-*N*-(4-(2-((1-((3-fluoropiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida



I-220

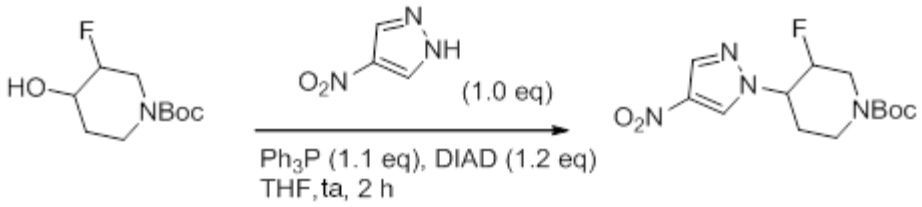
1. Síntesis de 3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 3-fluoro-4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2.0 g, 9.2 mmol, 1.0 equiv.) en MeOH (15 mL), se le añadió lentamente $NaBH_4$(525 mg, 13.8 mmol, 1.5 equiv.) a 0 ºC. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de diluir con agua (80 mL), la mezcla se extrajo

con acetato de etilo (100 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc = 5:1) para dar 3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.8 g, rendimiento: 90%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H-56)^+$: 164.1.

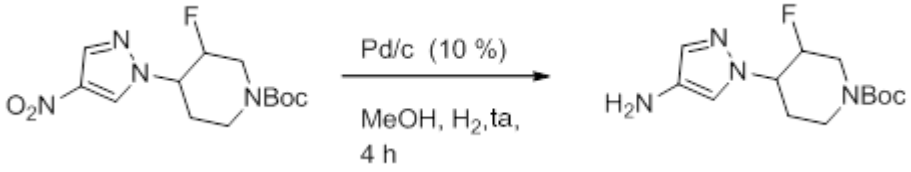
2. Síntesis de 3-fluoro-4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 4-nitro-1H-pirazol (1.13 g, 10 mmol), 3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2.19 g, 10 mmol) y PPh3 (2.88 g, 11 mmol) in THF (25 mL) se le añadió DIAD (2.22 g, 11 mmol) en nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. la mezcla se diluyó con EtOAc (150 mL) y se lavó con agua (50 mL x 2). La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo: EtOAc =3:1) para dar el producto del título 3-fluoro-4-(4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.3 g, rendimiento: 91%) como un sólido

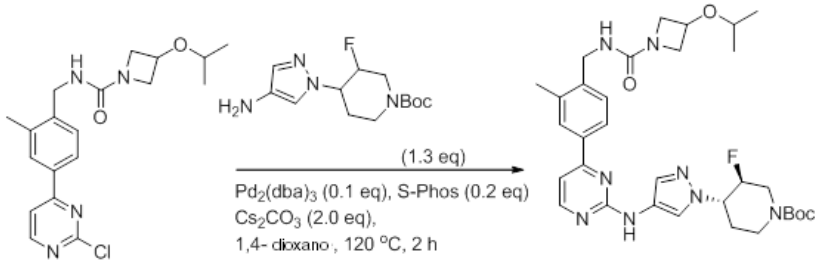
amarillo. ESI-MS (M+H) $^{+}$: 315.1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.70 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 4.91-4.88 (m, 2H), 4.72-4.61 (m, 1H), 4.48-4.47 (m, 2H), 4.11-4.10 (m, 1H), 2.10-2.09 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

3. Síntesis de 3-fluoro-4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



La síntesis *de* 3-fluoro-4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo fue similar a la de 3-(4-amino-1*H*-pirazol-1-il)-pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo en el ejemplo 121. Después de que se retiró el catalizador, el disolvente se retiró y el producto bruto (410 mg, rendimiento: 91%) se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS (M+H) $^{+}$: 285.2.

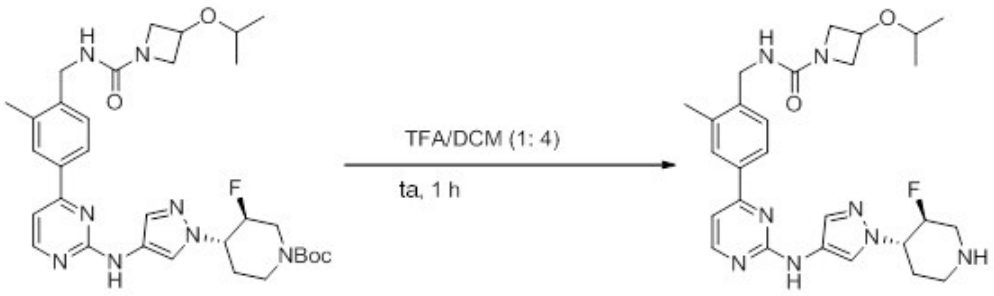
4. Síntesis de N-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencil)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida



Síntesis de *N*-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencil)-

3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida fue similar a la del ejemplo 205. El producto bruto se purificó a través de HPLC preparativa (NH_3H_2O(0.05%)/MeCN como una fase móvil) para dar 3-fluoro-4-(4-((4-(4-((3-isopropoxiazetidin-1-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de trans-*terc*-butilo (88 mg, rendimiento: 26%) como un sólido amarillo. ESI-MS (M+H)$^+$:623.3.

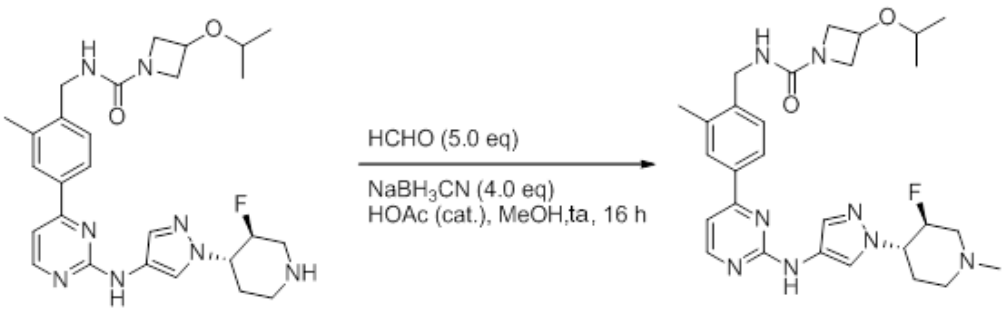
5. Síntesis de 3-fluoro-4-(4-((4-(4-((3-isopropoxiazetidin-1-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de trans-terc-butilo



La síntesis de 3-fluoro-4-(4-((4-(4-((3-isopropoxiazetidin-1-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de trans-*terc*-butilo fue similar a la de *trans-N-(4*-(2-((1-(3-fluoropiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida. El producto bruto se purificó mediante HPLC

preparativa (CH_3CN/H_2O con 0.05% NH_4OH como fase móvil) para dar *trans-N-(4-*(2-((1-(3-fluoropiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbenicil)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida (72 mg, rendimiento: 97%) como un sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$:523.3.

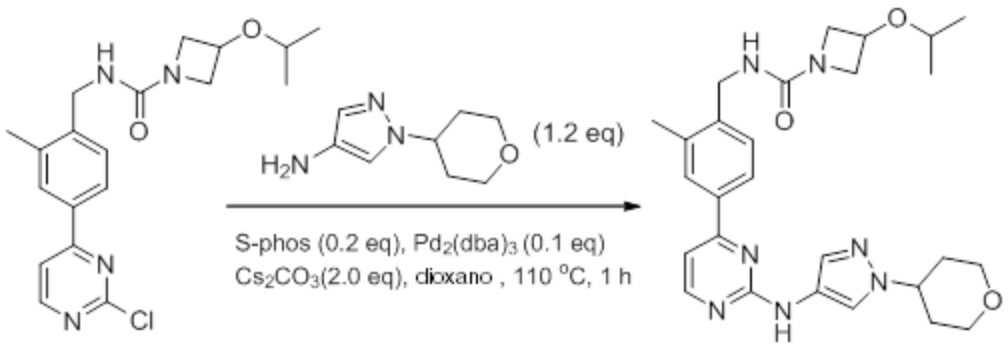
6. Síntesis de trans-N-(4-(2-((1-((-3-fluoropiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida



La síntesis de *trans-N-*(4-(2-((1-((-3-fluoropiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida fue similar a la del ejemplo 199. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con 0.05% NH_4OH como fase móvil) para dar *trans-N-*(4-(2-((1-(-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida (28 mg, rendimiento: 38%) como sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$:537.3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.81-7.79 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.71-4.65

(m, 1H), 4.31–4.26 (m, 3H), 4.13–4.03 (m, 3H), 3.71–3.67 (m, 2H), 3.56–3.50 (m, 1H), 3.18–3.14 (m, 1H), 2.82–2.80 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.15–2.00 (m, 4H), 1.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

Ejemplo 214: 3-isopropoxi-*N*-(2-metil-4-(2-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida

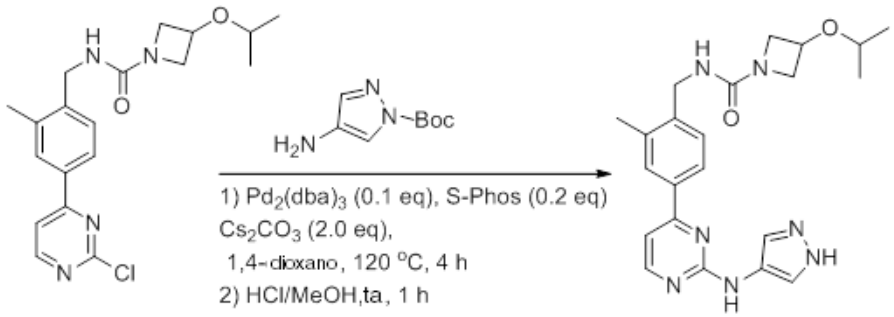


I-221

La síntesis de 3-isopropoxi-*N*-(2-metil-4-(2-((1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida fue similar a la de 3-isopropoxi-*N*-(4-(2-((1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)azetidin-1-carboxamida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/agua con 0.05%NH_4OH como fase móvil) para dar 3-isopropoxi-*N*-(2-metil-4-(2-((1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida (63 mg, rendimiento: 39%) como un sólido

amarillo. ESI-MS (M+H) $^{+}$: 506.2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.50-4.47 (m, 1H), 4.43 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.38-4.29 (m, 2H), 4.16-4.10 (m, 4H), 3.89-3.85 (m, 2H), 3.64-3.52 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.15-2.04 (m, 4H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

Ejemplo 215: *N*-(4-(2-((1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida

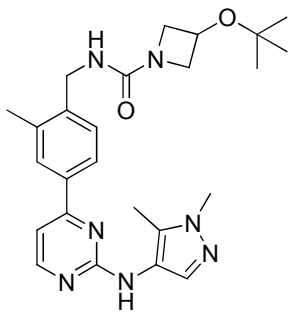


I-222

A una solución de *N*-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencil)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida (220 mg, 0.60 mmol) y 4-amino-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (132 mg, 0.72 m mol) en 1,4-dioxano seco (8 mL) se le añadió $Pd_2(dba)_3$ (55 mg, 0.06 mmol), S-phos (49 mg, 0.12 mmol) y Cs_2CO_3 (390 mg, 1.2 mmol). La mezcla se agitó a 120 ºC durante 4 h bajo N_2. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (150 mL) y se lavó con agua (60 mL

x 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 3 N HCl en MeOH (10 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la concentración al vacío, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con 0.05% NH_4OH como fase móvil) para dar *N*-(4-(2-((1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-3-isopropoxiazetidin-1-carboxamida como un sólido blanco (88 mg, rendimiento: 35%). ESI-MS (M+H) $^+$: 544.2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.38 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.91-7.90 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.42-4.36 (m, 3H), 4.18-4.14 (m, 2H), 3.81-3.78 (m, 2H), 3.67-3.61 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.14 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

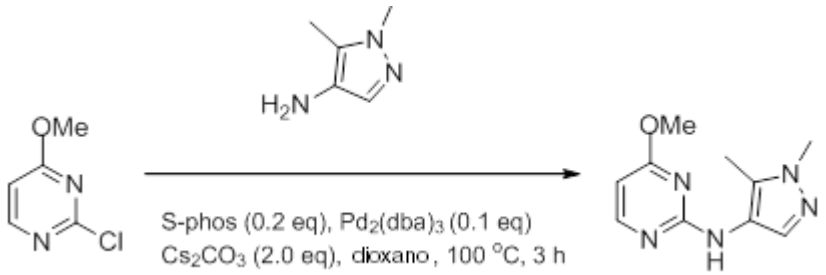
Ejemplo 216: 3-(terc-butoxi)-N-(4-(2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)azetidin-1-carboxamida



I-223

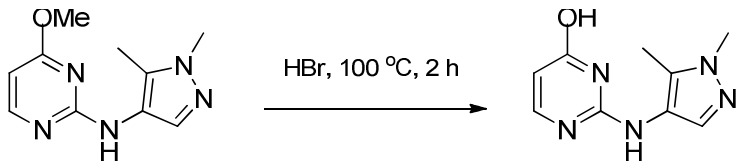
1. Síntesis de N-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-

metoxipirimidin-2-amina



A una solución de 2-cloro-4-metoxipirimidina (1.44 g, 10 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL) se le añadió 1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-amina (1.21 g, 11 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (915 mg, 1.0 mmol), S-Phos (822 mg, 2.0 mmol) y Cs_2CO_3 (6.5 g, 20 mmol). La mezcla se agitó a 100 ºC durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de una almohadilla Celite. El filtrado se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc =2/1) para dar *N*-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxipirimidin-2-amina como un sólido amarillo (1.75 g, rendimiento: 80%). ESI-MS $(M+H)^+$: 220.1.

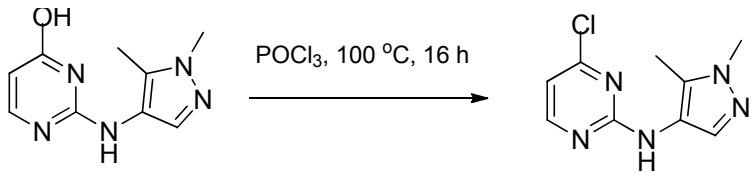
2. Síntesis de 2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-ol



Una solución de *N*-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4-

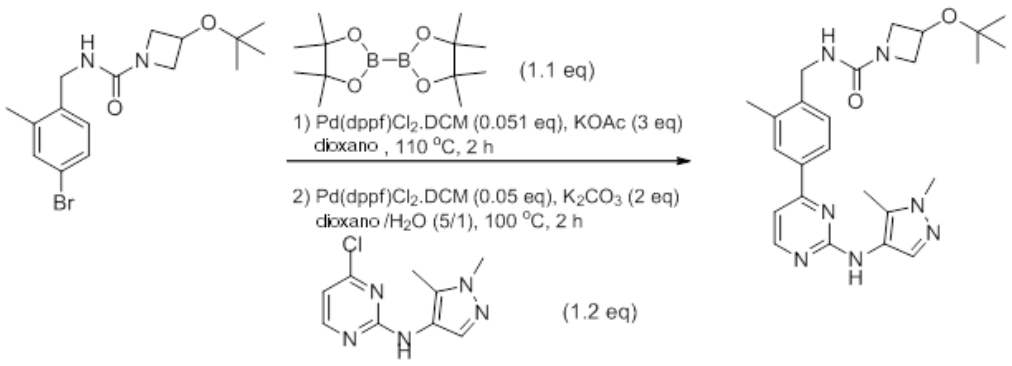
metoxipyrimidin-2-amina (1.0 g, 4.57 mmol) en HBr (15 mL) se agitó a 100 ºC durante 2 h. La mezcla se concentró y el producto bruto (930 mg) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS (M+H) $^+$: 206.1

3. Síntesis de 4-cloro-N-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina



Una solución de 2-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-ol (930 mg, 4.51 mmol) en $POCl_3$ (20 mL) se agitó a 100 ºC durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua helada y se ajustó a pH = 8 con Na_2CO_3 (sat.). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se concentraron al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc = 1:1) para dar 4-cloro-*N*-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (680 mg, rendimiento: 67%) como un sólido amarillo. ESI-MS (M+H) $^+$: 224.1.

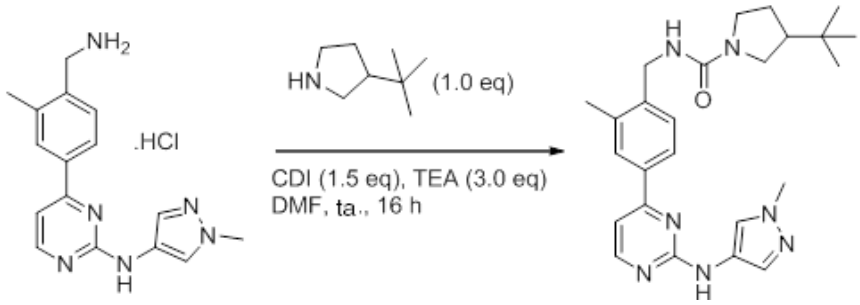
4. Síntesis de 3-(terc-butoxi)-N-(4-(2-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)azetidin-1-carboxamida



Una mezcla de *N*-(4-bromo-2-metilbencil)-3-(*terc*-butoxi)azetidin-1-carboxamida (193 mg, 0.5 mmol), bis(pinacolato)diboro (134 mg, 0.55 mmol), KOAc (98 mg, 1.0 mmol) y Pd(dppf)Cl_2.DCM (41 mg, 0.05 mmol) en 5 mL de 1,4-dioxano seco se agitó a 100 ºC durante 2 h bajo nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió 4-cloro-N-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (134 mg, 0.6 mmol), K_2CO_3 (138 mg, 1.0 mmol) y H_2O (2 mL). La mezcla resultante se agitó a 100 ºC durante otras 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 mL), se lavó con agua (80 mLx2), se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/H_2O con 0.05% NH_4OH como fase móvil entre 5% y 95%) para dar 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(4-(2-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)azetidin-1-carboxamida (43 mg, rendimiento: 22%) como sólido amarillo. ESI-MS $(M+H)^+$:464.3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.26 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.88-7.86 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H),

4.55–4.53 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.16–4.12 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.78–3.75 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.18 (s, 9H).

Ejemplo 217: 3-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)pirrolidin-1-carboxamida

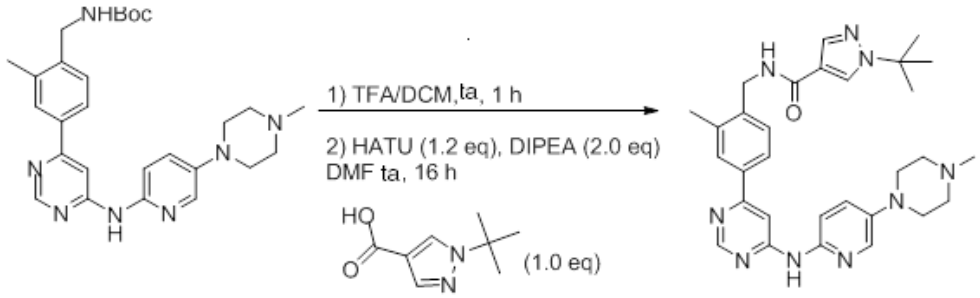


I-224

Una solución de clorhidrato de 4-(4-(aminometil)-3-metilfenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (165 mg, 0.50 mmol), CDI (123 mg, 0.75 mmol) y TEA (151 mg, 1.5 mmol) en DMF (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió 3-(*terc*-butil)pirrolidina (65 mg, 0.50 mmol). La solución resultante se agitó durante otras 16 h. Después de diluir con agua (15 mL), la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (40 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/agua con 0.05% amoníaco como fase móvil) para dar 3-(*terc*-butil)-N-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-

il)amino)pirimidin-4-il)bencil)pirrolidin-1-carboxamida (89 mg, rendimiento: 41%) como un sólido amarillo. ESI-MS (M+H) $^{+}$: 448.1. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.94-7.92 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.42 (ABq, J = 23.2, 16.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.61-3.56 (m, 1H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.28-3.26 (m, 1H), 3.12-3.10 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.12-2.08 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 1H), 0.97 (s, 9H).

Ejemplo 218: 1-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida

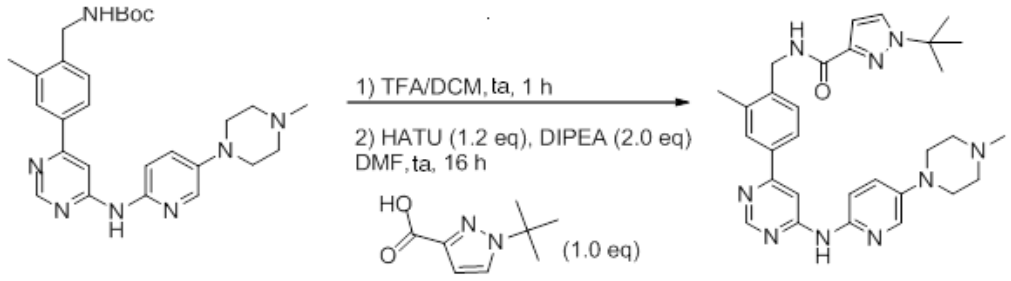


I-225

La síntesis de 1-(*terc*-butil)-*N*-(2-metil-4-(6-((5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida fue similar a la de 2-(*terc*-butil)-*N*-(2-metil-4-(6-((5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa

(CH_3CN/H_2O con 0.05% TFA como fase móvil) para dar 1-(*terc*-butil)-*N*-(2-metil-4-(6-((5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida como un sólido blanco (10 mg, rendimiento: 30%). ESI-MS (M+H) $^+$: 540.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.54 (d, *J*=2.51 Hz, 11 H) 2.42 (s, 2 H) 2.86 - 2.89 (m, 2 H) 2.95 - 3.04 (m, 1 H) 3.15 - 3.25 (m, 1 H) 3.52 - 3.57 (m, 1 H) 3.80 - 3.88 (m, 1 H) 4.45 - 4.49 (m, 1 H) 7.39 - 7.42 (m, 1 H) 7.55 - 7.59 (m, 1 H) 7.77 - 7.81 (m, 1 H) 7.81 - 7.83 (m, 1 H) 7.83 - 7.86 (m, 1 H) 7.93 (d, *J*=0.50 Hz, 1 H) 8.04 - 8.09 (m, 1 H) 8.12 - 8.16 (m, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 8.33 (d, *J*=0.75 Hz, 1 H) 8.48 - 8.53 (m, 1 H) 8.76 - 8.80 (m, 1 H).

Ejemplo 219: 1-(*terc*-butil)-*N*-(2-metil-4-(6-((5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida

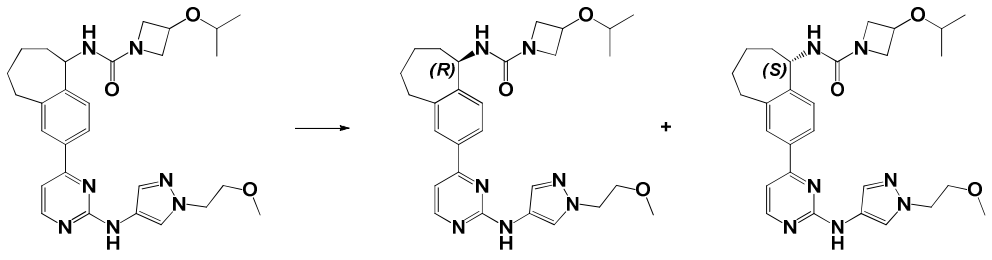


I-226

La síntesis de 1-(*terc*-butil)-*N*-(2-metil-4-(6-((5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida fue similar a la de 2-

(*terc*-butil)-*N*-(2-metil-4-(6-((5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)tiazol-5-carboxamida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con 0.05% TFA como fase móvil) para dar 1-(*terc*-butil)-*N*-(2-metil-4-(6-((5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida como un sólido blanco (56 mg, rendimiento: 56%). ESI-MS $(M+H)^+$: 540.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ:* ppm 1.54 (d, *J*=2.51 Hz, 11 H) 2.42 (s, 2 H) 2.86 - 2.89 (m, 2 H) 2.95 - 3.04 (m, 1 H) 3.15 - 3.25 (m, 1 H) 3.52 - 3.57 (m, 1 H) 3.80 - 3.88 (m, 1 H) 4.45 - 4.49 (m, 1 H) 7.39 - 7.42 (m, 1 H) 7.55 - 7.59 (m, 1 H) 7.77 - 7.79 (m, 1 H) 7.83 - 7.86 (m, 1 H) 7.93 (d, *J*=0.50 Hz, 1 H) 8.04 - 8.09 (m, 1 H) 8.12 - 8.16 (m, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 8.33 (d, *J*=0.75 Hz, 1 H) 8.48 - 8.53 (m, 1 H) 8.76 - 8.80 (m, 1 H).

Ejemplo 220: (*R*)-3-isopropoxi-*N*-(2-(2-((1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida y (*S*)-3-isopropoxi-N-(2-(2-((1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida

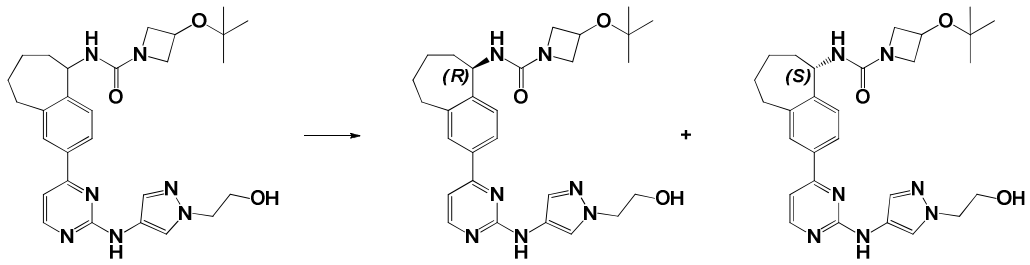


I-227 I-228

Ácido 3-isopropoxi-azetidin-1-carboxílico (2-{2-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-ilamino]-pirimidin-4-il}-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzociclohepten-5-il)-amida (20 mg, 0.04 mmol) se separó mediante columna quiral. Se utilizó el siguiente método de SFC: OZ-H (2 x 25 cm) 40% metanol (0.1%DEA)/CO_2, 100 bar; 50 mL/min, 220 nm.; vol. de iny.: 1mL, 2 mg/mL metanol. Se obtuvieron dos isómeros: 9 mg de (*R*)-3-isopropoxi-*N*-(2-(2-((1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida (pureza química >99%, ee >99%). LCMS: RT 1.21 min.; MH+ 520.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) *δ:* 8.38 (d, J = 3.51 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.83 – 7.99 (m, 2H), 7.58 – 7.76 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 4.98 – 5.10 (m, 1H), 4.39 – 4.51 (m, 1H), 4.15 – 4.35 (m, 4H), 3.75 (t, J = 5.15 Hz, 5H), 3.35 (s, 3H), 2.89 – 3.10 (m, 2H), 1.80 – 2.09 (m, 3H), 1.57 – 1.75 (m, 1H), 1.31 – 1.49 (m, 2H), 1.11 – 1.23 (m, 6H); y 8 mg de (*S*)-3-isopropoxi-*N*-(2-(2-((1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida (pureza química >99%, ee >99%). LCMS: RT 1.21 min.; MH+ 520.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) *δ:* 8.38 (d, J = 4.52 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.84 – 7.99 (m, 2H), 7.58 – 7.76 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.03 Hz,

1H), 7.19 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 10.04 Hz, 1H), 4.39 – 4.51 (m, 1H), 4.14 – 4.34 (m, 4H), 3.60 – 3.94 (m, 5H), 3.35 (s, 3H), 2.90 – 3.09 (m, 2H), 1.84 – 2.06 (m, 3H), 1.59 – 1.75 (m, 1H), 1.31 – 1.50 (m, 2H), 1.13 – 1.23 (m, 6H).

Ejemplo 221: (R)-3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida y (*S*)-3-(*terc*-butoxi)-N-(2-(2-((1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida

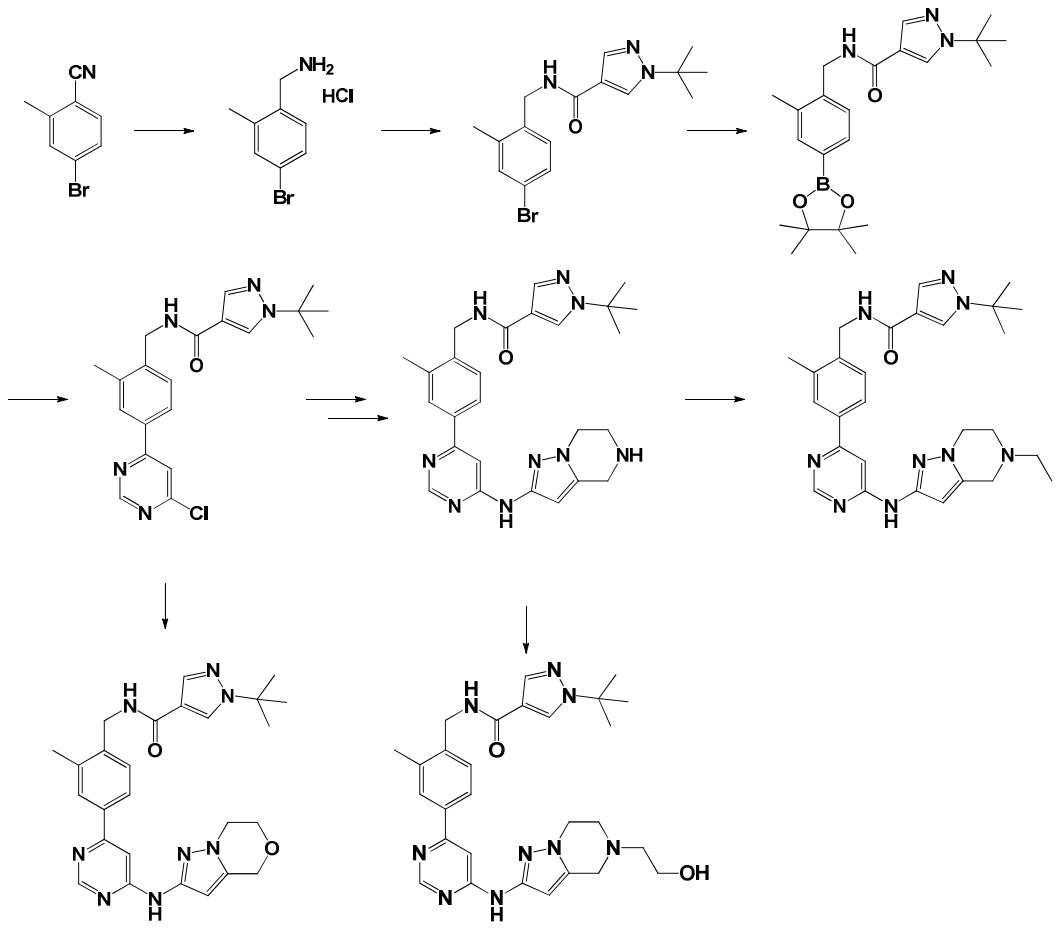


I-229 I-230

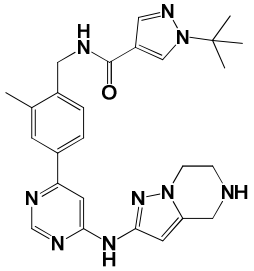
Ácido 3-*terc*-Butoxi-azetidin-1-carboxílico (2-{2-[1-(2-hidroxi-etil)-1*H*-pirazol-4-ilamino]-pirimidin-4-il}-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzociclohepten-5-il)-amida (40 mg, 0.08 mmol) se separó mediante columna quiral. Se utilizó el siguiente método de SFC: IA (2 x 15 cm) 35% metanol (0.1%DEA)/CO_2, 100 bar; 60 mL/min, 220 nm.; vol. de iny.: 1 mL, 4 mg/mL metanol. Se obtuvieron dos isómeros: 11 mg de (*R*)-3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)-pirimidin-4-

il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida (pureza química >99%, ee >99%). LCMS: RT 1.16 min.; MH+ 520.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) *δ:* 8.37 (d, J = 4.52 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 – 7.99 (m, 2H), 7.59 – 7.75 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.02 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 10.04 Hz, 1H), 4.53 – 4.67 (m, 1H), 4.13 – 4.29 (m, 4H), 3.73 – 3.98 (m, 4H), 2.87 – 3.09 (m, 2H), 1.79 – 2.06 (m, 4H), 1.55 – 1.75 (m, 1H), 1.31 – 1.47 (m, 2H), 1.22 (s, 9H); y 9 mg de (*S*)-3-(terc-butoxi)-*N*-(2-(2-((1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)azetidin-1-carboxamida (pureza química >99%, ee >99%). LCMS: RT 1.16 min.; MH+ 520.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) *δ:* 8.37 (d, J = 4.52 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 – 7.99 (m, 2H), 7.60 – 7.76 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 10.29 Hz, 1H), 4.55 – 4.66 (m, 1H), 4.12 – 4.32 (m, 4H), 3.74 – 3.98 (m, 4H), 2.89 – 3.09 (m, 2H), 1.78 – 2.06 (m, 4H), 1.55 – 1.75 (m, 1H), 1.30 – 1.49 (m, 2H), 1.22 (s, 9H).

Esquema 12

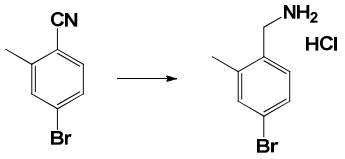


Ejemplo 222: 1-(*terc*-butil)-*N*-(2-metil-4-(6-((4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-pirimidin-4-il)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida



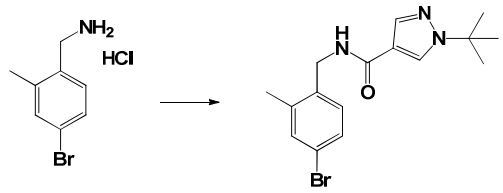
I-231

I. Síntesis de clorhidrato de (4-bromo-2-metilfenil)metanamina



A una solución de 4-bromo-2-metilbenzonitrilo (3.0 g, 15 mmol) en THF anhidro (20 mL) bajo nitrógeno a 0 ºC se le añadió 1.0 M de solución de borano en THF (46 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 h y se calentó a 80 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC y se inactivó lentamente con MeOH, se concentró al vacío. El producto bruto se trató con EtOAc (20 mL) y 4 M de HCl en 1,4-dioxano (8.0 mL, 32 mmol) durante 5 min. El sólido se filtró, se enjuagó con éter dietílico, se secó para dar el compuesto del título como un polvo blanco (3.24 g, rendimiento: 100%). LCMS: RT 0.75 min.; MH+ 200.0. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) *δ:* 8.28 (br. s., 2H), 7.42 - 7.54 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 4.15 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H).

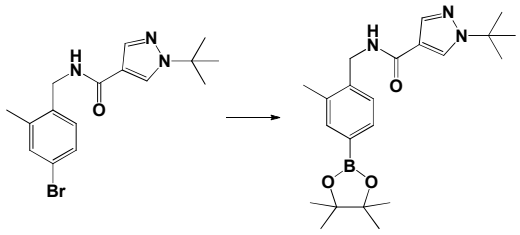
2. Síntesis de N-(4-bromo-2-metilbencil)-1-(terc-butil)-1H-pirazol-4-carboxamida



A una solución de ácido 1-*terc*-Butil-1*H*-pirazol-4-

carboxílico (1.4 g, 8.4 mmol) en DMF (20 mL) se le añadió HATU (3.5 g, 9.2 mmol) y DIEA (4.4 mL, 25 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, seguido de la adición de clorhidrato de (4-bromo-2-metilfenil)metanamina (2.0 g, 8.4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y la fase orgánica luego se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para proporcionar el producto bruto, el cual se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc/heptano) para dar el compuesto del título como un polvo blanco (2.21 g, rendimiento: 92%). LCMS: RT 1.59 min.; MH+ 350.0; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) *δ:* 8.41 (t, J = 5.65 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.28 – 7.44 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 5.52 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

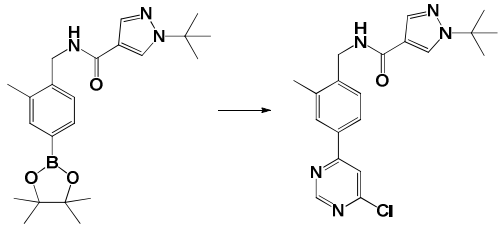
3. Síntesis de 1-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida



A una solución desgasificada de *N*-(4-bromo-2-metilbencil)-1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (2.0 g,

5.7 mmol) y KOAc (1.68 g, 17.1 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) se le añadió Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2 (1:1) (0.23 g, 0.28 mmol) y bis(pinacolato)diboro (1.6 g, 6.3 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc/Heptano) para dar el compuesto del título como un polvo blanco (2.1g, rendimiento: 95%). LCMS: RT 1.71 min.; MH+ 398.3; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) *δ:* 8.41 (t, J = 5.65 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.42 – 7.50 (m, 2H), 7.23 (d, J = 7.53 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 5.77 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.45 – 1.59 (m, 9H), 1.28 (s, 12H).

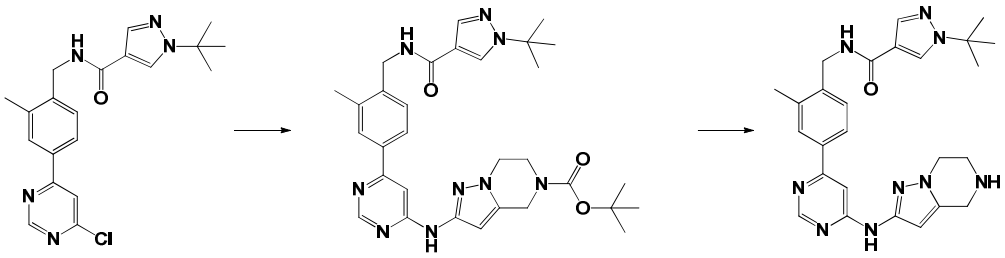
4. Síntesis de 1-(terc-butil)-N-(4-(6-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencil)-1H-pirazol-4-carboxamida



Una mezcla de 1-(*terc*-butil)-*N*-(2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (1.33 g, 3.35 mmol) y 4,6-dicloropirimidina (0.60 g, 4.0 mmol) en 1,4-dioxano (20.0 mL) se desgasificó con nitrógeno, seguido de la adición de [Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2 (273

mg, 0.33 mmol) y una solución de K_2CO_3 (0.92 g, 6.7 mmol) en agua (1.0 mL). La reacción se calentó a 110 ºC durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc/heptano) para dar el compuesto del título como un polvo blanco (0.74g, rendimiento: 55%). LCMS: RT 1.52 min.; MH+ 384.0; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) *δ:* 9.07 (d, J = 0.50 Hz, 1H), 8.50 (t, J = 5.65 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 13.05 Hz, 2H), 8.00 – 8.15 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 5.77 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

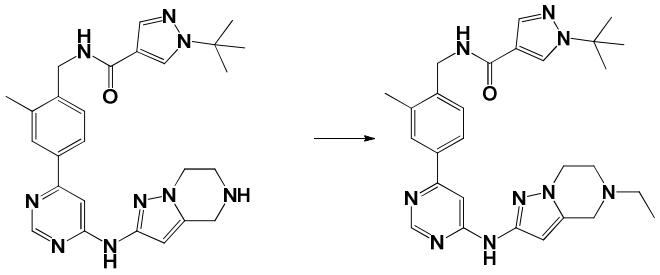
5. Síntesis de 1-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-pirimidin-4-il)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida



Se desgasificó una mezcla de 1-(*terc*-butil)-*N*-(4-(6-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencil)-1H-pirazol-4-carboxamida (350.0 mg, 0.912 mmol) y éster terc-butílico de ácido 2-amino-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-5-carboxílico (282.4 mg, 1.18 mmol) en $PhCH_3$ (10.0 mL). A la solución se le

añadió 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (75 mg, 0.18 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (83 mg, 0.09 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (263 mg, 2.7 mmol). La mezcla se desgasificó y luego se calentó en un microondas a 100 ºC durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y la fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18-gradiente 10 a 90% ACN/agua con 0.1%TFA). El producto se extrajo con EtOAc para dar un aceite (LCMS: RT 1.29 min.; MH+ 586.3) que luego se disolvió en 1,4-dioxano (2.0 mL, 26 mmol) y trató con 4 M de solución de HCl en 1,4-dioxano (2.0 mL, 8.0 mmol). La reacción se agitó durante la noche y se concentró al vacío para proporcionar un residuo que luego se precipitó de dietiléter para proporcionar un sólido que se utilizó sin purificación adicional (320 mg, rendimiento: 67% como sal HCl). LCMS: RT 0.85 min.; MH+ 486.3; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) *δ:* 10.00 (br. s., 2H), 8.85 (s, 1H), 8.60 (t, J = 5.65 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.68 - 7.84 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 4.36 - 4.53 (m, 4H), 4.30 (t, J = 5.52 Hz, 2H), 3.66 (br. s., 2H), 2.42 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

Ejemplo 223: 1-(*terc*-butil)-*N*-(4-(6-((5-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-1H-pirazol-4-carboxamida

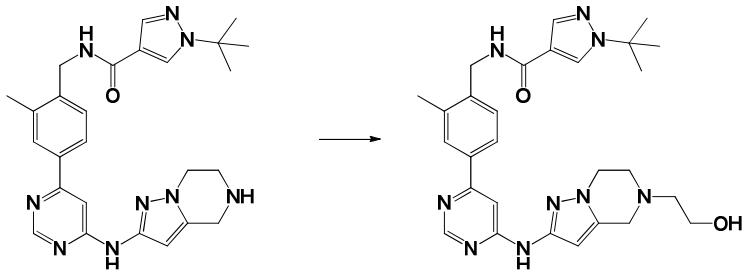


I-232

A una solución de 1-(*terc*-butil)-*N*-(2-metil-4-(6-((4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 1-(*terc*-butil)-*N*-(2-metil-4-(6-((4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (100 mg, 0.20 mmol), trietilamina (0.03 mL, 0.20 mmol) y 5.0 M de acetaldehído en agua (2 mL, 9 mmol) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (87 mg, 0.41 mmol) y se calentó en un microondas a 90 ºC durante 20 min. La mezcla de reacción luego se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (DCM + 10% a 100% 2M NH_3/MeOH) para dar el compuesto del título como un polvo blanco (86 mg, rendimiento: 84%). LCMS: RT 0.82 min.; MH+ 514.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) *δ:* 8.59 (d, J = 0.75 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.69 - 7.83 (m, 2H), 7.52 (br. s., 1H), 7.40 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 6.25 (br. s., 1H), 4.59 (s, 2H), 4.12 (t, J =

5.52 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.01 (t, J = 5.65 Hz, 2H), 2.67 (q, J = 7.19 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.60 (s, 9H), 1.20 (t, J = 7.28 Hz, 3H).

Ejemplo 224: 1-(*terc*-butil)-*N*-(4-(6-((5-(2-hidroxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-1H-pirazol-4-carboxamida

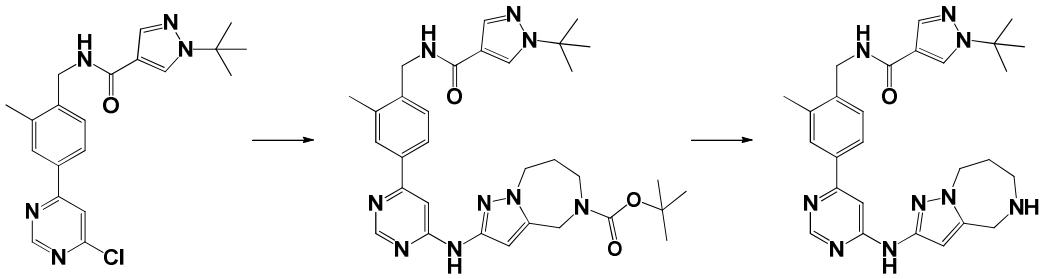


I-233

A una solución de 1-(*terc*-butil)-*N*-(2-metil-4-(6-((4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (240 mg, 0.49 mmol) y Et_3N (69 uL, 0.49 mmol) en 1,2-dicloroetano (4.0 mL), se le añadió AcOH (28 uL, 0.49 mmol), [1,4]dioxan-2,5-diol (89 mg, 0.74 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (200mg, 0.99 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se extrajo con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía de fase inversa (CH_3CN/H_2O con TFA as al 0.05%

como fase móvil) para dar el compuesto del título como un polvo blanco (178 mg, rendimiento: 51% como sal de TFA). LCMS: RT 0.85 min.; MH+ 530.3; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) *δ:* 10.41 (br. s., 1H), 8.73 (d, J = 1.00 Hz, 1H), 8.51 (t, J = 5.77 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 0.75 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 0.50 Hz, 1H), 7.71 - 7.87 (m, 1H), 7.63 (br. s., 1H), 7.39 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 6.52 (br. s., 1H), 4.17 - 4.76 (m, 6H), 3.65 - 3.97 (m, 4H), 3.38 (br. s., 2H), 2.41 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

Ejemplo 225: 1-(*terc*-butil)-*N*-(2-metil-4-(6-((5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida



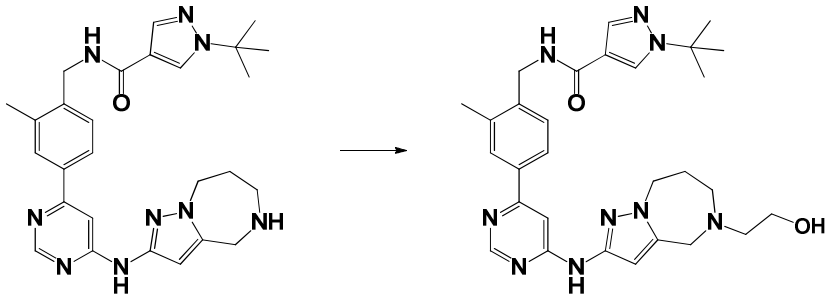
I-234

A una solución de 1-(*terc*-butil)-*N*-(4-(6-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (350 mg, 0.91 mmol) y 2-amino-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-5(6*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (406 mg, 1.2 mmol) en $PhCH_3$ (10 mL, 94 mmol) se desgasificó durante 5 min, seguido de la adición de 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (75 mg, 0.18 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (83

mg, 0.09 mmol) y terc-butóxido de sodio (263 mg, 2.7 mmol), y se desgasificó durante otros 5 min. La mezcla se calentó en un microondas a 100 ºC durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa (C18-gradiente 10 a 90% ACN/agua con 0.1%TFA), seguido de la extracción con EtOAc y la concentración al vacío para dar un aceite amarillo suave (LCMS: RT 1.27 min.; MH+ 600.3). El intermedio protegido de Boc se disolvió en 1,4-dioxano (2.0 mL) y se trató con una solución de 4 M de HCl en 1,4-dioxano (2.0 mL, 8.0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró al vacío para proporcionar un residuo que luego se precipitó de éter dietílico, se filtró y se lavó con éter (3 x 5 mL) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo suave (289 mg, rendimiento: 59% como sal de HCl). LCMS: RT 0.88 min.; MH+ 500.3; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) *δ:* 9.35 (br. s., 2H), 8.74 (s, 1H), 8.51 (t, J = 5.65 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.62 - 7.80 (m, 2H), 7.30 - 7.41 (m, 1H), 4.26 - 4.49 (m, 6H), 3.32 (br. s., 2H), 2.36 (s, 3H), 1.97 (br. s., 2H), 1.47 (s, 9H).

Ejemplo 226: 1-(*terc*-butil)-*N*-(4-(6-((5-(2-hidroxietil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-2-

il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida

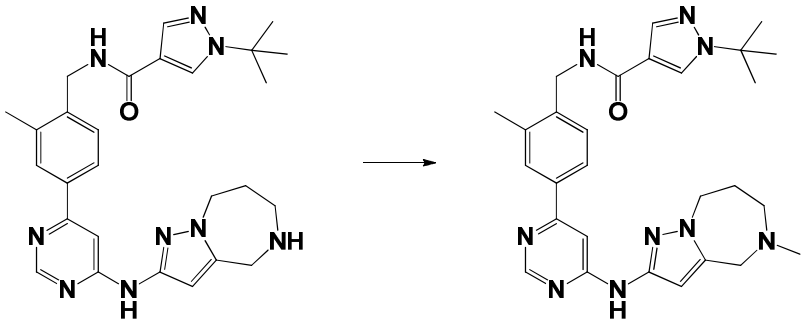


I-235

A una solución de 1-(*terc*-butil)-*N*-(2-metil-4-(6-((5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (100 mg, 0.20 mmol) y Et_3N (28 uL, 0.20mmol) en 1,2-dicloroetano (2 mL), se le añadió AcOH (11 uL, 0.20 mmol), [1,4]dioxan-2,5-diol (36 mg, 0.30 mmol) y luego triacetoxiborohidruro de sodio (84.8 mg, 0.40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto bruto que se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con TFA as al 0.05% como fase móvil) para dar el compuesto del título como un polvo blanco (48 mg, rendimiento: 37% como sal de TFA). LCMS: RT 0.87 min.; MH+ 544.2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) *δ:* 10.38 (br. s., 1H), 10.10 (br. s., 1H), 8.66 – 8.79 (m, 1H), 8.51 (t, J = 5.65 Hz, 1H),

8.32 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.72 – 7.86 (m, 2H), 7.58 (br. s., 1H), 7.39 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 6.77 (br. s., 1H), 4.26 – 4.83 (m, 6H), 3.40 – 3.86 (m, 4H), 2.98 – 3.22 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.97 – 2.24 (m, 2H), 1.42 – 1.65 (m, 9H).

Ejemplo 227: 1-(*terc*-butil)-*N*-(2-metil-4-(6-((5-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencill)-1H-pirazol-4-carboxamida

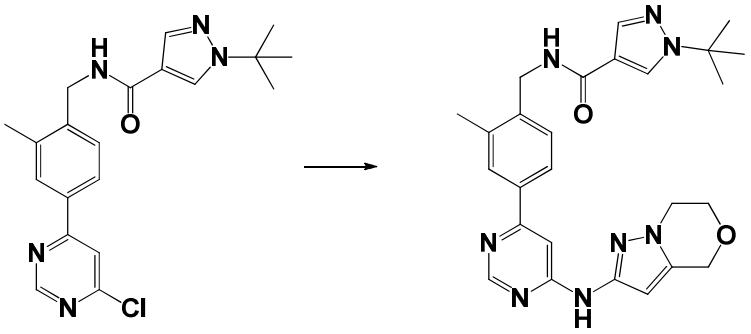


I-236

A una mezcla de clorhidrato de 1-(*terc*-butil)-*N*-(2-metil-4-(6-((5-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (150 mg, 0.28 mmol) y Et_3N (39 uL, 0.28 mmol) en 1,2-dicloroetano (4.0 mL) se le añadió formaldehído (0.75 mL, 27 mmol) y AcOH (16 uL, 0.28 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, seguido de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (119 mg, 0.56 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró al vacío para proporcionar el material bruto que se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con TFA al 0.05% como

fase móvil) para dar el producto deseado como un polvo amarillo suave (98 mg, rendimiento: 57% como sal de TFA). LCMS: RT 0.80 min.; MH+ 514.2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) *δ:* 10.40 (br. s., 1H), 10.27 (br. s., 1H), 8.73 (s, 1H), 8.51 (t, J = 5.65 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.72 - 7.85 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 6.75 (br. s., 1H), 4.29 - 4.76 (m, 6H), 3.39 - 3.72 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.16 (br. s., 1H), 1.99 (br. s., 1H), 1.53 (s, 9H).

Ejemplo 228: 1-(*terc*-butil)-*N*-(4-(6-((6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida

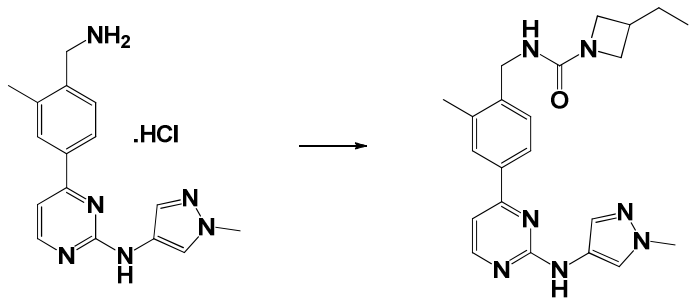


I-237

A una solución de 1-(*terc*-butil)-*N*-(4-(6-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (85 mg, 0.22 mmol) y 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina (62 mg, 0.44 mmol) en 2-butanol (5.0 mL) se le añadió una solución de 4 M de HCl en 1,4-dioxano (0.10 mL, 0.40 mmol) y se calentó a 50 ºC durante la noche. Se enfrió la reacción de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se

lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con TFA as al 0.05% como fase móvil) para dar el compuesto del título como un polvo amarillo suave (36 mg, rendimiento: 28% como sal de TFA). RT 1.04 min.; MH+ 487.2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) *δ:* 10.59 (br. s., 1H), 8.76 (s, 1H), 8.50 (t, J = 5.65 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 0.75 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 0.50 Hz, 1H), 7.58 - 7.81 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 6.29 (br. s., 1H), 4.68 - 4.86 (m, 2H), 4.46 (d, J = 5.52 Hz, 2H), 3.97 - 4.12 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.42 - 1.62 (m, 9H).

Ejemplo 229: 3-Etil-*N*-(2-metil-4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida

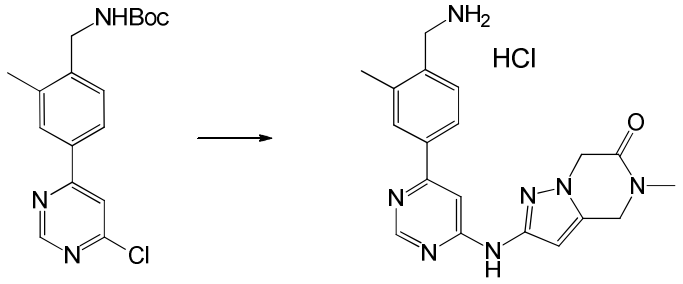


I-238

A una solución de *N,N*-carbonildiimidazol (49 mg, 0.30 mmol) en DMF (4.0 mL) se le añadió clorhidrato de 4-(4-(aminometil)-3-metilfenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (100 mg, 0.30 mmol) y Et_3N (0.13 mL,

0.91 mmol). La mezcla se agitó a 35 ºC durante 2 h, seguido de la adición de clorhidrato de 3-etilazetidina (55 mg, 0.45 mmol) y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró al vacío para proporcionar el producto bruto que se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con TFA as al 0.05% como fase móvil) para dar el compuesto del título como un polvo amarillo (114 mg, rendimiento: 76% como sal de TFA). LCMS: RT 1.12 min.; MH+ 406.2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) *δ:* 9.54 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.01 Hz, 3H), 7.56 (br. s., 1H), 7.36 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 6.75 (br. s., 1H), 4.23 (d, J = 4.02 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 7.91 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.45 (dd, J = 5.65, 7.91 Hz, 2H), 2.28 - 2.46 (m, 4H), 1.54 (quin, J = 7.34 Hz, 2H), 0.83 (t, J = 7.28 Hz, 3H).

Ejemplo 230: 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(2-metil-4-(6-((5-metil-6-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo-[1,5-*a*]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida



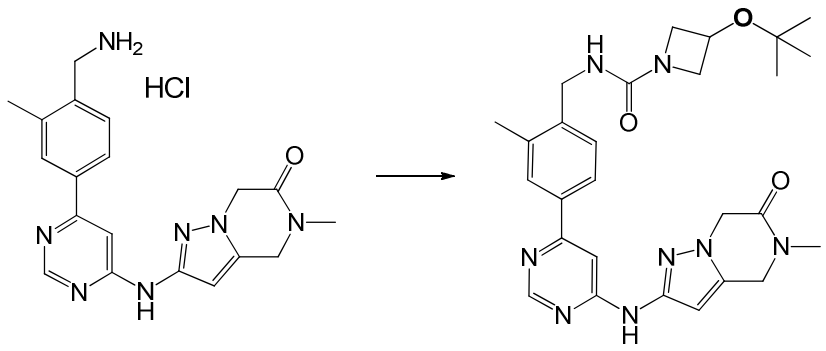
I-239

1. Síntesis de clorhidrato de 2-((6-(4-(aminometil)-3-metilfenil)pirimidin-4-il)amino)-5-metil-4,5-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-6(7H)-ona

A una solución de 4-(6-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0.60 mmol) y 2-amino-5-metil-4,5-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-6-ona (149 mg, 0.9 mmol) en 2-butanol (6.0 mL) se le añadió una solución de 4 M de HCl en 1,4-dioxano (0.4 mL, 1.5 mmol) y agua (1.0 mL). La mezcla se calentó a 50 ºC durante 12 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se disolvió en EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso y agua. La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El material bruto se diluyó con dietiléter ay se trató con una solución de 4 M de HCl en 1,4-dioxano (2.0 mL, 8.0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h para proporcionar un sólido que se filtró y se lavó con dietiléter para dar el compuesto del título como un polvo amarillo suave (145mg, 60% rendimiento: como sal de HCl) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificaciones adicionales. LCMS: RT 0.33 min.; MH+ 364.1.

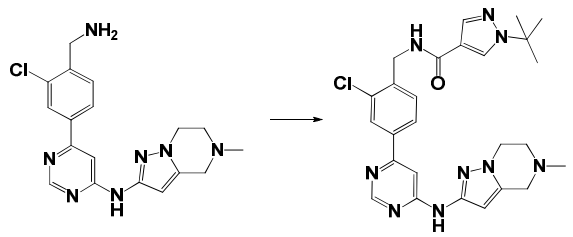
2. Síntesis de 3-(terc-butoxi)-N-(2-metil-4-(6-((5-metil-6-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo-[1,5-a]pirazin-2-

il)amino)pirimidin-4-il)bencil)azetidin-1-carboxamida



A una solución de CDI (14 mg, 0.08 mmol) en DMF (2.0 mLl) se la añadió 2-[6-(4-aminometil-3-metil-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-5-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (30 mg, 0.08 mmoll) y trietilamina (0.03 mL, 0.24 mmol). La mezcla se agitó a 35 ºC durante 1 h, seguiido de la adición de clorhidrato de 3-(*terc*-butoxi)azetidin (20 mg, 0.12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, se diluyó con MeOH y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto bruto que se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con TFA as al 0.05% como fase móvil) para dar el compuesto del título como un polvo blanquecino (12 mg, 25% rendimiento:). LCMS: RT 1.00 min.; MH+ 519.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) *δ:* 8.84 (s, 1H), 7.60 – 8.01 (m, 3H), 7.51 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.10 (br. s., 1H), 4.52 – 4.65 (m, 1H), 4.40 (s, 4H), 4.10 – 4.26 (m, 2H), 3.84 – 3.94 (m, 2H), 3.72 – 3.83 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.20 (s, 9H).

Ejemplo 231: 1-(*terc*-butil)-*N*-(2-cloro-4-(6-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]-pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida

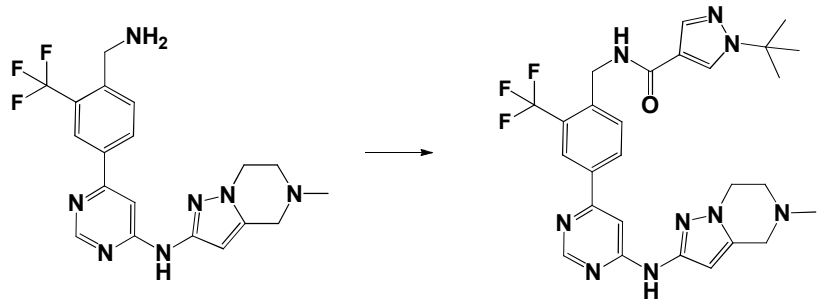


I-240

Una mezcla de ácido 1-*terc*-butil-1H-pirazol-4-carboxílico (45 mg, 0.27 mmol) HATU (113 mg, 0.30 mmol) y DIEA (0.10 mL, 0.54 mmol) en DMF (4.0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, seguido de la adición de [6-(4-aminometil-3-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina (100 mg, 0.27 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc/heptano) para dar el compuesto del título como un polvo blanco (32 mg, rendimiento: 22%). LCMS: RT 0.87 min.; MH+ 520.2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6/CD_3OD) *δ:* 9.97 (s, 1H), 8.56 - 8.74 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.05 (d, J = 1.51 Hz, 1H), 7.84 - 7.97 (m, 2H), 7.61 (br. s., 1H), 7.48 (d, J = 8.03 Hz,

1H), 6.23 (br. s., 1H), 4.47 – 4.59 (m, 2H), 3.99 (t, J = 5.27 Hz, 2H), 3.65 – 3.72 (m, 2H), 2.82 (t, J = 5.52 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

Ejemplo 232: 1-(*terc*-butil)-*N*-(4-(6-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]-pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida

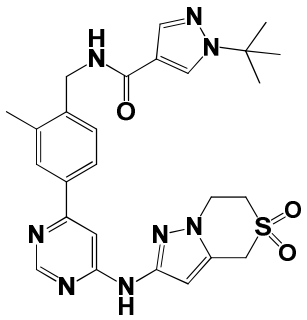


I-241

Una mezcla de ácido 1-*terc*-butil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (63 mg, 0.37 mmol) HATU (156 mg, 0.41 mmol) y DIEA (0.13 mL, 0.74 mmol) en DMF (6.0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, seguido de la adición de [6-(4-aminometil-3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amina (150 mg, 0.37 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y la fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para proporcionar el material bruto, el cual se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc/heptano) para dar el compuesto del título

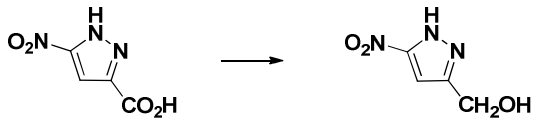
como un polvo blanco (106 mg, 52% rendimiento:). LCMS: RT 0.96 min.; MH+ 554.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) *δ:* 8.61 – 8.70 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.58 – 7.74 (m, 2H), 6.25 (br. s., 1H), 4.80 (s, 2H), 4.12 (t, J = 5.65 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.98 (t, J = 5.65 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.62 (s, 9H).

Ejemplo 233: 1-(*terc*-butil)-*N*-(4-(6-((5,5-dioxido-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-c][1,4]tiazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida



I-242

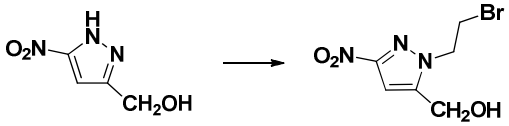
1. Síntesis de (3-nitropirazol-5-il)metanol



A una solución de ácido 3-nitropirazol-5-carboxílico (17 g, 110 mmol) en THF (200 mL) se le añadió lentamente una solución de complejo borano-THF (1.0M in THF, 200 mL) a 0 ºC bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, se enfrió a 0 ºC y se le

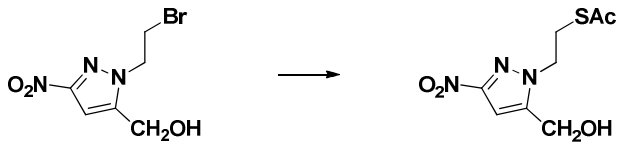
añadió lentamente agua (40 mL) y 4N HCl (40 mL) y la mezcla se agitó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió, se concentró al vacío y se extrajo con acetato de etilo (4 X 100 mL). La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso y salmuera, se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar (3-nitropirazol-5-il)metanol (10 g, rendimiento: 64%).

2. Síntesis de (1-(2-bromoetil)-3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanol



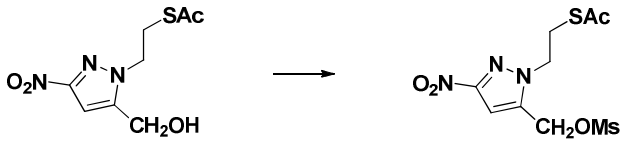
Una mezcla de (3-nitropirazol-5-il) MeOH (10 g, 0.07 mol) y carbonato de cesio (35 g, 0.11mol) en DMF (100 m)l se calentó a 100 ºC durante 5 min y se enfrió a temperatura ambiente, seguido de la adición de dibromoetano (13 g, 0.07 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, se vertió en agua helada, a la cual se añadió ácido cítrico para ajustar el pH = 7. El producto se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera y la capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar (1-(2-bromoetil)-3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanol (6 g, rendimiento: 34%).

3. Síntesis de etantioato de S-(2-(5-(hidroximetil)-3-nitro-1H-pirazol-1-il)etil)



A una solución de metanol de (1-bromoetil-3-nitropirazol-5-il) (5.5 g, 22 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió tioacetateo de potasio (5.0 g, 44 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 60 ºC durante 4 h. El disolvente se redujo para proporcionar un residuo que se diluyó con DCM y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante columna (DCM/CH_3OH=98/2 como eluyente) para proporcionar etantioato de S-(2-(5-(hidroximetil)-3-nitro-1H-pirazol-1-il)etil), (4 g, rendimiento: 74%).

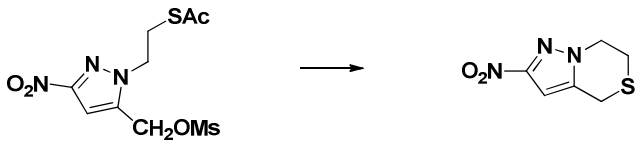
4. Síntesis de etantioato de S-(2-(5-(hidroximetil)-3-nitro-1H-pirazol-1-il)etil)



Una solución de etantioato de S-(2-(5-(hidroximetil)-3-nitro-1H-pirazol-1-il)etil), (4.0 g, 16.4 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL) se enfrió a 0 ºC. Se añadió Et_3N (2.5 g, 25 mmol),

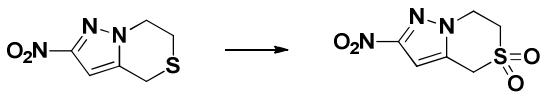
seguido de cloruro metansulfónico (2.2 g, 19.2 mmol). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 3 horas y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró. El producto bruto se purificó mediante columna (DCM/CH_3OH=99/1 como eluyente) para dar etan-tioato de S-(2-(5-(((metilsulfonil)oxi)metil)-3-nitro-1*H*-pirazol-1-il)etil) (4.2g, rendimiento: 79%).

5. Síntesis de 2-nitro-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]tiazina



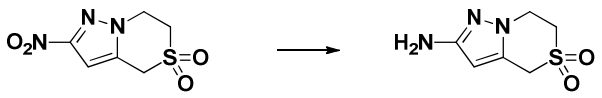
A una solución de etaetiolato de S-(2-(5-(((metilsulfonil)oxi)metil)-3-nitro-1*H*-pirazol-1-il)etil), (4.2 g, 13 mmol) en CH_3OH (60 mL) se le añadió LiOH (0.62 g, 26 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 h. El disolvente se redujo y el residuo se diluyó con CH_2Cl_2 y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, luego se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto bruto que se purificó mediante columna (CH_2Cl_2 como eluyente) para dar 2-nitro-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]tiazin (2.0 g, rendimiento: 83%).

6. Síntesis de 5,5-dióxido de 2-nitro-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]tiazina



A una solución de 2-nitro-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]tiazin (1.3 g, 7 mmol) en CH_3OH (150 mL) se le añadió una solución de oxono (12 g) en agua (150 mL). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 8 h. El disolvente se redujo y la mezcla acuosa resultante se extrajo con CH_2Cl_2. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto bruto 5,5-dióxido de 2-nitro-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]tiazina (1.5 g) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificaciones adicionales.

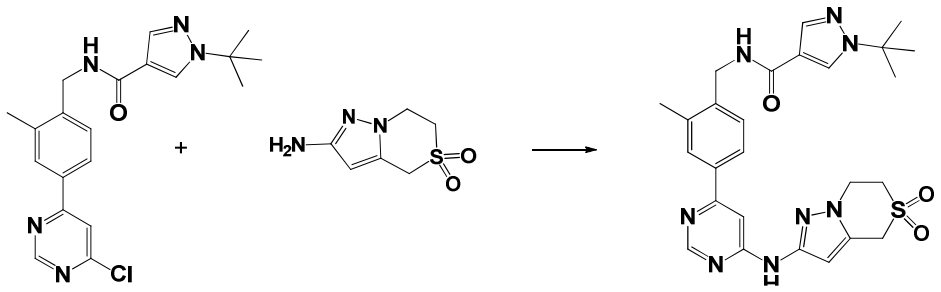
7. Síntesis de 2-amino-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]tiazina



Un matraz de hidrogenación de 500 ml se cargó con 5,5-dióxido de 2-nitro-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]tiazina (1.2 g, 5.5 mmol), CH_3OH (200 ml) y paladio sobre carbono al 10% (50% humedecido, 400 mg). El matraz se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno a presión 35 psi y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró a

través de una almohadilla de celite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 5,5-dióxido de 2-amino-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]tiazina (700 mg, rendimiento: 68%). MH+ 188.0; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ:* 5.44 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.24 (t, *J* = 6.02 Hz, 2H), 3.70 (t, *J* = 5.90 Hz, 2H).

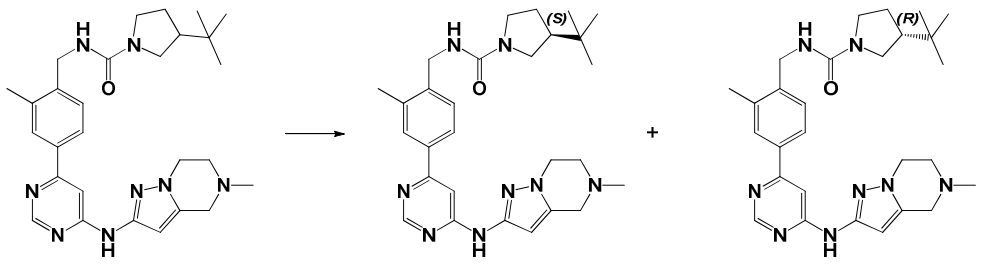
8. Síntesis de 1-(terc-butil)-N-(4-(6-((5,5-dioxido-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]tiazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-1H-pirazol-4-carboxamida



Una mezcla de 5,5-dióxido de 1-(*terc*-butil)-*N*-(4-(6-cloropirimidin-4-il)-2-metilbencil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (100 mg, 0.26 mmol), 2-amino-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]tiazina (98 mg, 0.52 mmol) y solución de 4 M de HCl en 1,4-dioxano (0.07 mL, 0.26 mmol) en 2-butanol (2.0 mL) y agua (2.0 mL) se calentó a 50 ºC durante 12 h. Luego, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para proporcionar el producto bruto que

se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (DCM + 1% a 10% 2M NH_3/MeOH) para dar el compuesto del título como un polvo amarillo (88 mg, rendimiento: 62%). LCMS: RT 0.99 min.; MH+ 535.2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) *δ:* 10.11 (s, 1H), 8.67 (d, J = 0.50 Hz, 1H), 8.46 (t, J = 5.65 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.73 - 7.88 (m, 2H), 7.62 (br. s., 1H), 7.37 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 6.45 (br. s., 1H), 4.72 (s, 2H), 4.37 - 4.58 (m, 4H), 3.82 (t, J = 5.65 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

Ejemplo 234: (*S*)-3-(*terc*-butil)-*N*-(2-metil-4-(6-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)pirrolidin-1-carboxamida y (*R*)-3-(*terc*-butil)-N-(2-metil-4-(6-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)pirrolidin-1-carboxamida



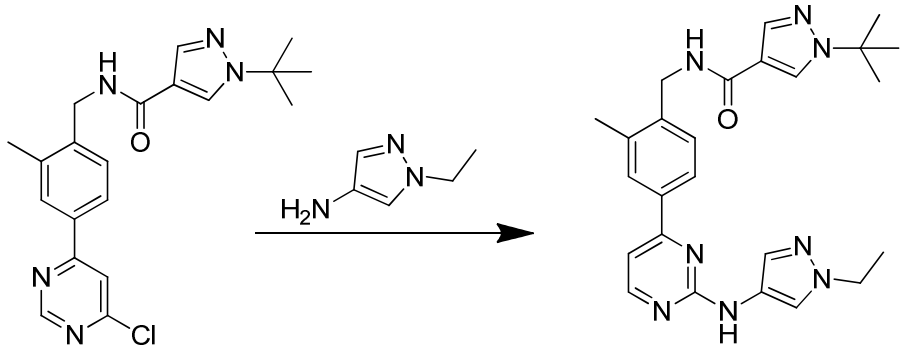
I-244 I-245

Se separó 3-(*terc*-butil)-*N*-(2-metil-4-(6-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)amino)-pirimidin-4-il)bencil)pirrolidin-1-carboxamida) (6.7 g, 9.2

mmol) mediante columna quiral. Se utilizó el siguiente método de SFC: AS-H (2 x 25 cm) 30% ACN:etanol/CO_2, 100 bar; 60 mL/min, 220 nm.; vol. de iny.: 2 mL, 20 mg/mL DCM:CH_3OH (1% DEA). Se obtuvieron dos isómeros: 2.7 g de (*S*)-3-(*terc*-butil)-*N*-(2-metil-4-(6-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]-pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)pirrolidin-1-carboxamida (pureza química >99%, ee >99%). LCMS: RT 1.04 min.; MH+ 503.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) *δ:* 8.85 (br. s., 1H), 8.36 (s, 1H), 7.63 - 7.75 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.15 - 6.37 (m, 1H), 4.36 - 4.77 (m, 6H), 3.95 (br. s., 2H), 3.53 - 3.63 (m, 1H), 3.43 - 3.52 (m, 1H), 3.06 - 3.19 (m, 4H), 2.41 - 2.53 (m, 3H), 2.06 - 2.20 (m, 1H), 1.88 - 2.00 (m, 1H), 1.63 - 1.80 (m, 2H), 0.77 - 1.08 (m, 9H); u 2.3 g de (*R*)-3-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)pirrolidin-1-carboxamida (pureza química >99%, ee >99%). LCMS: RT 1.03 min.; MH+ 503.2; ^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) *δ:* 8.85 (br. s., 1H), 8.36 (s, 1H), 7.62 - 7.77 (m, 2H), 7.54 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.25 (br. s., 1H), 6.98 (br. s., 1H), 6.26 (s, 1H), 4.44 (d, J = 5.77 Hz, 5H), 3.83 - 4.05 (m, 2H), 3.53 - 3.64 (m, 1H), 3.43 - 3.53 (m, 1H), 3.16 (s, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.23 - 2.40 (m, 1H), 2.06 - 2.19 (m, 1H), 1.88 - 2.01 (m, 1H), 1.63 - 1.80 (m, 2H), 0.76 - 1.09

(m, 9H). El centro quiral se confirmó mediante estudio VCD.

Ejemplo 235: 1-(terc-butil)-N-(4-(2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-metilbencil)-1H-pirazol-4-carboxamida

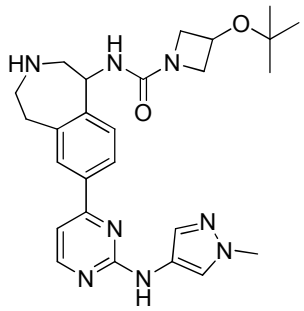


I-247

Una mezcla de 4-(6-cloro-pirimidin-4-il)-2-metil-bencilamida de ácido 1-*terc*-Butil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (215 mg, 0.560 mmol) y 1-Etil-1*H*-pirazol-4-ilamina (80.9 mg, 0.73 mmol) en $PhCH_3$ (6.7 mL, 63 mmol) se desgasificó durante 5 min, luego se añadió 2-Diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil (45.98 mg, 0.112 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (51.3 mg, 0.056 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (161.5 mg, 1.68 mmol), se desgasificaron durante otros 5 min, y la reacción se calentó en un microondas a 100 ºC durante la noche. Luego, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se concentró al vacío para proporcionar el producto bruto que se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con

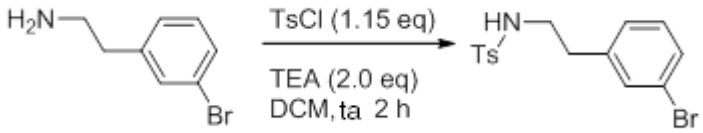
TFA as al 0.05% como fase móvil) para dar el producto deseado como polvo amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) *δ:* ppm 8.21 - 8.34 (m, 2 H) 7.97 (m, J=6.80 Hz, 4 H) 7.69 (s, 1 H) 7.42 (t, J=7.80 Hz, 2 H) 4.58 (s, 2 H) 4.19 (dd, J=8.03, 7.28 Hz, 2 H) 3.35 (s, 2 H) 2.43 (s, 3 H) 1.60 (s, 9 H) 1.48 (t, J=7.28 Hz, 3 H).

Ejemplo 236: 3-(*terc*-butoxi)-*N*-(7-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-1-il)azetidin-1-carboxamida



I-248

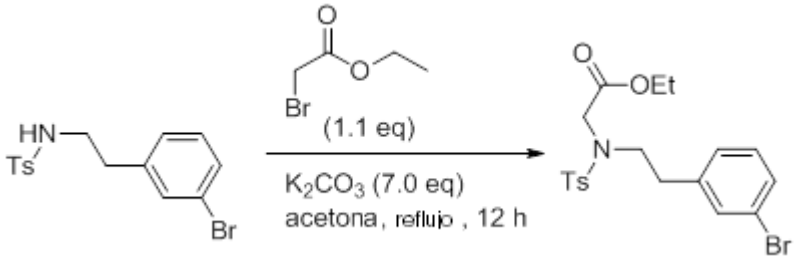
1. Síntesis de N-(3-bromofenetil)-4-metilbenzensulfonamida



A una mezcla de 2-(3-bromofenil)etanamina (2 g, 10 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL), se añadió TEA (2.02 g, 20 mmol) y TsCl (2.18 g, 11.5 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con NaOH (1N, 100 mL) y se

extrajo con CH_2Cl_2 (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua (100 mL), salmuera (100 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar *N*-(3-bromofenetil)-4-metilbenzensulfonamida (3.5 g, rendimiento: 100%) como un aceite amarillo. ESI-MS (M+H) $^+$: 354.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ:* 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03-7.02 (m, 1H), 4.52 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.22-3.17 (m, 2H), 2.73 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H).

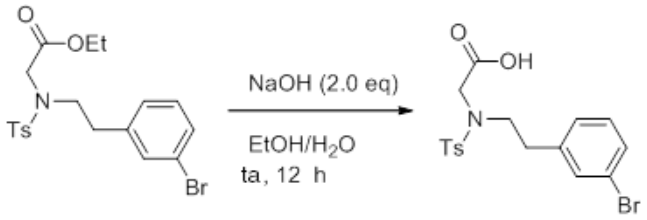
2. Síntesis de 2-(N-(3-bromofenetil)-4-metilfenilsulfonamido)acetato de etilo



A una mezcla de *N*-(3-bromofenetil)-4-metilbenzensulfonamida (7.2 g, 20 mmol) en $(CH_3)_2CO$ (80 mL), se le añadió K_2CO_3 (19.3 g, 140 mmol) y 2-bromoacetato de etilo (3.67 g, 22 mmol). La mezcla se agitó a 60 ºC durante 12 h, se enfrió a temperatura ambiente y la sal se filtró. El filtrado resultante se concentró al vacío para dar 2-(*N*-(3-bromofenetil)-4-metilfenilsulfonamido)acetato de etilo (8.78 g, rendimiento: 100%) como un aceite amarillo. ESI-MS (M+H) $^+$: 440.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ:* 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H),

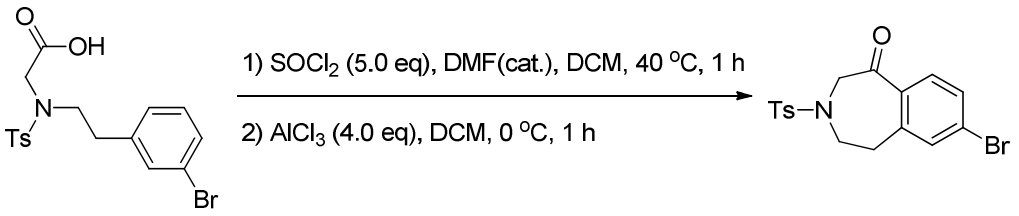
7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10–7.08 (m, 2H), 4.08 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

3. Síntesis de ácido 2-(N-(3-bromofenetil)-4-metilfenilsulfonamido)acético



A una solución de 2-(*N*-(3-bromofenetil)-4-metilfenilsulfonamido)acetato de etilo (8.78 mg, 20 mmol) en EtOH (40 mL) and H_2O (40 mL) se le añadió NaOH (1.6 g, 40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Luego, el disolvente se redujo y el reduce se ajustó a pH = 3 con HCl (1 N). Se extrajo la mezcla con EtOAc (100 mL x 3). Las capas orgánicas se secaron sobre (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para dar ácido 2-(*N*-(3-bromofenetil)-4-metilfenilsulfonamido)acético como un sólido amarillo (8.2 g, rendimiento: 100%). ESI-MS $(M+H)^+$: 412.0. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ:* 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.14 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.08–7.06 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.45 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.83 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H).

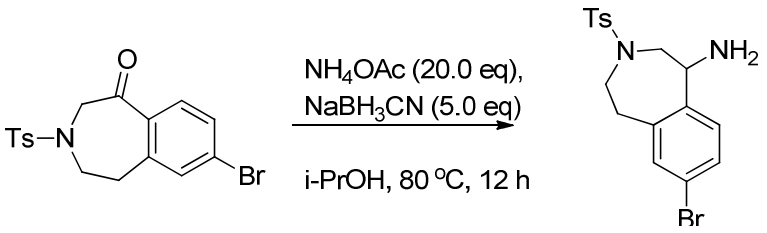
4. Síntesis de 7-bromo-3-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-ona



A una solución de ácido 2-(*N*-(3-bromofenetil)-4-metilfenilsulfonamido)acético (8.2 g, 20 mmol) en CH_2Cl_2 (100 mL) se le añadió $SOCl_2$ (11.9 g, 100 mmol) y DMF (cat.). La mezcla de reacción se agitó a 40 ºC durante 1 h. Luego, el disolvente se retiró bajo presión reducida y se secó al vacío durante 2 h. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (100 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió $AlCl_3$ (10.56 g, 80 mmol) y la mezcla se agitó a 0 ºC-temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se vertió en HCl concentrado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). Las capas orgánicas se lavaron con agua (100 mL), salmuera (100 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo : EtOAc = 4 : 1) para dar 7-bromo-3-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-ona como un sólido amarillo (1.88 g, rendimiento: 24%). ESI-MS $(M+H)^+$: 394.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ:* 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.31-7.29 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H),

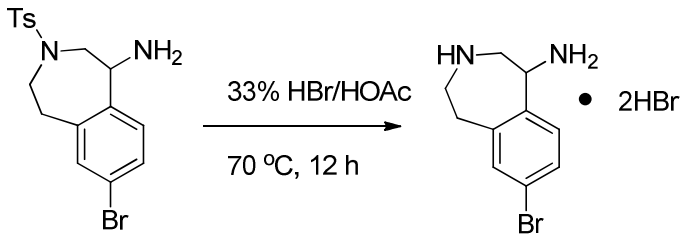
4.21 (s, 2H), 3.68 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H).

5. Síntesis de 7-bromo-3-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-amina



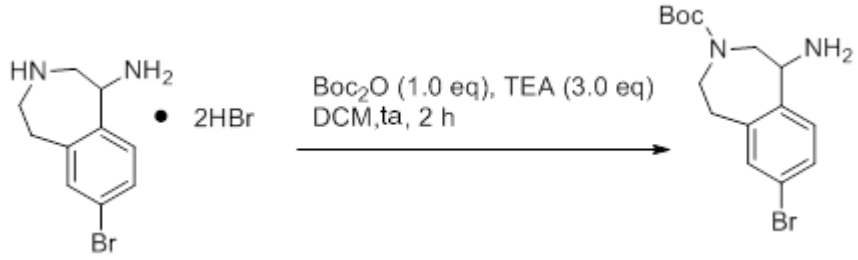
La síntesis de 7-bromo-3-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-1-amina fe similar a la del ejemplo 180. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (CH_2Cl_2 : MeOH = 20 : 1) para dar 7-bromo-3-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-1-amina como un sólido amarillo (154 mg, rendimiento: 64%). ESI-MS (M+H) $^+$: 395.1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ:* 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.12-4.40 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 2H), 3.19-3.12 (m, 2H), 2.96-2.89 (m, 2H), 2.41 (s, 3H).

6. Síntesis de 7-bromo-3-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-amina



Una mezcla de 7-bromo-3-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-1-amina (1.2 g, 3.04 mmol) en HBr/HOAc (33%, 20 mL) se agitó a 70 ºC durante 12 h. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con EtOAc (60 mL) y el precipitado resultante se filtró y se secó bajo vacío para dar 7-bromo-3-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-1-amina (870 mg, rendimiento: 71%) como un sólido blanco. ESI-MS $(M+H)^+$: 241.1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ:* 7.65-7.63 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.17-5.14 (m, 1H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.44-3.40 (m, 2H), 3.27-3.14 (m, 2H).

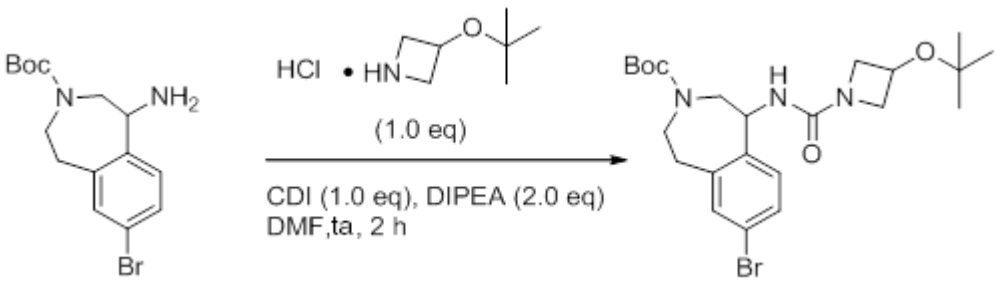
7. Síntesis de 1-amino-7-bromo-4,5-dihidro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-carboxilato de terc-butilo



A una mezcla de 7-bromo-3-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-1-amina (680 mg, 1.7 mmol) y TEA (515 mg, 5.1 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL), se le añadió Boc_2O (333 mg, 1.0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de diluir con CH_2Cl_2 (100 mL), la capa orgánica se lavó con agua (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar 1-amino-7-bromo-4,5-dihidro-1H-benzo[d]azepine-3(2*H*)-carboxilato de terc-butilo

(450 mg, rendimiento: 77%) como un aceite amarillo. ESI-MS (M+H) $^{+}$: 341.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ:* 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.19-7.11 (m, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.83-3.66 (m, 2H), 3.48-3.45 (m, 1H), 3.37-3.14 (m, 2H), 2.78-2.73 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

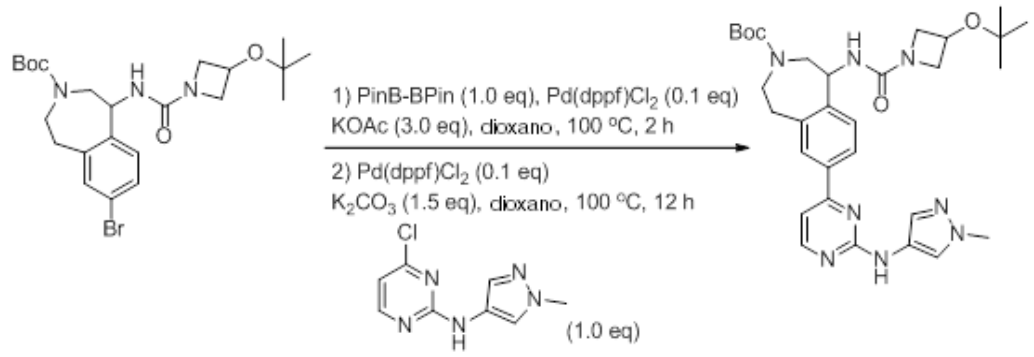
8. Síntesis de 7-bromo-1-(3-(terc-butoxi)azetidin-1-carboxamido)-4,5-dihidro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-carboxilato de terc-butilo



A una mezcla de 1-amino-7-bromo-4,5-dihidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-3(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0.88 mmol) en DMF (4 mL), se le añadió CDI (142 mg, 0.88 mmol) y DIPEA (227 mg, 1.76 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de la adición de HCl de 3-(*terc*-butoxi)azetidina (145 mg, 0.88 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante otras 4 h. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/agua con NH_4HCO_3 al 0.05% como fase móvil) para dar 7-bromo-1-(3-(terc-butoxi)azetidin-1-carboxamido)-4,5-dihidro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, rendimiento: 69%) como un

sólido blanco. ESI-MS $(M+H)^+$: 496.2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) *δ:* 7.37-7.34 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.04 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.60-4.51 (m, 1H), 4.18-4.12 (m, 2H), 3.78-3.75 (m, 2H), 3.67-3.55 (m, 4H), 3.17-2.91 (m, 2H), 1.42-1.36 (m, 9H), 1.19 (s, 9H).

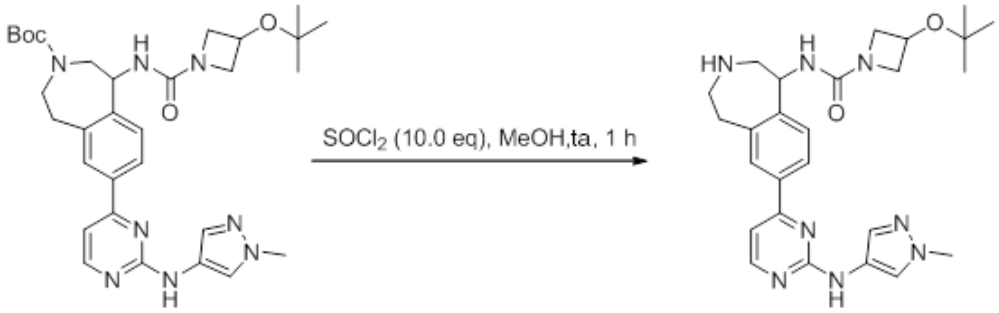
9. Síntesis de 1-(3-(terc-butoxi)azetidin-1-carboxamido)-7-(2-((1-metl-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-4,5-dihidro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-carboxilato de terc-butilo



La síntesis de 1-(3-(terc-butoxi)azetidin-1-carboxamido)-7-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-4,5-dihidro-1*H*-benzo[d]azepin-3(2H)-carboxilato de *terc*-butilo fue similar a la del ejemplo 157. La mezcla se concentró y se purificó mediante columna de gel de sílice (CH_2Cl_2 : MeOH = 40 : 1) para dar 1-(3-(*terc*-butoxi)azetidin-1-carboxamido)-7-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-4,5-dihidro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, rendimiento: 56%) como un

sólido amarillo. ESI-MS (M+H) $^{+}$: 591.3. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) *δ:* 8.40 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.99-7.97 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.16 (t, *J* =5.6 Hz, 1H), 4.61-4.54 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.81-3.62 (m, 6H), 3.28-3.03 (m, 2H), 1.43-1.34 (m, 9H), 1.20 (s, 9H).

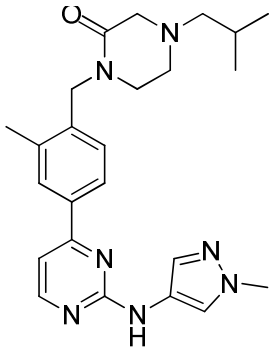
10. Síntesis de 3-(terc-butoxi)-N-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-il)azetidin-1-carboxamida



La síntesis de 3-(*terc*-butoxi)-N-(7-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-5-il)azetidin-1-carboxamida fue similar a la del ejemplo 180. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (CH_2Cl_2 : MeOH = 10 : 1) para dar 3-(terc-butoxi)-N-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-il)azetidin-1-carboxamida (53 mg, rendimiento: 49%). ESI-MS $(M+H)^{+}$: 491.2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) *δ:* 8.40 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.90

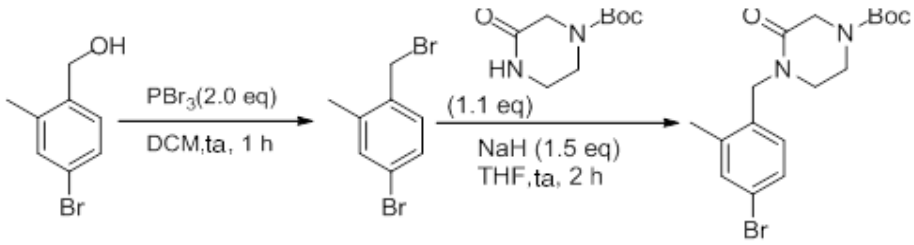
(s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.62-4.56 (m, 1H), 4.21-4.19 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.84-3.79 (m, 2H), 3.13-2.84 (m, 6H), 1.12 (s, 9H).

Ejemplo 237: 4-isobutil-1-(2-metil-4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)piperazin-2-ona



I-249

1. Preparación de 4-(4-bromo-2-metilbencil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de terc-butilo



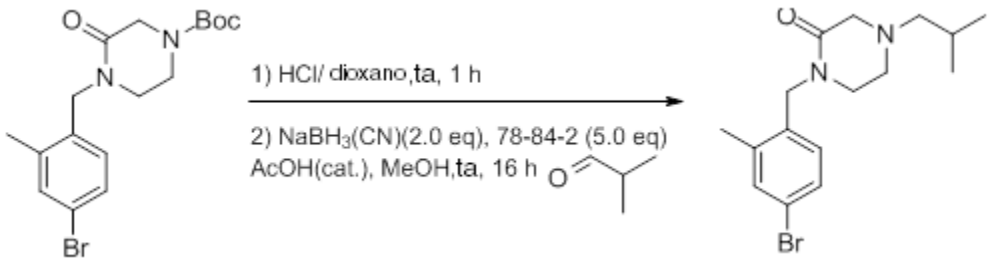
A una solución de (4-bromo-2-metilfenil)metanol (1.3 g, 6.7 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL) se le añadió PBr_3 (0.95 mL, 10 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se inactivó con agua helada (50 mL) y el valor de pH se ajustó a 7.0 con 50% de solución de NaOH acuosa. La

mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL x 2) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para dar 4-bromo-1-(bromometil)-2-metilbenzeno (1.56 g, rendimiento: 89%) como un sólido blanco que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución de 3-oxopiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.2 g, 6.0 mmol) en THF (200 mL) se le añadió NaH (320 mg, 8.1 mmol) con enfriamiento por baño helado. Después de agitar a 0 ºC durante 1 h, se añadió por goteo una solución de 4-bromo-1-(bromometil)-2-metilbenceno (1.42 g, 5.4 mmol) en THF (5 mL) en un período de 10 min, el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua helada (50 mL) y se extraído con EtOAc (100 mL x 2) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 5:1) para dar 4-(4-bromo-2-metilbencil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.6 g, rendimiento: 77%) como sólido blanco. ESI-MS (M+H-56) $^+$: 327.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.34 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.60 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.27

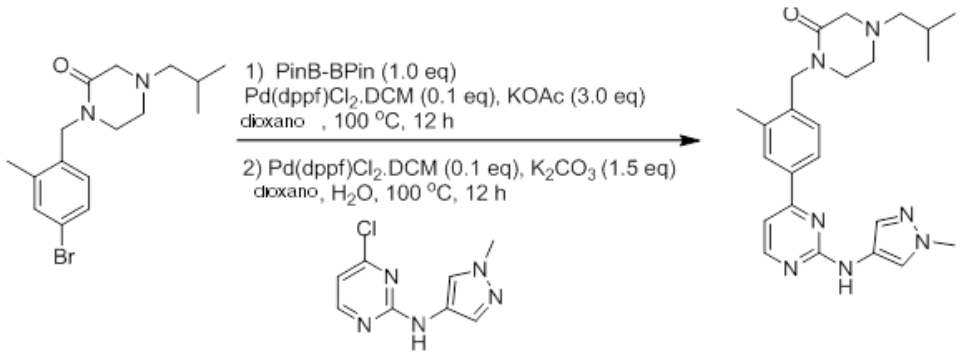
(s, 3H), 1.47 (s, 9H).

2. Preparación de 1-(4-bromo-2-metilbencil)-4-isobutilpiperazin-2-ona



La síntesis de 1-(4-bromo-2-metilbencil)-4-isobutilpiperazin-2-ona fue similar a la del ejemplo 199. La fase orgánica se concentró y el petróleo crudo se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O con 0.05% NH_4OH como fase móvil) para dar 1-(4-bromo-2-metilbencil)-4-isobutilpiperazin-2-ona como aceite amarillo (120 mg, rendimiento: 79%). ESI-MS (M+H) $^+$: 339.1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.31 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 3.14 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.80-1.73 (m, 1H), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

3. Preparación de 4-isobutil-1-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)piperazin-2-ona



La síntesis de 4-isobutil-1-(2-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)piperazin-2-ona fue similar a la del ejemplo 157. El producto bruto se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc= 1:1=1:4) para dar 4-isobutil-1-(2-metil-4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)bencil)piperazin-2-ona como un sólido amarillo (180 mg, rendimiento: 69%). ESI-MS (M+H)$^+$: 434.2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.43 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85-7.83 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (br, 1H), 7.07 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 3.20 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.16 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.81-1.74 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

Ejemplo 238

Los siguientes compuestos de I-250 a I-360 se pueden sintetizar de acuerdo con los procedimientos descritos en los ejemplos 1-237.

Nombre químico	**Compuesto#**	H-NMR	MH+
1-terc-butil-N-[[4-[2-[[1-(2-hidroxietil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]pirazol-4-carboxamida	**I-250**	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 8.68 (s, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 7.63 (br. s., 1 H) 7.48 (s, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 4.59 (s, 2 H) 4.26 (s, 1 H) 3.91 - 3.98 (m, 1 H) 2.48 (s, 1 H) 1.62 (s, 4 H).	475.1
3-terc-butoxi-N-[[2-metil-4-[6-[[5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-piridil]amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]azetidin-1-carboxamida	**I-251**	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 8.85 (br. s., 1 H) 8.72 (br. s., 1 H) 7.98 (br. s., 2 H) 7.91 (br. s., 1 H) 7.76 - 7.88 (m, 3 H) 7.81 (br. s., 1 H) 7.42 (br. s., 1 H) 4.51 (br. s., 1 H) 4.41 (br. s., 2 H) 4.16 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 3.87 (br. s., 2 H) 2.99 (d, J=2.01 Hz, 3 H) 2.91 (dd, J=15.44, 1.88 Hz, 4H) 2.42 (br. s., 3 H) 1.20 (d, J=2.26 Hz, 9 H).	
1-terc-butil-N-[[2-metil-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]pirazol-3-carboxamida	**I-252**	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.34 (d, J = 6.02 Hz, 1H), 8.00 - 8.12 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.41 (br. s., 1H), 6.76 (d, J = 2.51 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.65 (s, 9H).	445.2

(3R)-3-terc-butil-N-[[2-metil-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida	**I-253**	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.40 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94 (br. s., 2H), 7.66 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 4.59 (br. s., 1H), 4.32 - 4.52 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.59 (t, J = 8.91 Hz, 1H), 3.44 - 3.53 (m, 1H), 3.04 - 3.19 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.59 - 2.26 (m, 2H), 0.98 (s, 9H).	448.2
(3S)-3-terc-butil-N-[[2-metil-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida	**I-254**	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.40 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94 (br. s., 2H), 7.66 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 4.59 (br. s., 1H), 4.33 - 4.52 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.59 (t, J = 8.91 Hz, 1H), 3.43 - 3.53 (m, 1H), 3.03 - 3.19 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.63 - 2.25 (m, 2H), 0.98 (s, 9H).	448.2
(3S)-3-isopropil-N-[[2-metil-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida	**I-255**	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.40 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (br. s., 2H), 7.66 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 6.52 - 6.72 (m, 1H), 4.31 - 4.52 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.45 - 3.73 (m, 2H), 3.38 (br. s., 1H), 2.99 (t, J = 9.79 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.38 - 2.23 (m, 4H), 1.01 (d, J = 8.03 Hz, 6H).	434.2

3-terc-butoxi-N-[[2-metil-4-[6-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]azetidin-1-carboxamida	**I-256**	1H NMR (300 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.81 (s, 1H), 7.63 - 7.88 (m, 3H), 7.51 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 6.61 (br. s., 1H), 4.60 (s, 3H), 4.47 (t, J = 5.85 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.11 - 4.24 (m, 2H), 3.88 (br. s., 2H), 3.79 (dd, J = 4.91, 9.06 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.21 (s, 9H).	506.3
1-terc-butil-N-[2-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-5-il]pirazol-4-carboxamida	**I-257**	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.66 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 8.27 -8.47 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (d, J = 12.55 Hz, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.31 - 7.46 (m, 2H), 5.38 (d, J = 10.54 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.91 - 3.23 (m, 2H), 1.76 -2.21 (m, 5H), 1.65 (s, 9H), 1.26 - 1.55 (m, 1H)	485.1
1-terc-butil-N-[[4-[2-[(1-isopropilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]pirazol-4-carboxamida	**I-258**	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.49 (s, 1H), 8.41 - 8.54 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.86 - 8.09 (m, 4H), 7.56 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 4.39 - 4.54 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.42 (d, J = 6.53 Hz, 6H).	473.2

3-isopropoxi-N-[[4-[2-[(1-isopropilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]azetidin-1-carboxamida	**I-259**	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.48 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 7.83 - 8.06 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 5.52 Hz, 1H), 4.47 (quin, J = 6.65 Hz, 1H), 4.28 - 4.37 (m, 1H), 4.23 (d, J = 5.52 Hz, 2H), 3.96 - 4.12 (m, 2H), 3.50 - 3.68 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.43 (d, J = 6.78 Hz, 6H), 1.08 (d, J = 6.02 Hz, 6H).	464.2
1-terc-butil-N-[[4-[2-[(1-ciclopropilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]pirazol-4-carboxamida	**I-260**	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.50 (s, 1H), 8.41 - 8.52 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.86 - 8.06 (m, 4H), 7.53 (br. s., 1H), 7.39 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 5.02 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 5.52 Hz, 2H), 3.65 - 3.76 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), 0.88 - 1.08 (m, 4H).	471
N-[[4-[2-[(1-etilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-3-(1,1,1,3,3,3-d6)isopropoxi-azetidin-1-carboxamida	**I-262**	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.48 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.02 Hz, 1H), 7.85 - 8.02 (m, 3H), 7.56 (br. s., 1H), 7.35 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 5.65 Hz, 1H), 4.27 - 4.37 (m, 1H), 4.23 (d, J = 5.52 Hz, 2H), 4.00 - 4.17 (m, 4H), 3.62 (dd, J = 4.64, 8.91 Hz, 2H), 3.55 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.15 Hz, 3H).	456.2

N-[[2-metil-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]-3-propil-azetidin-1-carboxamida	**I-263**	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.50 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.26 Hz, 3H), 7.55 (br. s., 1H), 7.35 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.02 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 5.52 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 5.27 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 7.91 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.45 (dd, J = 5.77, 7.78 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.52 (q, J = 7.53 Hz, 2H), 1.24 (sxt, J = 7.43 Hz, 2H), 0.88 (t, J = 7.28 Hz, 3H).	420.1
5-terc-butil-N-[[2-metil-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	**I-264**	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 9.37 (br. s., 1H), 8.33 (d, J = 5.77 Hz, 1H), 7.91 - 8.10 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 6.02 Hz, 1H), 4.63 - 4.71 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).	447.2
5-terc-butil-N-[[2-metil-4-[6-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]isoxazol-3-carboxamida	**I-265**	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 9.16 (t, J = 5.65 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.62 - 7.83 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 6.43 - 6.67 (m, 2H), 4.52 - 4.74 (m, 4H), 4.44 (t, J = 5.77 Hz, 2H), 3.76 - 3.92 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).	501.3

2-terc-butil-N-[[2-metil-4-[6-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-ilamino)pirimidin-4-il]fenil]metil]tiazol-5-carboxamida	**I-266**	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 9.11 (t, J = 5.65 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.42 (br. s., 1H), 8.24 (s, 1H), 7.76 - 7.86 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 7.47 - 7.63 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.65 (t, J = 6.40 Hz, 2H), 3.23 - 3.28 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).	514.2
2-terc-butil-N-[[2-metil-4-[6-(5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenil]metil]tiazol-5-carboxamida	**I-267**	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 9.09 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.13 (br. s., 1H), 7.75 - 7.85 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.57 (t, J = 6.40 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 6.40 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).	514.3
2-terc-butil-N-[[4-[6-[[7-(2-hidroxietil)-6,8-dihidro-5H-2,7-naftiridin-3-il]amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]tiazol-5-carboxamida	**I-268**	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 9.08 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.76 - 7.87 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 4.50 - 4.70 (m, 3H), 3.94 - 4.04 (m, 2H), 3.42 - 3.51 (m, 2H), 2.66 (s, 6H), 2.51 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).	558.3

5	2-terc-butil-N-[[2-metil-4-[6-[(7-metil-6,8-dihidro-5H-2,7-naftiridin-3-il)amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]tiazol-5-carboxamida	**I-269**	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 9.08 (br. s., 1H), 8.86 (d, J = 1.00 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.77 - 7.86 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.51 (br. s., 2H), 3.52 - 3.78 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).	528.3
10	2-terc-butil-N-[[2-metil-4-[6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il]fenil]metil]tiazol-5-carboxamida	**I-270**	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 9.11 (t, J = 5.77 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 1.00 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.63 - 7.79 (m, 3H), 7.54 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 6.61 (br. s., 1H), 4.61 - 4.67 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.90 Hz, 2H), 3.78 - 3.88 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).	503.4
15	2-terc-butil-N-[[4-[6-[[5-(2-hidroxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]tiazol-5-carboxamida	**I-271**	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.82 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.67 - 7.83 (m, 3H), 7.52 - 7.57 (m, 1H), 6.56 - 6.68 (m, 1H), 4.64 (s, 4H), 4.42 - 4.55 (m, 2H), 3.89 - 4.06 (m, 4H), 3.44 - 3.56 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).	547.4
20	3-isopropoxi-N-[[2-metil-4-[6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il]fenil]metil]azetidin-1-carboxamida	**I-272**	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.55 (br. s., 2H), 8.73 (s, 1H), 7.70 - 7.83 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 5.65 Hz, 1H), 4.43 (br. s., 2H), 4.18 - 4.36 (m, 5H), 3.98 - 4.10 (m, 2H), 3.49 - 3.75 (m, 5H), 2.36 (s, 3H), 1.08 (d, J = 6.02 Hz, 6H).	477.2

3-isopropoxi-N-[[2-metil-4-[6-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2-ilamino)pirimidin-4-il]fenil]metil]azetidin-1-carboxamida	**I-273**	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.13 (br. s., 1H), 8.99 (br. s., 1H), 8.67 (s, 1H), 7.71 - 7.83 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 5.77 Hz, 1H), 4.28 - 4.50 (m, 5H), 4.22 (d, J = 5.52 Hz, 2H), 3.98 - 4.09 (m, 2H), 3.52 - 3.68 (m, 3H), 3.41 (br. s., 2H), 2.36 (s, 3H), 2.02 (br. s., 2H), 1.08 (d, J = 6.02 Hz, 6H).	491.2
N-[[4-[6-[[5-(2-hidroxietil)-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2-il]amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-3-isopropoxi-azetidin-1-carboxamida	**I-274**	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.38 (br. s., 1H), 8.72 (s, 1H), 7.67 - 7.85 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 6.69 - 6.97 (m, 2H), 4.50 - 4.79 (m, 2H), 4.27 - 4.47 (m, 3H), 4.22 (d, J = 5.52 Hz, 2H), 3.99 - 4.09 (m, 2H), 3.75 (br. s., 2H), 3.52 - 3.68 (m, 5H), 3.03 - 3.22 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.99 - 2.25 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.27 Hz, 6H).	535.2
3-terc-butil-N-[[2-metil-4-[6-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida	**I-275**	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.45 (br. s., 1H), 8.74 (s, 1H), 7.50 - 7.86 (m, 3H), 7.39 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 6.42 - 6.70 (m, 2H), 4.14 - 4.42 (m, 4H), 3.80 (br. s., 2H), 3.29 - 3.54 (m, 2H), 3.16 (dt, J = 6.53, 10.29 Hz, 2H), 2.88 - 3.05 (m, 4H), 2.54 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.93 - 2.08 (m, 1H), 1.71 - 1.90 (m, 1H), 1.48 - 1.67 (m, 1H), 0.87 - 0.92 (m, 9H).	503.3

2-terc-butil-N-[[4-[6-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]tiazol-5-carboxamida	**I-276**	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.74 (br. s., 1H), 9.13 (t, J = 5.77 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.53 - 7.84 (m, 3H), 7.43 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 6.31 (br. s., 1H), 4.79 (s, 2H), 4.50 (d, J = 5.77 Hz, 2H), 4.07 (s, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).	504.2
N-[[4-[6-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-3-isopropoxi-azetidin-1-carboxamida	**I-277**	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.80 (br. s., 1H), 8.80 (s, 1H), 7.66 - 7.80 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 5.65 Hz, 1H), 6.31 (br. s., 1H), 4.79 (s, 2H), 4.28 - 4.37 (m, 1H), 4.23 (d, J = 5.52 Hz, 2H), 3.99 - 4.13 (m, 6H), 3.52 - 3.69 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.08 (d, J = 6.02 Hz, 6H).	478.2
2-terc-butil-N-[[2-metil-4-[6-[(5-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]tiazol-5-carboxamida	**I-278**	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 9.10 (t, J = 5.40 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.66 - 7.81 (m, 3H), 7.54 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.02 - 7.17 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.41 (t, J = 6.27 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.27 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).	531.2

2-terc-butil-N-[[4-[6-[(5,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]tiazol-5-carboxamida	**I-279**	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 9.11 (t, J = 5.65 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.66 - 7.82 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 6.62 (br. s., 1H), 4.70 - 4.80 (m, 1H), 4.52 - 4.69 (m, 4H), 4.03 - 4.30 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.56 (d, J = 6.53 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H).	531.1
1-terc-butil-N-[[4-[6-[(5,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]pirazol-4-carboxamida	**I-280**	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.63 - 7.82 (m, 3H), 7.52 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 6.61 (br. s., 1H), 4.69 - 4.79 (m, 1H), 4.51 - 4.64 (m, 4H), 4.03 - 4.26 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.61 (s, 9H), 1.56 (d, J = 6.53 Hz, 3H).	514.2
3-terc-butil-N-[[2-metil-4-[6-[(5-metil-6-oxo-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida	**I-281**	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.69 (s, 1H), 7.53 - 7.75 (m, 3H), 7.43 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 4.71 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 4.25 - 4.42 (m, 2H), 3.44 - 3.52 (m, 1H), 3.34 - 3.42 (m, 1H), 3.04 - 3.06 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.94 - 2.10 (m, 1H), 1.77 - 1.91 (m, 1H), 1.53 - 1.71 (m, 1H), 0.81 - 0.93 (m, 9H).	517.2

1-terc-butil-N-[[4-[6-[(4,5-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]pirazol-4-carboxamida	**I-282**	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.81 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.57 - 7.84 (m, 3H), 7.52 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 6.67 (br. s., 1H), 4.75 (q, J = 6.53 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.36 - 4.58 (m, 2H), 4.01 (td, J = 4.08, 12.93 Hz, 1H), 3.82 - 3.94 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.79 (d, J = 6.78 Hz, 3H), 1.61 (s, 9H).	514.2
2-terc-butil-N-[[4-[6-[(4,5-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]tiazol-5-carboxamida	**I-283**	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.79 - 8.90 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.61 - 7.95 (m, 3H), 7.50 - 7.59 (m, 1H), 6.55 - 6.78 (m, 1H), 4.71 - 4.83 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.38 - 4.58 (m, 2H), 3.97 - 4.09 (m, 1H), 3.80 - 3.97 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.80 (d, J = 6.78 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H).	531.2
3-terc-butil-N-[[4-[6-[(4,5-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida	**I-284**	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.84 (s, 1H), 7.62 - 8.45 (m, 3H), 7.53 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 6.70 (br. s., 1H), 4.79 (q, J = 6.53 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 5.77 Hz, 4H), 3.98 - 4.10 (m, 1H), 3.80 - 3.98 (m, 1H), 3.42 - 3.65 (m, 2H), 3.11 (s, 4H), 2.34 - 2.53 (m, 3H), 2.04 - 2.22 (m, 1H), 1.94 (td, J = 6.18, 11.98 Hz, 1H), 1.60 - 1.86 (m, 5H), 0.94 (br. s., 9H).	517.3

	2-terc-butil-N-[[4-[6-[[5-(2-hidroxietil)-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2-il]amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]tiazol-5-carboxamida	**I-285**	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.35 (br. s., 1H), 9.12 (t, J = 5.65 Hz, 1H), 8.67 - 8.77 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.70 - 7.87 (m, 2H), 7.40 (d, J =8.03 Hz, 1H), 4.32 - 4.79 (m, 6H), 3.49 - 3.84 (m, 3H), 3.01 - 3.20 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.08 (br. s., 2H), 1.39 (s, 9H).	561.4
	2-terc-butil-N-[[2-metil-4-[6-[(5-metil-6-oxo-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]tiazol-5-carboxamida	**I-286**	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.14 (br. s., 1H), 9.19 (t, J = 5.40 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.69 - 7.85 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 6.46 (br. s., 1H), 4.75 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.51 (d, J = 5.52 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).	531.1
	3-terc-butoxi-N-[[4-[6-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]azetidin-1-carboxamida	**I-287**	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.70 (br. s., 1H), 8.78 (s, 1H), 7.48 - 8.01 (m, 3H), 7.38 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 5.77 Hz, 1H), 6.30 (br. s., 1H), 4.79 (s, 2H), 4.43 - 4.53 (m, 1H), 4.23 (d, J = 5.52 Hz, 2H), 3.98 - 4.13 (m, 6H), 3.60 (dd, J = 4.89, 8.66 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.12 (s, 9H).	492.2

	3-terc-butil-N-[[4-[6-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida	**I-288**	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.78 (s, 1H), 7.62 - 8.27 (m, 3H), 7.53 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 6.30 (br. s., 1H), 4.84 (s, 2H), 4.34 - 4.53 (m, 2H), 4.15 (s, 4H), 3.42 - 3.64 (m, 2H), 3.11 (t, J = 10.16 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.04 - 2.22 (m, 1H), 1.94 (td, J = 6.18, 11.98 Hz, 1H), 1.58 - 1.82 (m, 1H), 0.97 (s, 9H).	490.1
	2-terc-butil-5-[[2-metil-4-[2-[[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-6-one	**I-289**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.09-4.01 (m, 1H), 2.92-2.89 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.20-2.15 (m, 2H), 2.06-1.95 (m, 4H), 1.37 (s, 9H).	557.2
	3-isopropoxi-N-[[4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenil]metil]azetidin-1-carboxamida	**I-290**	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.63 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.54-4.52 (m, 1H), 4.37-4.34 (m, 1H), 4.14-4.12 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.88-3.37 (m, 2H), 3.62-3.59 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.0 Hz, 6H).	490.2

1-terc-butil-N-[[2-cloro-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]pirazol-4-carboxamida	**I-291**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.61 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.31-8.29 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).	465.2
ácido 4-[4-[[4-[4-[[(1-terc-butilpirazol-4-carbonil)amino]metil]-3-metil-fenil]pirimidin-2-il]amino]pirazol-1-il]ciclohexanecarboxílico	**I-292**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.36-8.34 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00-7.99 (m, 1H), 7.95-7.93 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.26 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.24-4.18 (m, 1H), 2.72-2.71 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.31-2.27 (m, 2H), 2.10-2.02 (m, 4H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.63 (s, 9H).	557.3
3-terc-butil-N-[[4-[2-[(1-isopropilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida	**I-293**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.49 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.23-7.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.65-4.64 (m, 2H), 4.52-4.45 (m, 1H), 3.62-3.47 (m, 2H), 3.29-3.27 (m, 1H), 3.13-3.10 (m, 1H), 2.11-2.10 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.74-1.69 (m, 1H), 1.50 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.95 (s, 9H).	530.3

3-terc-butoxi-N-[[4-[2-[(1-ciclopropilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenil]metil]azetidin-1-carboxamida	**I-294**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.53 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.64-4.60 (m, 3H), 4.22-4.18 (m, 2H), 3.84-3.80 (m, 2H), 3.66-3.60 (m, 1H), 1.21 (s, 9H), 1.10-1.05 (m, 4H).	530.2
3-terc-butil-N-[[4-[2-[[1-(2-metoxietil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida	**I-295**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.44 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.68-7.64 (m, 2H), 7.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.65-4.63 (m, 2H), 4.26 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.68-3.57 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.27-3.20 (m, 1H), 3.14-3.10 (m, 1H), 2.13-2.10 (m, 1H), 1.93-1.91 (m, 1H), 1.73-1.68 (m, 1H), 0.95 (s, 9H).	546.2
3-terc-butil-N-[[4-[2-[(1-ciclopropilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida	**I-296**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.39 (s, 1H), 8.33 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.13 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.56-4.55 (m, 2H), 3.55-3.49 (m, 2H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.04-2.03 (m, 1H), 1.85-1.81 (m, 1H), 1.66-1.61 (m, 1H), 1.02-0.92 (m, 5H), 0.87 (s, 9H).	528.3

3-terc-butil-N-[[4-[2-[(1-etilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida	**I-297**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.42 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.18 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.63-4.47 (m, 2H), 4.08 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.44-3.34 (m, 1H), 3.27-3.22 (m, 1H), 3.04-3.02 (m, 1H), 2.12-1.98 (m, 1H), 1.91-1.77 (m, 1H), 1.71-1.58 (m, 1H), 1.38 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H).	516.3
3-terc-butil-N-[[4-[2-[[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida	**I-298**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.39 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.14 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.57-4.52 (m, 2H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.54-3.51 (m, 1H), 3.43-3.40 (m, 1H), 3.22-3.10 (m, 1H), 3.05-3.02 (m, 1H), 2.92-2.89 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.18-1.82 (m, 8H), 1.67-1.62 (m, 1H), 0.88 (s, 9H).	585.3
3-isopropoxi-N-[[4-[2-[(1-isopropilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenil]metil]azetidin-1-carboxamida	**I-299**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.42 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.18 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.46-4.30 (m, 2H), 4.18-4.02 (m, 2H), 3.79-3.67 (m, 2H), 3.65-3.49 (m, 1H), 1.42	518.2

		(d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 6H).	
ácido de 3-metoxi-N-[[2-metil-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]azetidin-1-carboxamida	**I-300**	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ: 8.33 (d, J = 6.02 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 17.88 Hz, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.35 - 7.52 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.26 (s, 1H), 4.09 - 4.19 (m, 2H), 3.91 - 3.99 (m, 3H), 3.83 (dd, J = 3.89, 9.73 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H)	408
N-[[4-[2-[[1-(2-hidroxietil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenil]metil]-3-isopropoxi-azetidin-1-carboxamida	**I-301**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.43 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.65-7.63 (m, 2H), 7.19 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.46-4.38 (m, 1H), 4.25-4.13 (m, 4H), 3.91 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.88-3.81 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 6H).	520.2
3-terc-butoxi-N-[[2-metil-4-[2-[[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]azetidin-1-carboxamida	**I-302**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.61-4.56 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.21-4.13 (m, 3H), 3.80-3.77 (m, 2H), 3.04-3.01 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.30-2.24 (m, 2H), 2.19-2.04 (m, 4H), 1.20 (s, 9H).	533.3

3-terc-butil-N-[[4-[2-[[1-(2-metoxietil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida	**I-303**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.28 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.83 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.38-4.28 (m, 2H), 4.19 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.51-3.46 (m, 1H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.20-3.18 (m, 1H), 3.02-2.99 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.01-2.00 (m, 1H), 1.84-1.81 (m, 1H), 1.64-1.59 (m, 1H), 0.87 (s, 9H).	492.3
3-terc-butoxi-N-[[4-[2-[[1-(2-metoxietil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]azetidin-1-carboxamida	**I-304**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96-7.95 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.61-4.56 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.30 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.19-4.15 (m, 2H), 3.80-3.75 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.20 (s, 9H).	494.3
3-terc-butil-N-[[4-[2-[(1-etilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida	**I-305**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.37-4.28 (m, 2H), 4.06 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.49-3.47 (m, 1H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.19-3.16 (m, 1H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.64-1.59 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H).	462.3

3-terc-butoxi-N-[[4-[2-[(1-isopropilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]azetidin-1-carboxamida	**I-306**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.42 (s, 1H), 8.37 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.17 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.53-4.47 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.44-4.37 (m, 1H), 4.11-4.08 (m, 2H), 3.73-3.69 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.10 (s, 9H).	532.3
3-(2-fluoroetoxi)-N-[[2-metil-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]azetidin-1-carboxamida	**I-307**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.28-8.26 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.82-7.81 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 4.49 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.37 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.08-4.05 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.76-3.74 (m, 2H), 3.62 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H).	440.2
3-terc-butil-N-[[4-[2-[(1-ciclopropilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida	**I-308**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.33 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89-7.85 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.45-4.35 (m, 2H), 3.63-3.54 (m, 2H), 3.48-3.43 (m, 1H), 3.28-3.23 (m, 1H), 3.08 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.07-2.05 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.10-1.02 (m, 4H), 0.93 (s, 9H).	474.3

1-terc-butil-5-[[2-metil-4-[6-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]-6,7-dihidropirazolo[4,3-c]piridin-4-one	**I-309**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.56 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.77-7.72 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.10 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.55 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.60 (s, 9H).	526.3
1-[[4-[2-[[1-(2-hidroxietil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-isobutil-piperazin-2-one	**I-310**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.59 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.23 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.91 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.68 (brs, 4H), 3.16 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	518.2
3-terc-butil-N-[[4-[2-[[1-(1-metilazetidin-3-il)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida	**I-311**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.36-8.33 (m, 2H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.00-4.95 (m, 1H), 4.58-4.49 (m, 2H), 4.07-4.03 (m, 2H), 3.84-3.80 (m, 2H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.24-3.22 (m, 1H), 3.03-3.00 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.84-1.80 (m, 1H), 1.64-1.59 (m, 1H), 0.86 (s, 9H).	557.3

N-[[4-[2-[[1-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil]pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-3-isopropoxi-azetidin-1-carboxamida	**I-312**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.28 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.17 (br, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10-7.09 (m, 1H), 4.32-4.29 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.08-4.05 (m, 2H), 3.77 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 3.71-3.68 (m, 2H), 3.58-3.52 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.74 (s, 6H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 6H).	589.3
3-isopropoxi-N-[[4-[2-[[1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenil]metil]azetidin-1-carboxamida	**I-313**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.23-8.21 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.61-7.56 (m, 2H), 7.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.95-4.90 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.38-4.34 (m, 1H), 4.15-4.02 (m, 3H), 3.98-3.93 (m, 2H), 3.87-3.75 (m, 3H), 3.62-3.56 (m, 1H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 1.09 (d, J = 6.4 Hz, 1H).	546.2
3-isopropoxi-N-[[4-[2-[[1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenil]metil]azetidin-1-carboxamida	**I-314**	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.00-4.95 (m, 1H), 4.62 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.38-4.32 (m, 1H), 4.19-4.07 (m, 5H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.87-3.85 (m, 2H), 3.63-3.57 (m, 1H), 2.53-2.36 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 6H).	546.2

2-terc-butil-N-[[4-[2-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]tiazol-5-carboxamida	**I-315**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.23-8.20 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.01-3.90 (m, 2H), 2.82-2.79 (m, 2H), 2.51-2.48 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).	488
3-terc-butil-N-[[4-[2-[[1-[(3S)-pirrolidin-3-il]pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida	**I-316**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.36 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.58-7.56 (m, 2H), 7.11 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.87-4.82 (m, 1H), 4.56-4.52 (m, 2H), 3.51-3.49 (m, 2H), 3.40-3.38 (m, 1H), 3.31-3.17 (m, 3H), 3.07-2.99 (m, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.85-1.79 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 1H), 0.85 (s, 9H).	557.3
3-isopropil-N-[[4-[2-[[1-(2-metoxietil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida	**I-317**	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.69-4.64 (m, 3H), 4.30 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.58-3.50 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.94-2.89 (m, 1H), 2.92 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 2.15-1.45 (m, 2H), 0.93-0.90 (m, 6H).	523.3

3-terc-butil-N-[[4-[2-[[1-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida	**I-318**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.39 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.86-4.82 (m, 1H), 4.56-4.52 (m, 2H), 3.52-3.48 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 3.27-3.24 (m, 3H), 3.18-3.17 (m, 1H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.31-2.26 (m, 1H), 2.17-2.02 (m, 2H), 1.85-1.81 (m, 1H), 1.66-1.61 (m, 1H), 0.87 (s, 9H).	557.3
3-terc-butoxi-N-[[2-(2-metoxietil)-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]azetidin-1-carboxamida	**I-319**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.59-4.56 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.17-4.13 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.79-3.76 (m, 2H), 3.70 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.04 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.19 (s, 9H).	494.3.

3-terc-butil-N-[[2-(2-metoxietil)-4-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida	**I-320**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.71 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.59-3.54 (m, 1H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.29-3.25 (m, 1H), 3.12-3.07 (m, 1H), 3.06 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.16-2.07 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.77-1.69 (m, 1H), 0.96 (s, 9H).	492.3
3-terc-butil-N-[[4-[2-[(1,5-dimetilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-2-(2-hidroxietil)fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida	**I-321**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.27 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.51-.4.43 (m, 2H), 3.85-3.82 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.56-3.51 (m, 1H), 3.45-3.41 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.08-2.97 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.06-2.04 (m, 1H), 1.89-1.86 (m, 1H), 1.69-1.64 (m, 1H), 0.93 (s, 9H).	492.3
3-terc-butoxi-N-[[4-[2-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]azetidin-1-carboxamida	**I-322**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.22 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.79-7.77 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.49-4.46 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.08-4.01 (m, 4H), 3.69-3.65 (m, 2H), 2.83 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.56-2.49 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.00 (s, 9H).	476.2

3-terc-butoxi-N-[[4-[2-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)pirimidin-4-il]-2-(2-metoxietil)fenil]metil]azetidin-1-carboxamida	**I-323**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.24 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.48-4.45 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.06-4.01 (m, 4H), 3.68-3.65 (m, 2H), 3.57 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.92 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.55-2.51 (m, 2H), 1.09 (s, 9H).	520
3-terc-butil-N-[[4-[2-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)pirimidin-4-il]-2-(2-hidroxietil)fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida	**I-324**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.23-4.33 (m, 2H), 4.03 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.35 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.18-3.13 (m, 1H), 2.92 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.56-2.49 (m, 2H), 2.01-1.98 (m, 1H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.63-1.57 (m, 1H), 0.85 (s, 9H).	504.2

(3S)-3-terc-butil-N-[[4-[2-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-ilamino)pirimidin-4-il]-2-(2-metoxietil)fenil]metil]pirrolidin-1-carboxamida	**I-325**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.37-4.35 (m, 2H), 4.00 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.46-3.31 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 3H), 2.82-2.79 (m, 2H), 2.53-2.45 (m, 2H), 1.97-1.95 (m, 1H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.60-1.55 (m, 1H), 0.83 (s, 9H).	518.3
3-isopropoxi-N-[6-[2-[[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]tetralin-1-il]azetidin-1-carboxamida	**I-326**	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.94-7.86 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.99-4.94 (m, 1H), 4.45-4.34 (m, 1H), 4.20-4.11 (m, 3H), 3.82-3.75 (m, 2H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.03-3.00 (m, 2H), 2.95-2.83 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.30-2.24 (m, 2H), 2.19-2.14 (m, 2H), 2.13-1.98 (m, 4H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 6H).	545.4

3-terc-butil-N-[6-[2-[[1-(2-hidroxietil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]tetralin-1-il]pirrolidin-1-carboxamida	**I-327**	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.33 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.04-5.02 (m, 1H), 4.20 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.56-3.44 (m, 2H), 3.29-3.24 (m, 1H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.89-2.86 (m, 2H), 2.09-1.98 (m, 3H), 1.92-1.65 (m, 4H), 0.93 (s, 9H).	504.3
3-terc-butil-N-[2-[2-[(1-etilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-5-il]pirrolidin-1-carboxamida	**I-328**	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81-7.76 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.06 (d, J = 5.6Hz, 1H), 6.49-6.43 (m, 1H), 5.06-4.99 (m, 1H), 4.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.57-3.37 (m, 2H), 3.25-3.23 (m, 1H), 3.09-2.79 (m, 3H), 2.02-1.76 (m, 6H), 1.64-1.56 (m, 2H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.27-1.17 (m, 1H), 0.86 (s, 9H).	502.3
N-[2-formil-8-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-1,3,4,5-tetrahidro-2-benzazepin-5-il]-3-isopropoxi-azetidin-1-carboxamida	**I-329**	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.42-8.40 (m, 1H), 8.21-8.15 (m, 1H), 8.08-7.98 (m, 3H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.23 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.30-5.24 (m, 1H), 5.06-5.02 (m, 1H), 4.49-4.32 (m, 2H), 4.29-4.20 (m, 2H), 3.93-3.83 (m, 6H), 3.78-3.66 (m, 2H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.19-1.17 (m, 6H).	505.3

3-terc-butil-N-[2-[2-[(1-tetrahidropiran-4-ilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-5-il]pirrolidin-1-carboxamida	**I-330**	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.27 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.81-7.79 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.07-5.02 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.97-3.94 (m, 2H), 3.59-3.40 (m, 4H), 3.28-3.26 (m, 1H), 3.11-2.80 (m, 3H), 2.07-1.78 (m, 10H), 1.66-1.58 (m, 2H), 1.28-1.24 (m, 1H), 0.88 (s, 9H).	558.3
3-etoxi-N-[2-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-5-il]azetidin-1-carboxamida	**I-331**	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 8.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81-7.77 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.34-4.28 (m, 1H), 4.19-4.13 (m, 2H), 3.94-3.88 (m, 5H), 3.46 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.01-2.85 (m, 2H), 1.91-1.74 (m, 5H), 1.58-1.51 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	462.2
3-terc-butoxi-N-[2-[6-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)pirimidin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-5-il]azetidin-1-carboxamida	**I-332**	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 8.76 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.08 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.53-4.42 (m, 2H), 4.20-4.05 (m, 6H), 3.94-3.80 (m, 2H), 3.04-2.81 (m, 2H), 2.03-1.72 (m, 5H), 1.61-1.49 (m, 1H), 1.19 (s, 9H).	532.3

3-isopropoxi-N-[2-[2-[[1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-5-il]azetidin-1-carboxamida	**I-333**	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.08 (br, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.97-4.89 (m, 2H), 4.37-4.32 (m, 1H), 4.17-3.91 (m, 5H), 3.86-3.71 (m, 3H), 3.61-3.55 (m, 1H), 2.96-2.89 (m, 2H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.23-2.17 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 4H), 1.61-1.56 (m, 1H), 1.28-1.23 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.0 Hz, 6H)	532
3-terc-butoxi-N-[2-[2-[[1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-5-il]azetidin-1-carboxamida	**I-334**	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.27 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.95-4.89 (m, 2H), 4.53-4.47 (m, 1H), 4.16-3.90 (m, 5H), 3.85-3.69 (m, 3H), 2.95-2.84 (m, 2H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.22-2.16 (m, 1H), 1.89-1.86 (m, 3H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.62-1.52 (m, 1H), 1.30-1.26 (m, 1H), 1.10 (s, 9H).	546.3

3-isopropoxi-N-[8-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-il]azetidin-1-carboxamida	**I-335**	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.21-5.09 (m, 1H), 4.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.46-4.26 (m, 2H), 4.15-4.04 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.87-3.70 (m, 3H), 3.64-3.51 (m, 1H), 2.32-2.13 (m, 2H), 1.88-1.69 (m, 2H), 1.14 (d, J = 5.6 Hz, 6H).	478
N-[2-[2-[[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-5-il]-3-isopropoxi-azetidin-1-carboxamida	**I-336**	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.48-4.30 (m, 1H), 4.23-4.10 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.99-3.83 (m, 3H), 3.68-3.55 (m, 1H), 3.03-2.80 (m, 2H), 1.88-1.69 (m, 5H), 1.64-1.43 (m, 1H), 1.21 (s, 6H), 1.17 (d, J = 5.2 Hz, 6H)	534.3

3-terc-butoxi-N-[2-[2-[[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-5-il]azetidin-1-carboxamida	**I-337**	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 8.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.54-4.43 (m, 1H), 4.23-4.09 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.95-3.81 (m, 2H), 3.02-2.81 (m, 2H), 1.94-1.68 (m, 5H), 1.61-1.43 (m, 1H), 1.20 (s, 6H), 1.19 (s, 9H).	548.3
3-isopropoxi-N-[2-[2-[[1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il]azetidin-1-carboxamida	**I-338**	1H NMR (400 MHz, CD3OD) *δ*: 8.27 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.95-4.89 (m, 2H), 4.37-4.31 (m, 1H), 4.16-4.02 (m, 5H), 3.90-3.71 (m, 3H), 4.61-3.55 (m, 1H), 2.94-2.88 (m, 2H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.19-2.17 (m, 1H),1.89-1.76 (m, 4H), 1.60-1.52 (m, 1H), 1.31-1.18 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 6H)	532.3

3-metoxi-N-[2-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-5-il]azetidin-1-carboxamida	**I-339**	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.27 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 6.4, 1.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.18-4.06 (m, 3H), 3.80-3.73 (m, 5H), 3.23 (s, 3H), 2.95-2.81 (m, 2H), 1.89-1.73 (m, 4H), 1.62-1.53 (m, 1H), 1.31-1.19 (m, 1H).	448
3-isopropil-N-[2-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-5-il]pirrolidin-1-carboxamida	**I-340**	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.46-6.40 (m, 1H), 5.06-4.99 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.63-3.46 (m, 2H), 3.28-3.24 (m, 1H), 2.98-2.82 (m, 3H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.91-1.76 (m, 5H), 1.65-1.43 (m, 3H), 1.32-1.24 (m, 1H), 0.91-0.89 (m, 6H)	474.3

N-[2-[2-[(1-etilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-5-il]-3-isopropil-pirrolidin-1-carboxamida	**I-341**	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.08 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.63-3.46 (m, 2H), 3.26-3.24 (m, 1H), 2.98-2.82 (m, 3H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 5H), 1.63-1.43 (m, 3H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.29-1.27 (m, 1H), 0.92-0.89 (m, 6H).	488.1
3-isopropil-N-[2-[2-[(1-tetrahidropiran-4-ilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-5-il]pirrolidin-1-carboxamida	**I-342**	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92-7.71 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.34-7.22 (m, 1H), 7.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.55-6.33 (m, 1H), 5.12-4.98 (m, 1H), 4.35-4.19 (m, 1H), 3.99-3.97 (m, 2H), 3.69-3.41 (m, 4H), 3.34-3.24 (m, 1H), 3.10-2.77 (m, 3H), 2.11-1.73 (m, 10H), 1.72-1.36 (m, 3H), 1.35-1.22 (m, 1H), 0.98-0.80 (m, 6H)	544.3

3-terc-butoxi-N-[2-[2-[[1-(4-piperidil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-5-il]azetidin-1-carboxamida	**I-343**	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.64-4.59 (m, 1H), 4.53-4.45 (m, 1H), 4.27-4.19 (m, 2H), 3.88-3.70 (m, 2H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.21-3.13 (m, 2H), 3.07-2.92 (m, 2H), 2.34-2.14 (m, 4H), 2.01-1.86 (m, 4H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.43-1.37 (m, 1H), 1.23 (s, 9H).	559.4
3-isopropil-N-[2-[2-[[1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-5-il]pirrolidin-1-carboxamida	**I-344**	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.46-6.40 (m, 1H), 5.04-5.02 (m, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.04-3.93 (m, 3H), 3.82-3.80 (m, 1H), 3.61-3.49 (m, 2H), 3.28-3.26 (m, 1H), 2.95-2.90 (m, 3H), 2.41-2.39 (m, 3H), 2.04-2.01 (m, 1H), 1.93-1.92 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 5H), 1.63-1.50 (m, 3H), 1.30-1.28 (m, 1H), 0.92-0.89 (m, 6H).	530

3-isopropil-N-[2-[2-[[1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-5-il]pirrolidin-1-carboxamida	**I-345**	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.86-7.74 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.51-6.37 (m, 1H), 5.06-5.04 (m, 1H), 4.93-4.91 (m, 1H), 4.10-3.87 (m, 3H), 3.86-3.77 (m, 1H), 3.65-3.43 (m, 2H), 3.35-3.25 (m, 1H), 3.01-2.85 (m, 3H), 2.47-2.35 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 1H), 2.10-1.97 (m, 1H), 1.96-1.74 (m, 4H), 1.69-1.18 (m, 5H), 0.91 (d, J = 5.6 Hz, 6H).	530.3
N-[2-(2-hidroxietil)-8-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-1,3,4,5-tetrahidro-2-benzazepin-5-il]-3-isopropoxi-azetidin-1-carboxamida	**I-346**	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ: 8.29 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.91-7.87 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.31 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 4.16-4.09 (m, 2H), 4.03-3.99 (m, 1H), 3.94-3.91 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.79-3.73 (m, 2H), 3.61-3.57 (m, 3H), 3.15-3.12 (m, 1H), 3.06-3.04 (m, 1H), 2.54-2.46 (m, 2H), 1.99-1.96 (m, 1H), 1.76-1.73 (m, 1H), 1.08 (d, J = 4.8 Hz, 1H).	521

3-terc-butoxi-N-[2-[2-[(1,5-dimetilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-5-il]azetidin-1-carboxamida	**I-347**	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.79-7.78 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.08 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.54-4.41 (m, 2H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.94-3.84 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.02-2.83 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.98-1.69 (m, 6H), 1.20 (s, 9H).	504.3
N-[2-[2-[[1-(3-fluoro-1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-5-il]-3-isopropoxi-azetidin-1-carboxamida	**I-348**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.39 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.94-7.90 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.38 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.06-5.03 (m, 1H), 4.99-4.95 (m, 1H), 4.46-4.43 (m, 1H), 4.28-4.18 (m, 3H), 3.89-3.87 (m, 2H), 3.70-3.66 (m, 1H), 3.08-2.95 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.29-1.65 (m, 9H), 1.39-1.35 (m, 2H), 1.19 (d, J = 7.6 Hz, 6H).	577.5
ácido de 4-isobutil-1-[[2-metil-4-[2-[[1-(1-metilazetidin-3-il)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]piperazin-2-ona	**I-349**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.31 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95-7.87 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.81-4.73 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.66-4.54 (m, 1H), 4.51-4.28 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.63-3.43 (m, 4H), 3.10-2.99 (m, 4H), 2.94 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.17-2.03 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 6H).	488.3

ácido de 4-(2,2-dimetilpropil)-1-[[4-[2-[[1-(2-hidroxietil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-2-ona	**I-350**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.58 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.23 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.91 (t, J = 5.6 Hz, 2H) 3.64 (brs, 4H), 3.13 (s, 2H), 1.14 (s, 9H).	532.3
3-isopropoxi-N-[[4-[2-[[1-(2-metoxietil)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenil]metil]azetidin-1-carboxamida	**I-351**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.44-8.31 (m, 2H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.62-7.50 (m, 2H), 7.16 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.38- 4.29 (m, 1H), 4.18 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.13-4.03 (m, 2H), 3.76-3.70 (m, 2H), 3.65 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.61- 3.51 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 6H).	534.2
3-isopropoxi-N-[7-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-1-il]azetidin-1-carboxamida	**I-352**	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.86-7.85 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.35-4.31 (m 1H), 4.14-4.08 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.76-3.72 (m, 2H), 3.60-3.54 (m, 1H), 3.02-2.79 (m, 6H), 1.06 (d, J = 6.4 Hz, 6H).	477

N-[[2-cloro-4-[2-[[1-(1-metilazetidin-3-il)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]-3-isopropoxi-azetidin-1-carboxamida	**I-353**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.24-5.19 (m, 1H), 4.53-4.48 (m, 2H), 4.38-4.30 (m, 5H), 4.11-4.07 (m, 2H), 3.74-3.70 (m, 2H), 3.59-3.53 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 6H).	511.2
5-terc-butil-N-[[2-cloro-4-[2-[[1-(1-metilazetidin-3-il)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]isoxazol-3-carboxamida	**I-354**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.34 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.90-4.78 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.52-3.47 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.29 (s, 9H).	521.3
5-terc-butil-N-[[4-[2-[[1-(1-metilazetidin-3-il)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)fenil]metil]isoxazol-3-carboxamida	**I-355**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.00-4.93 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.99-3.94 (m, 2H), 3.74-3.72 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.30 (s, 9H).	555.3

1-terc-butil-N-[[2-cloro-4-[2-[[1-(1-metilazetidin-3-il)pirazol-4-il]amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]pirazol-4-carboxamida	**I-356**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 (br, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.01-4.90 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.88 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.63 (s, 9H).	520.3
2-terc-butil-N-[[2-metil-4-[6-[[1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-3-il]amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]tiazol-5-carboxamida	**I-357**	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.77 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.08 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.92-4.88 (m, 1H), 4.67 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.20-4.07 (m, 3H), 4.01-3.95 (m, 1H), 2.49-2.36 (m, 5H), 1.45 (s, 9H).	518.2
2-terc-butil-N-[[2-metil-4-[6-[[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-3-il]amino]pirimidin-4-il]fenil]metil]tiazol-5-carboxamida	**I-358**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.48 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.05-3.97 (m, 1H), 2.89 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.17-2.09 (m, 2H), 2.04-1.99 (m, 4H), 1.35 (s, 9H).	545.2

3-terc-butoxi-N-[6-[2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]tetralin-1-il]azetidin-1-carboxamida	**I-359**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.97-4.96 (m, 1H), 4.60-4.52 (m, 1H), 4.19-4.10 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.81-3.71 (m, 2H), 2.87-2.85 (m, 2H), 2.11-1.95 (m, 2H), 1.90-1.72 (m, 2H), 1.19 (s, 9H).	476.2
ácido de N-[[4-[2-[(1-etilpirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-3-isopropoxi-azetidin-1-carboxamida	**I-360**	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ: 8.15 - 8.40 (m, 1 H) 7.92 - 8.11 (m, 3 H) 7.63 - 7.80 (m, 1 H) 7.53 (d, J=6.53 Hz, 1 H) 7.45 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 4.35 - 4.48 (m, 3 H) 4.12 - 4.29 (m, 4 H) 3.81 (dd, J=9.04, 4.52 Hz, 2 H) 3.57 - 3.72 (m, 1 H) 2.43 (s, 3 H) 2.03 (s, 2 H) 1.51 (t, J=7.28 Hz, 3 H) 1.16 (d, J=6.02 Hz, 6 H)	450.3

Ejemplo 239: *Protocolo para la estimulación de células B humanas.*

Se purificaron células B humanas de 150 ml de sangre. En resumen, se diluyó la sangre 1/2 con PBS y se centrifugó a

través de un gradiente de densidad de Ficoll. Se aislaron las células B de las células mononucleares mediante selección negativa utilizando el kit de aislamiento de células B II de Milenyi (Auburn, CA). Se estimularon 50,000 células B por pocillo con 10 ug/ml de anticuerpos IgM anti-humano F(ab')2 de cabra (Jackson ImmunoResearch Laboratories, West Grove, PA) en una placa de 96 pocillos. Se diluyeron los compuestos en DMSO y se añadieron a las células. La concentración final de DMSO es 0.5%. Se midió la proliferación después de 3 días utilizando Promega CellTiter-Glo (Madison, WI).

Ejemplo 240: *Ensayo de cinasas BTK in vitro: ENSAYO BTK-POLYGAT-LS.*

El objetivo del ensayo *in vitro* BTK es determinar la potencia del compuesto contra BTK a través de la medición de IC_{50}. Se midió la inhibición del compuesto después de monitorizar la cantidad de fosforilación de un péptido polyGAT marcado con fluoresceína (Invitrogen PV3611) en presencia de la enzima BTK activa (Upstate 14-552), ATP e inhibidor. La reacción de la cinasa BTK se realizó en una placa de 96 pocillos negra (costar 3694). Para un ensayo típico, se añadió a cada pocillo una alícuota de 24 µL de una mezcla maestra de ATP/péptido (concentración final; ATP 10 µM, polyGAT 100 nM) en amortiguador de cinasa (10 mM Tris-HCl pH 7.5, 10 mM $MgCl_2$, 200 µM Na_3PO_4, 5 mM DTT, 0.01% Triton X-

100 y 0.2 mg/ml caseína) a cada pocillo. Después, se añadió 1 µL de una titulación del compuesto 40X de 4 veces en disolvente DMSO al 100%, seguido del añadido de 15 uL de la mezcla de enzimas BTK en amortiguador de cinasa 1X (con una concentración final de 0.25 nM). Se incubó el ensayo durante 30 minutos antes de detenerse con 28 µL de una solución de EDTA 50 mM. Se transfirieron las alícuotas (5 µL) de la reacción de cinasa a una placa de 384 pocillos blanca de volumen bajo (Corning 3674) y se añadieron 5 µL de un amortiguador de detección 2X (Invitrogen PV3574 con anticuerpo Tb-PY20 4 nM, Invitrogen PV3552). Se cubrió la placa y se incubó durante 45 minutos a temperatura ambiente. Se midió la fluorescencia resuelta en el tiempo (TRF) en dispositivos moleculares M5 (excitación 332 nm; emisión 488 nm; emisión de fluoresceína 518 nm). Se calcularon los valores de IC_{50} utilizando un ajuste de cuatro parámetros con actividad enzimática del 100% determinada a partir del control de DMSO y 0% de actividad a partir del control de EDTA.

La tabla 1 muestra la actividad de compuestos seleccionados de la presente invención en el ensayo de cinasa Btk *in vitro*, en donde cada número de compuesto corresponde a la numeración de compuestos presentada en los ejemplos 1-238 del presente, arriba. Los compuestos que tienen una actividad

designada como "A" proporcionaron un IC_{50} < 10 nM; los compuestos que tienen una actividad designada como "B" proporcionaron un IC_{50} de 10-99 nM; los compuestos que tienen una actividad designada como "C" proporcionaron un IC_{50} de 100-999 nM; los compuestos que tienen una actividad designada como "D" proporcionaron un IC_{50} de 1,000-10,000 nM; y los compuestos que tienen una actividad designada como "E" proporcionaron un IC_{50} de >10,000 nM. En algunos casos cuando un compuesto evaluado tiene actividad "E", otros compuestos estructuralmente similares más allá de los límites medibles del ensayo no se incluyen en la tabla 1.

Tabla 1. Datos inhibitorios para los compuestos ejemplares

Compuesto evaluado	**IC50(10uMATP)**	**Compuesto evaluado**	**IC50(10uMATP)**
I-1	A	I-181	A
I-2	A	I-182	A
I-3	A	I-183	A
I-4	A	I-184	A

I-5	A	I-185	A
I-6	A	I-186	A
I-7	A	I-187	A
I-8	A	I-188	A
I-9	A	I-189	A
I-10	A	I-190	A
I-11	B	I-191	A
I-12	A	I-192	A
I-13	A	I-193	A
I-14	B	I-194	A
I-15	A	I-195	A
I-16	E	I-196	A
I-17	C	I-197	A
I-18	C	I-198	A
I-19	A	I-199	A
I-20	A	I-200	A
I-21	A	I-201	A
I-22	B	I-202	A
I-23	C	I-203	A
I-24	B	I-204	A
I-25	D	I-205	A
I-26	D	I-206	A
I-27	E	I-207	A

I-28	E	I-208	A
I-29	D	I-209	A
I-30	D	I-210	A
I-31	C	I-211	A
I-32	C	I-212	A
I-33	C	I-213	A
I-34	B	I-214	A
I-35	D	I-215	A
I-36	A	I-216	A
I-37	A	I-217	A
I-38	A	I-218	A
I-39	A	I-219	A
I-40	A	I-220	A
I-41	A	I-221	A
I-42	A	I-222	A
I-43	A	I-223	A
I-44	A	I-224	A
I-45	A	I-225	A
I-46	A	I-226	A
I-47	A	I-227	A
I-48	A	I-229	A
I-49	A	I-231	A
I-50	A	I-232	A

I-51	A	I-233	A
I-52	A	I-234	A
I-53	C	I-235	A
I-54	A	I-236	A
I-55	A	I-237	A
I-56	A	I-238	A
I-57	A	I-239	A
I-58	B	I-240	A
I-59	B	I-241	A
I-60	B	I-242	A
I-61	B	I-243	A
I-62	A	I-244	A
I-63	A	I-245	A
I-64	A	I-246	A
I-65	A	I-247	A
I-66	A	I-248	A
I-67	A	I-249	A
I-68	B	I-250	A
I-69	A	I-251	A
I-70	A	I-252	A
I-71	B	I-253	A
I-72	D	I-254	A
I-73	D	I-255	A

I-74	D	I-256	A
I-75	D	I-257	
I-76	E	I-258	A
I-77	D	I-259	A
I-78	E	I-260	A
I-79	D	I-261	A
I-80	D	I-262	
I-81	D	I-263	A
I-82	C	I-264	A
I-83	C	I-265	A
I-84	D	I-266	A
I-85	B	I-267	A
I-86	B	I-268	A
I-87	C	I-269	A
I-88	C	I-270	A
I-89	A	I-271	A
I-90	B	I-272	A
I-91	A	I-273	A
I-92	B	I-274	A
I-93	B	I-275	A
I-94	C	I-276	A
I-95	A	I-277	A
I-96	B	I-278	A

I-97	A	I-279	A
I-98	B	I-280	A
I-99	A	I-281	A
I-100	B	I-282	A
I-101	B	I-283	A
I-102	B	I-284	A
I-103	B	I-285	A
I-104	C	I-286	A
I-105	B	I-287	A
I-106	A	I-288	A
I-107	D	I-289	A
I-108	A	I-290	A
I-109	B	I-291	A
I-110	B	I-292	A
I-111	A	I-293	A
I-112	A	I-294	A
I-113	C	I-295	A
I-114	C	I-296	A
I-115	A	I-297	A
I-116	A	I-298	A
I-117	B	I-299	A
I-118	A	I-300	B
I-119	C	I-301	A

I-120	A	I-302	A
I-121	A	I-303	A
I-122	A	I-304	A
I-123	A	I-305	A
I-124	A	I-306	A
I-125	A	I-307	A
I-126	A	I-308	A
I-127	A	I-309	A
I-128	A	I-310	A
I-129	A	I-311	A
I-130	A	I-312	A
I-131	A	I-313	A
I-132	A	I-314	A
I-133	A	I-315	A
I-134	A	I-316	A
I-135	A	I-317	A
I-136	B	I-318	A
I-137	A	I-319	A
I-138	D	I-320	A
I-139	B	I-321	A
I-140	B	I-322	A
I-141	C	I-323	A
I-142	A	I-324	A

I-143	A	I-325	A
I-144	B	I-326	A
I-145	C	I-327	A
I-146	C	I-328	A
I-147	A	I-329	A
I-148	A	I-330	A
I-149	A	I-331	A
I-150	A	I-332	A
I-151	A	I-333	A
I-152	A	I-334	A
I-153	A	I-335	A
I-154	A	I-336	A
I-155	B	I-337	A
I-156	C	I-338	A
I-157	B	I-339	B
I-158	C	I-340	A
I-159	A	I-341	A
I-160	A	I-342	A
I-161	A	I-343	A
I-163	A	I-344	A
I-164	A	I-345	A
I-166	A	I-346	A
I-167	A	I-347	A

I-168	A	I-348	A
I-169	A	I-349	A
I-171	A	I-350	A
I-172	A	I-351	A
I-173	A	I-352	B
I-174	A	I-353	A
I-175	A	I-354	A
I-176	A	I-355	A
I-178	A	I-356	A
I-179	A	I-357	A
I-180	A	I-358	A
		I-359	A
		I-360	A

Ejemplo 241: - Inhibición *in vitro* de actividad de BTK en sangre completa de ratón

Se recubrieron placas de MSD anti-conejo (Meso Scale Discovery, Rockville, MD) con 35 uL/pocillo de C82B8 anti-BTK de conejo (Cell Signaling Technology, Danvers, MA) diluido 1:50 en PBS. Se incubaron las placas durante 2 horas ± 1 hora a temperatura ambiente, con agitación (configuración 3-5) u ON a 4 ºC. Se bloquearon las placas con bloqueador A de MSD (Meso Scale Discovery, Rockville, MD) utilizando bloqueador A

de MSD al 3% en TBST. Primero, se lavaron las placas recubiertas 3x con 250 uL/pocillo TBST seguido del añadido de 200 uL/pocillo de bloqueador A al 3%/TBST. Se bloquean las placas durante >2 horas a temperatura ambiente, agitando u ON a 4 ºC.

Se recogió sangre completa de ratones DBA/1 en tubos 16 x 100 heparina de sodio (Becton Dickinson, N.º de cat. 367874). Se agrupó la sangre de múltiples ratones DBA/1. Se dividió en alícuotas de 96 uL de sangre completa por pocillo en una placa de fondo redondo de 96 y se cambiaron las puntas cada vez. Se añadieron 4 uL de compuesto de prueba diluido a cada muestra, se mezclaron y se incubaron durante 30 min a 37 ºC.

Para las diluciones seriadas del compuesto de prueba, se produjo una placa 1000x con diluciones seriadas del compuesto de prueba en DMSO al 100%. Se crearon diez diluciones, 1:3, partiendo de 10 mM mediante: añadido de 15 uL del compuesto de prueba a 10 mM en DMSO al 100% al pocillo A1; se añadieron 10 uL de DMSO al 100% a los pocillos A2–A12; se diluyeron 5 uL del pocillo A1 al pocillo A2 y se mezcló; se continuó con diluciones seriadas 1:3, se cambiaron las puntas entre las transferencias, al pocillo A10. Los pocillos A11 y A12 contienen DMSO al 100% sin el compuesto de prueba.

Para la dilución 1, se creó una placa 1:40. Utilizando

una pipeta de varios canales de 12 pocillos, se diluyó cada concentración de compuesto de prueba o DMSO 1:40 mediante el añadido de 2 uL de cada pocillo de placa madre 1000x hasta 78 uL de agua y se mezcló.

Para la dilución 2, se añadieron el compuesto de prueba o DMSO a la sangre completa mediante una dilución de 1:25. Utilizando una pipeta de varios canales de 12 pocillos, se añadieron 4 uL de la placa 1:40 (B) a 96 uL de sangre completa y se mezcló.

La concentración final de compuestos de prueba se muestra abajo. La concentración de DMSO es 0.1% final en cada pocillo.

											(+PPi)	(-PPi)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	10000 nM	3333 nM	1111 nM	370 nM	123 nM	41 nM	14 nM	5 nM	2 nM	0.5 nM	0 nM	0 nM
B	10000 nM	3333 nM	1111 nM	370 nM	123 nM	41 nM	14 nM	5 nM	2 nM	0.5 nM	0 nM	0 nM
C	10000 nM	3333 nM	1111 nM	370 nM	123 nM	41 nM	14 nM	5 nM	2 nM	0.5 nM	0 nM	0 nM

El amortiguador de lisado utilizado para lisar la sangre completa se preparó de la siguiente manera. Se preparó un amortiguador de lisado 10X utilizando 1500 mM NaCl; 200 mM Tris, pH 7.5; 10 mM EDTA; 10 mM EGTA; y Triton-X-100 al 10%. El amortiguador de lisado 10X se diluyó hasta 1X en dH_2O y se preparó amortiguador de lisado completo (+/- inhibidores de fosfatasa) del siguiente modo:

	+PPi (mL)	−PPi (mL)
amortiguador de lisado 1X	10	10
500mM PMSF en DMSO	0.02	0.02
Inhibidor fosfatasa 3	0.1	
Inhibidor fosfatasa 2	0.1	
Inhibidor de proteasa (completo) (1 comprimido para 10 mL)	1 comprimido	1 comprimido
PhosStop (1 comprimido para 10 mL)	1 comprimido	
Ortovanadato de sodio (Na_3VO_4) (final 50uM)	0.1	
Fluoruro de sodio (NaF) (final 10 mM)	0.005	
Desoxicolato al 1% (final 0.25%)	2.5	2.5

Se añadieron 100 uL de amortiguador de lisis completo (+/− inhibidores de fosfatasa) a cada pocillo y se mezcló bien mediante pipeteado hacia arriba y hacia abajo algunas veces. Los pocillos 1–10 y 12 recibieron amortiguador de lisado 1X que contenía inhibidores de fosfatasa (+PPi) y el pocillo 11 recibió amortiguador de lisado 1x sin inhibidores

de fosfatasa (-PPi). Se incubaron las muestras durante 1 hora sobre hielo o a 4 ºC. Se mezclaron nuevamente las muestras a la mitad del tiempo para un lisado completo.

Se lavó el amortiguador de bloqueo de las placas de MSD bloqueadas con 250 uL de TBST por pocillo, 3 veces. Se añadieron 100-150 uL de lisados de sangre completa a cada pocillo de las placas de MSD recubiertas y bloqueadas seguido de incubación durante la noche en un ambiente frío con agitación.

Se lavaron las placas 4 veces con 250 µL de TBST por pocillo. Se diluyó mAb de ratón fosfo-tirosina biotinilado (pY100, Cell Signaling Technology, Danvers, MA) 1:125 en bloqueador A al 1%. Se diluyó mAb anti-BTK de ratón (Fitzgerald Industries International, Acton, MA) 1:900 en bloqueador A al 1%. Se añadieron 35 µL de pY100 diluido o mAb anti-BTK diluido a cada pocillo y se incubó durante 2 horas a temperatura ambiente, con agitación.

Se lavaron las placas 3 veces con 250 µL de TBST/pocillo. Se añadieron 35 uL de 1:500 de anticuerpo marcado con etiqueta de estreptavidina-sulfo en bloqueador A al 3% a cada pocillo. Para anti-BTK, se añadieron 35 uL de 1:500 de anticuerpo marcado con etiqueta anti-ratón en bloqueador A al 3% a cada pocillo. Se incubaron las placas durante 1 hora a temperatura ambiente, con agitación.

Para desarrollar y leer las placas, se preparó amortiguador de lectura 1X en dH_2O a partir de solución madre 4X. Se lavaron las placas 3 veces con 250 µL de TBST/pocillo. Se añadieron 150 uL de amortiguador de lectura MSD 1X a cada pocillo. Se leyeron las placas en un SECTOR Imager 6000 (Meso Scale Discovery, Rockville, MD).

Materiales

ARTÍCULO	**PROVEEDOR**	**N.º DE CATÁLOGO**
Placas de MSD anti-conejo	MSD	L45RA-1
Conejo anti-BTK (C82B8)	Señalización celular	3533S
PBS	Preparación de medios	
Bloqueador A MSD	MSD	R93BA-4
TBST (1xTBS/0.1%Tween20)	Preparación de medios	
Amortiguador de lisado 10X	Preparación de medios	
PMSF en DMSO (500mM)	Preparación de medios	
Inhibidor de cóctel fosfatasa 3	Sigma Aldrich	P0044-5ML

Inhibidor de cóctel fosfatasa 2	Sigma Aldrich	P5726-1ML
cOmplete Mini	Roche	11 836 153 001
PhosStop Inhibitor	Roche	04 906 837 001
Ortovanadato de sodio 100 mM	Preparación de medios	
Fluoruro de sodio 1M	Preparación de medios	
Desoxicolato al 1%	Preparación de medios	
pTyr 100 ms mAb biotinilado	Señalización celular	9417S
Etiqueta estreptavidina sulfo	MSD	R32AD-1
Amortiguador de lectura MSD 4X	MSD	R92TC-1
Costar de fondo redondo 96	Costar/Fisher	3799
Ratón anti-BTK (7F12H4)	Fitzgerald	10R-1929
Etiqueta sulfo anti-ratón	MSD	R32AC-5

Ejemplo 242 – Correlación PK/PD en ratones DBA1

Los ratones recibieron el compuesto de prueba por vía oral (PO) en CMC-Tween y se mataron por asfixia con CO_2 en momentos diferentes después de la dosificación. Se recogió inmediatamente sangre completa heparinizada mediante punción cardíaca y se dividió en dos muestras. Se utiliza una muestra para cuantificar la cantidad de compuesto de prueba presente y la otra se lisa en amortiguador de lisado MSD en presencia de inhibidores fosfatasa. Se lisa la sangre completa heparinizada de punciones cardíacas de los ratones que recibieron vehículo (CMC-Tween) ya sea en presencia (control alto) o ausencia (control bajo) de inhibidores fosfatasa. Se analizaron las muestras de sangre completa lisadas en cuanto a fosfo-BTK como se describió anteriormente. Se calculó el porcentaje de inhibición de fosfo-BTK en cada muestra de sangre completa de los ratones dosificados del siguiente modo: (1-((pBTK(x +PPi) - pBTK(vehículo -PPi))/(pBTK(vehículo +PPi))))*100, en donde pBTK(x +PPi) es la señal ECL para la sangre completa de cada ratón tratado con el compuesto de prueba, pBTK(vehículo -PPi) es la señal ECL promedio de la sangre completa de los ratones tratados con vehículo lisada en ausencia de inhibidores de fosfatasa (control bajo) y pBTK(vehículo +PPi) es la señal ECL promedio de la sangre completa de los ratones tratados con vehículo lisada en presencia de inhibidores fosfatasa (control alto).

Ejemplo 243: Ensayo PD *in vitro* en sangre completa humana

Se adquirió sangre venosa heparinizada humana de Bioreclamation, Inc. o SeraCare Life Sciences y se envió durante la noche. Se dividió en alícuotas la sangre completa en una placa de 96 pocillos y se agregó con diluciones seriadas del compuesto de prueba en DMSO o con DMSO sin fármaco. La concentración final de DMSO en todos los pocillos fue de 0.1%. La placa se incubó a 37 ºC durante 30 min. Se añadió amortiguador de lisado que contenía inhibidores de proteasa y fosfatasa a las muestras que contenían el fármaco y una de las muestras que solo contenía DMSO (+PPi, control alto) y se añadió amortiguador de lisado que contenía inhibidores de proteasa a las otras muestras que solo contenían DMSO (–PPi, control bajo). Todas las muestras de sangre completa lisadas se sometieron a la captura de BTK total y al método de detección de fosfotirosina descrito en el ejemplo 241. Se graficaron los valores de ECL en Prism y se utilizó una curva de mejor ajuste con restricciones en el máximo y el mínimo definidas por los controles +PPi alto y –PPi bajo para calcular la concentración del compuesto de prueba que provoca la inhibición del 50% de la señal ECL mediante interpolación.

La tabla 2 muestra la actividad de compuestos

seleccionados de la presente invención en el ensayo de pBTK, en donde cada número de compuesto corresponde a la numeración de compuestos presentada en los ejemplos 1–238 del presente, arriba. Los compuestos que tienen una actividad designada como "A" proporcionaron un IC_{50} < 500 nM; los compuestos que tienen una actividad designada como "B" proporcionaron un IC_{50} de 500–1499 nM; los compuestos que tienen una actividad designada como "C" proporcionaron un IC_{50} de 1500–10000 nM. En algunos casos cuando un compuesto evaluado tiene actividad "C", otros compuestos estructuralmente similares más allá de los límites medibles del ensayo no se incluyen en la tabla 2.

Tabla 2. Datos inhibitorios de pBTK para los compuestos ejemplares

Compuesto evaluado	**pBTK IC50**	**Compuesto evaluado**	**pBTK IC50**
I–1	A	I–231	A
I–2	B	I–232	A
I–3	C	I–233	A
I–4	C	I–234	A
I–5	B	I–235	A
I–6	B	I–236	A
I–7	B	I–237	A

I-9	B	I-238	A
I-10	A	I-239	A
I-12	A	I-240	A
I-13	C	I-241	A
I-15	A	I-242	A
I-19	B	I-243	A
I-20	B	I-244	A
I-21	A	I-245	A
I-23	C	I-246	A
I-24	C	I-247	A
I-36	A	I-248	A
I-37	A	I-249	A
I-38	B	I-250	A
I-39	A	I-251	A
I-40	A	I-252	A
I-41	A	I-253	A
I-42	A	I-254	A
I-43	A	I-255	A
I-44	A	I-256	A
I-45	A	I-257	A
I-46	A	I-258	A
I-47	B	I-259	A
I-49	A	I-260	A

I-48	A	I-261	A
I-50	A	I-262	A
I-51	B	I-263	A
I-52	A	I-264	A
I-54	B	I-265	A
I-55	C	I-266	A
I-56	B	I-267	A
I-62	C	I-268	A
I-63	A	I-269	A
I-64	C	I-270	A
I-65	B	I-271	A
I-66	B	I-272	A
I-67	B	I-273	A
I-69	A	I-274	A
I-70	A	I-275	A
I-89	B	I-276	A
I-91	C	I-277	A
I-95	B	I-278	A
I-99	C	I-279	A
I-108	C	I-280	A
I-111	C	I-281	A
I-115	B	I-282	A
I-116	B	I-283	A

I-118	A	I-284	A
I-120	B	I-285	A
I-121	A	I-286	A
I-122	A	I-287	A
I-123	A	I-288	A
I-124	A	I-289	A
I-125	A	I-290	A
I-126	A	I-291	A
I-127	B	I-292	A
I-128	A	I-293	A
I-129	B	I-294	A
I-130	A	I-295	A
I-131	B	I-296	A
I-132	C	I-297	A
I-135	C	I-298	A
I-142	C	I-299	A
I-160	A	I-300	A
I-161	A	I-301	A
I-163	A	I-302	A
I-164	A	I-303	A
I-166	A	I-304	A
I-167	A	I-305	A
I-168	A	I-306	A

I-169	A	I-307	A
I-171	A	I-308	A
I-172	A	I-309	A
I-173	A	I-310	A
I-174	A	I-311	A
I-175	A	I-312	A
I-176	A	I-313	A
I-178	A	I-314	A
I-179	A	I-315	A
I-180	A	I-316	A
I-181	A	I-317	A
I-182	A	I-318	A
I-183	A	I-319	A
I-184	A	I-320	A
I-185	A	I-321	A
I-186	A	I-322	A
I-187	A	I-323	A
I-188	B	I-324	A
I-189	A	I-325	A
I-190	A	I-326	A
I-191	A	I-327	A
I-192	A	I-328	A
I-193	A	I-329	A

I-194	A	I-330	A
I-195	A	I-331	A
I-196	A	I-332	A
I-197	A	I-333	A
I-198	A	I-334	A
I-199	A	I-335	A
I-200	A	I-336	A
I-201	A	I-337	A
I-202	A	I-338	A
I-203	A	I-339	A
I-204	A	I-340	A
I-205	A	I-341	A
I-206	A	I-342	A
I-207	A	I-343	A
I-208	A	I-344	A
I-209	A	I-345	A
I-210	A	I-346	A
I-211	A	I-347	A
I-212	A	I-348	A
I-213	A	I-349	A
I-214	A	I-350	A
I-215	A	I-351	A
I-216	A	I-352	A

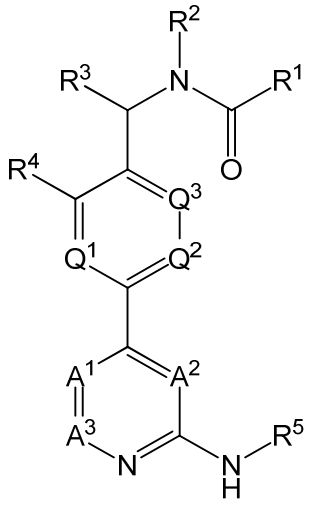
I-217	A	I-353	A
I-218	A	I-354	A
I-219	A	I-355	A
I-220	A	I-356	A
I-221	A	I-357	A
I-222	B	I-358	A
I-223	B	I-359	A
I-224	A	I-360	A
I-225	A		
I-226	A		
I-227	A		
I-229	A		

EQUIVALENTES

Debe entenderse que, si bien la descripción se describió en conjunto con la descripción detallada de esta, se pretende que la descripción que antecede sea ilustrativa y no limitativa del alcance de la invención, el que se define por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Otros aspectos, ventajas y modificaciones están comprendidos dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I':



I'

o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde:

uno de A^1 y A^2 es C–R^6 y el otro de A^1 y A^2 se selecciona de C–R^6 o N;

A^3 se selecciona de C–H o N, y es C–H cuando A^1 o A^2 es N;

Q^1 se selecciona de C–R^7 y N;

Q^2 se selecciona de C–R^7 y N;

Q^3 se selecciona de C–R^7 y N;

en donde como máximo uno de Q^1, Q^2 y Q^3 es N;

R^1 se selecciona de $-N(R)_2$, fenilo, carbociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente

insaturado de 3 a 7 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, heteroarilo de 5 a 6 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, carbociclilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10 miembros, heterociclilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, heteroarilo bicíclico de 7 a 10 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, o arilo bicíclico de 8 a 10 miembros, en donde dicho fenilo, carbociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, heteroarilo de 5 a 6 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, carbociclilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10 miembros, heterociclilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, heteroarilo bicíclico de 7 a 10 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, o arilo bicíclico de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más R^{10};

R^2 es H o C_{1-6} alifático;

o R^1 y R^2, junto con sus átomos intermedios, forman un anillo seleccionado de heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, heterociclilo bicíclico de 7 a 10 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre o heteroarilo bicíclico de 7 a 10 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, en donde dicho anillo es opcionalmente sustituido con uno o más R^{20};

R^3 se selecciona de H, halógeno, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)OR$, $-C(O)R$ y C_{1-6} alifático, en donde el grupo C_{1-6} alifático es opcionalmente sustituido con hidroxilo;

cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-OR$, $-SR$,

$-N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, $-OC(O)R$,

$-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)SO_2R$, $-OC(O)N(R)_2$ o C_{1-6} alifático, en donde dicho C_{1-6} alifático es opcionalmente sustituido con uno o más R^{40};

o R^3 y R^4 junto con sus átomos intermedios forman el anillo A fusionado seleccionado de carbociclo monocíclico de 5 a 7 miembros fusionado, heterociclo monocíclico de 5 a 7 miembros fusionado con 1–2 heteroátomos seleccionados de

oxígeno, nitrógeno o azufre, en donde dicho anillo A fusionado es opcionalmente sustituido con uno o más R^{40};

R^5 se selecciona de H, –C(O)R, –C(O)OR, –S(O)R, –$S(O)_2$R, –C(O)$N(R)_2$ o C_{1-6} alifático, fenilo, carbociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, heteroarilo de 5 a 6 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, carbociclilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10 miembros, heterociclilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, heteroarilo bicíclico de 7 a 10 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, o arilo bicíclico de 8 a 10 miembros, en donde dicho C_{1-6} alifático, fenilo, carbociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, heteroarilo de 5 a 6 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, carbociclilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10 miembros, heterociclilo bicíclico saturado o parcialmente

insaturado de 7 a 10 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, heteroarilo bicíclico de 7 a 10 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, o arilo bicíclico de 8 a 10 miembros son opcionalmente sustituidos con uno o más R^{50};

cada R^6 y R^7 se selecciona independiente de H, halógeno, $-NO_2$, –CN, –OR, –SR,

$-N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, $-OC(O)R$,

$-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)SO_2R$, $-OC(O)N(R)_2$ o C_{1-6} alifático;

cada R es independientemente hidrógeno o C_{1-6} alifático, fenilo, anillo carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, o heteroarilo de 5 a 6 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, en donde dicho C_{1-6} alifático, fenilo, anillo carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre o heteroarilo de 5 a 6 miembros con 1–4

heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, son opcionalmente sustituidos con uno o más R^{50}; o

dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman juntos con los átomos intermedios para formar un anillo seleccionado de heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, en donde dicho anillo es opcionalmente sustituido con uno o más R^{50};

cada R^{10} se selecciona independientemente de halógeno, –OR^{10a}, C_{1-6}alifático, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 5 miembros, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 5 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, en donde dicho C_{1-6}alifático, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 5 miembros, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 5 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, son opcionalmente sustituidos con uno o más R^{15};

cada R^{15} se selecciona independientemente de halógeno y –OR^{15a};

R^{10a} es alquiloC_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno;

R^{15a} es alquiloC_{1-6};

cada R^{20} se selecciona independientemente de halógeno, C_{1-6}alifático, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 5 miembros, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 5 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, en donde dicho C_{1-6}alifático, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 5 miembros, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 5 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, son opcionalmente sustituidos con uno o más R^{15};

cada R^{40} se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C_{1-6}, heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionados de carbono, nitrógeno o azufre, $-C(O)H$, $-N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})C(O)(R^{40b})$, $-N(R^{40a})C(O)_2(R^{40a})$, $-OR^{40a}$, $-SR^{40a}$ y $-C(O)_2R^{40a}$, en donde dicho grupo alquilo C_{1-6} es opcionalmente sustituido con halógeno o $-OR^{40a}$;

cada R^{40a} se selecciona independientemente de H y alquiloC_{1-6}; o dos grupos R^{40a} en el mismo nitrógeno se toman juntos con los átomos intermedios para formar un anillo seleccionado de heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre o

heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre;

cada R^{40b} se selecciona independientemente de alqueniloC_{2-6} y heterociclilo de 5 o 6 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, en donde dicho heterociclilo de 5 o 6 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre, es opcionalmente sustituido con uno o más R^{45};

R^{45} es alquiloC_{1-6};

cada R^{50} se selecciona independientemente de C_{1-6}alifático, $-OR^{50a}$, $-N(R^{50a})_2$, $-C(O)N(R^{50a})_2$, $-C(O)_2R^{50a}$, oxo, carbociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, en donde dicho alquiloC_{1-6}, carbociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros, heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, son opcionalmente sustituidos con uno o más R^{55};

R^{50a} se selecciona de H y alquiloC_{1-6};

cada R^{55} se selecciona independientemente de heterociclilo de 5 a 6 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, alquiloC_{1-6}, $-OR^{55a}$, $-C(O)N(R^{55a})_2$, halógeno, $-N(R^{55a})_2$, $-C(O)_2R^{55a}$, $-S(O)_2R^{55b}$ y $-S(O)_2(NR^{55a})_2$;

R^{55a} se selecciona de H y alquiloC_{1-6}, en donde dicho alquilo C_{1-6} es opcionalmente sustituido con halógeno; y

R^{55b} es alquiloC_{1-6}.

2. El compuesto de la reivindicación 1 caracterizado por que R^1 se selecciona de heteroarilo de 5 a 6 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, fenilo o heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros con 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, en donde R^1 es opcionalmente sustituido con uno o más R^{10}.

3. El compuesto de la reivindicación 2 caracterizado por que R^1 se selecciona de tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo o tiofenilo, en donde R^1 es opcionalmente sustituido con uno o más R^{10}.

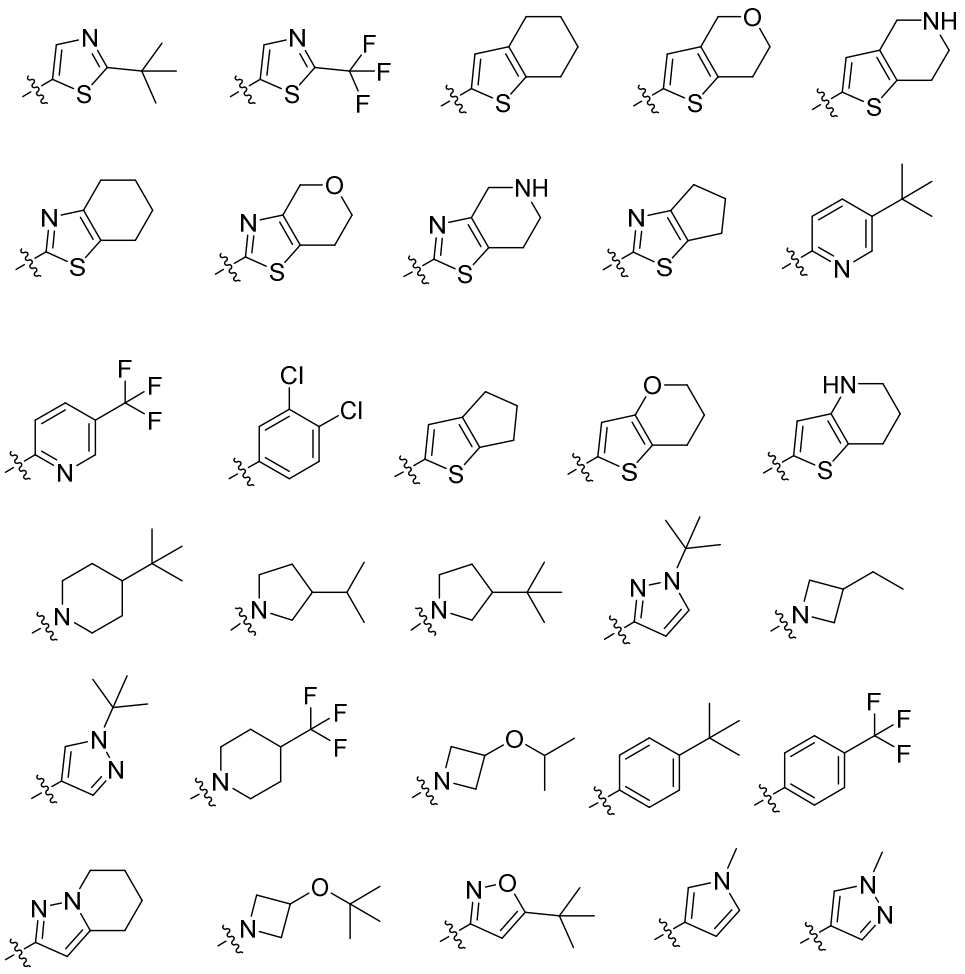
4. El compuesto de la reivindicación 3 caracterizado por que R^{10} es C_{1-6}alifático opcionalmente sustituido con uno o más R^{15}, en donde R^{15} es halógeno.

5. El compuesto de la reivindicación 2 caracterizado

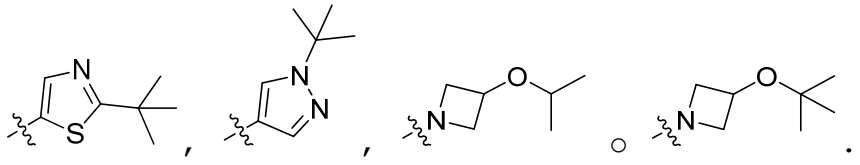
por que R^1 se selecciona de piridilo, piperidinilo o azetidinilo, en donde R^1 es opcionalmente sustituido con uno o más R^{10}.

6. El compuesto de la reivindicación 5 caracterizado por que R^{10} es $-OR^{10a}$ o C_{1-6}alifático, en donde el C_{1-6}alifático es opcionalmente sustituido con uno o más R^{15}, en donde R^{15} es halógeno.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que R^1 se selecciona de:



8. El compuesto de la reivindicación 6, caracterizado por que R^1 es



9. El compuesto de la reivindicación 1 caracterizado por que R^1 y R^2, junto con los átomos intermedios, forman un anillo seleccionado de heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre o heterociclilo bicíclico de 7 a 10 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, en donde el anillo es opcionalmente sustituido con uno o más R^{20}.

10. El compuesto de la reivindicación 9 caracterizado por que cada R^{20} se selecciona independientemente de C_{1-6} alifático o carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 5 miembros.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que R^3 es hidrógeno.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que R^4 es halógeno.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1–11 caracterizado por que R^4 es C_{1-6}alifático opcionalmente sustituido con uno o más R^{40}, en donde R^{40} es halógeno.

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1–11 o 13 caracterizado por que R^4 es metilo.

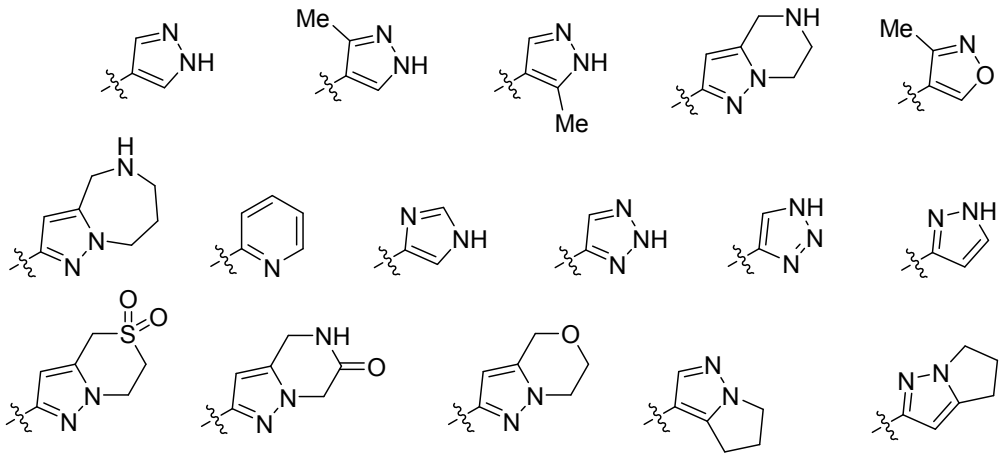
15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1–10 caracterizado por que R^3 y R^4, junto con sus átomos intermedios, forman un anillo A fusionado seleccionado de carbociclo monocíclico de 5 a 7 miembros fusionado o heterociclilo de 5 a 7 miembros fusionado con 1–2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre.

16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado por que R^5 se selecciona de hidrógeno, –C(O)R o heteroarilo de 5 a 6 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, en donde el heteroarilo de 5 a 6 miembros con 1–4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre es opcionalmente sustituido con uno o más R^{50}.

17. El compuesto de la reivindicación 16 caracterizado por que R^5 es hidrógeno.

18. El compuesto de la reivindicación 16 caracterizado por que R^5 se selecciona de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo o piridilo, en donde R^5 es opcionalmente sustituido con uno o más R^{50}.

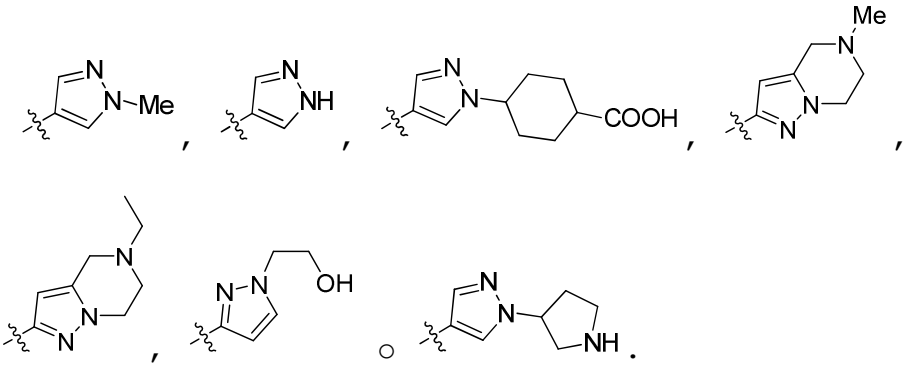
19. El compuesto de la reivindicación 1 caracterizado por que R^5 se selecciona de:



en donde cada grupo es opcionalmente sustituido con uno o más R^{50}.

20. El compuesto de la reivindicación 19 caracterizado por que cada R^{50} se selecciona independientemente de metilo, etilo, isopropilo, $-C(O)_2R^{50a}$, $-C(CH_3)_2C(O)N(R^{55a})_2$, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2OMe$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-CH_2CHOHCH_2NH_2$, $-CH_2CHNH_2COOH$, $-CH_2CHNH_2CH_2OH$, $-CH_2$-morfolinilo, tetrahidropiranilo, azetidinilo, pirrolidinilo, ciclobutilo, piperidinilo o ciclohexilo, en donde dicho tetrahidropiranilo, azetidinilo, pirrolidinilo, ciclobutilo, piperidinilo, piperizinilo o ciclohexilo se puede sustituir con alquiloC_{1-6}, halógeno, hidroxilo o $C(O)_2R^{55a}$.

21. El compuesto de la reivindicación 19 caracterizado por que R^5 es



22. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que cada R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno o C_{1-6} alifático.

23. El compuesto de la reivindicación 22 caracterizado por que cada R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro o metilo.

24. El compuesto de la reivindicación 22 caracterizado por que cada R^6 es hidrógeno.

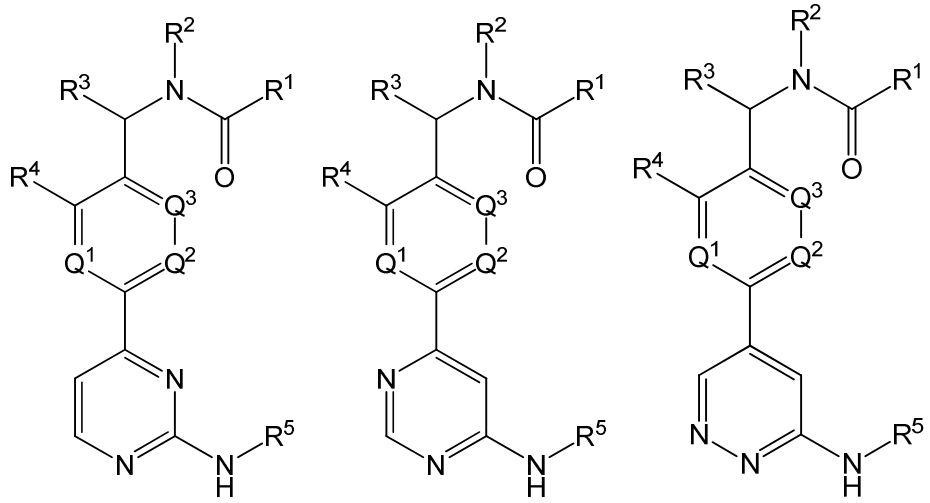
25. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado por que cada R^7 se selecciona independientemente de hidrógeno o halógeno.

26. El compuesto de la reivindicación 25 caracterizado por que cada R^7 es hidrógeno.

27. El compuesto de la reivindicación 25 caracterizado por que R^4 es halógeno, un R^7 es halógeno y otros grupos R^7 son hidrógeno.

28. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado por que el compuesto es de fórmula

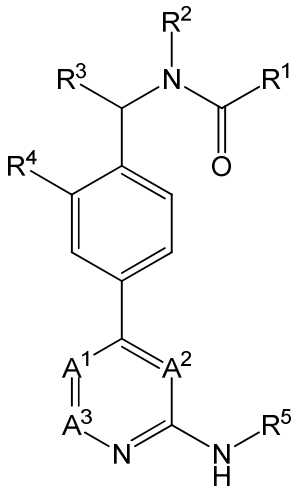
II-a, II-b o II-c:



II-a II-b II-c

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

29. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-27 caracterizado por que el compuesto es de fórmula III:

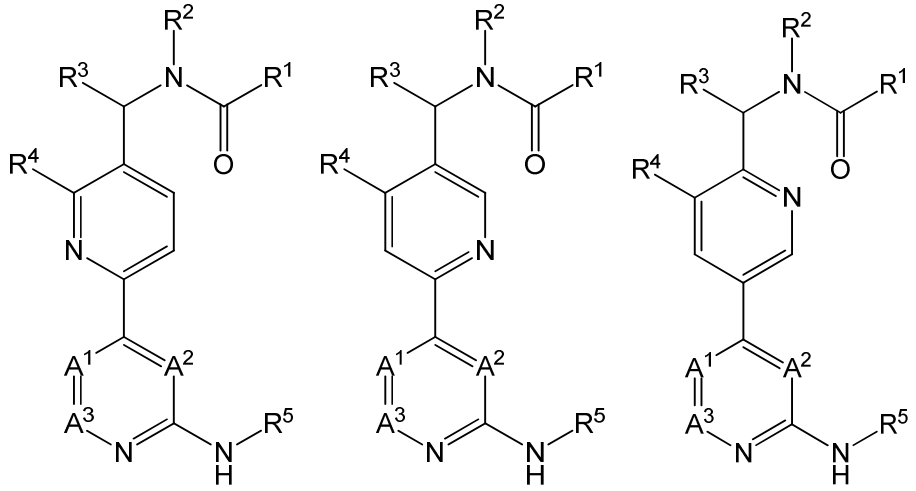


III

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

30. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-27 caracterizado por que el compuesto es de fórmula IV-a,

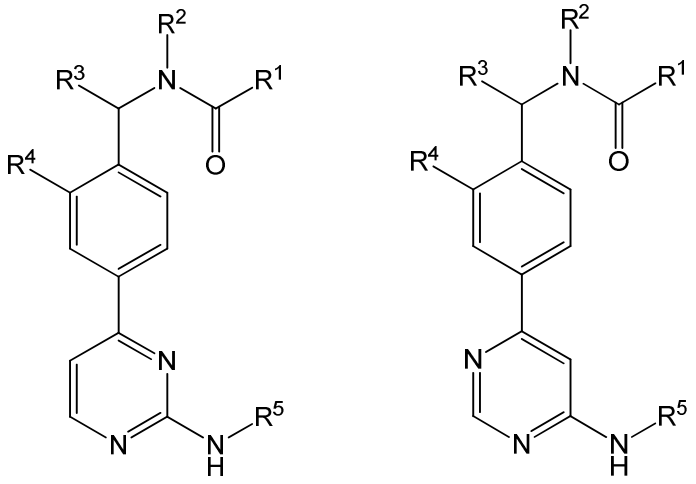
IV-b o IV-c:



IV-a IV-b IV-c

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

31. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-27 caracterizado por que el compuesto es de fórmula V-a o V-b:

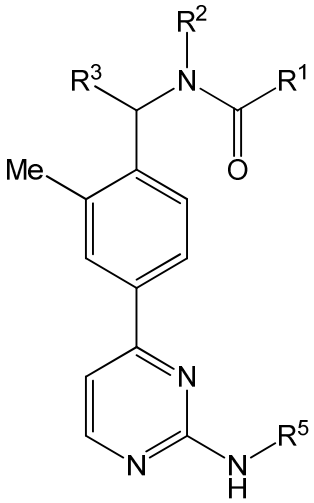


V-a V-b

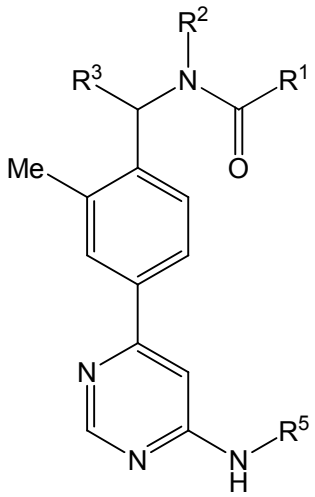
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

32. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-27 caracterizado por que el compuesto es de fórmula VI-a,

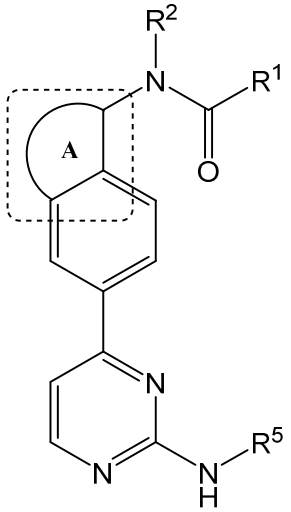
VI-b, VI-c o VI-d:



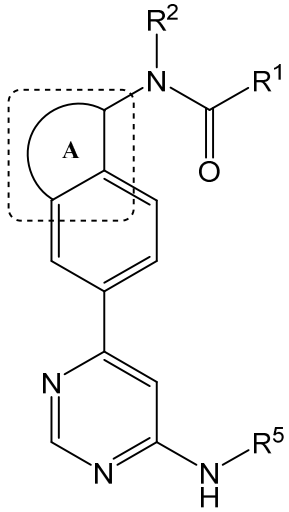
VI-a



VI-b



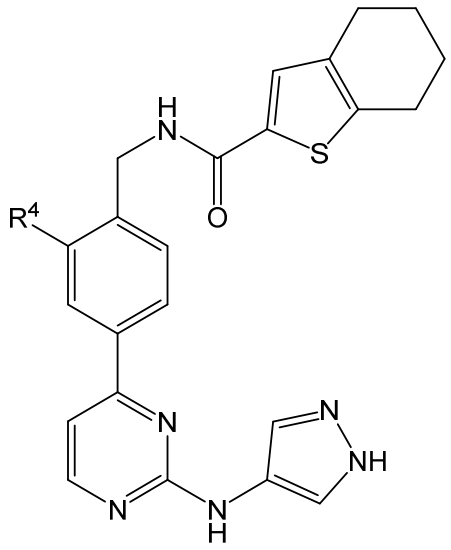
VI-c

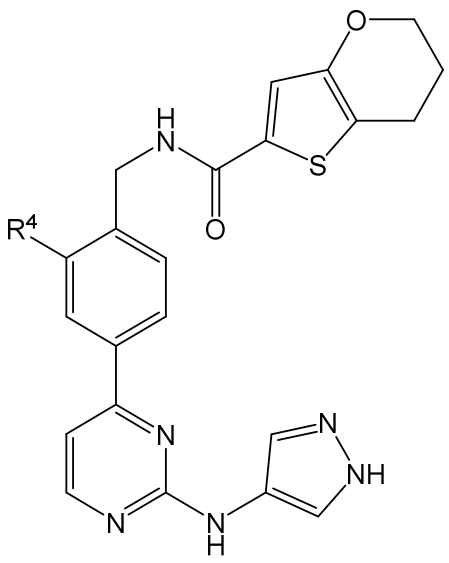


VI-d

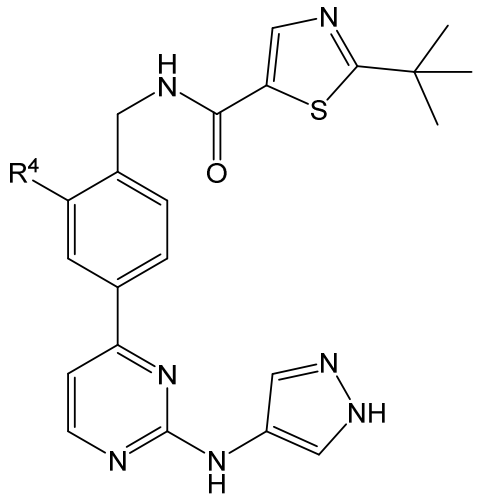
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

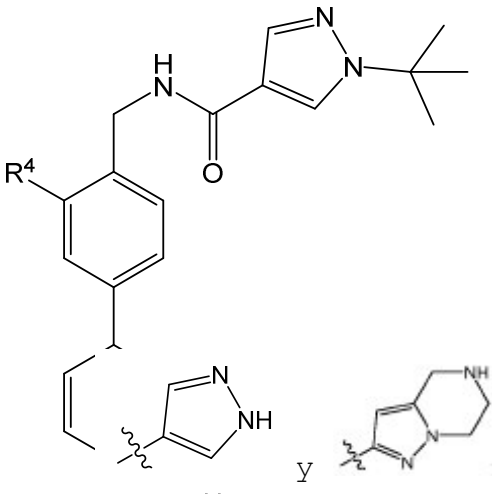
33. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-27 caracterizado por que el compuesto es de fórmula VII-a, VII-b, VII-c o VII-d:



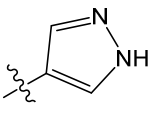


VII-a VII-b



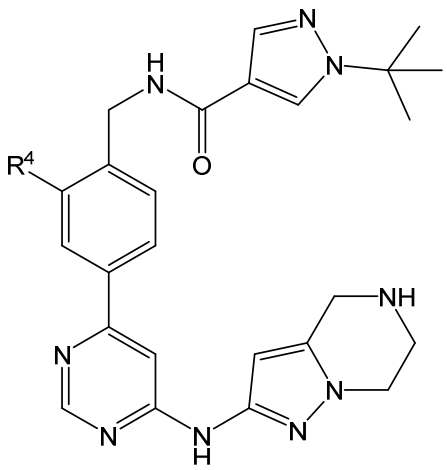


VII-c VII-d

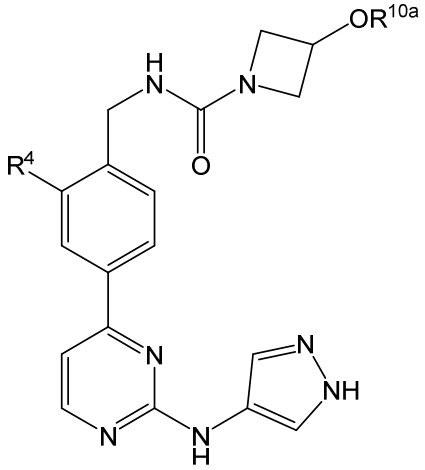
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el resto  es opcionalmente sustituido con uno o más R^{50}.

34. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-27 caracterizado por que el compuesto es de fórmula VIII-a,

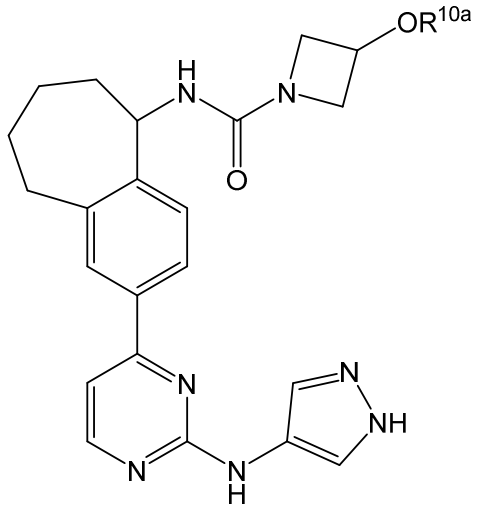
VIII-b o VIII-c:



VIII-a



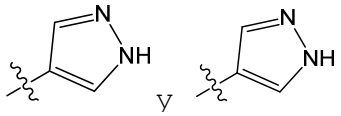
VIII-b



VIII-c

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^{10a} es alquilo C_{1-6}, R^4 es metilo o CF_3, y los restos



son opcionalmente sustituidos con uno o más R^{50}.

35. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones

anteriores caracterizado por que el compuesto se selecciona de los compuestos I-1 a I-360 tal como se describen en los ejemplos 1-238.

36. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-35 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

37. Un método para disminuir la actividad enzimática de la tirosina cinasa de Bruton que comprende poner en contacto la tirosina cinasa de Bruton con una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-35 o una composición de este.

38. Un método para tratar un trastorno que responde a la inhibición de la tirosina cinasa de Bruton que comprende administrarle a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-35 o una composición de este.

39. Un método para tratar un trastorno seleccionado del grupo que consiste en trastornos autoinmunitarios, trastornos inflamatorios y cánceres, que comprende administrarle a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-35 o una composición de este.

40. El método de la reivindicación 39 caracterizado por que el trastorno es artritis reumatoide.

41. El método de la reivindicación 39 caracterizado por

que el trastorno es lupus eritematoso sistémico.

42. El método de la reivindicación 39 caracterizado por que el trastorno es dermatitis atópica.

43. El método de la reivindicación 39 caracterizado por que el trastorno es leucemia o linfoma.

LISTA DE INVENTORES

Brian T. HOPKINS
c/o Biogen Idec Inc.
14 Cambridge Center Cambridge,
MA 02142
Estados Unidos

Bin MA
c/o Biogen Idec Inc.
14 Cambridge Center Cambridge,
MA 02142
Estados Unidos

Timothy Raymond CHAN
c/o Biogen Idec Inc.
14 Cambridge Center Cambridge,
MA 02142
Estados Unidos

Lihong SUN
c/o Biogen Idec Inc.
14 Cambridge Center Cambridge,
MA 02142
Estados Unidos

Lei ZHANG
c/o Biogen Idec Inc.
14 Cambridge Center Cambridge,
MA 02142
Estados Unidos

Gnanasambandam KUMARAVEL
c/o Biogen Idec Inc.
14 Cambridge Center Cambridge,
MA 02142
Estados Unidos

Joseph P. LYSSIKATOS
c/o Biogen Idec Inc.
14 Cambridge Center Cambridge,
MA 02142
Estados Unidos

Kevin KOCH
c/o Biogen Idec Inc.
14 Cambridge Center Cambridge,
MA 02142
Estados Unidos

Hua MIAO
c/o Biogen Idec Inc.
14 Cambridge Center Cambridge,
MA 02142
Estados Unidos

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
2009253-0100		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2014/069853	11 December 2014 (11-12-2014)	11 December 2013 (11-12-2013)
Applicant		
BIOGEN IDEC MA INC.		

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

This international search report consists of a total of 4 sheets.

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

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

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

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

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

   BIARYL COMPOUNDS USEFUL FOR THE TREATMENT OF HUMAN DISEASES IN ONCOLOGY, NEUROLOGY AND IMMUNOLOGY

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2014/069853

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D403/12 C07D401/14 C07D413/14 C07D409/14 C07D417/12
C07D417/14 C07D495/04 C07D513/04 A61K31/44 A61K31/505
A61K31/506 A61P25/02 A61P35/00 A61P37/00

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/116064 A2 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; LIU CHUNJIAN [US]; LEFTHERIS KATERINA [U) 25 September 2008 (2008-09-25) page 1, paragraph 2 page 2, paragraph 8 page 3; compound (I) page 4; compound (II) examples	1-43
A	US 8 334 292 B1 (CHIANG PHOEBE [US]) 18 December 2012 (2012-12-18) column 1, line 13 - line 21 column 3, line 35 - line 47 column 18; compound (IIA) column 89; table 2; compounds 192, 195	1-43

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
25 February 2015	05/03/2015

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

1

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

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009/045175 A1 (S BIO PTE LTD [SG]; NAGARAJ HARISH KUMAR MYSORE [SG]; WILLIAMS MEREDIT) 9 April 2009 (2009-04-09) page 1, line 4 - line 8 page 9; compound (I) page 29, line 10 - page 30, line 36 examples -----	1-43

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2014/069853

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008116064 A2	25-09-2008	CN 101730699 A	09-06-2010
		EP 2125819 A2	02-12-2009
		JP 2010522241 A	01-07-2010
		US 2010105676 A1	29-04-2010
		WO 2008116064 A2	25-09-2008
US 8334292 B1	18-12-2012	NONE	
WO 2009045175 A1	09-04-2009	AU 2008307798 A1	09-04-2009
		CA 2701581 A1	09-04-2009
		CN 101889015 A	17-11-2010
		CN 104119336 A	29-10-2014
		DK 2209786 T3	03-06-2013
		EP 2209786 A1	28-07-2010
		ES 2406129 T3	05-06-2013
		HK 1145832 A1	11-10-2013
		IL 204804 A	30-11-2014
		JP 5479346 B2	23-04-2014
		JP 2010540625 A	24-12-2010
		JP 2014139159 A	31-07-2014
		KR 20100075609 A	02-07-2010
		RU 2010117737 A	10-11-2011
		US 2010298319 A1	25-11-2010
		US 2013079512 A1	28-03-2013
		US 2014066620 A1	06-03-2014
		WO 2009045175 A1	09-04-2009

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2014/069853	11.12.2014	11.12.2013

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D403/12 C07D401/14 C07D413/14 C07D409/14 C07D417/12 C07D417/14 C07D495/04 C07D513/04 A61K31/44 A61K31/505 A61K31/506 A61P25/02 A61P35/00 A61P37/00

Applicant
BIOGEN IDEC MA INC.

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

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

2. **FURTHER ACTION**

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office Gitschiner Str. 103 D-10958 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840	see form PCT/ISA/210	Telephone No. +49 30 25901-0

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2014/069853

Box No. I Basis of the opinion

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

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

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

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

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

   a. (means)

      ☐ on paper

      ☐ in electronic form

   b. (time)

      ☐ in the international application as filed

      ☐ together with the international application in electronic form

      ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search

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

5. Additional comments:

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-43
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-43
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-43
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Reference is made to the following documents:

D1 WO 2008/116064 A2 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; LIU CHUNJIAN [US]; LEFTHERIS KATERINA [U) 25 September 2008 (2008-09-25)

D2 US 8 334 292 B1 (CHIANG PHOEBE [US]) 18 December 2012 (2012-12-18)

D3 WO 2009/045175 A1 (S BIO PTE LTD [SG]; NAGARAJ HARISH KUMAR MYSORE [SG]; WILLIAMS MEREDIT) 9 April 2009 (2009-04-09)

Re Item V

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

Claims related to medical treatment of the human and/or animal body

Claims 36-43 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT.
The patentability can be dependent upon the formulation of the claims.
The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

Novelty

The document D1 discloses fused heterocyclic compounds useful for the treatment of proliferative, allergic, autoimmune or inflammatory diseases from which the compounds of claim 1 *inter alia* structurally differ in that they are based on a bi(hetero) aryl molecular skeleton (page 1, paragraph 2; page 2, paragraph 8;K page 3, Formula (I); page 4, Formula (II); Examples).

The document D2 discloses 2 concrete examples of pyrimidinyl compounds which are useful for the treatment of *inter alia* COPD from which the compounds of claim 1 structurally merely differ in that the substituent which is equivalent to $-N(H)R_5$ in Formula I' of claim 1 is in *ortho* position relative to the aryl-aryl bond (see column 1, lines 13-21; column 3, lines 35-47; column 18, Formula (IIA); column 89, Table 2, Compds. 192, 195).

The document D3 discloses biaryl compounds useful for the treatment of proliferative diseases (including cancer), autoimmune or inflammatory diseases from which the compounds of claim 1 structurally differ in that both aryl moieties are not part of a fused system (see page 1, lines 4-8; page 9, Formula (I); page 29, line 10 - page 30, line 36; Examples).

In view of this prior art this ISA has to acknowledge novelty for the subject-matter of independent claims 1 and 36-39 and dependent claims 2-35 and 40-43.

Inventive step

The *subjective* problem underlying the novel subject-matter may be regarded as the provision of compounds useful for the treatment of human diseases in oncology, neurology and immunology (see description, page 1).

The document D3 is deemed the closest prior art for this subject-matter, since the diseases to which it refers overlap in a wide range with the diseases encompassed by the application and since its compounds come structurally closest to the compounds of claim 1 due to the presence of the characteristic aryl-aryl situation.

The particular distinguishing feature between the novel compounds of claim 1 and the compounds of D3 may be regarded as the absence of any fused heterocycle at the both aryl moieties.

The experimental data on file (see description, pages 438-450, in particular Tables on pages 438-443 and 447-450) give rise to the assumption that the novel compounds of claim 1 may contribute to a solution to the above identified subjective problem.

However, since it is not possible to decide by direct comparison with the related data of D3 (see pages 84-88, in particular Tables on pages 86 and 87), if the above defined distinguishing feature gives rise to technical improvements over D3, the *objective* problem underlying the novel subject-matter can merely be regarded as the provision of *further* compounds useful for the treatment of human diseases in oncology, neurology and immunology.

The claimed solution to this very general problem was the modification of the compounds of D3 by replacing *inter alia* the purine moiety with a non-fused 6-membered (hetero)aryl moiety.

However, since this solution was not derivable from the prior art on file, either read alone or in combination, and since it has to be deemed surprising that of all things the thus obtainable compounds would likewise by useful medicaments, the novel subject-matter is deemed inventive by this ISA.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

Claim 35 contains a reference to the description, namely the Examples.
According to Rule 6.2(a) PCT, claims should not contain such references except where absolutely necessary which is not the case here.

Apart from the remarks under "Re Item V", medical use/treatment claims 37 and 38 are not acceptable under Article 6 PCT.
The therapeutic application is functionally defined by a mechanism of action (decreasing activity of Btk) which does not allow any practical application in the form of a defined, real treatment of a pathological condition (disease).
This objection could have been rendered moot by either introducing into the claims a list of pathological conditions (diseases) cited in the application, or by showing that means are available which would allow the skilled person to recognise which additional condition/s would fall within the functional definition.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

REARICK, John, P.
Choate, Hall & Stewart LLP
Two International Place
Boston, MA 02110
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
18 June 2015 (18.06.2015)

Applicant's or agent's file reference
2009253-0100

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2014/069853

International filing date *(day/month/year)*
11 December 2014 (11.12.2014)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
BIOGEN IDEC MA INC.
133 Boston Post Road
Weston, MA 02493
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
BIOGEN MA INC.
250 Binney Street
Cambridge, MA 02142
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer
Blanc Veronique
e-mail pt07.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 07

OLARTEMOURE
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Ávila
José J. Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Catalina Jiménez
Daniela González
David A. Ramírez
Maritza Sierra
Gina A. Arias
Guillermo Parra

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría
Marilza P. Ruíz
Camilo A. Bernal

Barranquilla
Gina De Echeona

The undersigned,

El suscrito,

BIOGEN MA INC.

domiciled in

domiciliado en

250 Binney Street, Cambridge, Massachusetts 02142, US.

hereby appoint **Carlos R. Olarte and/or Juan Guillermo Moure** legal representatives with faculties to receive notifications **for the prosecution of Colombian national phase of International Patent Application No. PCT/US2013/076952**, to initiate before all authorities all the necessary actions to accomplish said purposes and to intervene in all instances, grades and procedural levels; to file and prosecute applications, declarations, complaints, to claim, counterclaim, answer claims and counterclaims; to make amendments; oppositions and all types of objections and writings of any nature; cancellations and administrative injunction proceedings; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive documents and monies; act as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to request preliminary injunctions of any nature, settle, make arrangements, to submit to arbitrators, to desist from claims or procedures, to accept claims, to collect, to ratify legal proceedings subscribed before the appointment and/or presentation of this Power, substitute or delegate the legal representation and other acts prescribed by law, in short, with all such further powers as may be required; to comply with all other requirements and, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests.

nombramos por el presente a **Carlos R. Olarte y/o Juan Guillermo Moure** nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones **para el trámite de la fase nacional colombiana de la solicitud de patente internacional PCT/US2013/076952**, para iniciar ante cualquier autoridad todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconvenciones; formular enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses.

Signature/Firma:

Konstantinos Andrikopoulos
IP Counsel

Date/Fecha: 02 July , 2015

City,Country/Ciudad,País: Cambridge, MA U.S.A.

FILLING OUT THE FORM CORRECTLY

Please substitute all of the text highlighted in yellow (and only that text) with the appropriate information (or substitute it with a blank space if filled in by hand by the person signing the document). NO legalization is required.

Konstantinos Andrikopoulos
IP Counsel

RESUMEN

La presente invención proporciona compuestos y composiciones de estos que son útiles como inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton y que presentan características deseables para estos.