

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 569 528**

51 Int. Cl.:

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2008 E 08848610 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.01.2016 EP 2220068**

54 Título: **4-pirazolil-N-arilpirimidin-2-aminas y 4-pirazolil-N-heteroarilpirimidin-2-aminas como inhibidores de quinasas Janus**

30 Prioridad:

**16.11.2007 US 988606 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**11.05.2016**

73 Titular/es:

**INCYTE HOLDINGS CORPORATION (100.0%)  
1801 Augustine Cut-Off  
Wilmington, DE 19803, US**

72 Inventor/es:

**LI, YUN-LONG;  
YAO, WENQING y  
RODGERS, JAMES D.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 569 528 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**4-pirazolil-N-arilpirimidin-2-aminas y 4-pirazolil-N-heteroarilpirimidin-2-aminas como inhibidores de quinasas Janus****Descripción**

5

**CAMPO DE LA INVENCION**

10

La presente invención proporciona compuestos de heteroarilo bicíclicos incluyendo, por ejemplo 4-pirazolil-N-arilpirimidin-2-aminas y 4-pirazolil-N-heteroarilpirimidin-2-aminas que modulan la actividad de las quinasas y que son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de las quinasas incluyendo, por ejemplo, enfermedades inmuno-relacionados, trastornos cutáneos, trastornos mieloproliferativos, cáncer y otras enfermedades.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

15

20

25

Las proteína quinasas (PK) son un grupo de enzimas que regulan diversos procesos biológicos importantes incluyendo el crecimiento, supervivencia y diferenciación celular, formación de órganos y morfogénesis, neovascularización, reparación y regeneración de tejidos, entre otros. Las proteína quinasas ejercen sus funciones fisiológicas mediante la catalización de la fosforilación de proteínas (o sustratos) y por lo tanto modulando las actividades celulares de los sustratos en diversos contextos biológicos. Además de las funciones en tejidos/órganos normales, muchas proteína quinasas también desempeñan funciones más especializadas en un huésped de enfermedades humanas incluyendo cáncer. Cuando se desregula un subconjunto de proteína quinasas (denominadas también proteína quinasas oncogénicas), puede producir formación y crecimiento tumoral y adicionalmente contribuir al mantenimiento y a la progresión tumoral (Blume-Jensen P et al., Nature 2001, 411(6835): 355-365). Hasta el momento, las proteínas quinasas oncogénicas representaban uno de los mayores y más atractivos grupos de proteínas dianas para la intervención y desarrollo de fármacos contra el cáncer.

30

35

Las proteína quinasas pueden clasificarse como de tipo receptor y de tipo no receptor y pueden mostrar especificidad para fosforilar o un residuo Ser/Thr o un residuo Tyr. Por lo tanto, una quinasa puede describirse como una quinasa Ser/Thr (por ejemplo una quinasa Ser/Thr receptora o una quinasa Ser/Thr no receptora) o una quinasa Tyr (por ejemplo una quinasa Tyr receptora o una quinasa Tyr no receptora). Los receptores que enlazan con ligandos de la familia TGF $\beta$  de factores de crecimiento son las quinasas Ser/Thr y se denominan TGF $\beta$ R. Ejemplos de quinasas Ser/Thr no receptoras incluyen PKA, PKG, PKC, la CaM-quinasa, fosforilasa quinasa, MAPK (ERK), MEKK, Akt y mTOR.

40

Las tirosina quinasas receptoras (RTK) tienen una parte extracelular, un dominio transmembrana y una parte intracelular, mientras que las tirosina quinasas no receptoras son completamente intracelulares. La transducción de señal mediada por las RTK se inicia típicamente por interacción extracelular con un factor de crecimiento específico (ligando), seguido típicamente de dimerización del receptor, estimulación de la actividad de la proteína tirosina quinasa intrínseca y transfosforilación del receptor. Se crean por lo tanto sitios de enlace para moléculas de transducción de señal intracelular y conducen a la formación de complejos con un espectro de moléculas de señalización citoplásmica que facilita la respuesta celular apropiada como división celular, diferenciación, efectos metabólicos y cambios en el microambiente extracelular.

45

50

55

Actualmente, se han identificado al menos diecinueve (19) subfamilias de RTK diferentes. Una subfamilia de RTK, denominada subfamilia HER, incluye EGFR, HER2, HER3 y HER4. Una segunda familia de RTK, denominada subfamilia de la insulina, incluye INS-R, IGF-1R e IR-R. Una tercera familia, la subfamilia "PDGF" incluye los receptores alfa y beta PDGF, CSFIR, c-kit y FLK-ii. Otra subfamilia de RTK, denominada subfamilia FLK, incluye la quinasa-1 hepática fetal del receptor del dominio de inserto de quinasas (KDR/FLK-1), la quinasa 4 hepática fetal (FLK-4) y la tirosina quinasa 1 similar a fms (flt-1). Otras dos subfamilias de RTK se han designado como familia de receptores de FGF (FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4) y la subfamilia Met (c-Met, Ron y Sea). RTK adicionales son VEGFR/Flt2, FLT4 y las RTK de la familia Eph (A1, A2, A3, B2, B4), y Tie2. Para un análisis detallado de las proteína quinasas, ver, por ejemplo, Blume-Jensen, P. et al., Nature. 2001, 411(6835): 355-365, y Manning, G. et al., Science. 2002, 298(5600): 1912-1934. Una revisión de las quinasas de la familia TRK se puede encontrar en Cancer Letter 169 (2001) 107-114. Una revisión de las quinasas de la familia Eph se puede encontrar en Genes & Development, 17:1429-1450. Información sobre la quinasa Tie2 se puede encontrar en Peters et al. "Functional Significance of Tie2 Signaling in the Adult Vasculature", 2004, © The Endocrine Society.

60

65

Las tirosina quinasas de tipo no receptor pueden dividirse en numerosas subfamilias, incluyendo Src, Btk, Abl, Fak y JAK. Cada una de estas subfamilias puede subdividirse además en múltiples miembros que frecuentemente se han relacionado con la oncogénesis. La familia ABL incluye ABL1 y ARG (ABL2). La familia JAK incluye JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. La familia Src, es la más grande e incluye Src, Fyn, Lck y Fgr entre otras. Para un análisis detallado de estas quinasas, véase Bolen JB. Nonreceptor tyrosine protein kinases. Oncogene. 1993, 8(8): 2025-31.

La regulación inapropiada de la actividad de las quinasas puede contribuir a estados de enfermedad. Se sabe que la actividad de las quinasas desregulada tiene lugar a través de mutaciones (es decir fusiones de genes que resultan de translocaciones cromosómicas, mutaciones puntuales que efectúan la actividad de las quinasas) o cambios en la expresión del gen de las quinasas (es decir expresión aumentada a través de amplificación de genes).  
 5 Más de 40 translocaciones cromosómicas, que llevan a fusiones de genes y la desregulación de 12 quinasas Tyr diferentes, se asocian con varias neoplasias hematológicas. Las proteína tirosina quinasas implicadas en neoplasias hematológicas incluyen ABL (ABL1), ARG (ABL2), PDGFβR, PDGFαR, JAK2, SYK, TRKC, FGFR1, FGFR3, FLT3, y FRK. El rango de enfermedades asociadas con mutaciones en estas quinasas incluyen trastorno mieloproliferativo, MPD; leucemia mieloide crónica, CML; leucemia mieloide aguda, AML; leucemia linfoblástica aguda, ALL; leucemia mielomonocítica crónica, DMML; síndrome mieloproliferativo 8p13, EMS; linfoma de células grandes anaplásico, ALCL; tumor miofibroblástico inflamatorio, IMF; linfoma de células T periférico, PTL, policitemia vera, PV; y la trombocitopenia esencial, ET (Y. Chalandon y J. Schwaller, *Haematologica*, 2005; 90(7):949-968). Los inhibidores de moléculas pequeñas de varias quinasas se han empleado con éxito para tratar estados de enfermedad. Los inhibidores de células pequeñas para las proteína tirosina quinasas ABL, ALK, PDGFαR, PDGFβR, KIT, FLT3, FGFR1, y FGFR3 se usan para tratar neoplasias hematológicas (Y. Chalandon y J. Schwaller, *Haematologica*, 2005; 90(7):949-968).

Específicamente, la actividad inapropiada de las quinasas Tyr no receptoras ABL y JAK están implicadas en enfermedades humanas. La actividad de la quinasa ABL inapropiada es una característica del cáncer y puede contribuir a trastornos mieloproliferativos y condiciones fibróticas como fibrosis pulmonar (Daniels CE et al., *J Clin Invest*, 2004 Nov;114(9):1308-16). La actividad de las quinasas JAK inapropiada contribuye al cáncer, trastornos mieloproliferativos y trastornos del sistema inmune.

La familia ABL de quinasas Tyr no receptoras incluye ABL1 y ARG (ABL2) (Kruh GD et al., *PNAS*, 1990 Aug;87(15):5802-6). De ahora en adelante, la familia ABL será referida simplemente como ABL. Los estudios de la ABL1 han demostrado su implicación en múltiples vías de señalización, incluyendo las Ras-dependiente, Rac-dependiente, JNK-dependiente, PI3K-dependiente, PKC-dependiente, mTOR, y JAK/STAT. Estas vías de señalización regulan procesos que incluyen la progresión del ciclo celular, detención del ciclo celular, crecimiento celular, diferenciación celular y apoptosis (MG Kharas and DA Fruman, *Cancer Research*, 65:2047-2053; X. Zou and K. Calame, *J. Biol. Chem.*, 274(26):18141-18144).

La desregulación de la actividad de la quinasa ABL está ligada con la enfermedad y puede tener lugar a través de amplificación génica y mutaciones. Por ejemplo, las fusiones génicas de las quinasas ABL están ligadas con cánceres de sangre. Las fusiones de ABL1 con TEL, NUP214, EMS y SFQ se han correlacionado con CML y ALL y las fusiones de ARG (ABL2) con BCR y TEL se han correlacionado con CML (Y. Chalandon y J. Schwaller, *Haematologica*, 2005; 90(7):949-968). El gen de la fusión BCR/ABL1, que resulta de una translocación cromosómica que genera el cromosoma Filadelfia (Ph), se piensa en general que es un factor causante en la leucemia: el cromosoma Filadelfia está asociado con el 95% de los casos de CML y el 10% de los casos de ALL (X. Zou and K. Calame, *J. Biol. Chem.*, 274(26):18141-18144).

El inhibidor de moléculas pequeñas Imatinib mesylate (Gleevec™), un inhibidor de moléculas pequeñas de la actividad de la quinasa ABL1, ha sido ampliamente usado para tratar el CML. Sin embargo, la resistencia clínica al Imatinib es cada vez más problemática. La resistencia tiene lugar más comúnmente a través de la expansión clonal de mutantes en el dominio de la quinasa de BCR/ABL1 (Gorre ME et al., *Science*, 293(5531):876-80). Se han mapeado numerosas mutaciones a partir de aislados clínicos, incluyendo T315D, F359D, D276G, E255K, M351T, G250E, H396R, Q252H, Y253H, E355G, F317L, G250E, Y253F, F359V, Q252R, L387M, M244V, M343T/F382L, y V379I (Shah NP et al., *Cancer Cell*, 2:117-25). Por lo tanto, se necesitan inhibidores de moléculas pequeñas alternativos para apuntar a los mutantes de ABL1 resistentes al Imatinib. Además, se espera que la terapia de combinación con múltiples inhibidores de moléculas pequeñas que apuntan a ABL1 reduzca la probabilidad de que surja resistencia en una célula individual, a través de la mutación de ABL1, y la posterior expansión clonal.

La vía que implica a la familia quinasa Janus de las proteínas tirosina quinasas (JAK) y Transductores de Señal y Activadores de la Transcripción (STAT) participa en la señalización de una amplia diversidad de citocinas y factores de crecimiento. Las citocinas son polipéptidos de bajo peso molecular de glicoproteínas que estimulan respuestas biológicas en virtualmente todos los tipos celulares. Por ejemplo, las citocinas regulan muchas de las vías implicadas en la respuesta inflamatoria del huésped a la sepsis. Las citocinas influyen en la diferenciación, proliferación y activación celular, y pueden modular tanto las respuestas proinflamatorias como las antiinflamatorias para permitir al huésped reaccionar apropiadamente a los patógenos. Generalmente, los receptores de citocinas no tienen actividad tirosina quinasa intrínseca y por tanto requieren quinasas asociadas a receptores para propagar una cascada de fosforilación. Las JAK cumplen esta función. Las citocinas se unen a sus receptores, provocando la dimerización del receptor y esto permite que las JAK se fosforilen entre sí así como con motivos de tirosina específicos dentro de los receptores de citocina. Los STATs que reconocen estos motivos de fosfotirosina se reclutan y después se auto activan mediante un evento de fosforilación de tirosina dependiente de JAK. Después de la activación, los STAT se disocian de los receptores, se dimerizan y se translocan al núcleo para unirse a sitios de ADN específicos y modificar la transcripción (Scott, M. J., C. J. Godshall, y col. (2002). "Jaks, STATs, Cytokines, and

Sepsis." Clin Diagn Lab Immunol 9(6): 1153-9).

La familia JAK desempeña un papel en la regulación de la proliferación y función de células dependiente de citocinas implicadas en la respuesta inmune. Actualmente, existen cuatro miembros conocidos de la familia JAK en mamíferos: JAK1 (conocida también como quinasa Janus -1), JAK2 (conocida también como quinasa Janus -2), JAK3 (conocida también como leucocito, quinasa Janus; JAKL; L-JAK y quinasa Janus -3) y TYK2 (conocida también como proteína - tirosina quinasa 2). Las proteínas JAK varían en tamaño de 120 a 140 kDa y comprenden siete dominios de homología JAK (HJ) conservados; uno de estos es un dominio quinasa catalítico funcional y otro es un dominio pseudoquinasa que posiblemente desempeña una función reguladora y/o sirve como un sitio de acoplamiento para los STAT (Scott, Godshall et al. 2002, anteriormente). Mientras que la JAK1, JAK2 y TYK2 se expresan de forma ubicua, se ha informado que la JAK3 se expresa preferentemente en linfocitos.

Las respuestas inmunitarias e inflamatorias estimuladas por citocinas no solo contribuyen a la defensa normal del huésped, también desempeñan funciones en la patogénesis de enfermedades: patologías como inmunodeficiencia combinada grave (SCID) provienen de hipoactividad y supresión del sistema inmunitario y una hiperactividad o respuesta inmunitaria/inflamatoria no apropiada contribuye a la patología de enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide y soriasica, asma y lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, diabetes mellitus de tipo I, miastenia grave, tiroiditis, nefropatías por inmunoglobulina, miocarditis así como dolencias como esclerodermia y osteoartritis (Ortmann, R. A., T. Cheng, et al. (2000). "Janus kinases and signal transducers and activators of transcription: their roles in cytokine signaling, development and immunoregulation." Arthritis Res 2(1): 16-32). Adicionalmente, son muy habituales síndromes con una presentación mixta de enfermedades autoinmunes y de inmunodeficiencia (Candotti, F., L. Notarangelo, y col. (2002). "Molecular aspects of primary immunodeficiencies: lessons from cytokine and other signaling pathways." J Clin Invest 109(10): 1261-9). Por tanto, de acuerdo con esto, los agentes terapéuticos están dirigidos a aumentar o suprimir las vías inmunitarias e inflamatorias.

Las deficiencias en la expresión de los miembros de la familia JAK se asocian con estados de enfermedad. Los ratones JAK1<sup>-/-</sup> son débiles al nacer, no maman y mueren en el periodo perinatal (Rodig, S. J., M. A. Meraz, et al. (1998). "Disruption of the Jak1 gene demonstrates obligatory and nonredundant roles of the Jaks in cytokine-induced biologic responses." Cell 93(3): 373-83). Los embriones de ratones JAK2<sup>-/-</sup> son anémicos y mueren aproximadamente al día 12,5 postcoito debido a la ausencia de eritropoyesis definitiva. Los fibroblastos carentes de JAK2 no responden contra IFN gamma, aunque las respuestas a IFN alfa/beta e IL-6 no se ven afectadas. La JAK2 opera en la transducción de señal de un grupo específico de receptores de citocinas necesario en la eritropoyesis definitiva (Neubauer, H., A. Cumano, et al. (1998). Cell 93(3): 397-409; Parganas, E., D. Wang, et al. (1998). Cell 93(3): 385-95.). La JAK3 parece desempeñar una función en el desarrollo y la función normales de linfocitos B y T. Se ha indicado que mutaciones de JAK3 son responsables de inmunodeficiencia grave combinada recesiva autosómica (SCID) en seres humanos (Candotti, F., S. A. Oakes, et al. (1997). "Structural and functional basis for JAK3-deficient severe combined immunodeficiency." Blood 90(10): 3996-4003).

Se piensa que la vía JAK/STAT, y en particular los cuatro miembros de la familia JAK, desempeñan una función en la patogénesis de la respuesta asmática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis y otras enfermedades inflamatorias relacionadas de las vías respiratorias inferiores. Por ejemplo, las respuestas inmunes inapropiadas que caracterizan el asma están dirigidas por un subconjunto de linfocitos T auxiliares CD4<sup>+</sup> denominado linfocitos T auxiliares 2 (Th2). La señalización a través del receptor de citocinas IL-4 estimula JAK1 y JAK3 para activar STAT6 y la señalización a través de IL-12 estimula la activación de JAK2 y TYK2 y la posterior fosforilación de STAT4. STAT4 y STAT6 controlan múltiples aspectos de diferenciación de linfocitos T auxiliares CD4<sup>+</sup> (Pernis, A. B. y P. B. Rothman (2002). "JAK-STAT signaling in asthma." J Clin Invest 109(10): 1279-83). Adicionalmente, se descubrió que los ratones carentes de TYK2 tenían inflamación alérgica de las vías respiratorias mediada por linfocitos Th2 potenciada (Seto, Y., H. Nakajima, et al. (2003). "Enhanced Th2 cell-mediated allergic inflammation in Tyk2-deficient mice." J Immunol 170(2): 1077-83). Por otra parte, las citocinas múltiples que señalizan a través de las quinasa JAK se han relacionado con enfermedades o afecciones inflamatorias de las vías respiratorias superiores como las que afectan a la nariz y a los senos (por ejemplo rinitis, sinusitis) ya sean reacciones clásicamente alérgicas o no.

La vía JAK/STAT también se ha implicado en el desempeño de una función en enfermedades/afecciones inflamatorias oculares que incluyen, pero sin limitación, iritis, uveítis, escleritis, conjuntivitis así como respuestas alérgicas crónicas. Por lo tanto, la inhibición de las quinasa JAK pueden tener una función beneficiosa en el tratamiento terapéutico de estas enfermedades.

La vía JAK/STAT, también se ha implicado en cánceres. Se ha informado de la activación de STAT3 para cánceres de endometrio y cervical (C. L. Chen et al. (2007). British Journal of Cancer 96: 591-599). Además, los componentes de la vía JAK/STAT, en particular JAK3, juegan un papel en cánceres del sistema inmune. En la leucemia de linfocitos T/linfoma (ATLL) de adultos, los linfocitos T CD4<sup>+</sup> T humanas adquieren un fenotipo transformado, un suceso que se correlaciona con la adquisición de fosforilación constitutiva de las JAKs y los STATs. Adicionalmente, se demostró una asociación entre la activación de JAK3 y STAT-1, STAT-3 y STAT-5 y la

progresión de ciclo celular por tinción con yoduro de propidio e incorporación de bromodesoxiuridina en células de cuatro pacientes con ATLL sometidos a ensayo. Estos resultados implican que la activación de JAK/STAT está asociada con la replicación de células leucémicas y que puede considerarse que las estrategias terapéuticas dirigidas hacia la inhibición de JAK/STAT interrumpen el crecimiento neoplásico (Takemoto, S., J. C. Mulloy, et al. (1997). "Proliferation of adult T cell leukemia/ lymphoma cells is associated with the constitutive activation of JAK/STAT proteins." *Proc Natl Acad Sci U S A* 94(25): 13897-902).

El bloqueo de la transducción de señales a nivel de las quinasas JAK es prometedor para el desarrollo de tratamientos para cánceres humanos. Las citocinas de la familia interleucina 6 (IL-6), que activan al transductor de señal gp130, son factores de crecimiento y de supervivencia principales para células humanas de mieloma múltiple (MM). Se cree que la transducción de señal del gp130 implica a JAK1, JAK2 y Tyk2 y a los efectores STAT3 corriente abajo y a las vías de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK). En líneas celulares de MM dependientes de IL-6 tratadas con el inhibidor de JAK2, trifostina AG490, la actividad quinasa JAK2 y la fosforilación de ERK2 y STAT3 se inhibió. Además, se suprimió la proliferación celular y se indujo la apoptosis (De Vos, J., M. Jourdan, et al. (2000). "JAK2 tyrosine kinase inhibitor tyrphostin AG490 downregulates the mitogen-activated protein kinase (MAPK) and signal transducer and activator of transcription (STAT) pathways and induces apoptosis in myeloma cells." *Br J Haematol* 109(4): 823-8). Sin embargo, en algunos casos, la AG490 puede inducir inactividad de las células tumorales y realmente entonces protegerlas de la muerte.

La activación de JAK/STAT en cánceres puede tener lugar por múltiples mecanismos que incluyen estimulación de citocinas (por ejemplo IL-6 o GM-CSF) o por una reducción en los supresores endógenos de la señalización JAK tales como SOCS (supresor o señalización de citocinas) o PIAS (inhibidor de proteínas de STAT activado) (Boudny, V., and Kovarik, J., *Neoplasia* 49: 349-355, 2002). De manera importante, la activación de la señalización de STAT, así como de otras vías corriente abajo de JAK (por ejemplo Akt), se ha correlacionado con mal un pronóstico en muchos tipos de cáncer (Bowman, T., et al. *Oncogene* 19: 2474-2488, 2000). Además, los niveles elevados de citocinas circulantes que señalizan a través de JAK/STAT pueden influir de manera adversa en pacientes sanos ya que se cree que desempeñan un papel causal en caquexia y/o fatiga crónica. Como tal, la inhibición JAK puede ser terapéutica para el tratamiento de pacientes con cáncer por razones que se extienden más allá de la actividad antitumoral potencial. Los síntomas de caquexia pueden aumentar un apoyo mecánico adicional teniendo en cuenta que el factor de saciedad leptina señala a través de JAK.

La diana farmacológica de la quinasa Janus 3 (JAK3) se ha empleado con éxito para controlar el rechazo a aloinjertos y la enfermedad de injerto contra huésped (GVHD). Además de su participación en la señalización de receptores de citocina, la JAK3 también participa en la vía de señalización de CD40 de monocitos de sangre periférica. Durante la maduración de células dendríticas (CD) mieloides inducida por CD40, la actividad de JAK3 se induce y se observa un aumento en cuanto a expresión molecular coestimuladora, producción de IL-12, y capacidad estimuladora alogénica potente. Un inhibidor de JAK3 diseñado racionalmente, el WHI-P-154 impidió estos efectos deteniendo las CD a un nivel inmaduro, sugiriendo que las terapias inmunosupresoras dirigidas a la tirosina quinasa JAK3 pueden también influir en la función de células mieloides (Saemann, M. D., C. Diakos, et al. (2003). "Prevention of CD40-triggered dendritic cell maturation and induction of T-cell hyporeactivity by targeting of Janus kinase 3." *Am J Transplant* 3(11): 1341-9). En el sistema de modelo con ratones, la JAK3 también demostró ser una importante diana molecular para el tratamiento de diabetes mellitus insulino dependiente (de tipo 1) autoinmune. El inhibidor de JAK3 diseñado racionalmente JANEX-1 mostró una potente actividad inmunomoduladora y retrasó la aparición de diabetes en el modelo con ratones NOD de diabetes de tipo 1 autoinmune (Cetkovic-Cvrlje, M., A. L. Dragt, et al. (2003). "Targeting JAK3 with JANEX-1 for prevention of autoimmune type 1 diabetes in NOD mice." *Clin Immunol* 106(3): 213-25).

Se ha sugerido que la inhibición de la tirosina quinasa JAK2 puede ser beneficiosa para pacientes con trastornos mieloproliferativos (Levine, et al., *Cancer Cell*, vol. 7, 2005: 387-397). Los trastornos mieloproliferativos (MDP) incluyen policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (ET), metaplasia mieloides con mielofibrosis (MMM), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), síndrome hipereosinófilo (HES) y enfermedad de mastocitos sistémica (SMCD). Aunque se piensa que los trastornos mieloproliferativos ( como PV, ET y MMM) se producen por mutación somática adquirida en progenitores hematopoyéticos, la base genética de estas enfermedades aún se desconoce. Sin embargo, se ha informado que las células hematopoyéticas de una mayoría de pacientes con PV y una cantidad significativa de pacientes con ET y MMM, poseen una mutación de activación somática recurrente en la tirosina quinasa JAK2. También se ha informado que la inhibición de la quinasa JAK2V617F con un inhibidor de moléculas pequeñas conduce a una inhibición de la proliferación de células hematopoyéticas, lo que sugiere que la tirosina quinasa JAK2 es una diana potencial para la inhibición farmacológica en pacientes con PV, ET y MMM.

También se contempla que la inhibición de las quinasas JAK tenga beneficios terapéuticos en pacientes que padecen trastornos cutáneos inmunes como psoriasis y sensibilización cutánea. En la psoriasis vulgar, la forma más habitual de psoriasis, se ha aceptado generalmente que los linfocitos T activados son importantes para el mantenimiento de la enfermedad y sus placas soriásicas asociadas (Gottlieb, A. B., et al, *Nat Rev Drug Disc.*, 4: 19-34). Las placas soriásicas contienen un infiltrado inmunitario significativo, incluyendo leucocitos y monocitos, así

como múltiples capas epidérmicas con proliferación de queratinocitos aumentada. Aunque la activación inicial de las células inmunitarias en la psoriasis se produce por un mecanismo mal definido, se piensa que el mantenimiento depende de varias citocinas inflamatorias, además de diversas quimiocinas y factores de crecimiento (JCI, 113: 1664-1675). Muchas de estas, incluyendo interleucinas -2, -4, -6, -7, -12, -15, -18 y -23 así como GM-CSF e IFN $\gamma$ , señalizan a través de las quinasas Janus (JAK) (Adv Pharmacol. 2000;47: 113-74). Como tal, el bloqueo de la transducción de señal a nivel de las quinasas JAK puede dar como resultado beneficios terapéuticos en pacientes que padecen psoriasis u otros trastornos inmunitarios cutáneos.

Se sabe que, en algunos pacientes, determinadas terapias pueden producir reacciones inmunes como erupción cutánea o diarrea. Por ejemplo, la administración de algunos de los nuevos agentes anticancerosos diana tales como Iressa, Erbitux y Tarceva han inducido erupciones acneiformes en algunos pacientes. Otro ejemplo es que algunos agentes terapéuticos usados por vía tópica inducen irritación cutánea, erupción cutánea, dermatitis por contacto o sensibilización alérgica por contacto. Para algunos pacientes, estas reacciones inmunitarias pueden ser molestas, pero para otros, las reacciones inmunes tales como erupción o diarrea pueden dar como resultado la incapacidad de continuar el tratamiento. Aunque la fuerza conductora detrás de estas reacciones inmunes no se ha aclarado por completo hasta el momento, estas reacciones inmunes están probablemente relacionadas con infiltrados inmunitarios.

Los inhibidores de quinasas Janus o de quinasas relacionadas se investigan ampliamente y diversas publicaciones describen clases de compuestos eficaces. Por ejemplo, en los documentos WO 99/65909, US 2004/0198737; WO 2004/099204; WO 2004/099205; y WO 01/42246 se informa de algunos inhibidores. En los documentos WO 2004/72063 y WO 99/62908 se informa de pirroles y otros compuestos sustituidos con heteroarilo.

Por tanto, se necesitan continuamente nuevos agentes o agentes mejorados que inhiban quinasas, en parte, para hacer frente a mutantes resistentes. La terapia de combinación (usando agentes recientemente identificados), puede disminuir las posibilidades de desarrollar mutantes de quinasa resistentes a los fármacos y se necesitan nuevos agentes para tratar mutantes de quinasa resistentes a los fármacos (es decir, mutantes de ABL que son resistentes a Imatinib). Se necesitan continuamente agentes que inhiban las quinasas JAK, y que actúen como agentes inmunosupresores para trasplantes de órganos, así como agentes para la prevención y tratamiento de enfermedades autoinmunes (por ejemplo, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, asma, diabetes de tipo I, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, trastornos tiroideos autoinmunes, enfermedad de Alzheimer), enfermedades que implican una respuesta inflamatoria hiperactiva (por ejemplo, eccema), alergias, cáncer (por ejemplo, de próstata, leucemia, mieloma múltiple) y algunas reacciones inmunes (por ejemplo, erupción cutánea, dermatitis por contacto o diarrea) producidas por otros agentes terapéuticos, por nombrar algunas. Los compuestos, composiciones y procedimientos descritos en el presente documento se dirigen hacia estos métodos y otras finalidades.

La WO2007/129195 describe compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos para tratar una condición que está mediada por la modulación de JNK.

La US2003/144309 se refiere a compuestos que son inhibidores de la proteína quinasa, particularmente inhibidores de la proteína quinasa mamífera Src implicada en la proliferación celular, muerte celular y respuesta a estímulos extracelulares. También se describen métodos para producir estos inhibidores, composiciones farmacéuticas que comprenden los inhibidores y métodos para utilizar estas composiciones en el tratamiento y prevención de varios trastornos.

La WO02/092573 se refiere a compuestos que son inhibidores de la proteína quinasa, particularmente inhibidores de la proteína quinasa mamífera Src implicada en la proliferación celular, muerte celular y respuesta a estímulos extracelulares. También se describen métodos para producir estos inhibidores, composiciones farmacéuticas que comprenden los inhibidores y métodos para utilizar estas composiciones en el tratamiento y prevención de varios trastornos.

La WO02/46184 describe compuestos que son inhibidores de JNK selectivos que muestran actividad contra las tres isoformas de JNK (JNK1, JNK2 y JNK3) y relativamente poca actividad contra la quinasa p38. Los compuestos son útiles para tratar enfermedades mediadas por JNK, especialmente enfermedades neurodegenerativas en las que están implicadas las tres isoformas de JNK.

Christian Pillonel, Pest Management Science, vol. 61, 13 Junio 2005 páginas 1069-1076 se refiere a investigaciones en los efectos de diversas fenilaminopirimidinas (PAP), concretamente PAP-piridinas (tipo A), PAP-pirazoles (tipo B) y PAP-tiazoles (tipo C, en Neurospora crassa Shear y Dodge.

La WO2004/005282 se refiere a derivados de fenil-[4-(3-fenil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amina y procesos para la preparación de los mismos, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos derivados y al uso de dichos derivados, solos o en combinación con uno o más de otros compuestos farmacéuticamente activos, para la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento especialmente de una enfermedad

proliferativa, como un tumor.

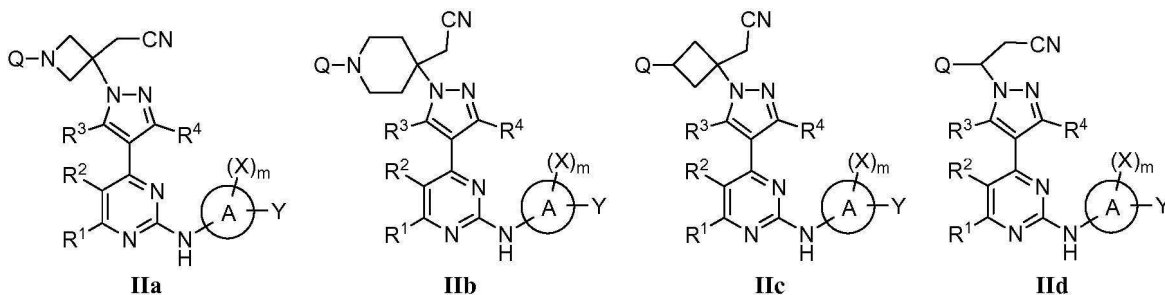
La WO2007/105058 se refiere a compuestos de pirazol, sales y solvatos de los mismos, su síntesis, y su uso como inhibidores de Raf.

5

**RESUMEN DE LA INVENCIÓN**

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf o IIg:

10

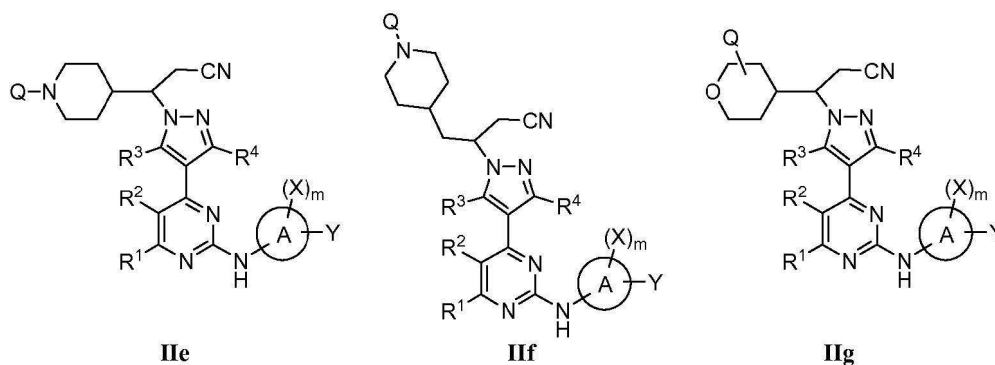


15

20

25

30



35

o formas de sales farmacéuticamente aceptables, en las que los miembros constituyentes se definen en la presente.

40

La presente invención proporciona además composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf o IIg, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

45

La presente invención proporciona además compuestos de la invención para su uso en métodos de modular una actividad de una o más quinasas que comprenden poner en contacto la quinasa con un compuesto de Fórmula IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf o IIg, sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50

La presente invención proporciona además compuestos de la invención para su uso en métodos de modular una actividad de JAK que comprenden poner en contacto la JAK con un compuesto de Fórmula IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf o IIg, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55

La presente invención proporciona además compuestos de la invención para su uso en métodos de tratar una enfermedad en un paciente, en donde la enfermedad está asociada con actividad de JAK anormal, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf o IIg, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60

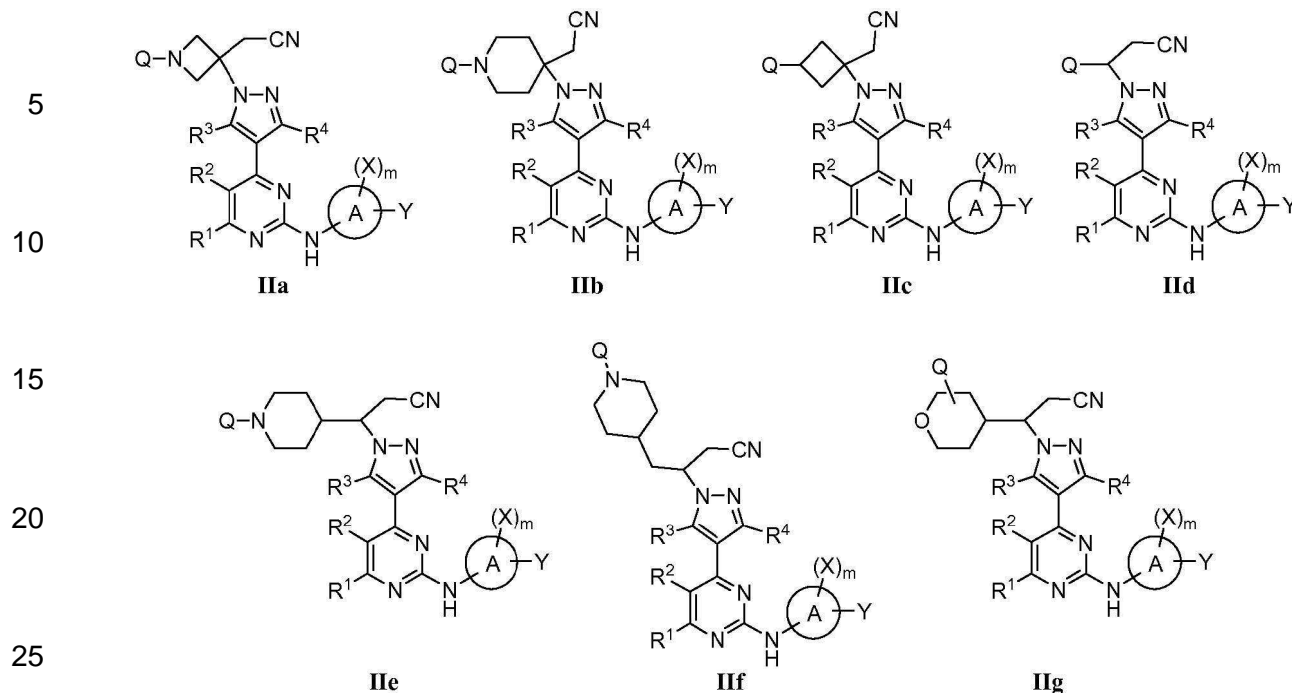
La presente invención proporciona además un compuesto de Fórmula IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf o IIg, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.

La presente invención proporciona además un compuesto de Fórmula IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf o IIg, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para su uso en terapia.

**DESCRIPCIÓN DETALLADA**

65

La presente invención proporciona, entre otros, compuestos que modulan la actividad de una o más JAK y son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de varias enfermedades como las asociadas con la expresión o la actividad de JAK. Los compuestos de la invención tienen la Fórmula IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf o IIg:



incluyendo formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

30 El anillo A es arilo o heteroarilo;  
 Q es H, Cy<sup>1</sup>, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, o S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, en donde dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> o alquinilo C<sub>2-6</sub>, están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halosulfanilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>;  
 X es halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, o S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;  
 Y es H, Cy<sup>2</sup>, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>;  
 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente de H, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;  
 Cy<sup>1</sup> y Cy<sup>2</sup> son seleccionados independientemente de arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halosulfanilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, en donde dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo que está sustituido en Cy<sup>1</sup> o Cy<sup>2</sup> está además opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halosulfanilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>;  
 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y



heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>.

o R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> junto al átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo de 4-, 5-, 6- o 7- miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>.

R<sup>a1</sup>, R<sup>b1</sup>, R<sup>c1</sup> y R<sup>d1</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, halo, CN, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup> y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>;

o R<sup>c1</sup> y R<sup>d1</sup> junto al átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo de 4-, 5-, 6- o 7- miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, halo, CN, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup> y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>,

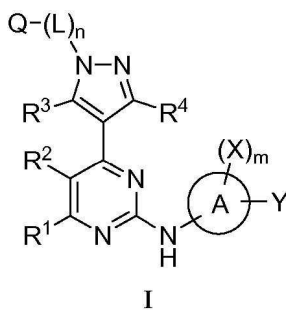
R<sup>a2</sup>, R<sup>b2</sup>, R<sup>c2</sup> y R<sup>d2</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>;

o R<sup>c2</sup> y R<sup>d2</sup> junto al átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo de 4-, 5-, 6- o 7- miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>;

R<sup>g</sup> es H, CN o NO<sub>2</sub>; y

m es 0, 1, 2 ó 3

También se divulgan compuestos de Fórmula I:



incluyendo formas de sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos, en los que:

El Anillo A es arilo o heteroarilo;

L es alquileno C<sub>1-8</sub>, alquenileno C<sub>2-8</sub>, alquinileno C<sub>2-8</sub>, (CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>p</sub>-(C<sub>3-10</sub>cicloalquileno)-(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>p</sub>-(arileno)-(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>p</sub>-(C<sub>1-10</sub>heterocicloalquileno)-(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>p</sub>-(heteroarileno)-(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>p</sub>O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>p</sub>S(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>p</sub>C(O)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>p</sub>C(O)NR<sup>c</sup>(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>p</sub>C(O)O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>p</sub>OC(O)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>p</sub>OC(O)NR<sup>c</sup>(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>p</sub>NR<sup>c</sup>(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>p</sub>NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>d</sup>(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>p</sub>S(O)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>p</sub>S(O)NR<sup>c</sup>(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>p</sub>S(O)<sub>2</sub>(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>, o (CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>p</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>, en donde dicho alquileno C<sub>1-8</sub>, alquenileno C<sub>2-8</sub>, alquinileno C<sub>2-8</sub>, cicloalquileno C<sub>3-10</sub>, arileno, heterocicloalquileno C<sub>1-10</sub> o heteroarileno, está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

Q es H, Cy<sup>1</sup>, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> o S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, en donde dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> o alquinilo C<sub>2-6</sub>, están opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo

$C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , halosulfanilo, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a1}$ ,  $SR^{a1}$ ,  $C(O)R^{b1}$ ,  $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(O)OR^{a1}$ ,  $OC(O)R^{b1}$ ,  $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ ,  $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)R^{b1}$ ,  $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)_2R^{b1}$ ,  $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ , y  $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ;

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

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

15  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  se seleccionan independientemente de H, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $(CH_2)_mOR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $NR^cR^d$ ,  $(CH_2)_mNR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$  y  $S(O)_2NR^cR^d$ ;  $Cy^1$  y  $Cy^2$  se seleccionan independientemente de arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, haloalquilo  $C_{1-6}$ , halosulfanilo, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a1}$ ,  $SR^{a1}$ ,  $C(O)R^{b1}$ ,  $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(O)OR^{a1}$ ,  $OC(O)R^{b1}$ ,  $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ ,  $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)R^{b1}$ ,  $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)_2R^{b1}$ , y  $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ , en donde dichos alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo que están sustituidos en  $Cy^1$  o  $Cy^2$  están adicionalmente sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, haloalquilo  $C_{1-6}$ , halosulfanilo, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a1}$ ,  $SR^{a1}$ ,  $C(O)R^{b1}$ ,  $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(O)OR^{a1}$ ,  $OC(O)R^{b1}$ ,  $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ ,  $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)R^{b1}$ ,  $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)_2R^{b1}$ , y  $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ;

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

25 o  $R^c$  y  $R^d$  junto al átomo de N al que están unidos forman un grupo heteroarilo o grupo heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- ó 7- miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$  y haloalcoxi  $C_{1-6}$ ;  $R^{a1}$ ,  $R^{b1}$ ,  $R^{c1}$  y  $R^{d1}$  se seleccionan independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo  $C_{1-6}$ , halo, CN,  $OR^{a2}$ ,  $SR^{a2}$ ,  $C(O)R^{b2}$ ,  $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(O)OR^{a2}$ ,  $OC(O)R^{b2}$ ,  $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ ,  $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)R^{b2}$ ,  $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)_2R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ , y  $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ;

30 o  $R^{c1}$  y  $R^{d1}$  junto al átomo de N al que están unidos forman un grupo heteroarilo o grupo heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- ó 7- miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo  $C_{1-6}$ , halo, CN,  $OR^{a2}$ ,  $SR^{a2}$ ,  $C(O)R^{b2}$ ,  $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(O)OR^{a2}$ ,  $OC(O)R^{b2}$ ,  $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ ,  $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)R^{b2}$ ,  $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)_2R^{b2}$ , y  $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ;  $R^{a2}$ ,  $R^{b2}$ ,  $R^{c2}$  y  $R^{d2}$  se seleccionan independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$  y haloalcoxi  $C_{1-6}$ ;

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

40  $R^g$  es H, CN o  $NO_2$ ;

45 m es 0, 1, 2 ó 3;

50 n es 0 ó 1;

55 p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; y

60 q es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6.

65

En algunas realizaciones, A es arilo.

En algunas realizaciones, A es fenilo.

5 En algunas realizaciones, A es heteroarilo.

En algunas realizaciones, A es pirazolilo.

10 En algunas realizaciones, A es piridilo.

15 En algunas realizaciones, Q es H, Cy<sup>1</sup>, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup> o SR<sup>a1</sup>, en donde dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> o alquinilo C<sub>2-6</sub> están opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halosulfanilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>.

20 En algunas realizaciones, Q es C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> o S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>.

En algunas realizaciones, Q es Cy<sup>1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> o OR<sup>a1</sup>.

25 En algunas realizaciones, Cy<sup>1</sup> es arilo o cicloalquilo cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halosulfanilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>.

30 En algunas realizaciones, Cy<sup>1</sup> es heteroarilo o heterocicloalquilo cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halosulfanilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>.

35 En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> es H.

En algunas realizaciones, R<sub>2</sub> es H.

40 En algunas realizaciones, R<sub>2</sub> es alquilo C<sub>1-6</sub>.

En algunas realizaciones, R<sub>2</sub> es metilo.

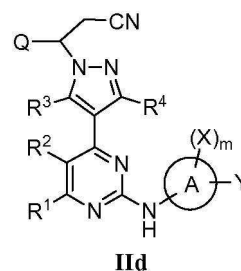
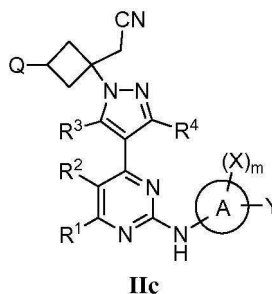
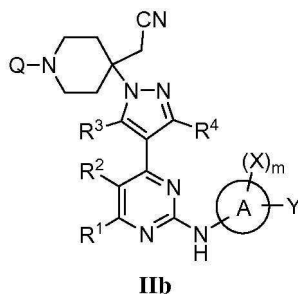
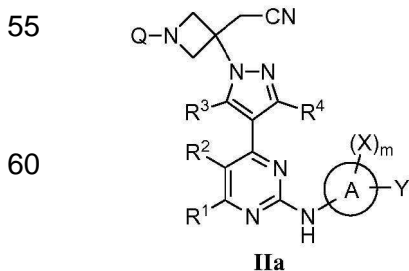
45 En algunas realizaciones, R<sub>2</sub> es alcoxi C<sub>1-6</sub>.

En algunas realizaciones, R<sub>2</sub> es metoxi.

En algunas realizaciones, en las que R<sub>3</sub> es H.

50 En algunas realizaciones, R<sub>4</sub> es H.

Los compuestos de la invención tienen la Fórmula IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf o IIg:



65

5

10

15

20

25

30

35

40

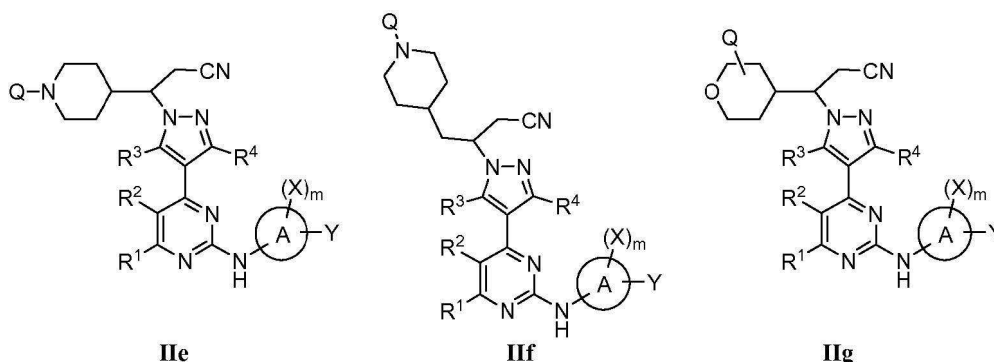
45

50

55

60

65



En algunas realizaciones, X es H, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> o S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>.

En algunas realizaciones, X es NO<sub>2</sub>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> o S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>.

En algunas realizaciones, X es OCH<sub>3</sub>, OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub> o N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

En algunas realizaciones, X es H.

En algunas realizaciones, Y es alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> o alquinilo C<sub>2-6</sub> está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halosulfanilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>a1</sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>.

En algunas realizaciones, Y es H, Cy<sup>2</sup>, halo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>a1</sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> o S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>.

En algunas realizaciones, Y es H.

En algunas realizaciones, Cy<sup>2</sup> es arilo o cicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halosulfanilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>a1</sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>.

En algunas realizaciones, Cy<sup>2</sup> es heteroarilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halosulfanilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>a1</sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>.

En diversos lugares en la presente especificación, se divulgan sustituyentes de compuestos de la invención en grupos o en intervalos. Se pretende específicamente que la invención incluya cada uno y cada subcombinación individual los miembros de dichos grupos e intervalos. Por ejemplo, el término "alquilo C<sub>1-6</sub>" pretende específicamente divulgar individualmente metilo, etilo, alquilo C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>5</sub> y alquilo C<sub>6</sub>.

Se aprecia adicionalmente que ciertas características de la invención, que, para más claridad, se describen en el contexto de las realizaciones separadas, también pueden proporcionarse junto con una realización individual. Por el contrario, para mayor brevedad, diversas características de la invención que se describen en el contexto de una sola realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

En diversos lugares en la presente especificación, se describen sustituyentes de enlace. Se pretende específicamente que cada sustituyente de enlace incluya tanto la forma antecedente como precedente del sustituyente de enlace. Por ejemplo, -NR(CR'R'')<sub>n</sub> incluye tanto NR(CR'R'')<sub>n</sub> como -(CR'R'')<sub>n</sub>NR-. Cuando la estructura requiera claramente un grupo de enlace, se entenderá que las variables de Markush enumeradas para

este grupo son grupos de enlace. Por ejemplo, si la estructura requiere un grupo de enlace y la definición del grupo Markush para esta variable enumera "alquilo" o "arilo" entonces se entenderá que el "alquilo" o "arilo" representa un grupo alquileno o un grupo arileno de enlace, respectivamente.

5 La expresión "n miembros" en la que n es un número entero típicamente describe el número de átomos que forman el anillo en un resto en el que el número de átomos que forman el anillo es n. Por ejemplo, piperidinilo es un ejemplo de un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros y 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 10 miembros.

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

20 Como se usa en el presente documento, "alquenilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen etenilo, propenilo, ciclohexenilo y similares. Un grupo alquenilo puede contener de 2 a alrededor de 20, de 3 a alrededor de 15, de 2 a alrededor de 10, de 2 a alrededor de 8, de 2 a alrededor de 6, de 2 a alrededor de 4, o de 2 a alrededor de 3 átomos de carbono. Un grupo alquenilo de enlace se denomina en el presente documento como "alquenileno".

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

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

35 Como se usa en el presente documento, "halosulfanilo" se refiere a un grupo de azufre que tiene uno o más sustituyentes de halógeno. Los ejemplos de grupos halosulfanilo incluyen grupos pentahalosulfanilo, tales como  $SF_5$ .

40 Como se usa en el presente documento, "arilo" se refiere a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 ó 4 anillos condensados), como, por ejemplo, fenilo, naftilo, antraceno, fenantrenilo, indanilo, indenilo y similares. En algunas realizaciones, los grupos arilo tienen de 6 a alrededor de 20 átomos de carbono, de 6 a alrededor de 15 átomos de carbono, o de 6 a alrededor de 10 átomos de carbono. Un grupo arilo de enlace se denomina en el presente documento como "arileno".

45 Como se usa en el presente documento, "cicloalquilo" se refiere a hidrocarburos cíclicos no aromáticos que incluyen grupos alquilo, alquenilo y alquinilo ciclados. Los grupos cicloalquilo pueden incluir grupos mono- o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 ó 4 anillos condensados) y espirociclos. Los átomos de carbono que forman un anillo de un grupo cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo o sulfido. Los grupos cicloalquilo también incluyen cicloalquilidenos. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, adamantilo y similares. También se incluyen en la definición de cicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos condensados (es decir, que tienen un enlace en común) al anillo cicloalquilo, por ejemplo, derivados benzo o tienilo de pentano, penteno, hexano y similares. Un grupo cicloalquilo que contiene un anillo aromático condensado puede estar unido a través de cualquier átomo de formación de anillos que incluya un átomo de formación de anillos del anillo aromático condensado. Un grupo cicloalquilo puede contener de 3 a alrededor de 20, de 3 a alrededor de 15, de 3 a alrededor de 10, de 3 a alrededor de 8, de 3 a alrededor de 7, de 3 a alrededor de 6 o de 4 a alrededor de 7 átomos de carbono. Un grupo cicloalquilo de enlace se denomina en el presente documento como "cicloalquileno".

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

5 algunas realizaciones, el grupo heteroarilo contiene de 3 a alrededor de 20 átomos de carbono, de 3 a alrededor de 10 átomos de carbono, de 3 a alrededor de 5 átomos de carbono. En algunas realizaciones el grupo heteroarilo contiene de 3 a alrededor de 14, de 4 a alrededor de 14, de 3 a alrededor de 7, o de 5 a 6 átomos de formación de anillos. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 1 a alrededor de 4, de 1 a alrededor de 3, o de 1 a 2 heteroátomos. Un grupo heteroarilo de enlace se denomina en el presente documento como "heteroarileno".

10 Como se usa en el presente documento, "heterocicloalquilo" se refiere a heterociclos no aromáticos que tienen uno o más heteroátomos de formación de anillos. Los grupos heterocicloalquilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 ó 4 anillos condensados), así como espirociclos. Los ejemplos de grupos "heterocicloalquilo" incluyen morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahidrofuranoilo, tetrahidrotienilo, 2,3-dihidrobencofurilo, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxano, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, iso-tiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo y similares. Los átomos de carbono y heteroátomos formadores de anillos de un grupo heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo o sulfido. Además, se incluyen en la definición de heterocicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos condensados (es decir, que tienen un enlace en común) al anillo heterocíclico no aromático, por ejemplo ftalimidilo, naftalimidilo y benzo derivados de heterociclos. El grupo heterocicloalquilo puede unirse a través de un átomo de formación de anillos o un heteroátomo de formación de anillos. El grupo heterocicloalquilo que contiene un anillo aromático condensado puede unirse a través de cualquier átomo de formación de anillos que incluya un átomo de formación de anillos del anillo aromático condensado. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a alrededor de 20 átomos de carbono, y en realizaciones adicionales de alrededor de 3 a alrededor de 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene de 3 a alrededor de 14, de 4 a alrededor de 14, de 3 a alrededor de 7, o de 5 a 6 átomos de formación de anillos. En algunas realizaciones el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a alrededor de 4, de 1 a alrededor de 3 o de 1 a 2 heteroátomos. Un grupo heterocicloalquilo puede contener de 1 a alrededor de 20, de 1 a alrededor de 15, de 1 a alrededor de 10, de 1 a alrededor de 8, de 1 a alrededor de 7, de 1 a alrededor de 6 o de 1 a alrededor de 5 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene 0 a 3 enlaces dobles o triples. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene 0 a 2 enlaces dobles o triples. Un grupo heterocicloalquilo de enlace se denomina en el presente documento como "heterocicloalquileno".

30 Como se usa en el presente documento, "halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

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

35 Como se usa en el presente documento, "heteroarilalquilo" se refiere a alquilo sustituido con heteroarilo y "heterocicloalquilalquilo" se refiere a alquilo sustituido con heterocicloalquilo.

Como se usa en el presente documento, "amino" se refiere a  $\text{NH}_2$ .

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

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

45 Los compuestos que se describen en la presente pueden ser asimétricos (por ejemplo, que tienen uno o más estereocentros). Todos los estereoisómeros, como enantiómeros y diastereómeros, se incluyen a menos que se indique otra cosa. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente pueden aislarse de forma ópticamente activa o racémica. En la técnica se conocen procedimientos sobre cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente activos, como mediante resolución de mezclas racémicas o mediante síntesis estereoselectiva. También están presentes en los compuestos descritos en el presente documento muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N, y similares, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Se describen isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse en forma de una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.

50 La resolución de mezclas racémicas de compuestos puede realizarse mediante cualquiera de los numerosos métodos conocidos en la técnica. Un método ejemplar incluye la recristalización fraccional usando un ácido de resolución quiral que es un ácido orgánico de formación de sales ópticamente activo. Agentes de resolución adecuados para los procedimientos de recristalización fraccional son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos, tales como ácido  $\beta$ -canforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los procedimientos de cristalización fraccional incluyen formas estereoisoméricamente puras de  $\alpha$ -metilbencilamina (por ejemplo, formas S y R, o formas diastereoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletamina, 1,2-diaminociclohexano y similares.

65

La resolución de mezclas racémicas también puede realizarse mediante elución sobre una columna rellena con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). La composición de solvente de elución adecuada puede determinarse por un experto en la técnica.

5 Los compuestos de la invención también incluyen formas tautoméricas. Las formas tautoméricas se obtienen a partir del intercambio de un enlace sencillo con un enlace doble adyacente junto con la migración concomitante de un protón. Las formas tautoméricas incluyen tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isomérica que tienen la misma fórmula empírica y carga total. Los ejemplos de tautómeros prototrópicos incluyen pares de cetona-enol, pares de amida-ácido imídico, pares de lactama-lactima, pares de amida-ácido imídico, pares de enamina-imina y formas anulares en las que un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, por ejemplo, 1H- y 3H-imidazol, 1H-, 2H- y 4H- 1,2,4-triazol, 1H- y 2H-isoindol, y 1H y 2H-pirazol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o bloqueadas estéricamente en una forma por sustitución apropiada.

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

Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los compuestos intermedios o finales. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

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

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

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención, y las sales de los mismos, están sustancialmente aislados. Por "sustancialmente aislados" se entiende que el compuesto está al menos parcialmente o sustancialmente separado del entorno en el que se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en el compuesto de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente el 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente el 70%, al menos aproximadamente el 80%, al menos aproximadamente el 90%, al menos aproximadamente el 95%, al menos aproximadamente el 97%, o al menos aproximadamente el 99% por peso del compuesto de la invención, o una sal del mismo. Los métodos para aislar los compuestos y sus sales son habituales en la técnica.

40 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen criterio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación excesivos, adecuado con una relación de beneficio/riesgo razonable.

45 Las expresiones "temperatura ambiental" y "temperatura ambiente", como se usan en el presente documento, se entienden en la técnica, y se refieren generalmente a una temperatura, por ejemplo, una temperatura de la reacción, que es aproximadamente la temperatura de la habitación en la que la reacción se lleva a cabo, por ejemplo, una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C.

La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente. Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en los que el precursor se modifica convirtiendo un resto ácido o básico existente en su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos, tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos, como ácidos carboxílicos y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales del precursor formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del precursor que contiene un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas ácidas o básicas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefiere un medio no acuoso, como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo (ACN). Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>a</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, pág. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977).

#### *Síntesis*

65 Los compuestos de la invención, incluyendo las sales de los mismos, pueden prepararse usando técnicas

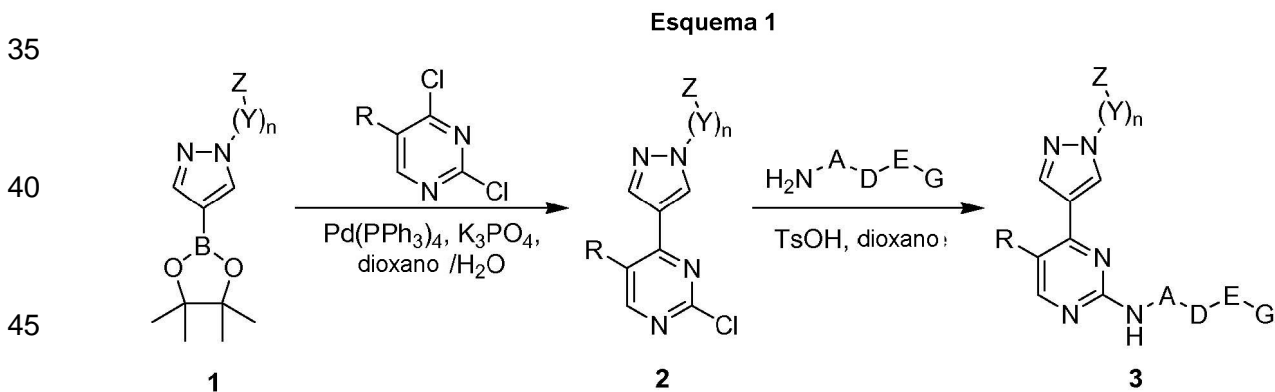
de síntesis orgánica conocidas y pueden sintetizarse de acuerdo con cualquiera de las numerosas vías sintéticas posibles.

5 Las reacciones para preparar los compuestos de la invención pueden realizarse en solventes adecuados que pueden seleccionarse fácilmente por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los solventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactantes), los intermedios o los productos a las temperaturas en las que se realizan las reacciones, por ejemplo, temperaturas que pueden variar desde la temperatura de congelación del solvente hasta la temperatura de ebullición del solvente. Una reacción determinada puede realizarse en un solvente o una mezcla de más de un solvente. Dependiendo del paso de la reacción particular, los solventes adecuados para un paso de la reacción particular pueden seleccionarse por un experto en la técnica.

15 La preparación de compuestos de la invención puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, y la selección de los grupos protectores apropiados, puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica. La química de los grupos protectores puede encontrarse, por ejemplo, en T.W. Green y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999).

20 Las reacciones pueden monitorizarse de acuerdo con cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de productos puede controlarse por medios espectroscópicos, como espectroscopia de resonancia magnética nuclear (por ejemplo,  $^1\text{H}$  o  $^{13}\text{C}$ ), espectroscopia por infrarrojos, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), espectrometría de masas, o por métodos cromatográficos, como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía de capa fina (TLC).

25 Ejemplos de métodos sintéticos para preparar compuestos de la invención se proporcionan en los esquemas siguientes. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden prepararse por el procedimiento sintético general mostrado en el Esquema 1. Los ésteres de pinacol de ácido pirazol-4-borónico de la fórmula 1 reaccionan con 5-sustituido-2,4-dicloropirimidina bajo las condiciones de acoplamiento de Suzuki para producir 4-pirazol-sustituido-2-cloropirimidinas de la fórmula 2. La última puede someterse a reemplazo de cloro catalizado por ácidos con anilina de fórmula  $\text{NH}_2\text{-A-D-E-G}$  para generar los compuestos de fórmula 3. Cuando el  $\text{NH}_2\text{-A-D-E-G}$  es amina, la reacción de reemplazo puede lograrse directamente calentando la mezcla de 2 y la amina, sin la presencia de un catalizador de ácido.



50 Como se muestra en el Esquema 2, los ésteres de pinacol de ácido pirazol-4-borónico de la fórmula 1 pueden prepararse por la reacción de ésteres de pinacol de ácido pirazol-4-borónico comercialmente disponibles con  $\text{L-(Y)}_n\text{-Z}$  donde L representa un grupo saliente como haluro, triflato o similares bajo condiciones básicas.

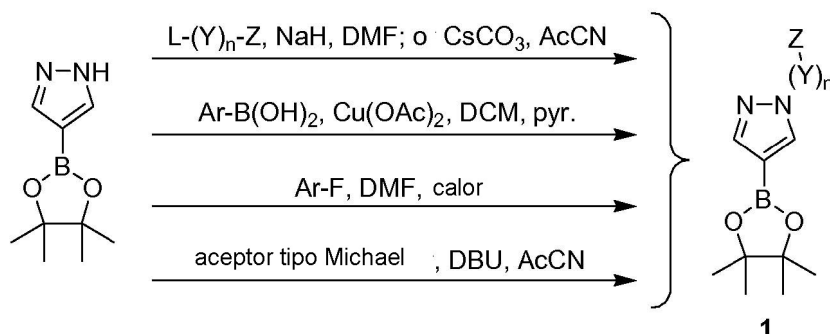
55 El N-aril pirazol de la fórmula 1 (en donde Y es aromático) puede prepararse reaccionando ésteres de pinacol de ácido 4-pirazol-4-borónico con un ácido borónico de arilo apropiadamente sustituidos en un solvente como diclorometano (DCM), en presencia de acetato de cobre y piridina. Alternativamente, el N-aril pirazol de fórmula 1 (donde Y es aromático) puede prepararse reaccionando ésteres de pinacol de ácido pirazol-4-borónico con un fluoruro de arilo apropiadamente sustituido en un solvente como DMF a temperatura elevada.

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

65



Esquema 2



5 Debe apreciarse que en cada uno de los Esquemas descritos en la presente, si hay grupos funcionales presentes en un grupo sustituyente, tales como Y, Z, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, etc., pueden realizarse modificaciones adicionales si es apropiado y se desea. Por ejemplo, un grupo CN puede hidrolizarse para proporcionar un grupo amida; un ácido carboxílico puede convertirse en un éster, que, a su vez, puede reducirse a un alcohol, que, a su vez, puede modificarse adicionalmente. En otro ejemplo, un grupo OH puede convertirse en un grupo saliente mejor, tal como mesilato que, a su vez, es adecuado para la sustitución nucleofílica, como con CN. Además, un grupo OH puede someterse a condiciones de reacción de Mitsunobu con fenol, o alcohol de heteroarilo, para proporcionar compuestos de éter de heteroarilo o arilo. Un experto en la técnica reconocerá modificaciones adicionales.

15 Debe apreciarse también que las secuencias de reacción descritas anteriormente pueden modificarse para adaptarse a diferentes moléculas diana. Por ejemplo, los ésteres de pinacol de ácido 4-pirazolborónico pueden reaccionarse con 1,4-dicloropirimidina sustituida para generar el primer producto de Suzuki. El grupo NH de pirazol del producto de Suzuki puede entonces ser funcionalizado adicionalmente como se describe en el Esquema 2.

#### Métodos

20 Los compuestos de la invención pueden modular la actividad de una o más varias quinasas incluyendo, por ejemplo, las quinasas Janus (JAK). El término "modular" se pretende que se refiera a una capacidad para aumentar o disminuir la actividad de la quinasa. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden usarse en métodos de modulación de quinasas, como una quinasa JAK, poniendo en contacto la quinasa con cualquiera de uno o más de los compuestos o composiciones descritos en la presente. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden actuar como inhibidores de una o más quinasas. En realizaciones adicionales, los compuestos de la presente invención pueden usarse para modular la actividad de una quinasa en un individuo con necesidad de modulación del receptor administrando una cantidad moduladora de un compuesto de la invención.

30 Dado que el crecimiento y la supervivencia celular del cáncer pueden verse afectados por múltiples vías de señalización, la presente invención puede ser útil para tratar estados de enfermedad caracterizados por mutantes de quinasas resistentes a los fármacos. Además, pueden usarse en combinación diferentes inhibidores de quinasas, que muestran preferencias diferentes en las quinasas que modulan las actividades. Este enfoque resultaría altamente eficiente para tratar estados de enfermedad apuntando a múltiples vías de señalización, reduciendo la probabilidad de que aparezca resistencia al fármaco en una célula, y reduciendo la toxicidad de los tratamientos para la enfermedad.

35 Las quinasas con las que los presentes compuestos enlazan y/o modulan incluyen quinasas Ser/Thr receptoras y no receptoras como TGF-βR, PKA, PKG, PKC, CaM-quinasa, fosforilasa quinasa, MEKK, ERK, MAPK, Akt, y mTOR; quinasas Tyr receptoras como EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGFαR, PDGFβR, CSFIR, KIT, FLK-11, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2; y quinasas Tyr no receptoras como Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK o ABL. ciertas JAKs incluyen JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2. En algunas realizaciones, la JAK es JAK1 o JAK2. En algunas realizaciones, la JAK es JAK2. En algunas realizaciones, la JAK es mutante. En algunas realizaciones la JAK mutante lleva la V617F, F537-K539delinsL, H538QK539L, K539L, o N542-E543del en las mutaciones en JAK2. En algunas realizaciones, la quinasa Tyr no receptora es ABL como ABL1 o ARG (ABL2). En algunas realizaciones, la ABL es mutante. En algunas realizaciones, la ABL mutante lleva la mutación T315I. En algunas realizaciones, la ABL mutante lleva la mutación T315D, F359D, D276G, E255K, M351T, G250E, H396R, Q252H, Y253H, E355G, F317L, G250E, Y253F, F359V, Q252R, L387M, M244V, M343T/F382L o V379I. En algunas realizaciones, están moduladas las actividades de tanto la quinasa JAK como la ABL. En algunas realizaciones, la quinasa resulta de la fusión de genes múltiples como cuando la fusión tiene lugar entre dos genes como sigue: BCR/ABL1, TEL/ABL1, NUP214/ABL1, EMS/ABL1, SFQ/ABL1, BCR/ARG, TEL/ARG, TEL/PDGFβR, HIP1/PDGFβR, RAB5/PDGFβR, H4/PDGFβR, Miomegalina/PDGFβR, CEV14/PDGFβR, NIN1/PDGFβR, HCMOGT/PDGFβR, KIAA1509/PDGFβR, TP53BP1/PDGFβR, FIIP1L1/PDGFαR, BCR/PDGFαR,

BCR/JAK2, TEL/JAK2, PCM1/JAK2, TEL/SYK, TEL/TRKC, ZNF198/FGFR1, FOP/FGFR1, CEP110/FGFR1, HERVK/FGFR1, BCR/FGFR1, FGFR10P2/FGFR1, TIF1/FGFR1, TEL/FGFR3, TEL/FLT3, TEL/FRK, NPM/ALK, TPM3/ALK, TFG/ALK, ATIC/ALK, CLTC/ALK, MSN/ALK, TPM4/ALK, ALO17/ALK, RANBP2/ALK, MYH9/ALK, CARS/ALK.

5 Las quinasas con las que los presentes compuestos enlazan y/o modulan incluyen cualquier miembro de la familia JAK. En algunas realizaciones, la JAK es JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2. En algunas realizaciones, la JAK es JAK1 o JAK2. En algunas realizaciones, la JAK es JAK2. En algunas realizaciones, la JAK es JAK3.

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

15 En algunas realizaciones, se puede usar más de un compuesto de la invención para inhibir más de una quinasa (por ejemplo JAK2), como al menos dos quinasas (por ejemplo ABL1 y JAK2).

En algunas realizaciones, se puede usar el compuesto en combinación con otro inhibidor de quinasas para inhibir la actividad de una quinasa (por ejemplo, JAK2).

20 En algunas realizaciones, se puede usar el compuesto en combinación con otro inhibidor de quinasas para inhibir la actividad de más de una quinasa (por ejemplo, JAK2), como al menos dos quinasas.

25 Los compuestos de la invención pueden ser selectivos. Por "selectivo" se entiende que el compuesto enlaza con o inhibe una quinasa con mayor afinidad o potencia, respectivamente, en comparación con al menos otra quinasa. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de JAK1 o JAK2 sobre JAK3 y/o TYK2. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de JAK2 (por ejemplo, sobre JAK1, JAK3 y TYK2). Sin desear limitarse por la teoría, debido a que los inhibidores de JAK3 pueden conducir a efectos inmunosupresores, un compuesto que sea selectivo para JAK2 sobre JAK3 y que sea útil en el tratamiento del cáncer (como mieloma múltiple, por ejemplo) puede ofrecer la ventaja adicional de tener menos efectos secundarios inmunosupresores. La selectividad puede ser de al menos alrededor de 5 veces, al menos alrededor de 10 veces, al menos alrededor de 20 veces, al menos alrededor de 50 veces, al menos alrededor de 100 veces, al menos alrededor de 200 veces, al menos alrededor de 500 veces o al menos alrededor de 1000 veces. La selectividad puede medirse por métodos rutinarios en la técnica. En algunas realizaciones, la selectividad puede probarse en la concentración de  $K_m$  ATP de cada enzima. En algunas realizaciones, la selectividad de los compuestos de la invención para JAK2 sobre JAK3 puede determinarse en la concentración de ATP celular. En algunas realizaciones, la selectividad de los compuestos de la invención puede determinarse por ensayos celulares asociados con la actividad de la quinasa JAK particular.

40 Otro aspecto de la presente invención se relaciona con compuestos de la invención para su uso en métodos de tratar una enfermedad o trastorno asociado con quinasas en un individuo (por ejemplo, paciente) administrando al individuo con necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva o dosis de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo. Una enfermedad asociada a las quinasas puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o condición que está ligada directa o indirectamente a la expresión o actividad de la quinasa, incluyendo la sobreexpresión y/o niveles de actividad anormales. Los niveles de actividad anormales pueden determinarse comparando el nivel de actividad en tejido o células normales sanos con el nivel de actividad en células enfermas. Una enfermedad asociada a las quinasas puede incluir también cualquier enfermedad, trastorno o condición que se puede prevenir, mejorar o curar modulando la actividad de las quinasas. En algunas realizaciones, la enfermedad está caracterizada por la actividad anormal de JAK, ABL o ambas. En algunas enfermedades, la enfermedad está caracterizada por JAK2 mutante, como cuando la mutación reside en el dominio de pseudo-quinasa. En algunas realizaciones, la enfermedad está caracterizada por ABL mutante, como cuando la mutación reside en el dominio quinasa.

55 Los ejemplos de enfermedades asociadas con quinasas incluyen enfermedades que implican el sistema inmune incluyendo, por ejemplo, rechazo de trasplante de órganos (por ejemplo rechazo de aloinjertos y enfermedad de injerto contra huésped).

60 Ejemplos adicionales de enfermedades asociadas con quinasas incluyen enfermedades autoinmunes como trastornos de la piel, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis juvenil, diabetes tipo I, lupus, soriasis, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, miastenia grave, nefropatías por inmunoglobulina, trastornos tiroideos autoinmunes y similares. En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmune es un trastorno cutáneo bulboso autoinmune tal como pénfigo vulgar (PV) o pénfigo bulboso (BP).

65 Ejemplos adicionales de enfermedades asociadas con quinasas incluyen condiciones alérgicas tales como asma, alergias alimenticias, dermatitis atópica y rinitis. Ejemplos adicionales de enfermedades asociadas con quinasas incluyen enfermedades virales como Virus del Epstein Barr (EBV), Hepatitis B, Hepatitis C, VIH, HTLV 1, Virus de la Varicela-Zoster (VZV) y Virus del Papiloma Humano (HPV).

Ejemplos adicionales de enfermedades o condiciones asociadas con quinasas incluyen trastornos cutáneos como soriasis (por ejemplo, soriasis vulgar), dermatitis atópica, erupción cutánea, irritación cutánea, sensibilización cutánea (por ejemplo dermatitis por contacto o dermatitis por contacto alérgica). Por ejemplo, cuando ciertas sustancias incluyendo algunos compuestos farmacéuticos, se aplican por vía tópica pueden producir sensibilización cutánea. En algunas realizaciones, la coadministración o la administración secuencial de al menos un inhibidor de quinasas de la invención junto con el agente causante de la sensibilización no deseada puede ser útil en el tratamiento de dicha sensibilización o dermatitis no deseada. En algunas realizaciones, el trastorno cutáneo se trata por administración tópica de al menos un inhibidor de quinasas de la invención.

En realizaciones adicionales, la enfermedad asociada con quinasas es cáncer incluyendo aquellas caracterizadas por tumores sólidos (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cánceres de la cabeza y cuello, cáncer tiroideo, glioblastoma, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman, melanoma etc.), cánceres hematológicos (por ejemplo, linfoma, leucemia, como leucemia linfoblástica aguda o mieloma múltiple) y cáncer de piel como linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL) y linfoma cutáneo de linfocitos B. Ejemplos de linfomas cutáneos de linfocitos T incluyen el síndrome de Sezary y la micosis fungoide. En realizaciones adicionales, la enfermedad asociada a quinasas es cáncer endometrial o cervical.

Las enfermedades asociadas con JAK pueden incluir adicionalmente las caracterizadas por la expresión de un JAK2 mutante tal como las que tienen al menos una mutación en el dominio pseudoquinasa (por ejemplo, JAK2V617F).

Las enfermedades asociadas con quinasas pueden incluir además las caracterizadas por la presencia de una mutación (genética o epi-genética) que resultan en señalización aumentada de las JAK quinasas. Estas incluyen enfermedades con receptores de citocinas y factores de crecimiento aumentados (por ejemplo, EpoR o MPL mutantes). Además, las mutaciones corriente abajo de las JAKs que pueden resultar en un aumento neto en la activación de la vía JAK (por ejemplo proteínas SOCS o PIAS) también deberían considerarse asociadas a las quinasas.

Las enfermedades asociadas con quinasas pueden incluir además las caracterizadas por la expresión de una quinasa mutante. Estas incluyen enfermedades caracterizadas por la expresión de una JAK2 mutante como las que tienen al menos una mutación en el dominio de pseudo-quinasa (por ejemplo, JAK2V617F) o cerca del dominio de pseudo-quinasa (exon 12) (NEJM, 356:459-468;2007)) y enfermedades caracterizadas por la expresión de ABL1 mutante (por ejemplo BCR-ABL o ABL1T315I).

Las enfermedades asociadas con quinasas pueden incluir además trastornos mieloproliferativos (MDP) tales como policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (ET), metaplasia mieloide con mielofibrosis (MMM), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), síndrome hipereosinófilo (HES), enfermedad de mastocitos sistémica (SM-CD) y similares.

Otras enfermedades asociadas con quinasas incluyen inflamación y enfermedades inflamatorias. Los ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen enfermedades inflamatorias del ojo (por ejemplo, iritis, uveítis, escleritis, conjuntivitis o enfermedades relacionadas), enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias (por ejemplo, de las vías respiratorias superiores incluyendo la nariz y los senos, como rinitis o sinusitis o de las vías respiratorias inferiores, incluyendo bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y similares), miopatía inflamatoria como miocarditis y otras enfermedades inflamatorias.

Los inhibidores de quinasas descritos en la presente pueden usarse adicionalmente para tratar lesiones por reperusión isquémica o una enfermedad o condición relacionada con un suceso isquémico inflamatorio como ictus o parada cardiaca. Los inhibidores de quinasas descritos en la presente pueden usarse adicionalmente para tratar anorexia, caquexia o fatiga como las resultantes de o asociadas con cáncer. Los inhibidores de quinasas descritos en la presente pueden usarse adicionalmente para tratar restenosis, esclerodermis o fibrosis. Los ejemplos de fibrosis son fibrogénesis renal y fibrosis pulmonar. Los inhibidores de quinasas descritos en la presente pueden usarse adicionalmente para tratar condiciones asociadas con hipoxia o astrogliosis como, por ejemplo, retinopatía diabética, cáncer o neurodegeneración. Ver, por ejemplo, Dudley, A.C. et al. *Biochem. J.* 2005, 390(Pt 2): 427-36 y Sriram, K. et al. *J. Biol. Chem.* 2004, 279(19): 19936-47. Epub 2 de marzo del 2004.

Se proporcionan además compuestos de la invención para su uso en métodos de tratar gota, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), y shock séptico administrando un compuesto de la invención. La presente invención también proporciona compuestos de la invención para su uso en métodos de tratar tamaño aumentado de próstata debido a, por ejemplo, hipertrofia prostática benigna o hiperplasia prostática benigna administrando un compuesto de la invención.

Como se usa en la presente, el término "poner en contacto" se refiere a reunir restos indicados en un

sistema *in vitro* o en un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" una quinasa con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, como un humano, que tiene una quinasa, así como, por ejemplo introducir un compuesto de la invención en una muestra que contenga una preparación celular o purificada que contenga la quinasa.

Como se usa en la presente, el término "individuo" o "paciente", usado indistintamente, se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos o primates y más preferentemente a humanos. Como se usa en la presente, el término "juvenil" se refiere a un paciente humano en el que el comienzo del estado de enfermedad o trastorno tiene lugar antes de la edad de 18.

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

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

#### *Terapias de Combinación*

Se pueden usar uno o más agentes farmacéuticos adicionales en combinación con los compuestos de la presente invención para el tratamiento de enfermedades, trastornos o condiciones asociadas con quinasas como, por ejemplo, quimioterapéuticos, agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores así como inhibidores de quinasas BCR-ABL1, Flt-3, EGFR, HER2, c-MET, VEGFR, PDGFR, cKit, IGF-1R, RAF y FAK como, por ejemplo, los descritos en la WO2006/056399 u otros agentes. El uno o más agentes farmacéuticos adicionales pueden administrarse a un paciente simultánea o secuencialmente. Los anticuerpos terapéuticos pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención para el tratamiento de enfermedades, trastornos o condiciones asociadas con quinasas.

Ejemplos de anticuerpos para su uso en terapia de combinación incluyen, pero no están limitados a, Trastuzumab (por ejemplo, anti-HER2), Ranibizumab (por ejemplo, anti-VEGF-A), Bevacizumab (nombre comercial Avastin, por ejemplo, anti-VEGF), Panitumumab (por ejemplo, anti-EGFR), Cetuximab (por ejemplo, anti-EGFR), y anticuerpos dirigidos a c-MET.

Ejemplos de quimioterapéuticos incluyen inhibidores de proteosomas (por ejemplo, bortezomib), talidomida, Revlimid, y agentes dañinos para el ADN como melfalán, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, etopósido, carmustina, y similares.

Uno o más de los siguientes agentes puede usarse en combinación con los compuestos de la presente invención y se presentan como una lista no limitativa: un agente citostático, cisplatino, doxorubicina, taxotere, taxol, etopósido, irinotecan, camptostar, topotecan, paclitaxel, docetaxel, epotilonas, tamoxifeno, 5-fluorouracilo, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, Iressa, Tarceva, anticuerpos para EGFR, Gleevec™, intrón, ara-C, adriamicina, cytoxan, gemcitabina, mostaza de uracilo, Clormetina, Ifosfamida, Melfalán, Clorambucil, Pipobromán, Trietilenmelamina, Trietilfosforamina, Busulfán, Carmustina, Lomustina, Estreptozocina, Dacarbazina, Floxuridina, Citarabina, 6-Mercaptopurina, 6-Tioguanina, fosfato de Fludarabina, oxaliplatino, leucovirin, ELOXATIN.TM., Pentostatina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Bleomicina, Dactinomicina, Daunorubicina, Doxorubicina, Epirubicina, Idarubicina, Mitramicina, Desoxicofornicina, Mitomicina-C, L-Asparaginasa, Tenipósido 17.alfa.-etinilestradiol, Dietilestilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoximesterona, propionato de Dromostanolona, Testolactone, acetato de Megestrol, Metilprednisolona, Metiltestosterona, Prednisolona, Triamcinolona, Clorotrianiseno, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Estramustina, Acetato de medroxiprogesterona, Leuprolida, Flutamida, Toremifeno, Goserelina, Cisplatino, Carboplatino, Hidroxiurea, Amsacrine, Procarbazona, Mitotano, Mitoxantrona, Levamisol, Navelbeno, Anastrozol, Letrozol, Capecitabina, Raloxifeno, Droloxafina, Hexametilmelamina, Avastin, Herceptin, Bexxar, Velcade, Zevalin, Trisenox, Xeloda, vinorelbina, Porfímero, Erbitux, Liposomal, Tiotepa, Altretamina, Melfalán, Trastuzumab, Lerazole, Fulvestrant, Exemestano, Fulvestrant, Ifosfamida, Rituximab, C225, Campath, Clofarabina, cladribina, afidicolon, rituxan, sunitinib, dasatinib, tezacitabina, Sml1 fludarabina, pentostatina, Triapine, didox, trimidox, Amidox, 3-AP y MDL-101731.

Ejemplos de quimioterapéuticos incluyen inhibidores de proteosomas (por ejemplo, bortezomib), talidomida, revlimid, y agentes dañinos para el ADN como melfalán, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, etopósido, carmustina, y similares.

5 Ejemplos de esteroides incluyen corticoesteroides como dexametasona o prednisona.

ejemplos de inhibidores de Bcr-ABL1 incluyen los compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de los géneros y especies divulgados en la Patente U.S. Nº 5.521.184, WO 04/005281, EP2005/009967, EP 2005/010408, y U.S: Nº de Serie 60/578.491.

10 Ejemplos de inhibidores de Flt-3 adecuados incluyen los compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se divulgan en la WO 03/037347, WO 03/099771 y WO 04/046120.

15 Ejemplos de inhibidores de RAF adecuados incluyen los compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se divulgan en la WO 00/09495 y WO 05/028444.

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

20 En algunas realizaciones, uno o más inhibidores de quinasas de la invención pueden usarse en combinación con un agente quimioterapéutico en el tratamiento del cáncer y puede mejorar la respuesta al tratamiento en comparación con la respuesta al agente terapéutico en solitario, sin agravar sus efectos tóxicos. Los ejemplos de agentes farmacéuticos adicionales usados en el tratamiento de cáncer como el mieloma múltiple, por ejemplo, pueden incluir, sin limitación, melfalan, melfalan más prednisona [MP], doxorubicina, dexametasona y Velcade (bortezomib). Otros agentes adicionales usados en el tratamiento de mieloma múltiple incluyen inhibidores de quinasas Bcr-Abl, Flt-3, RAF y FAK. Los efectos aditivos o sinérgicos son resultados deseables de combinar un inhibidor de quinasas de la presente invención con un agente adicional. Adicionalmente, la resistencia de células cancerosas (por ejemplo, mieloma múltiple, cáncer de pulmón, etc.) a los agentes terapéuticos (por ejemplo, dexametasona, melfalán, erlotinib/Tarceva, imatinib, dasatinib, etc.) puede ser reversible después del tratamiento con un inhibidor de quinasas de la presente invención. Los agentes pueden combinarse con los presentes compuestos en una forma de dosificación individual o continua, o los agentes pueden administrarse simultánea o secuencialmente como formas de dosificación separadas.

35 En algunas realizaciones, a un paciente se le administra un corticoesteroide como dexametasona en combinación con al menos un inhibidor de quinasas en el que la dexametasona, u otros agente terapéutico, se administra de manera intermitente en lugar de manera continua.

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

#### *Formulaciones Farmacéuticas y Formas de Dosificación*

45 Cuando se emplean como agentes farmacéuticos, los compuestos de la invención pueden administrarse en la forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y pueden administrarse mediante por una variedad de vías, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico y del área a tratar. La administración puede ser tópica (incluyendo transdérmica, epidérmica, oftálmica y en las membranas de la mucosa incluyendo administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo por nebulizador; intratecal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye o inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular; o intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en la forma de una dosis de bolo único o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para la administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, espráis, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables portadores farmacéuticos convencionales acuosos, bases en polvo u oleaginosas, espesantes y similares. También pueden ser útiles preservativos y guantes recubiertos y similares.

60 Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, uno o más de los compuestos de la invención anteriores en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptable (excipientes). Al hacer las composiciones de la invención, el principio activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye mediante un excipiente o se incluye dentro de dicho portador en la forma de, por ejemplo, una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como un diluyente, este puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como un vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, bolsitas, obleas,

65

elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un medio sólido o en un medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta el 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

5 En la preparación de una formulación, el compuesto activo puede molerse para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarse con el resto de ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, este puede molerse a un tamaño de partícula de menos de 200 de malla. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula puede ajustarse moliendo para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, aproximadamente de un tamaño 40 de malla.

10 Los compuestos de la invención pueden molerse usando procedimientos de molienda conocidos como molienda húmeda para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulación. Las preparaciones divididas finamente (nanopartículas) de los compuestos de la invención pueden prepararse por procesos conocidos en la técnica, por ejemplo ver la Publicación de Patente Internacional N° WO2002/000196.

15 Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y suspensorios; agentes conservantes como metil- y propilhidroxi-benzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, prolongada o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

20 Las composiciones pueden formularse en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación de alrededor de 5 a alrededor de 1000 mg (1 g), más habitualmente de alrededor de 100 a alrededor de 500 mg del ingrediente activo. La expresión "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente separadas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

25 El compuesto activo puede ser eficaz sobre un amplio intervalo de dosificación y generalmente se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente administrada se determinará normalmente por un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, incluyendo la condición a tratar, la vía de administración seleccionada, el compuesto real administrado, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

30 Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contenga una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo se dispersa típicamente de manera uniforme a través de la composición de tal manera que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide después en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente que contienen de, por ejemplo, alrededor de 0,1 a alrededor de 1000 mg del ingrediente activo de la presente invención.

35 Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden revestirse o mezclarse de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o la píldora pueden comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externo, estando este último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir a la disgregación en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Pueden usarse una diversidad de materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, dichos materiales incluyen una variedad de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

40 Las formas líquidas en las que los compuestos y composiciones de la presente invención pueden incorporarse para administración por vía oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones oleaginosas o acuosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco, o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

45 Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones o suspensiones en solventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Como se ha descrito anteriormente, las composiciones sólidas o líquidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas

realizaciones, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones pueden nebulizarse usando gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden respirarse directamente del dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador puede acoplarse a una máscara facial o a una máquina de respiración con presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvos pueden administrarse por vía oral o nasal de dispositivos que administran la formulación de una manera apropiada.

La cantidad del compuesto o composición a administrar a un paciente variará dependiendo de lo que se va a administrar, del propósito de la administración, como para profilaxis o terapia, del estado del paciente, de la manera de la administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán de la patología a tratar así como del criterio del médico tratante dependiendo de factores como la severidad de la enfermedad, la edad, peso y la condición general del paciente y similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en forma de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales o pueden esterilizarse por filtración. Las soluciones acuosas pueden envasarse o liofilizarse para su uso, o liofilizarse, la preparación liofilizada combinándose con un portador acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de los compuestos estará típicamente entre 3 y 11, más preferiblemente de 5 a 9 y más preferiblemente de 7 a 8. Se entenderá que el uso de algunos de los excipientes, portadores o estabilizantes anteriores dará como resultado la formación de sales farmacéuticas.

La dosificación terapéutica de los compuestos de la presente invención puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el que se realiza el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y condición del paciente y con el criterio del médico que la prescribe. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de una variedad de factores que incluyen dosificación, características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en una solución de tampón fisiológico acuosa que contenga aproximadamente de 0,1 a alrededor del 10% p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosificación típicos son de alrededor de 1 µg/kg a alrededor de 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de alrededor de 0,01 mg/kg a alrededor de 100 mg/kg de peso corporal por día. La dosificación es probable que dependa de variables como el tipo y la extensión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de curvas de respuesta a dosis derivadas de sistemas de ensayo de modelos de animales o in vitro.

Las composiciones de la invención pueden incluir además uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como un agente quimioterapéutico, esteroide, compuesto antiinflamatorio, o inmunosupresor, cuyos ejemplos se han indicado anteriormente en la presente.

La invención se describirá con mayor detalle a modo de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con propósitos ilustrativos. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para proporcionar esencialmente los mismos resultados. Se ha descubierto que los compuestos de los Ejemplos son inhibidores de JAK de acuerdo con al menos un ensayo descrito en la presente.

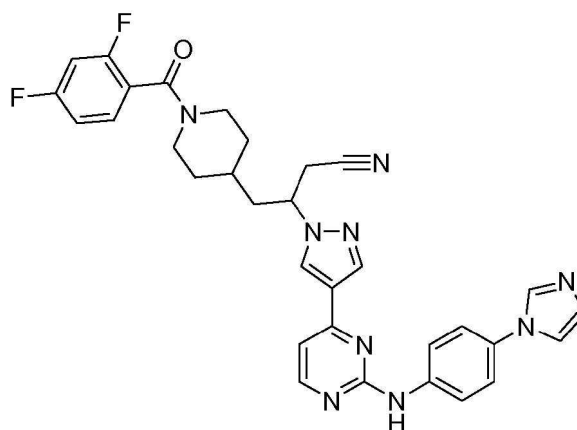
## EJEMPLOS

En general, los compuestos ejemplificados se purificaron en columna de HPLC de fase inversa Waters XBridge (RP-HPLC) (C18, 193100 mm, 5 µM), con un volumen de inyección de 2ml y un caudal de 30 ml/min. con elución con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía un 0,15% de NH<sub>4</sub>OH. En los casos donde se especificaron condiciones de HPLC preparativas ácidas, los productos se eluyeron con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía un 0,01% de ácido trifluoroacético (TFA).

Se realizaron LCMS analíticos en columna RP-HPLC Waters SunFire (C18, 2.1350 mm, 5 µM), con un volumen de inyección de 2 µl, caudal de 3ml/min, eluyendo con un gradiente del 2 al 80% de B en 3 minutos (A = agua con un 0,025% de TFA; B = acetonitrilo).

Se prepararon hidrocloreto de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol e hidrocloreto de 2-oxa-6-azabicyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano de acuerdo con los procedimientos descritos en la WO 2007/089683. La sal de TFA de 4,4-Dimetil-1-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en la WO 2005/110992.

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



*Paso 1: terc-butil 4-(2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato*

Se añadió dimetil sulfóxido (7,43 ml, 0,105 mol) a cloruro de oxalilo (5,53 ml, 0,0654 mol) en cloruro de metileno (244, 2ml) a -78° C. Después de 10 minutos se añadió terc-butil 4-(2-hidroxietil)piperidina-1-carboxilato (10,0 g, 0,0436 mol) en cloruro de metileno (488,4 ml) y la mezcla resultante se agitó a 78° C durante 30 minutos. Se añadió después trietilamina (30,4 ml, 0,218 mol) y la mezcla se agitó durante 5 horas permitiendo que la temperatura subiese gradualmente a temperatura ambiente. Después de ser inactivada con agua, la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se evaporaron hasta la sequedad y se usaron directamente en el paso siguiente. LCMS (M+Na) 250.0.

*Paso 2: terc-butil 4-(3-cianoprop-2-en-1-il)piperidina-1-carboxilato*

A una solución de 1.0 M de terc-butoxido de potasio en tetrahidrofurano (45,8 ml) a 0° C se le añadió gota a gota una solución de dietil cianometilfosfonato (7,77 ml, 0,0480 mol) en tetrahidrofurano (58,39 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente y después se enfrió a 0° C de nuevo. A la mezcla de la reacción se le añadió una solución de terc-butil 4-(2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato (9,91 g, 0,0436 mol) en tetrahidrofurano (11,7 ml). se permitió que la reacción se calentase a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de ser inactivada con agua, se extrajo la mezcla con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron hasta la sequedad. La mezcla bruta se purificó en gel de sílice, se eluyó con del 0 al 40% de EtOAc en hexanos, para dar el producto deseado (8,22 g, 75% en 2 pasos. LCMS (M+Na) 273.0.

*Paso 3: terc-butil 4-(3-ciano-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-yl)propil)piperidina-1-carboxilato*

A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,28 g, 6,60 mmol) en acetonitrilo (33,0 ml) se le añadió terc-butil 4-(3-cianoprop-2-en-1-il)piperidina-1-carboxilato (3,30 g, 13,2 mmol), seguido por 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,987 ml, 6,60 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de evaporar la mezcla de la reacción hasta la sequedad, el residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con 0-50% de EtOAc en hexanos, para dar el producto deseado (2,35 g, 80%). LCMS (M+H) 445.2

*Paso 4: terc-butil 4-(2-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-cianopropil)piperidina-1-carboxilato*

Se calentó una mezcla de 2,4-dicloropirimidina (0,26 g, 1,7 mmol), terc-butil 4-3-ciano-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-yl)propilpiperidina-1-carboxilato (0,76 g, 1,7 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,1 g, 0,1 mmol) y fosfato de potasio (1, g, 5,2 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml) a 100° C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó hasta la sequedad. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con del 0 al 100% de EtOAc en hexanos, para dar el producto deseado (277 mg, 37%). LCMS (M+Na) 453.0.

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

A una mezcla de terc-butil 4-2-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-cianopropilpiperidina-1-carboxilato (0,277 g, 0,643 mmol) en 2 ml de dioxano se añadieron 4ml de 4 M HCl en dioxano. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se evaporó hasta la sequedad. A la sal de HCl bruta resultante en cloruro de metileno (5,0 ml) se le añadió trietilamina (0,269 ml, 1,93 mmol) seguido por cloruro de 2,4-

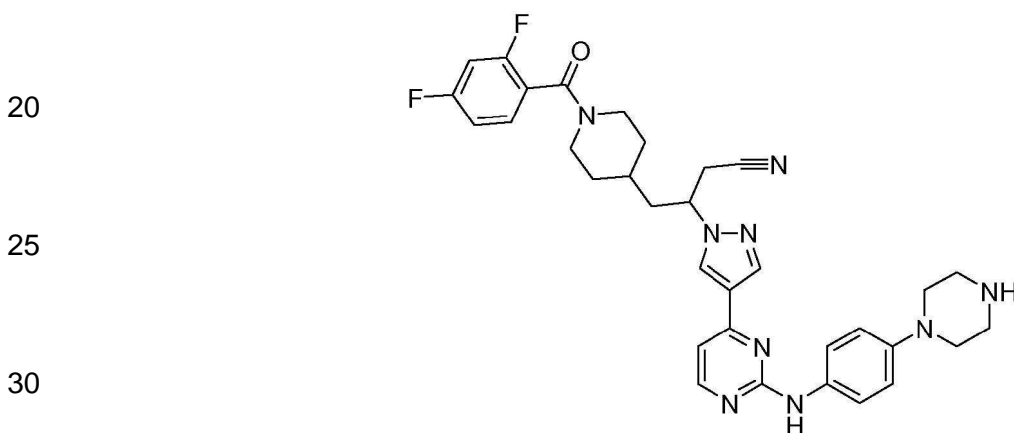


difluorobenzoil (0,0948 ml, 0,771 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se lavó con bicarbonato sódico saturado, se secó y se evaporó hasta la sequedad. El producto bruto obtenido se usó directamente en el paso siguiente (300 mg, 99%). LCMS (M+H) 471.0.

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

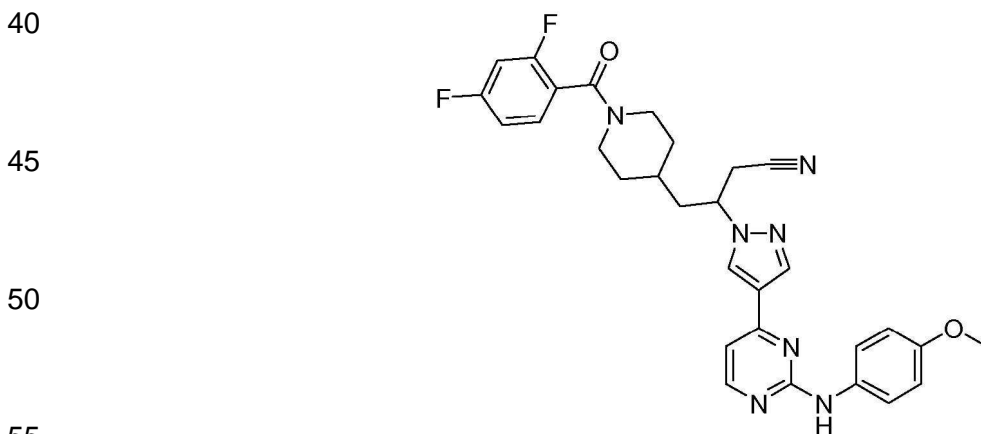
10 Una mezcla de 3-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)butanonitrilo (30 mg, 0,06 mmol), 4-(1H-imidazol-1-il)anilina (15,2 mg, 0,0956 mmol), y ácido p-toluenosulfónico (9,3 mg, 0,054 mmol) en 1,4 dioxano (0,5 ml) seco se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, se purificó en RP-HPLC para dar el producto deseado como una mezcla racémica (25 mg, 71%). LCMS (M+H) 594.1.

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



35 Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, reemplazando 4-(1H-imidazol-1-il)anilina con terc-butil éster de ácido 1-(4-amino-fenil)-piperazina-4-carboxílico en el paso 6. LCMS (M+H) 611.2.

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



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

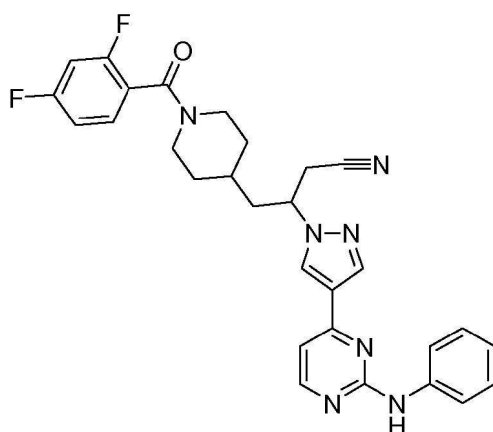
60 **Ejemplo 4:** 4-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo

65

5

10

15



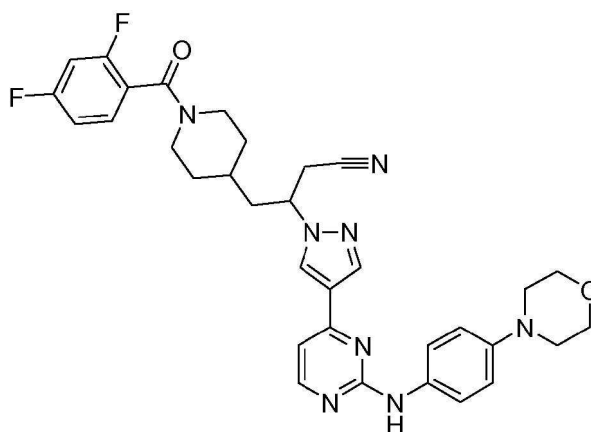
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando anilina en lugar de 4-(1H-imidazol-1-il)anilina en el paso 6. LCMS (M+H) 528.1.

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

25

30

35



40

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

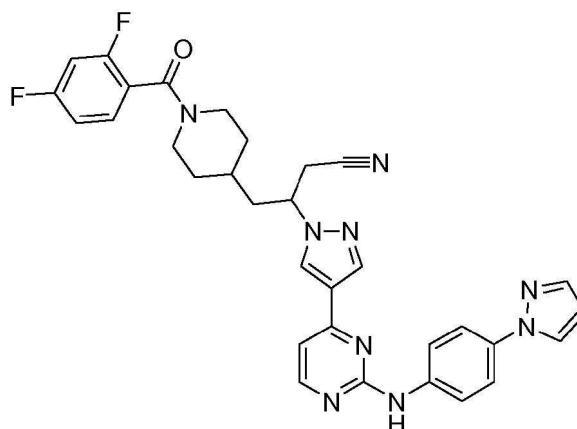
**Ejemplo 6: 3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(1-(2,4-difluorobenzoyl)piperidin-4-il)butanonitrilo**

45

50

55

60



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en lugar de 4-(1H-imidazol-1-il)anilina en el paso 6. LCMS (M+H) 594.2.

65

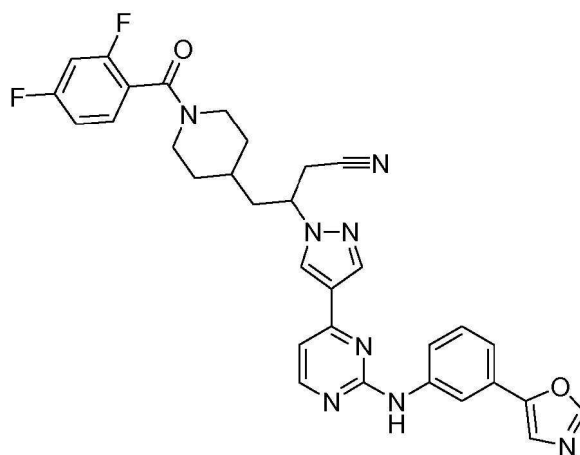
**Ejemplo 7: 4-(1-(2,4-difluorobenzoyl)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(3-(oxazol-5-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo**

5

10

15

20



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

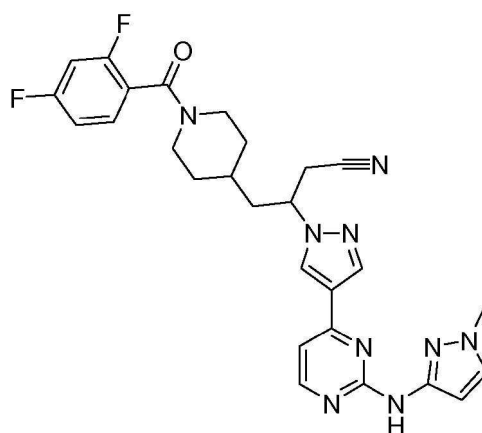
25

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

30

35

40



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

45

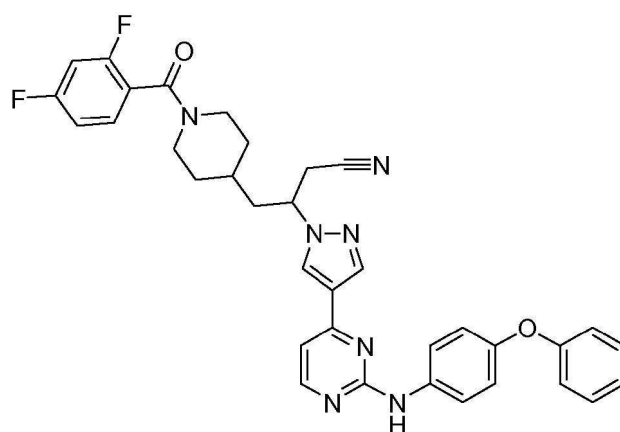
**Ejemplo 11: 4-(1-(2,4-difluorobenzoyl)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-fenoxifenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo**

50

55

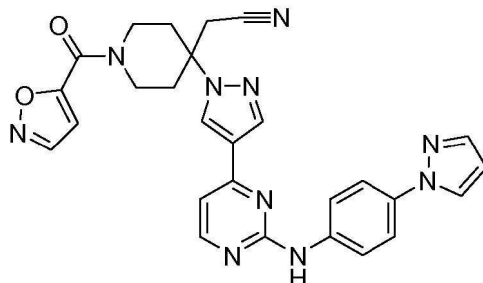
60

65



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

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



20 *Paso 1: terc-butil 4-(cianometileno)piperidina-1-carboxilato*

A una solución de 1.0 M de terc-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (26,3 ml) a 0° C se le añadió gota a gota una solución de dietil cianometilfosfonato (4,47 ml, 0,0276 mol) en tetrahidrofurano (33,61 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente y después se enfrió a 0° C de nuevo. A la mezcla de la reacción se le añadió una solución de terc-butil 4-oxo-1-piperidincarboxilato (5,0 g, 0,025 mol) en tetrahidrofurano (6,72 ml). Se permitió que la reacción calentase a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de ser inactivada con agua, la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron hasta la sequedad. La mezcla bruta se purificó en gel de sílice, eluyendo con del 0 al 60% de EtOAc en hexanos para dar el producto deseado (5,40 g, 97%). LCMS (M+Na) 244.9.

30 *Paso 2: terc-butil 4-(cianometil)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato*

A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (4,3 g, 0,022 mol) en acetonitrilo (50 ml) se le añadió terc-butil 4-(cianometileno)piperidina-1-carboxilato (4,9 g, 0,022 mol) seguido por 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (3,3 ml, 0,022 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de evaporarse hasta la sequedad, el residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos, para dar el producto deseado (5,62 g, 61%). LCMS (M+H) 417.1.

40 *Paso 3: terc-butil 4-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidina-1-carboxilato*

Una mezcla de 2,4-dicloropirimidina (1,00 g, 6,71 mmol), terc-butil 4-(cianometil)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato (2,8 g, 6,7 mmol), tetrakis (trifenilfosfina)paladio (0,5 g, 0,4 mmol), y fosfato de potasio (4,3 g, 20 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (2 ml) se calentó a 100° durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con de 0 a 100% de EtOAc en hexanos, para dar el producto deseado (2,19 g, 82%). LCMS (M+H) 403,0.

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

A una mezcla de terc-butil 4-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidina-1-carboxilato (0,259 g, 0,643 mmol) en 2 ml de dioxano se le añadió 4 M HCl en dioxano (4,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se evaporó hasta la sequedad. A la sal de HCl bruta resultante en cloruro de metileno (5,0 ml) se le añadió trietilamina (0,269 ml, 1,93 mmol) seguido por cloruro de isoxazol-5-carbonilo (0,0744 ml, 0,771 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se lavó con bicarbonato sódico saturado, se secó y se evaporó hasta la sequedad. El residuo se usó directamente en el paso siguiente (223 mg, 91%). LCMS (M+H) 398.0.

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

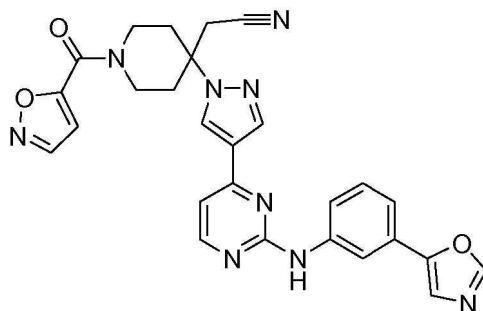
Una mezcla de (4-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(isoxazol-5-ilcarbonil)piperidin-4-il)acetonitrilo (30 mg, 0,08 mmol), 4-(1H-pirazol-1-il)anilina (18,9 mg, 0,119 mmol), y ácido p-toluenosulfónico (12 mg, 0,067 mmol) en 1,4-dioxano (0,6 ml) seco se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, se purificó en RP-HPLC para dar el producto deseado como una mezcla racémica (22 mg, 52%). LCMS (M+H) 521.1.

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

5

10

15



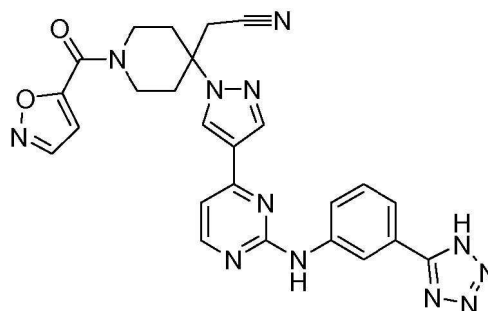
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 12, usando 3-(5-oxazolil)-bencenammina en lugar de 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en el paso 5. LCMS (M+H) 522.1.

20

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

25

30



35

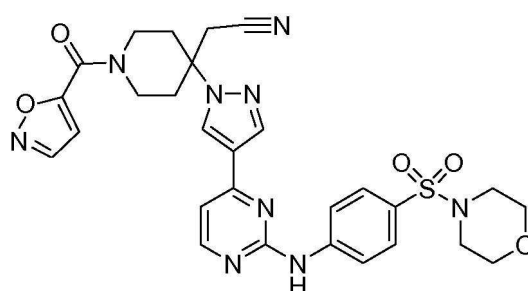
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 12, usando 3-(2H-tetrazol-5-il)-bencenammina en lugar de 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en el paso 5. LCMS (M+H) 523.0.

40

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

45

50



55

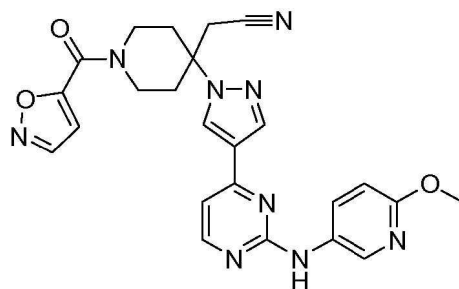
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 12, usando 4-(4-morfolinilsulfonil)-bencenammina en lugar de 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en el paso 5. LCMS (M+H) 604.2.

60

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

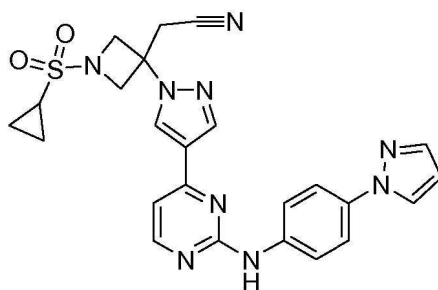
65

65



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

**Ejemplo 17: 2-(3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-ciclopropilsulfonil)azetidina-3-il)acetónitrilo**



*Paso 1: terc-butyl 3-(cianometileno)azetidina-1-carboxilato*

A una solución de 1.0 M de terc-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (30,7 ml) a 0° C se le añadió gota a gota una solución de dietil cianometilfosfonato (5,20 ml, 0,0322 mol) en tetrahidrofurano (39,12 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente y después se enfrió a 0° C de nuevo. A la mezcla de la reacción se le añadió una solución de terc-butyl 3-oxoazetidina-1-carboxilato (5,0 g, 0,029 mol) en tetrahidrofurano (7,82 ml). Se permitió que la reacción calentase a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de ser inactivada con agua, la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron hasta la sequedad. La mezcla bruta se purificó en gel de sílice, eluyendo con del 0 al 70% de EtOAc en hexanos para dar el producto deseado (5,40 g, 95%). LCMS (M+Na) 217.1.

*Paso 2: terc-butyl 3-(cianometil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato*

A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (3,06 g, 0,0158 mol) en acetonitrilo (50 ml) se le añadió terc-butyl 4-(cianometileno)azetidina-1-carboxilato (3,06 g, 0,0158 mol) seguido por 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (2,36 ml, 0,0158 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de evaporarse hasta la sequedad, el residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos, para dar el producto deseado (5,40 g, 88%). LCMS (M+H) 389.1.

*Paso 3: terc-butyl 3-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)azetidina-1-carboxilato*

Una mezcla de 2,4-dicloropirimidina (1,0 g, 6,7 mmol), terc-butyl 3-(cianometil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato (2,6 g, 6,7 mmol), tetrakis (trifenilfosfina)paladio (0,5 g, 0,4 mmol), y fosfato de potasio (4,3 g, 20 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (2 ml) se calentó a 100° durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con de 0 a 100% de EtOAc en hexanos, para dar el producto deseado (2,10 g, 83%). LCMS (M+H) 375.0.

*Paso 4: (3-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(ciclopropilsulfonil)azetidina-3-il)acetónitrilo*

A una mezcla de terc-butyl 4-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato (0,241 g, 0,643 mmol) en 2 ml de dioxano se le añadió 4 M HCl en dioxano (4,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se evaporó hasta la sequedad. A la sal de HCl bruta resultante

en cloruro de metileno (5,0 ml) se le añadió trietilamina (0,269 ml, 1,93 mmol) seguido por cloruro de ciclopropanosulfonilo (0,0786 ml, 0,771 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se lavó con bicarbonato sódico saturado, se secó y se evaporó hasta la sequedad. El residuo se usó directamente en el paso siguiente (229 mg, 94%). LCMS (M+H) 379.0.

5

**Paso 5: 1-(ciclopropilsulfonil)-3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)aminopirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetónitrilo**

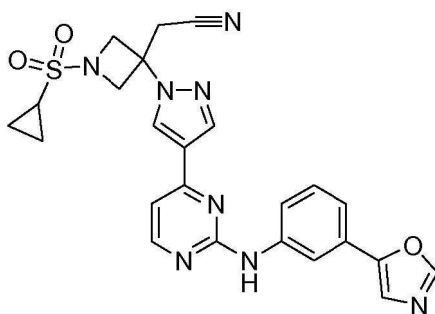
10

Una mezcla de (3-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(ciclopropilsulfonil)azetidín-3-il)acetónitrilo (30 mg, 0,08 mmol), 4-(1H-pirazol-1-il)anilina (18,9 mg, 0,119 mmol), y ácido p-toluenosulfónico (12 mg, 0,067 mmol) en 1,4-dioxano (0,6 ml) seco se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con acetónitrilo y agua, se purificó en RP-HPLC para dar el producto deseado como una mezcla racémica (17,6 mg, 44%). LCMS (M+H) 502.0.

15

**Ejemplo 18: 2-(1-(ciclopropilsulfonil)-3-(4-(2-(3-(oxazol-5-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetónitrilo**

20



25

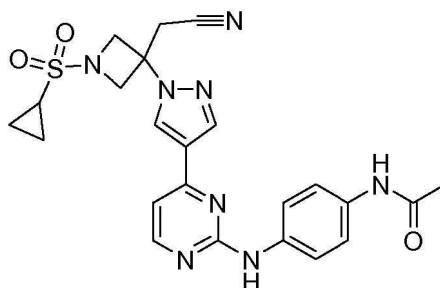
30

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

35

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

40



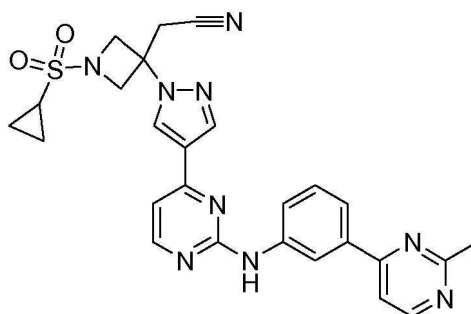
45

Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 17, usando N-(4-aminofenil)-acetamida en lugar de 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en el paso 5. LCMS (M+H) 493.0.

50

**Ejemplo 20: 2-(1-(ciclopropilsulfonil)-3-(4-(2-(3-(2-metilpirimidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetónitrilo**

55



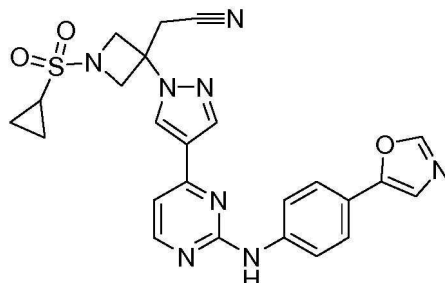
60

65

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

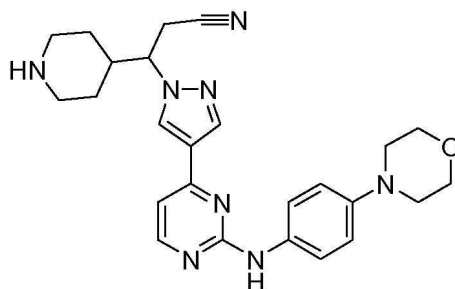
17, usando 3-(2-metil-4-pirimidinil)-bencenammina en lugar de 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en el paso 5. LCMS (M+H) 528.2.

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



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 17, usando 4-(5-oxazolil)-bencenammina en lugar de 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en el paso 5. LCMS (M+H) 503.0.

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



*Paso 1: terc-butil 4-(2-cianovinil)piperidina-1-carboxilato*

A una solución de 1.0 M de terc-butoxido de potasio en tetrahidrofurano (24,6 ml) a 0° C se le añadió gota a gota una solución de dietil cianometilfosfonato (4,18 ml, 0,0258 mol) en tetrahidrofurano (31,40 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente y después se enfrió a 0° C de nuevo. A la mezcla de la reacción se le añadió una solución de terc-butil 4-formilpiperidina-1-carboxilato (5,0 g, 0,023 mol) en tetrahidrofurano (6,28 ml). Se permitió que la reacción calentase a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de ser inactivada con agua, la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron hasta la sequedad. La mezcla bruta se purificó en gel de sílice, eluyendo con del 0 al 50% de EtOAc en hexanos para dar el producto deseado (5,10 g, 92%). LCMS (M+Na) 259.0.

*Paso 2: terc-butil 4-2-ciano-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etilpiperidina-1-carboxilato*

A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (4,11 g, 0,0212 mol) en acetoneitrilo (70 ml) se le añadió 4-(2-cianovinil)piperidina-1-carboxilato (5,00 g, 0,0212 mol) seguido por 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (3,16 ml, 0,0212 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de evaporarse hasta la sequedad, el residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos, para dar el producto deseado (6,11 g, 67%). LCMS (M+H) 431.2.

*Paso 3: terc-butil 4-1-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-cianoetilpiperidina-1-carboxilato*

Una mezcla de 2,4-dicloropirimidina (1,04 g, 6,98 mmol), terc-butil 4-2-ciano-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etilpiperidina-1-carboxilato (2,98 g, 6,93 mmol), tetrakis (trifenilfosfina)paladio (0,5 g, 0,4 mmol), y fosfato de potasio (4,4 g, 0,021 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (2 ml) se calentó a 100° durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con de 0 a 100% de EtOAc en hexanos, para dar el producto deseado (2,23 g, 77%). LCMS (M+H) 417.1.

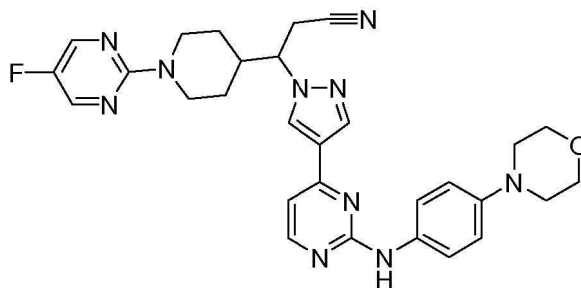
*Paso 4: 3-(4-2-((4-morfolin-4-il)fenil)amino)pirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-piperidin-4-ilpropanonitrilo*

Una mezcla de terc-butil 4-1-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-cianoetilpiperidina-1-carboxilato (800



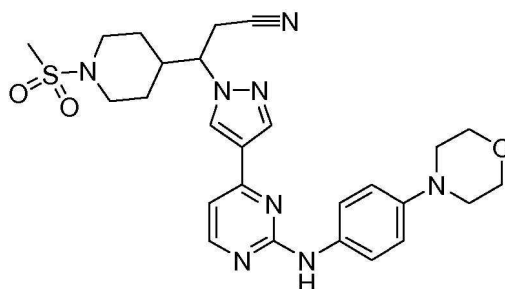
mg, 0,002 mmol), 4-morfolin-4-ilanilina (500 mg, 0,003 mol), y ácido p-toluenosulfónico (270 mg, 0,016 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) seco se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron hasta la sequedad. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con del 0 al 20% de MeOH en diclorometano, para dar el producto deseado como una mezcla racémica (30 mg, 4%). LCMS (M+H) 459.1.

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



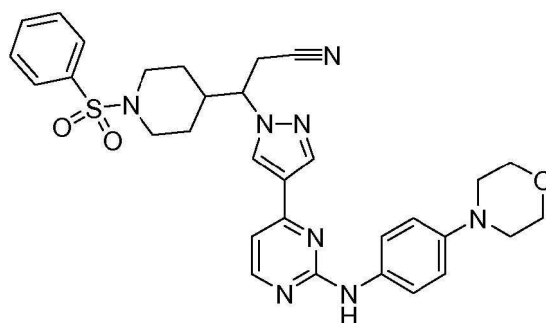
Una mezcla de 3-(4-2-((4-morfolin-4-ilfenil)amino)pirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-piperidin-4-ilpropanonitrilo (0,030 g, 0,065 mmol), 2-cloro-5-fluoropirimidina (0,013 g, 0,098 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,023 ml, 0,13 mol) en etanol (0,5 ml) se calentó a 120° C en un tubo sellado durante 2 horas. Después de evaporarse hasta la sequedad, el residuo se purificó en RP-HPLC para dar el producto deseado como una mezcla racémica (12 mg, 33%)., LCMS (M+H) 555.2.

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



A una mezcla de trihidrocloruro de 3-(4-2-((4-morfolin-4-ilfenil)amino)pirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-piperidin-4-ilpropanonitrilo (30 mg, 0,05 mmol) en 1,0 M de carbonato sódico en agua (0,25 ml) y tetrahidrofurano (0,25 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (6,1 TL, 0,079 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se diluyó en agua y acetonitrilo, se purificó en RP-HPLC para dar el producto deseado como una mezcla racémica (sal de TFA). LCMS (M+H) 537.1.

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



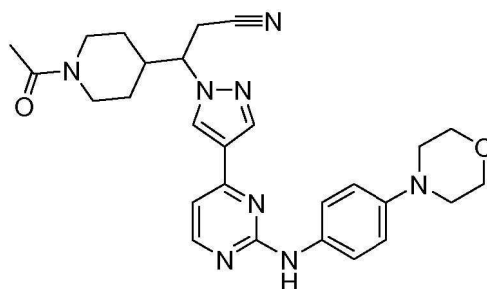
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 24, usando cloruro de bencenosulfonilo en lugar de cloruro de metanosulfonilo. LCMS (M+H) 599.1.

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

5

10

15



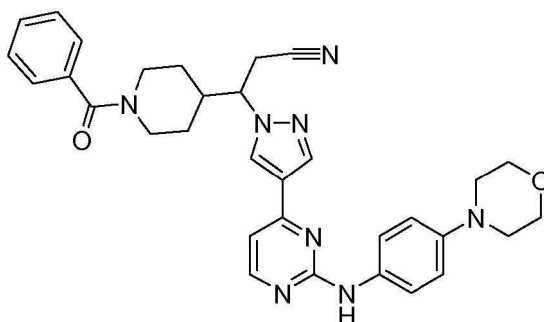
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 24, usando cloruro de acetilo en lugar de cloruro de metanosulfonilo. LCMS (M+H) 501.2.

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

25

30

35

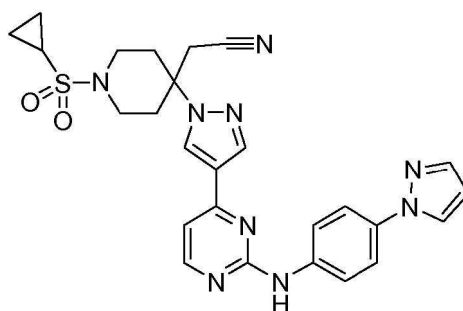


Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 24, usando cloruro de benzilo en lugar de cloruro de metanosulfonilo. LCMS (M+H) 563.2.

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

45

50



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

55

A una mezcla de terc-butil 4-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidina-1-carboxilato (0,487 g, 1,21 mmol) en 2 ml de dioxano se le añadió 4 M HCl en dioxano (4,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se evaporó hasta la sequedad. A la sal de HCl bruta resultante en cloruro de metileno (9,4 ml) se le añadió trietilamina (0,505 ml, 3,62 mmol) seguido por cloruro de ciclopropanosulfonilo (0,148 ml, 1,45 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se lavó con bicarbonato sódico saturado, se secó y se evaporó hasta la sequedad. El residuo se usó directamente en el paso siguiente (402 mg, 82%). LCMS (M+H) 407.0.

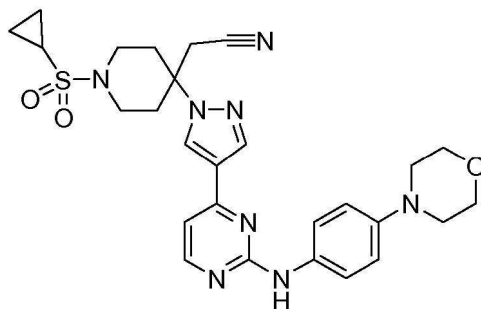
60

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

65

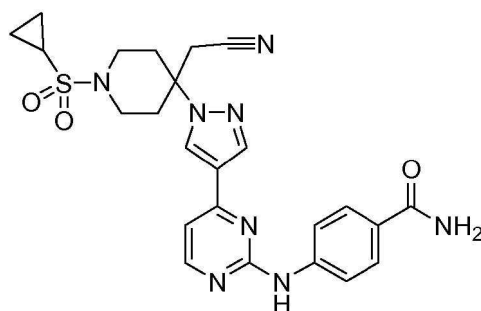
Una mezcla de 4-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)acetonitrilo (30 mg, 0,08 mmol), 4-(1H-pirazol-1-il)anilina (18,9 mg, 0,119 mmol), y ácido p-toluenosulfónico (12 mg, 0,067 mmol) en 1,4-dioxano (0,6 ml) seco se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, se purificó en RP-HPLC a pH 10 para dar el producto deseado como una base libre (30 mg, 72%). LCMS (M+H) 530.1.

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



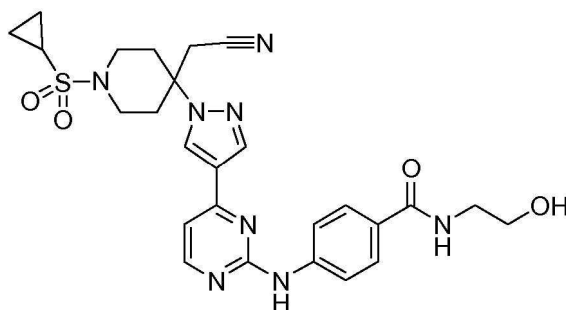
Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 28, usando 4-morfolin-4-ilanilina en lugar de 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en el paso 2. LCMS (M+H) 549.1.

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



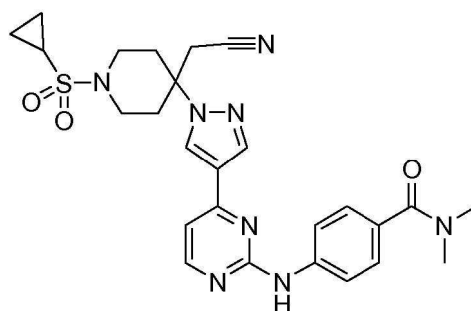
Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 28, usando 4-amino-benzamida en lugar de 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en el paso 2. LCMS (M+H) 507.0.

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



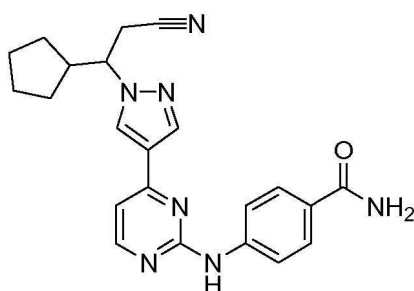
Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 28, usando 4-amino-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida en lugar de 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en el paso 2. LCMS (M+H) 551.0.

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



Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 28, usando 4-amino-N,N-dimetil-benzamida en lugar de 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en el paso 2. LCMS (M+H) 535.2.

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



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

A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2,00 g, 0,0103 mol) en acetonitrilo (30 ml) se le añadió 3-ciclopentilacrilonitrilo (1,25 g, 0,0103 mol) seguido por 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,54 ml, 0,0103 mol). La mezcla resultante se agitó a 60° C durante la noche, después se evaporó hasta la sequedad. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con del 0 al 50% de EtOAc en hexanos, para dar el producto deseado (2,36 g, 73%). LCMS (M+H) 316.1.

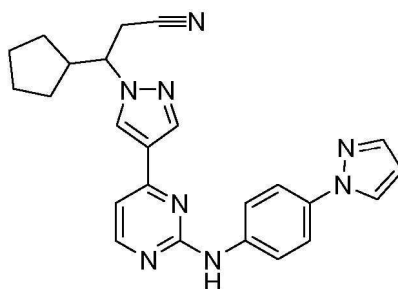
**Paso 2: 3-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo**

Una mezcla de 2,4-dicloropirimidina (0,28 g, 1,9 mmol), 3-ciclopentil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo (0,500 g, 1,59 mol), tetrakis (trifenilfosfina)paladio (100 mg, 0,1 mmol), y fosfato de potasio (1,0 g, 4,8 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml) se calentó a 100° durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con de 0 a 80% de EtOAc en hexanos, para dar el producto deseado (323 mg, 67%). LCMS (M+H) 302,0.

**Paso 3: 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzamida (30**

Una mezcla de 3-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo (30 mg, 0,1 mmol), 4-amino-benzamida (20,3 mg, 0,149 mmol), y ácido p-toluenosulfónico (14 mg, 0,084 mmol) en 1,4-dioxano (0,8 ml) seco se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, se purificó en RP-HPLC a pH1 para dar el producto deseado como una mezcla racémica (sal de TFA, 38 mg, 75%). LCMS (M+H) 402.1.

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

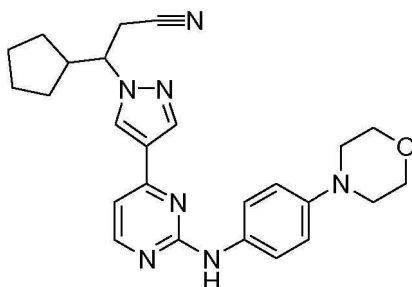


Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 33, usando 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en lugar de 4-amino-benzamida en el paso 3. LCMS (M+H) 425.0.

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

10

15



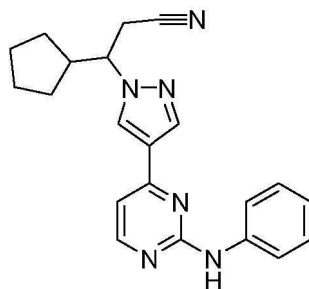
20

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

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

30

35



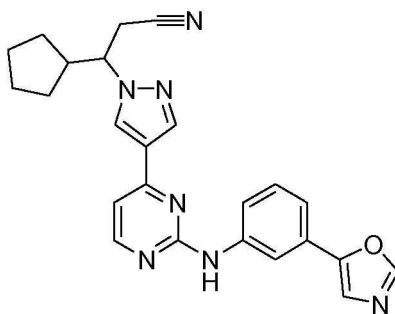
40

Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 33, usando anilina en lugar de 4-amino-benzamida en el paso 3. LCMS (M+H) 359.0.

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

50

55



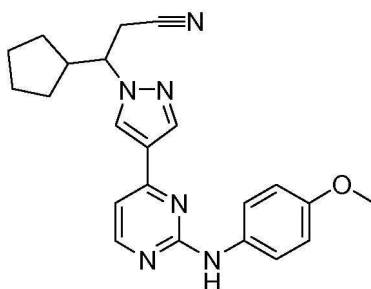
60

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

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

60

65

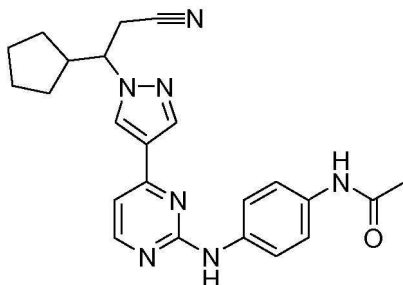


Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 33, usando p-metoxianilina en lugar de 4-amino-benzamida en el paso 3. LCMS (M+H) 389.1.

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

10

15



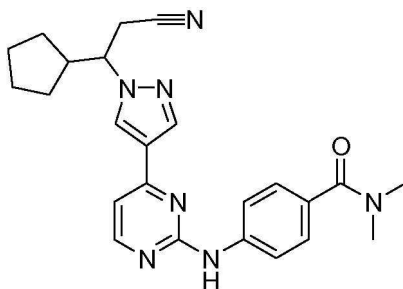
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 33, usando N-(4-aminofenil)-acetamida en lugar de 4-amino-benzamida en el paso 3. LCMS (M+H) 416.0.

20

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

25

30



35

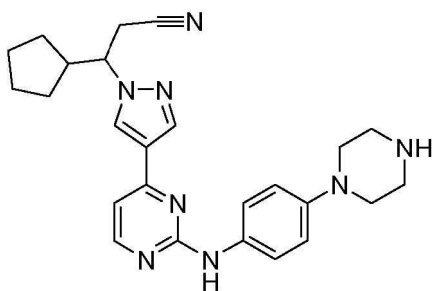
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 33, usando 4-amino-N,N-dimetil-benzamida en lugar de 4-amino-benzamida en el paso 3. LCMS (M+H) 430.1.

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

40

45

50



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

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

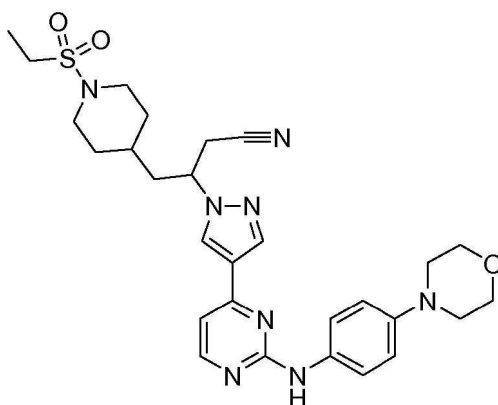
60

65

5

10

15



20

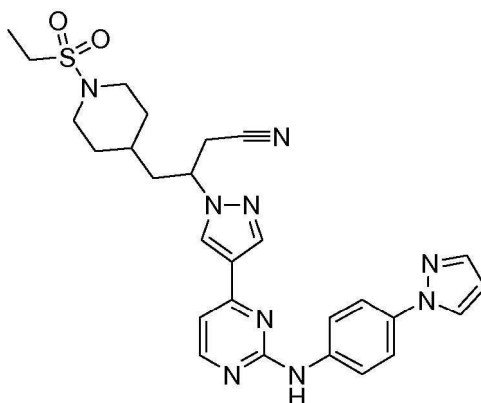
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando cloruro de etanosulfonilo en lugar de cloruro de 2,4-difluorobenzoilo en el paso 5 y 4-morfolin-4-ilanilina en lugar de 4-(1H-imidazoil-1-il)anilina en el paso 6. LCMS (M+H) 565.1.

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

25

30

35



40

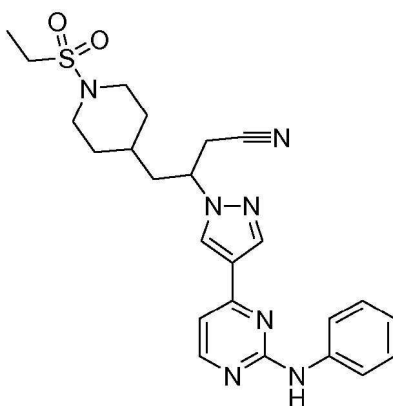
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando cloruro de etanosulfonilo en lugar de cloruro de 2,4-difluorobenzoilo en el paso 5 y 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en lugar de 4-(1H-imidazoil-1-il)anilina en el paso 6. LCMS (M+H) 546.2.

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

45

50

55



60

Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando cloruro de etanosulfonilo en lugar de cloruro de 2,4-difluorobenzoilo en el paso 5 y anilina en lugar de 4-(1H-imidazoil-1-il)anilina en el paso 6. LCMS (M+H) 480.1.

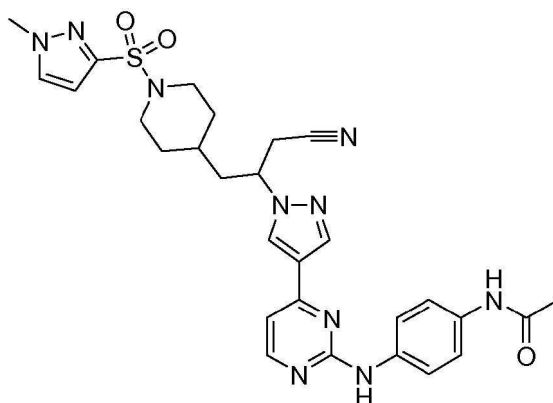
65

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

5

10

15



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

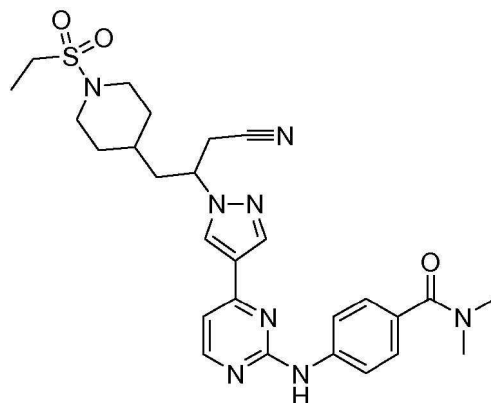
20

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

25

30

35



40

Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando cloruro de etanosulfonilo en lugar de cloruro de 2,4-difluorobenzoilo en el paso 5 y 4-amino-N,N-benzamida en lugar de 4-(1H-imidazol-1-il)anilina en el paso 6. LCMS (M+H) 551.2.

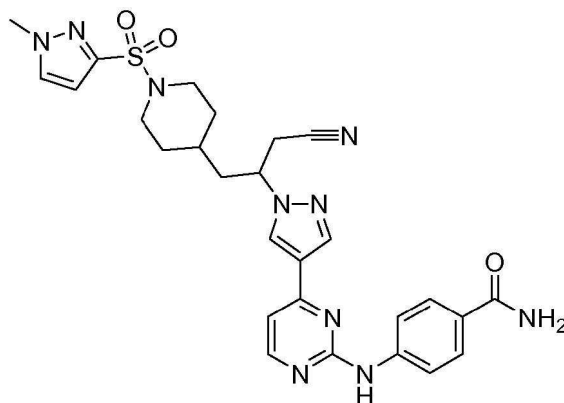
45

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

50

55

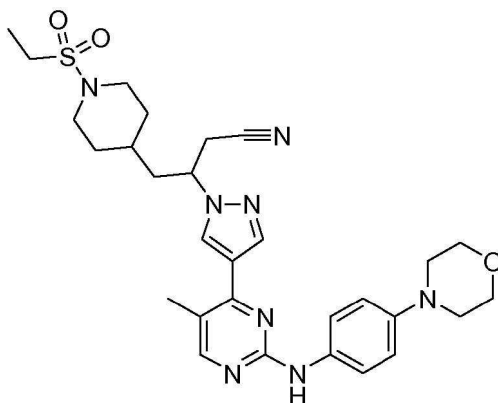
60



65

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



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

5

10

15

**Paso 1: terc-butil 4-(2-(4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-cianopropil)piperidina-1-carboxilato**

Una mezcla de 2,4-dicloro-5-metilpirimidina (0,44 g, 2,7 mmol), terc-butil 4-3-ciano-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propilpiperidina-1-carboxilato (1,00 g, 2,25 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,2 g, 0,1 mmol) y fosfato de potasio (1,4 g, 6,8 mmol) en 1,4-dioxano (7 ml) y agua (0,7 ml) se calentó a 100° C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con del 0 al 100% de EtOAc en hexanos, para dar el producto deseado (652 mg, 65%). LCMS (M+Na) 467.0.

25

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

Una mezcla de terc-butil 4-(2-(4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-cianopropil)piperidina-1-carboxilato (30 mg, 0,07 mmol), 4-morfolin-4-ilanilina (18,0 mg, 0,101 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (9,9 mg, 0,057 mmol) en 1,4-dioxano seco (0,5 ml) se sometió a reflujo durante la noche, para dar el producto de la aminación con pérdida del grupo Boc. LCMS (M+H) 487.2.

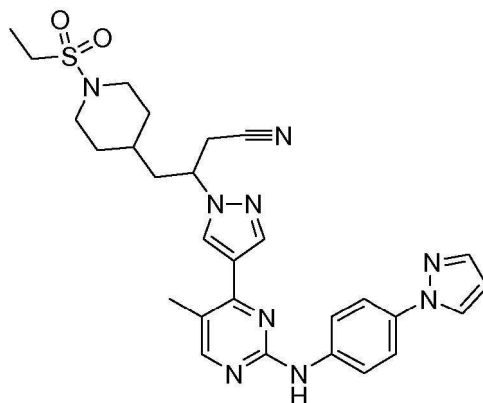
35

40

A la mezcla del anterior se le añadió 1.0 M de carbonato sódico en agua (0,5 ml) seguido por cloruro de etanosulfonilo (0,013 ml, 0,13 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La fase orgánica se separó y purificó en RP-HPLC para dar el producto deseado como una mezcla racémica (sal de TFA, 30 mg, 62%). LCMS (M+H) 579.2.

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

45



50

55

60

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

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

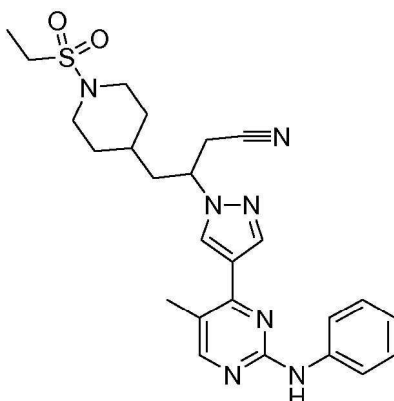
65

il)butanonitrilo

5

10

15



20

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

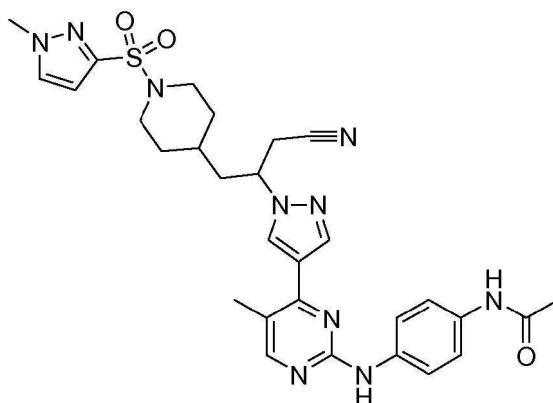
20

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

25

30

35



40

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

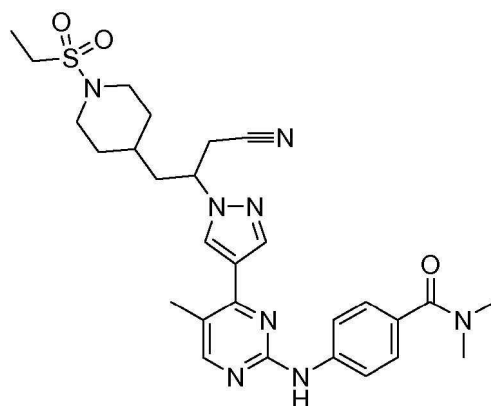
45

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

50

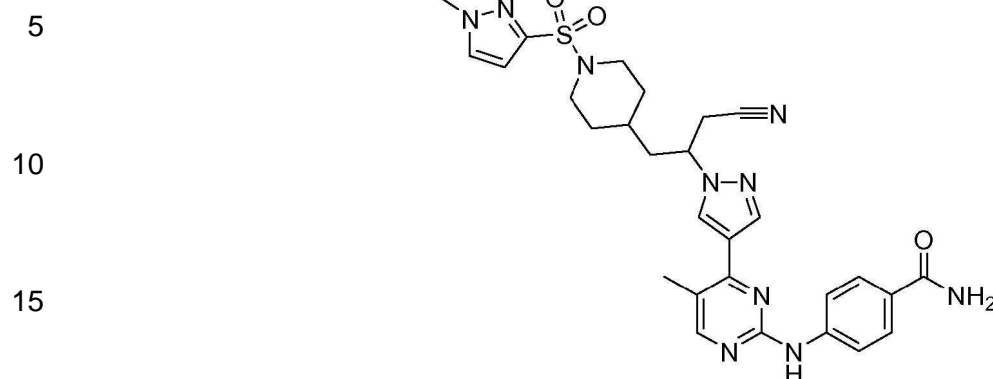
55

60

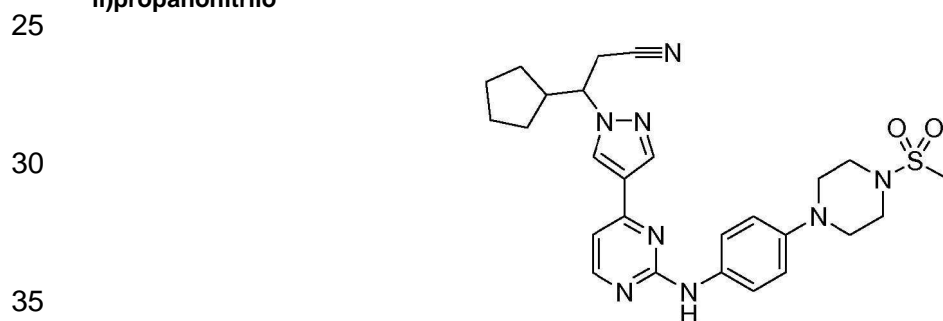


65

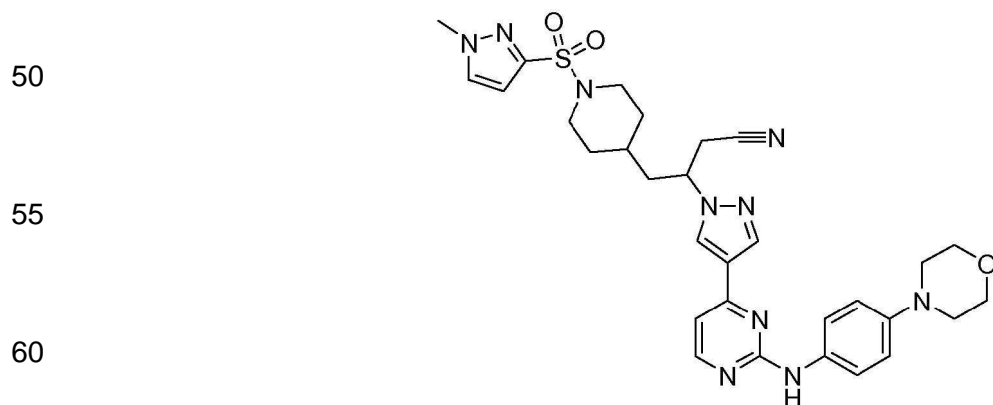
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 48, usando 4-amino-N,N-dimetil-benzamida en lugar de 4-morfolin-4-ilanilina en el paso 2. LCMS (M+H) 565.1.

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

20 Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 48, usando cloruro de 1-metil-1H-pirazol-3-sulfonilo en lugar de cloruro de etanosulfonilo en el paso 1 y 4-aminobenzamida en lugar de 4-morfolin-4-ilanilina en el paso 2. LCMS (M+H) 589.2.

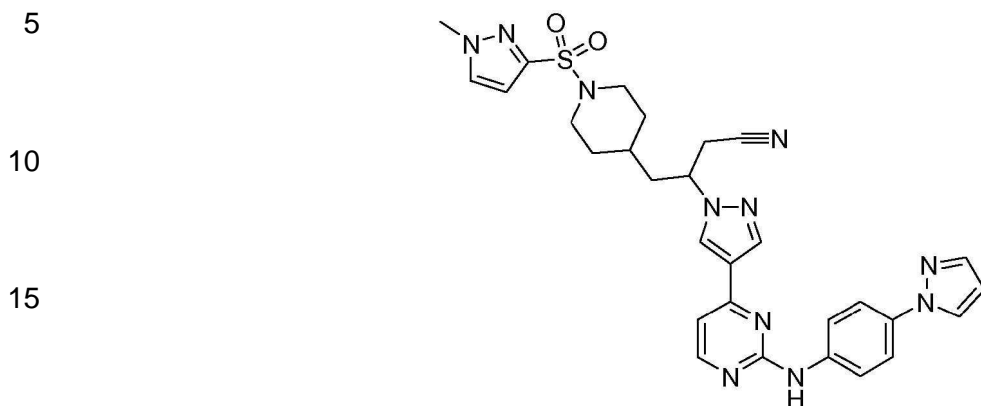
**Ejemplo 54: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

40 Una mezcla de 3-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo (30 mg, 0,1 mmol), 4-(piperazin-1-il)anilina (28,5 mg, 0,149 mmol), y ácido p-toluenosulfónico (14 mg, 0,084 mmol) en 1,4-dioxano seco (0,5 ml) se sometió a reflujo durante la noche, después se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla resultante se le añadió 1.0 M de carbonato sódico en agua (0,8 ml), seguido por cloruro de metanosulfonilo (0,015 ml, 0,20 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La fase orgánica se purificó en RP-HPLC a pH 10 para dar el producto deseado como una mezcla racémica (33 mg, 63%). LCMS (M+H) 521.1.

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

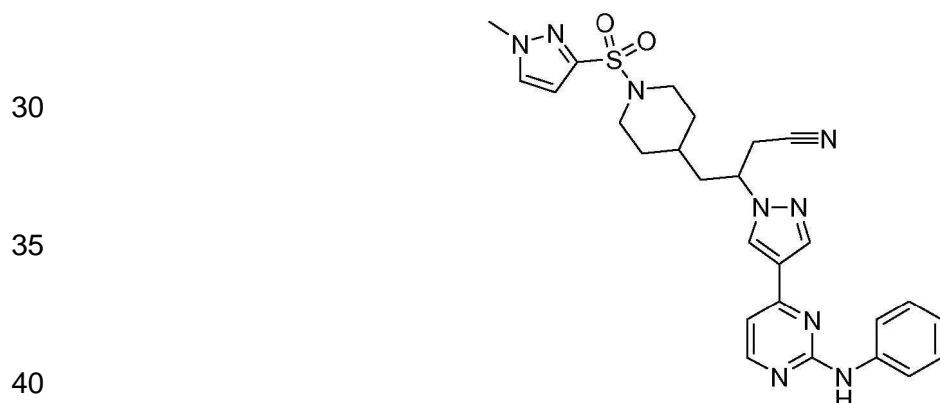
65 Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando cloruro de 1-metil-1H-pirazol-3-sulfonilo en lugar de cloruro de 2,4-difluorobenzoil en el paso 5 y 4-morfolin-4-ilanilina en lugar de 4-(1H-imidazol-1-il)anilina en el paso 6. LCMS (M+H)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

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



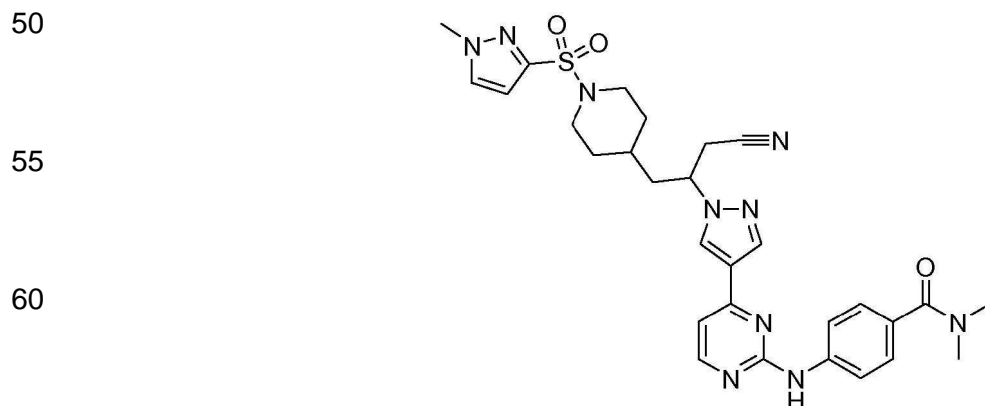
20 Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando cloruro de 1-metil-1H-pirazol-3-sulfonilo en lugar de cloruro de 2,4-difluorobenzoil en el paso 5 y 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en lugar de 4-(1H-imidazol-1-il)anilina en el paso 6. LCMS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

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



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

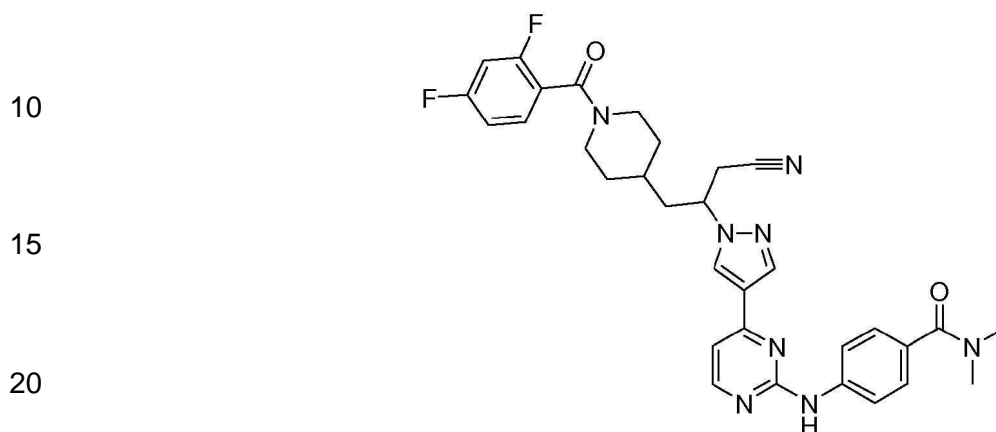
**Ejemplo 58:** 4-(4-(1-(1-ciano-3-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-il) sulfonil)piperidin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida



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

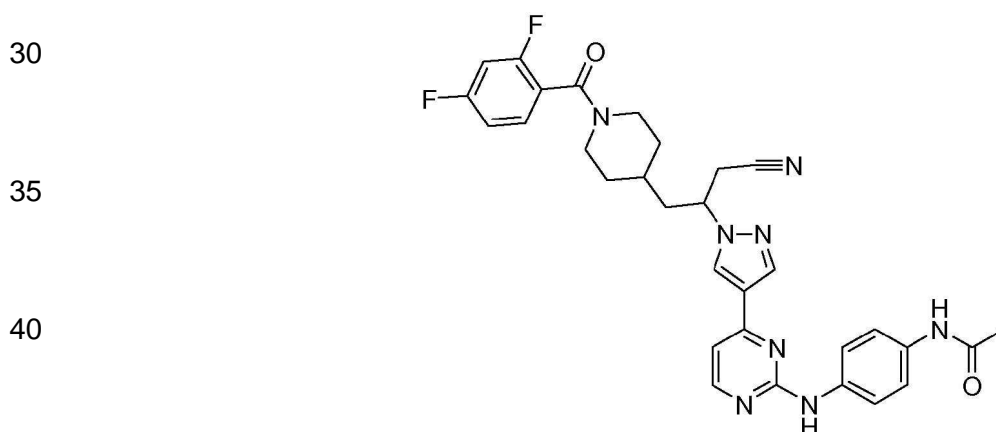
1, usando cloruro de 1-metil-1H-pirazol-3-sulfonilo en lugar de cloruro de 2,4-difluorobenzoil en el paso 5 y 4-amino-N,N-dimetil-benzamida en lugar de 4-(1H-imidazol-1-il)anilina en el paso 6. LCMS (M+H) 603.1.

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



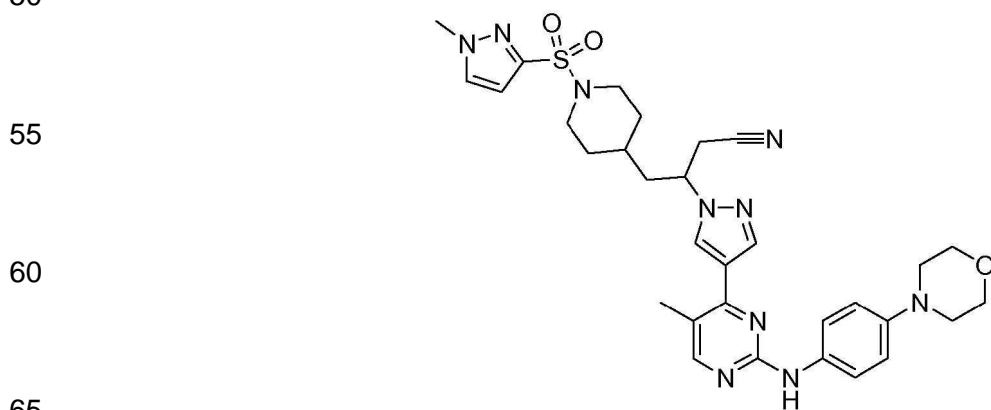
25 Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando 4-amino-N,N-dimetil-benzamida en lugar de 4-(1H-imidazol-1-il)anilina en el paso 6. LCMS (M+H) 599.1.

30 **Ejemplo 60: N-(4-(4-(1-(1-ciano-3-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)acetamida**



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando N-(4-aminofenil)-acetamida en lugar de 4-(1H-imidazol-1-il)anilina en el paso 6. LCMS (M+H) 585.1.

50 **Ejemplo 61: 4-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo**



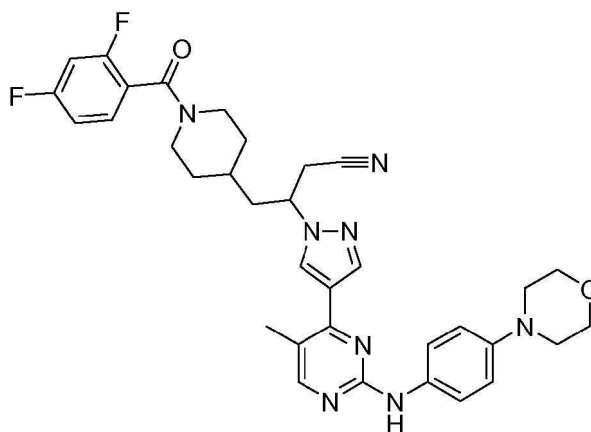
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 48 usando cloruro de 1-metil-1H-pirazol-3-sulfonilo en lugar de cloruro de etanosulfonilo en el paso 1. LCMS (M+H) 631.1.

5 **Ejemplo 62: 4-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)-3-(4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo**

10

15

20



25

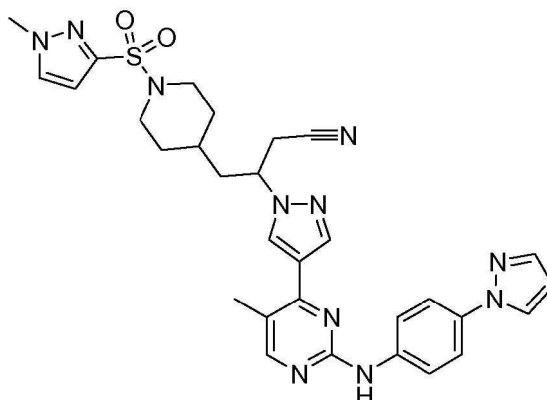
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 48 usando cloruro de 2,4-difluorobenzoil en lugar de cloruro de etanosulfonilo en el paso 1. LCMS (M+H) 627.1.

30 **Ejemplo 63: 3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)butanonitrilo**

35

40

45



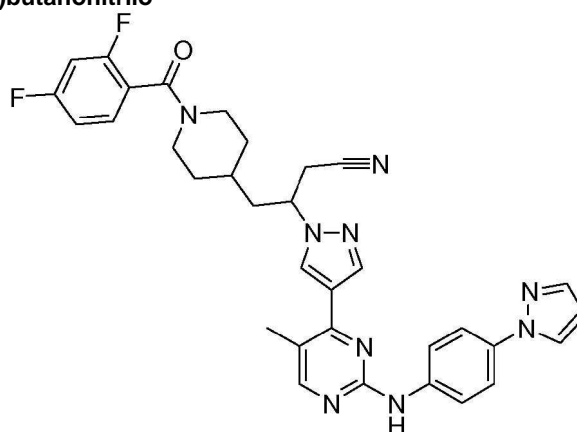
50

Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 48, usando cloruro de 1-metil-1H-pirazol-3-sulfonilo en lugar de cloruro de etanosulfonilo en el paso 1 y 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en lugar de 4-morfolin-4-ilanilina en el paso 2. LCMS (M+H) 612.1.

55 **Ejemplo 64: 3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)butanonitrilo**

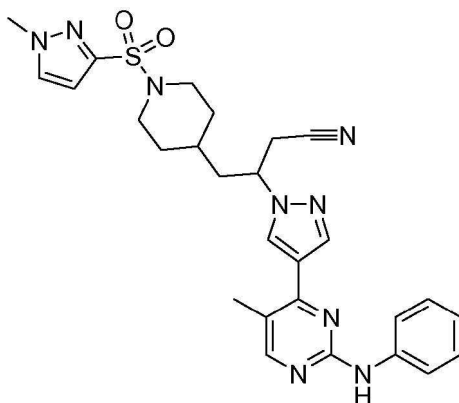
60

65



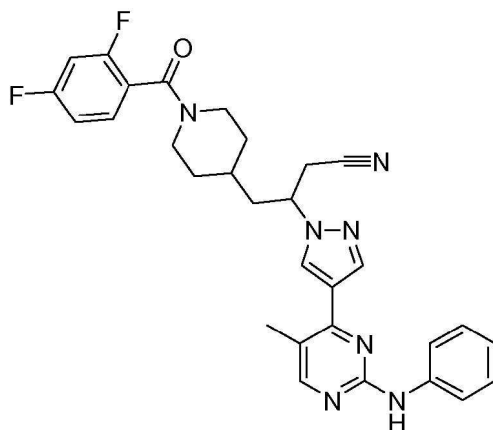
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 48, usando cloruro de 2,4-difluorobenzoil en lugar de cloruro de etanosulfonilo en el paso 1 y 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en lugar de 4-morfolin-4-ilanilina en el paso 2. LCMS (M+H) 608.1.

**Ejemplo 65: 4-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(5-metil-2-(fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo**



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 48, usando cloruro de 1-metil-1H-pirazol-3-sulfonilo en lugar de cloruro de etanosulfonilo en el paso 1 y anilina en lugar de 4-morfolin-4-ilanilina en el paso 2. LCMS (M+H) 546.1.

**Ejemplo 66: 4-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)-3-(4-(5-metil-2-(fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo**



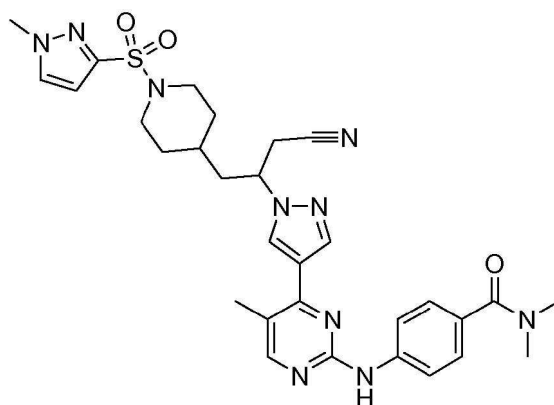
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 48, usando cloruro de 2,4-difluorobenzoil en lugar de cloruro de etanosulfonilo en el paso 1 y anilina en lugar de 4-morfolin-4-ilanilina en el paso 2. LCMS (M+H) 542.1.

**Ejemplo 67: 4-(4-(1-(1-ciano-3-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida**

5

10

15



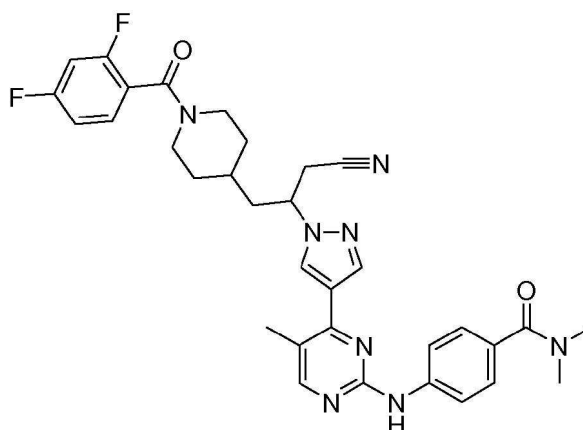
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 48, usando cloruro de 1-metil-1H-pirazol-3-sulfonilo en lugar de cloruro de etanosulfonilo en el paso 1 y 4-amino-N,N-dimetil-benzamida en lugar de 4-morfolin-4-ilanilina en el paso 2. LCMS (M+H) 617.1.

**Ejemplo 68:** 4-(4-(1-(1-ciano-3-(1-(2,4-difluorobenzoyl)piperidin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida

25

30

35



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 48, usando cloruro de 2,4-difluorobenzoyl en lugar de cloruro de etanosulfonilo en el paso 1 y 4-amino-N,N-dimetil-benzamida en lugar de 4-morfolin-4-ilanilina en el paso 2. LCMS (M+H) 613.1.

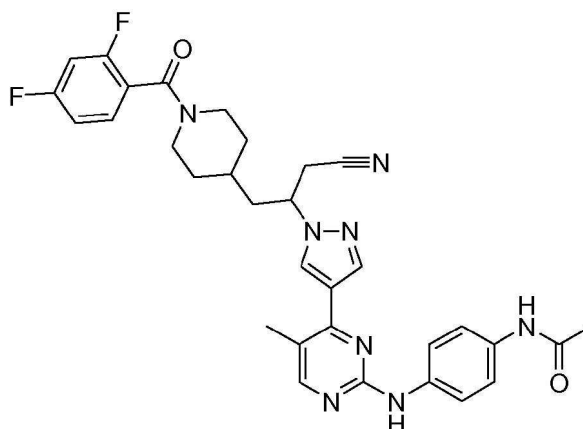
**Ejemplo 69:** N-(4-(4-(1-(1-ciano-3-(1-(2,4-difluorobenzoyl)piperidin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)fenil)acetamida

45

50

55

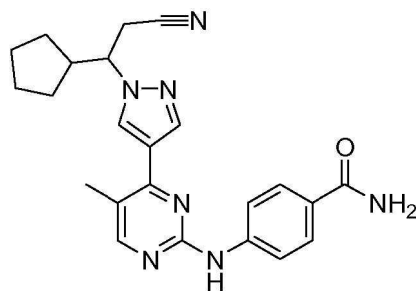
60



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 48, usando cloruro de 2,4-difluorobenzoyl en lugar de cloruro de etanosulfonilo en el paso 1 y N-(4-aminofenil)-acetamida en lugar de 4-morfolin-4-ilanilina en el paso 2. LCMS (M+H) 599.1.

65

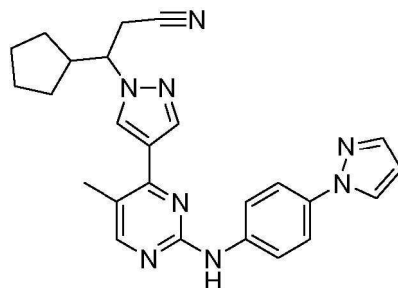


**Ejemplo 70: 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)benzamida****Paso 1: 3-(4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo**

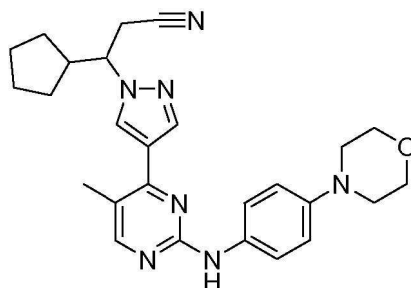
Una mezcla de 2,4-dicloro-5-metilpirimidina (0,62 g, 3,8 mmol), 3-ciclopentil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo (1,0 g, 3,17 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (200 g, 0,2 mmol) y fosfato de potasio (2,0 g, 9,6 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml) y agua (0,9 ml) se calentó a 100° C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con del 0 al 80% de EtOAc en hexanos, para dar el producto deseado (780 mg, 78%). LCMS (M+Na) 316.0.

**Paso 2: 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)benzamida**

Una mezcla de 3-(4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo (30 mg, 0,1 mmol), 4-amino-benzamida (20,3 mg, 0,149 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (14 mg, 0,084 mmol) en 1,4-dioxano seco (0,8 ml) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, se purificó en RP-HPLC a pH1 para dar el producto como una mezcla racémica (sal de TFA, 32 mg, 60%). LCMS (M+H) 416.0.

**Ejemplo 71: 3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo**

Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 70, usando 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en lugar de 4-amino-benzamida en el paso 2. LCMS (M+H) 439.1.

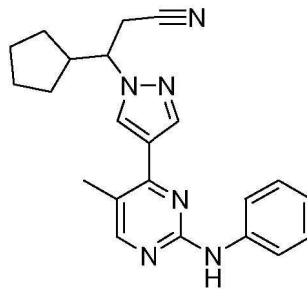
**Ejemplo 72: 3-ciclopentil-3-(4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 70, usando 4-morfolin-4-ilanilina en lugar de 4-amino-benzamida en el paso 2. LCMS (M+H) 458.1.

**Ejemplo 73: 3-ciclopentil-3-(4-(5-metil-2-(fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

5

10

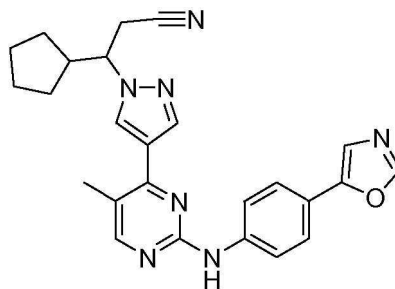


Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 70, usando anilina en lugar de 4-amino-benzamida en el paso 2. LCMS (M+H) 373.0.

15 **Ejemplo 74: 3-ciclopentil-3-(4-(5-metil-2-(4-(oxazol-5-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

20

25



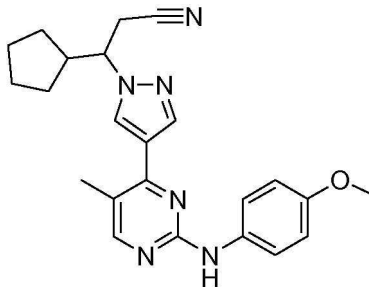
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 70, usando 4-(5-oxazolil)-bencenammina en lugar de 4-amino-benzamida en el paso 2. LCMS (M+H) 440.0.

30

**Ejemplo 75: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-metoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

35

40



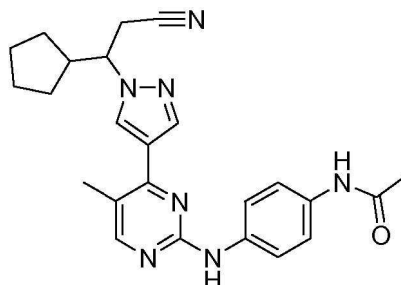
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 70, usando 4-metoxianilina en lugar de 4-amino-benzamida en el paso 2. LCMS (M+H) 403.1.

45

**Ejemplo 76: N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)fenil)acetamida**

50

55



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 70, usando N-(4-aminofenil)-acetamida en lugar de 4-amino-benzamida en el paso 2. LCMS (M+H) 430.1.

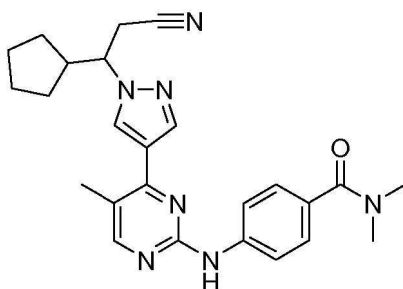
60

**Ejemplo 77: 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida**

65

5

10

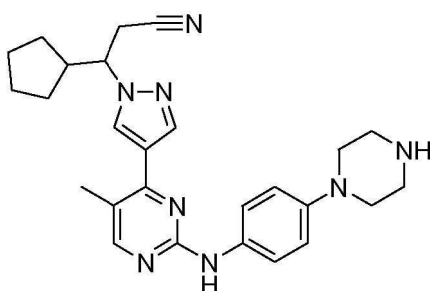


Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 70, usando 4-amino-N,N-dimetil-benzamida en lugar de 4-amino-benzamida en el paso 2. LCMS (M+H) 444.1.

**Ejemplo 78:** 3-ciclopentil-3-(4-(5-metil-2-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

20

25



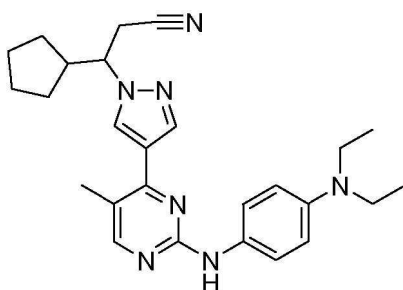
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 70, usando terc-butil éster de ácido 1-(4-amino-fenil)-piperazina-4-carboxílico en lugar de 4-amino-benzamida en el paso 2. LCMS (M+H) 457.1.

**Ejemplo 79:** 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(diethylamino)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

35

40

45

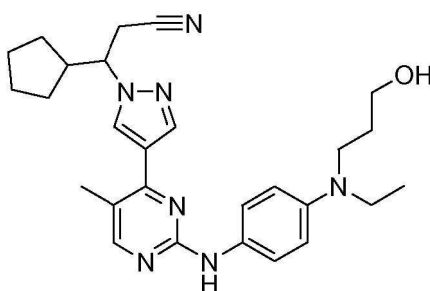


Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 70, usando N<sup>1</sup>N<sup>1</sup>-dietil-1,4-bencenodiamina en lugar de 4-amino-benzamida en el paso 2. LCMS (M+H) 444.1.

**Ejemplo 80:** 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(etil(3-hidroxiopropil)amino)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

55

60



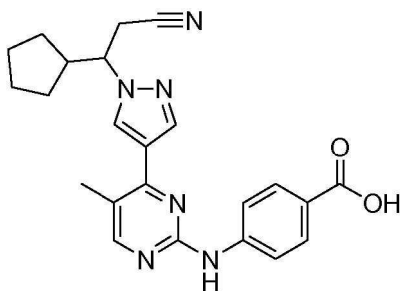
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 70, usando 2-[(4-aminofenil)etilamino]-etanol en lugar de 4-amino-benzamida en el paso 2. LCMS (M+H) 460.1.

65

**Ejemplo 81: ácido 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)benzoico**

5

10

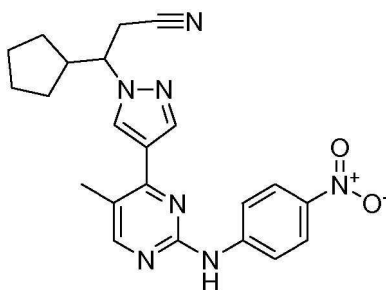


15 Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 70, usando ácido 4-aminobenzoico en lugar de 4-amino-benzamida en el paso 2. LCMS (M+H) 417.2.

**Ejemplo 82: 3-ciclopentil-3-(4-(5-metil-2-(4-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

20

25



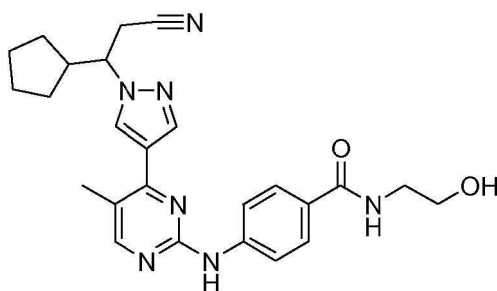
30 Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 70, usando 4-nitrobenzoammina en lugar de 4-amino-benzamida en el paso 2. LCMS (M+H) 418.1.

**Ejemplo 83: 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxiethyl)benzamida**

35

40

45

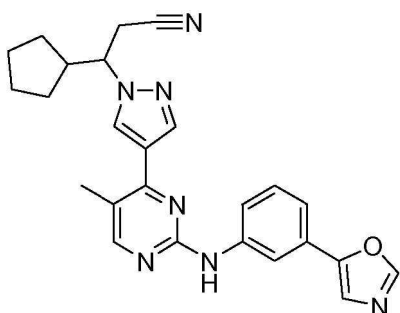


Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 70, usando 4-amino-N-(2-hidroxiethyl)-benzamida en lugar de 4-amino-benzamida en el paso 2. LCMS (M+H) 460.2.

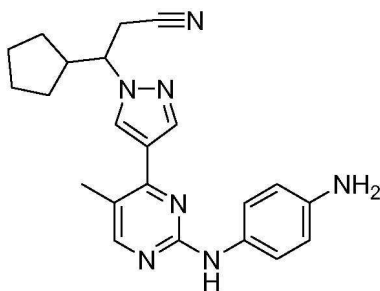
**Ejemplo 84: 3-ciclopentil-3-(4-(5-metil-2-(3-(oxazol-5-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

55

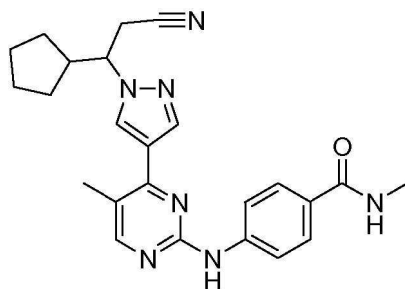
60



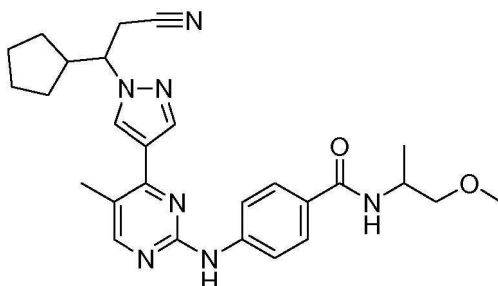
65 Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 70, usando 3-(5-oxazolil)-benzoammina en lugar de 4-amino-benzamida en el paso 2. LCMS (M+H) 440.0.

**Ejemplo 85: 3-(4-(2-(4-aminofenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo**

Se hidrogenó una mezcla de 3-ciclopentil-3-(4-5-metil-2-((4-nitrofenil)amino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo (0,020 g, 0,048 mmol) (base libre) en 10 ml de metanol, en presencia de un 10% de Pd/C, bajo presión de globo de hidrógeno, durante la noche. Después de que se filtrase el catalizador, el filtrado se evaporó hasta la sequedad para dar el producto deseado como una mezcla racémica (18 mg, 97%). LCMS (M+H) 388.0.

**Ejemplo 86: 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida**

A una mezcla de ácido 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)benzoico (10 mg, 0,02 mmol), cloruro de metilamonio (2,4 mg, 0,036 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (16 mg, 0,036 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,019 ml, 0,11 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se inactivó con 1 N HCl, se purificó en RP-HPLC para dar el producto deseado como una mezcla racémica (sal de TFA, 9 mg, 85%). LCMS (M+H) 430.1.

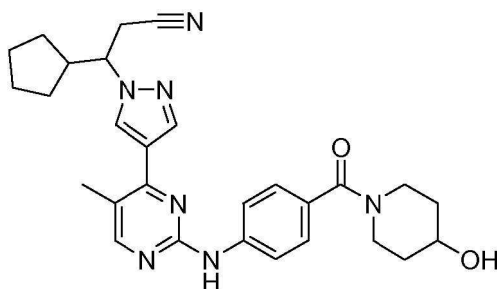
**Ejemplo 87: 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-N-(1-metoxipropan-2-il)benzamida**

Este ejemplo se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 86, usando 1-metoxi-2-propilamina en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 488.1.

**Ejemplo 88: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

5

10

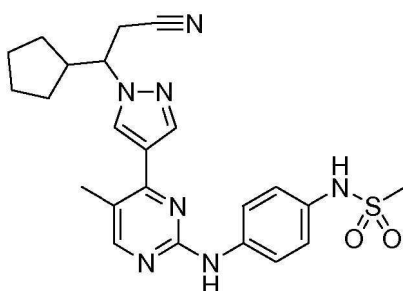


Este ejemplo se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 86, usando 4-hidroxipiperidina en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 500.1.

15 **Ejemplo 89:** **N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)fenil)metanesulfonamida**

20

25

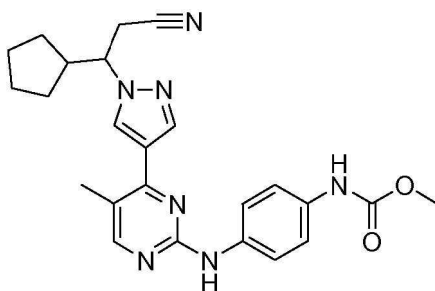


30 A una mezcla de 3-(4-2-((4-aminofenil)amino)-5-metilpirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo (10 mg, 0,02 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml) se le añadió trietilamina (7,2 TL, 0,052 mmol), seguido por cloruro de metanosulfonilo (3,0 TL, 0,039 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se purificó en RP-HPLC para dar el producto deseado como una mezcla racémica (TFA, 9 mg, 80%). LCMS (M+H) 466.1.

35 **Ejemplo 90: Metil 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)fenilcarbamato**

40

45

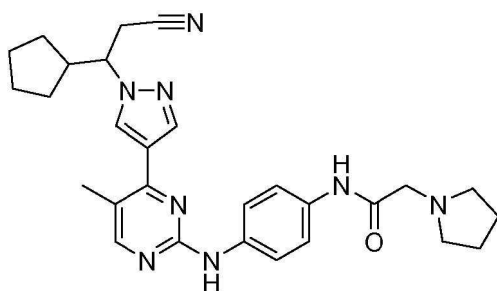


Este ejemplo se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 89, usando clorofornato de metilo en lugar de cloruro de metanosulfonilo. LCMS (M+H) 446.1.

50 **Ejemplo 91: N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida**

55

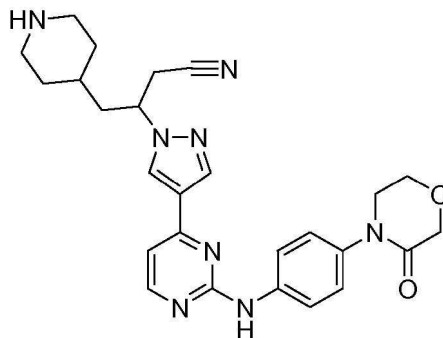
60



65 A una mezcla de 3-(4-2-((4-aminofenil)amino)-5-metilpirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo (10 mg, 0,02 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml) se le añadió trietilamina (7,2 TL, 0,052 mmol), seguido por cloruro de

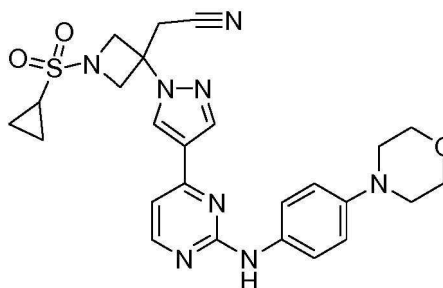
cloroacetilo (3,1 TL, 0,039 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se trató con pirrolidina (4,3 TI, 0,052 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora adicional. La mezcla resultante se inactivó con 1 N HCL, se purificó en RP-HPLC para dar el producto deseado como una mezcla racémica (sal de TFA, 6 mg, 54%). LCMS (M+H) 499.1.

**Ejemplo 92: 3-(4-(2-(4-(3-oxomorfolino)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(piperidin-4-il)butanonitrilo**



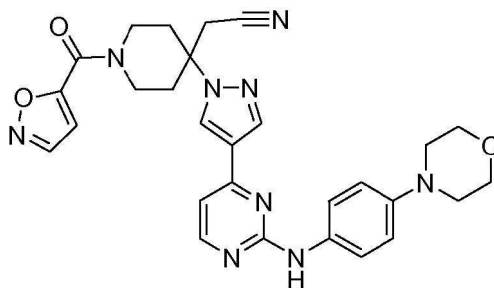
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica, por acoplamiento de terc-butil 4-(2-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-cianopropil)piperidina-1-carboxilato (del ejemplo 1, paso 4) con 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona (de Affinitis Pharma) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, paso 6. LCMS (M+H) 487.1.

**Ejemplo 93: 2-(1-(ciclopropilsulfonil)-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetonitrilo**



Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 17, usando 4-morfolin-4-ilanilina en lugar de 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en el paso 5. LCMS (M+H) 521.0.

**Ejemplo 94: 2-(1-(isoxazol-5-carbonil)-4-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-4-il)acetonitrilo**



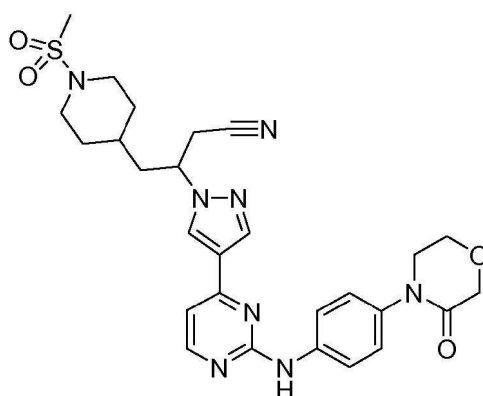
Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 12, usando 4-morfolin-4-ilanilina en lugar de 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en el paso 5. LCMS (M+H) 540.1.

**Ejemplo 95: 4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-(3-oxomorfolino)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo**

5

10

15



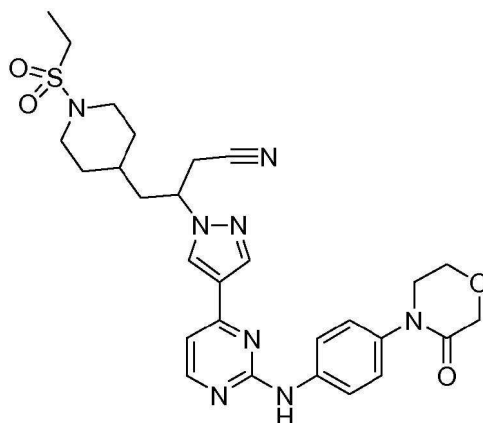
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando cloruro de metanosulfonilo en lugar de cloruro de 2,4-difluorobenzilo en el paso 5; y 4-(4-aminofenil)-3-morfolina en lugar de 4-(1H-imidazol-1-il)anilina en el paso 6. LCMS (M+H) 565.2.

**Ejemplo 96: 4-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-(3-oxomorfolino)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo**

25

30

35



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando cloruro de etanosulfonilo en lugar de cloruro de 2,4-difluorobenzilo en el paso 5; y 4-(4-aminofenil)-3-morfolina en lugar de 4-(1H-imidazol-1-il)anilina en el paso 6. LCMS (M+H) 579.1.

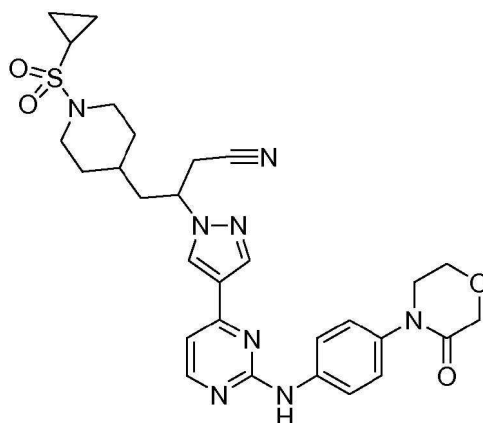
**Ejemplo 97: 4-(1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-(3-oxomorfolino)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo**

45

50

55

60



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando cloruro de ciclopropilulfonilo en lugar de cloruro de 2,4-difluorobenzilo en el paso 5; y 4-(4-aminofenil)-3-morfolina en lugar de 4-(1H-imidazol-1-il)anilina en el paso 6. LCMS (M+H) 591.1.

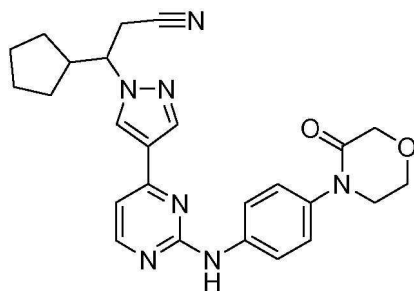
65



**Ejemplo 98: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(3-oxomorfolino)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

5

10



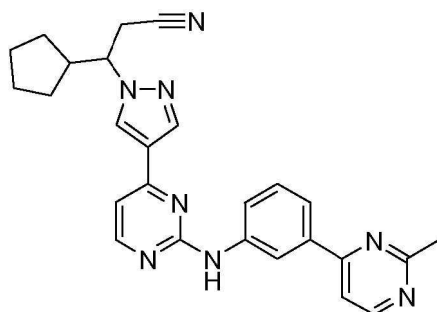
15 Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, usando 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona en lugar de 4-aminobenzamida en el paso 3. LCMS (M+H) 458.0.

**Ejemplo 99: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(2-metilpirimidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

20

25

30



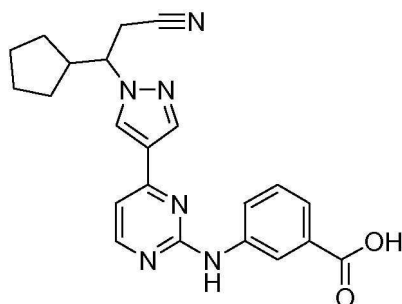
35

Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, usando 3-(2-metil-4-pirimidinil)-bencenoamina en lugar de 4-aminobenzamida en el paso 3. LCMS (M+H) 454.1.

**Ejemplo 100: ácido 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzóico**

40

45



50

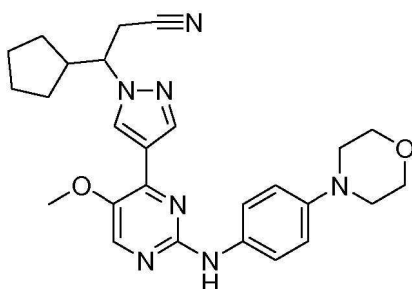
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, usando ácido 3-aminobenzóico en lugar de 4-aminobenzamida en el paso 3. LCMS (M+H) 403.1.

**Ejemplo 101: 3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

55

60

65

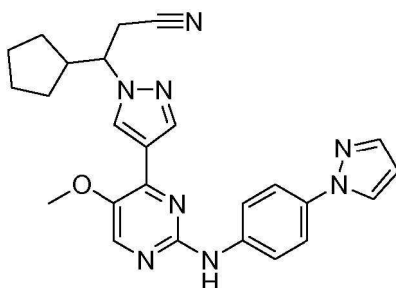


**Paso 1: 3-(4-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo**

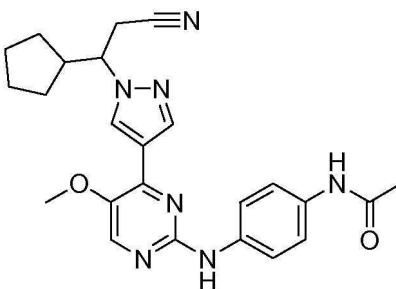
Una mezcla de 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina (0,68 g, 3,8 mmol), 3-ciclopentil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo (1,0 g, 3,17 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (200 mg, 0,2 mmol) y fosfato de potasio (2,0 g, 9,6 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml) y agua (0,9 ml) se calentó a 100° C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con del 0 al 60% de EtOAc en hexanos, para dar el producto deseado (860 mg, 82%). LCMS (M+H) 331.9.

**Paso 2: 3-ciclopentil-3-(4-5-metoxi-2-((4-morfolin-4-ilfenil)amino)pirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

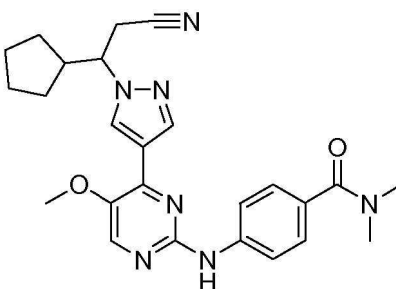
Una mezcla de 3-(4-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo (20 mg, 0,06 mmol), 4-morfolin-4-ilanilina (16,1 mg, 0,0904 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (8,8 mg, 0,051 mmol) en 1,4-dioxano seco (0,5 ml) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, se purificó en RP-HPLC a pH 1 para dar el producto deseado como una mezcla racémica (sal de TFA, 16 mg, 45%). LCMS (M+H) 474.2.

**Ejemplo 102: 3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)-5-metoxipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo**

Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 101, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en el paso 2. LCMS (M+H) 455.0.

**Ejemplo 103: N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metoxipirimidin-2-ilamino)fenil)acetamida**

Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 101, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con N-(4-aminofenil)-acetamida en el paso 2. LCMS (M+H) 446.0.

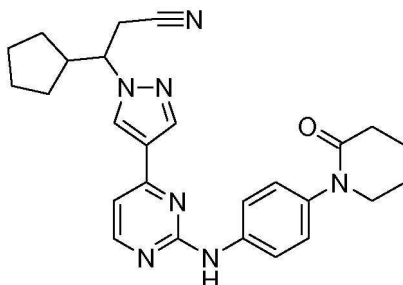
**Ejemplo 104: 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metoxipirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida**

Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 101, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 4-amino-N,N-dimetil-benzamida en el paso 2. LCMS (M+H) 460.0.

5 **Ejemplo 105:** **3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

10

15



20

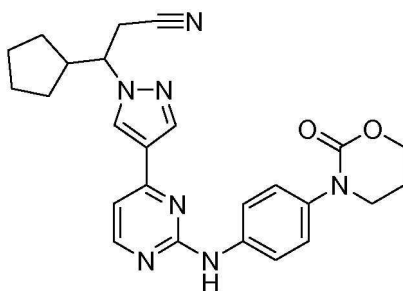
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, reemplazando 4-aminobenzamida con 1-(4-aminofenil)-2-piperidinona (de Aurora Fine Chemicals) en el paso 3. LCMS (M+H) 456.1.

25 **Ejemplo 106:** **3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

25

30

35



Paso 1. 3-(4-nitrofenil)-1,3-oxazinan-2-ona

40

A una mezcla de p-nitroanilina (0,50 g, 0,0036 mol) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 0,531 g, 0,00434 mol) en tetrahidrofurano (10 ml, 0,1 mol) se añadió cloridocarbonato de 3-cloropropilo (0,480 ml, 0,00398 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se trató con 1.0 M de terc-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (7,96 ml), 0,00796 mol) a temperatura ambiente durante 2 horas, después se inactivó con cloruro de amonio acuoso, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron y evaporaron hasta la sequedad. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con del 0 al 10% de MeOH en diclorometano, para proporcionar el producto (260 mg, 32,32%). LCMS (M+H) 222.9.

45

Paso 2. 3-(4-aminofenil)-1,3-oxazinan-2-ona

50

Se hidrogenó una mezcla de 3-(4-nitrofenil)-1,3-oxazinan-2-ona (0,10 g, 0,00045 mol) en 5 ml de metanol, en presencia de 10% de Pd/C, bajo presión de globo de hidrógeno, durante la noche. Después de filtrar el catalizador, el filtrado se evaporó hasta la sequedad y se usó directamente en el paso siguiente. LCMS (M+H) 193.0.

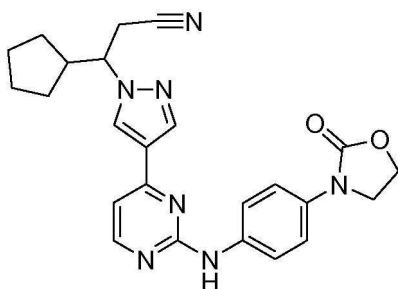
55

Paso 3. 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 33, reemplazando 4-aminobenzamida con 3-(4-aminofenil)-1,3-oxazinan-2-ona en el paso 3. LCMS (M+H) 458.0.

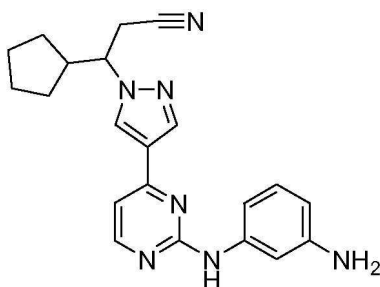
60 **Ejemplo 107:** **3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

65



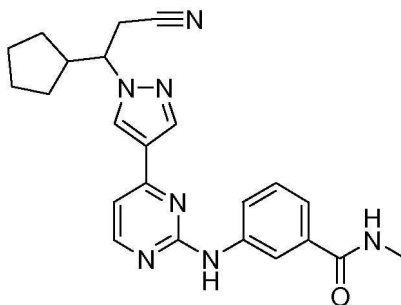
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 33, reemplazando 4-aminobenzamida con 3-(4-aminofenil)-2-oxazolidinona en el paso 3. LCMS (M+H) 444.0.

15 **Ejemplo 108: 3-(4-(2-(3-aminofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo**



30 Una mezcla de ácido 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoico (228 mg, 0,566 mmol), y azida difenilfosfónica (0,18 ml, 0,85 mmol), trietilamina (0,16 ml), 1,1 mmol en 1,4-dioxano (4,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla resultante se le añadió agua (0,36 ml). La reacción se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla racémica bruta se usó directamente en el paso siguiente. Se obtuvo una muestra analíticamente pura por RP-HPLC (pH 2). LCMS (M+H) 374.1.

35 **Ejemplo 109: 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida**



50 A una mezcla de ácido 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoico (20 mg, 0,05 mmol) y cloruro de metilamonio (5,0 mg, 0,074 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (33 mg, 0,074 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0,039 ml, 0,22 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se inactivó con 1 N HCl, se purificó en RP-HPLC para dar el producto deseado como una mezcla racémica (sal de TFA, 22 mg, 82%). LCMS (M+H) 416.0.

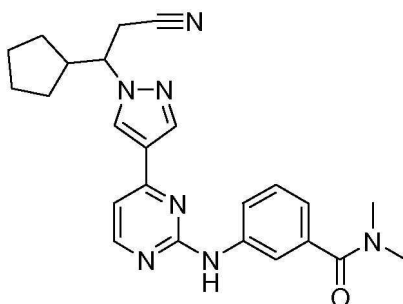
55 **Ejemplo 110: 4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida**

60

65

5

10

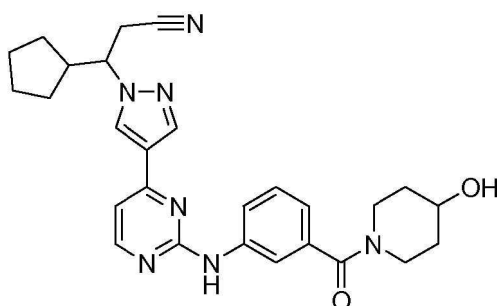


Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, reemplazando cloruro de metilamonio con sal de HCl de dimetilamina. LCMS (M+H) 430.1.

15 **Ejemplo 111: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

20

25



30

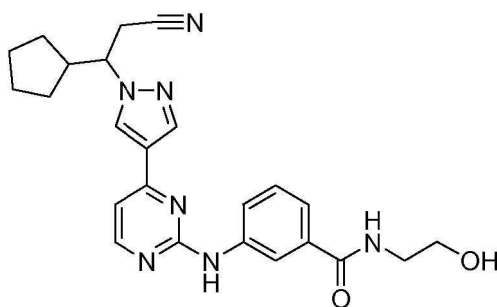
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, reemplazando cloruro de metilamonio con 4-hidroxipiperidina. LCMS (M+H) 486.1.

**Ejemplo 112: 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxi)etil)benzamida**

35

40

45



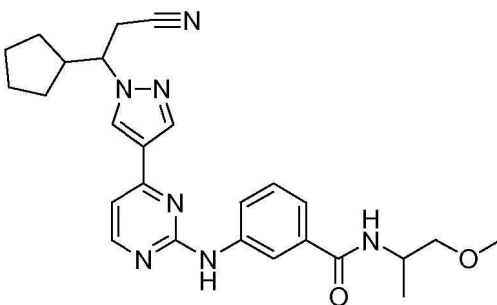
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, reemplazando cloruro de metilamonio con 2-aminoetanol. LCMS (M+H) 446.1.

50 **Ejemplo 113: 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(1-metoxipropan-2-il)benzamida**

55

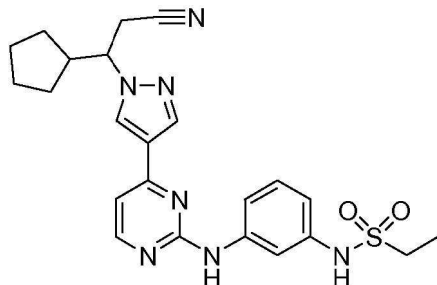
60

65



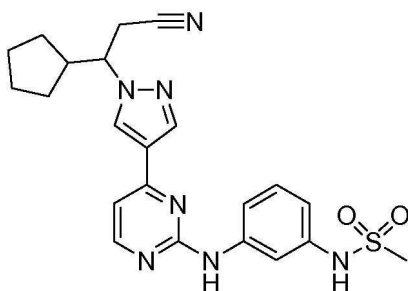
Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, reemplazando cloruro de metilamonio con 1-metoxi-2-propilamina. LCMS (M+H) 474.1.

**Ejemplo 114: N-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)etanosulfonamida**



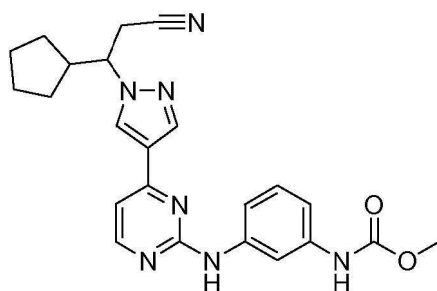
A una mezcla de 3-(4-(2-(3-aminofenil)amino)pirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo (30 mg, 0,08 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se le añadió 1.0 M carbonato sódico en agua (0,5 ml), seguido por cloruro de etanosulfonilo (20 TL, 0,2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se purificó en RP-HPLC para dar el producto deseado como una mezcla racémica (sal de TFA, 38 mg, 84%). LCMS (M+H) 466.0.

**Ejemplo 115: N-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)metanosulfonamida**



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 114, usando cloruro de metanosulfonilo en lugar de cloruro de etanosulfonilo. LCMS (M+H) 452.1.

**Ejemplo 116: metil 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenilcarbamato**

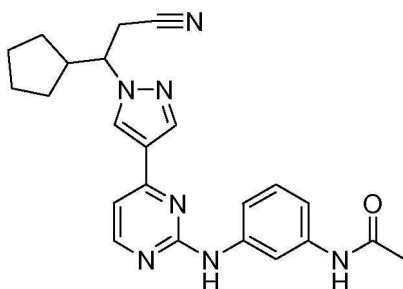


Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 114, usando cloroformato de metilo en lugar de cloruro de etanosulfonilo. LCMS (M+H) 432.1.

**Ejemplo 117: N-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)acetamida**

5

10

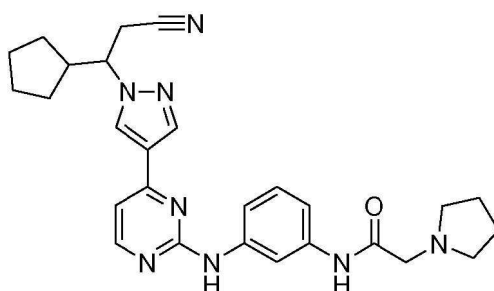


Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 114, usando cloruro de acetilo en lugar de cloruro de etanosulfonilo. LCMS (M+H) 416.1.

**Ejemplo 118: N-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida**

20

25



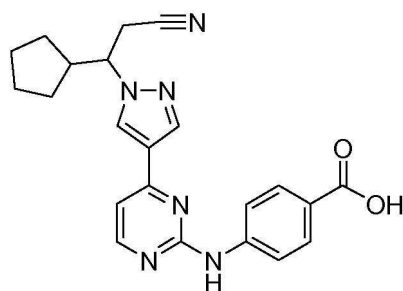
30

A una mezcla de 3-(4-(2-(3-aminofenil)amino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo (30 mg, 0,08 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se le añadió 1.0 M carbonato sódico en agua (0,5 ml), seguido por cloruro de cloroacetilo (9,6 TL, 0,1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se trató con pirrolidina (0,017 g, 0,24 mmol) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se purificó en RP-HPLC a pH 10 para dar el producto deseado como una mezcla racémica (20 mg, 52%). LCMS (M+H) 485.2.

**Ejemplo 119: ácido 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoico**

40

45



50

Una mezcla de 3-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo (500,0 mg, 0,001657 mol), ácido p-aminobenzoico (341 mg, 0,00248 mol), y ácido p-toluenosulfónico (240 mg, 0,0014 mol) en 1,4-dioxano seco (10 ml) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El sólido resultante se filtró, se lavó con dioxano, y se secó con aire para dar el producto deseado como una mezcla racémica (460 mg, 69%). LCMS (M+H) 403.1.

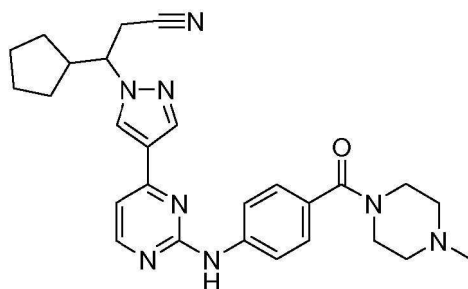
**Ejemplo 120: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

60

65

5

10



15

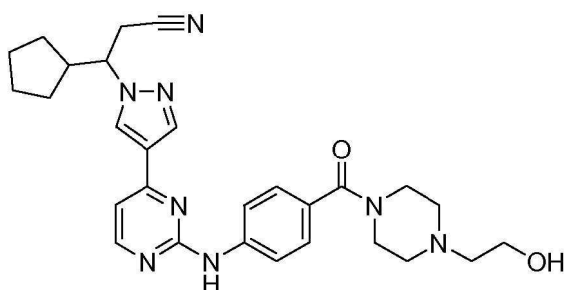
A una mezcla de ácido 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoico (30 mg, 0,07 mmol), 1-metil-piperazina (8,3 TL, 0,074 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (0,4 mg, 0,089 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (31 TL, 0,18 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se inactivó con agua, se purificó en HPLC para dar el producto deseado como una mezcla racémica (28 mg, 82%). LCMS (M+H) 485.5.

20

**Ejemplo 121: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(4-(2-hidroxiethyl)piperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

25

30



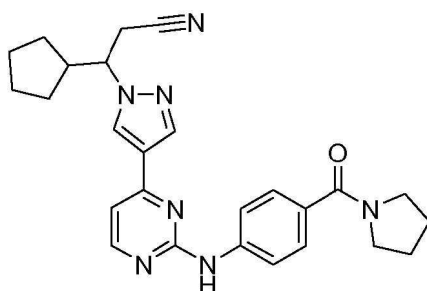
35

Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, reemplazando 1-metil-piperazina con 1-piperazinaetanol. LCMS (M+H) 515.5.

**Ejemplo 122: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

40

45



50

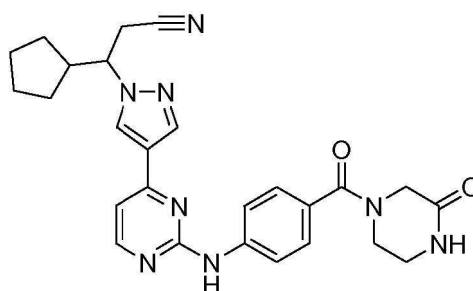
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, reemplazando 1-metil-piperazina con pirrolidona. LCMS (M+H) 456.45.

**Ejemplo 123: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(3-oxopiperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

55

60

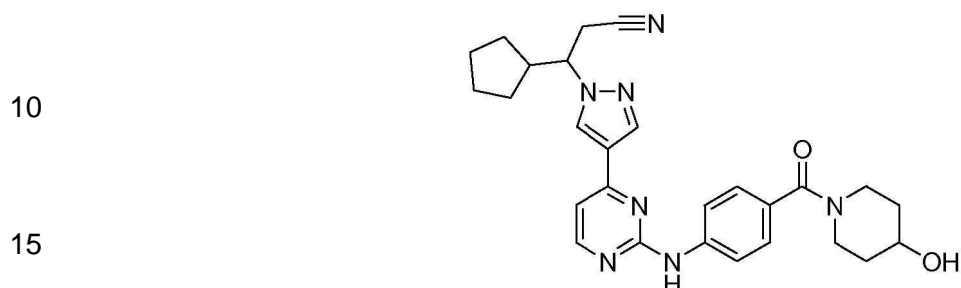
65





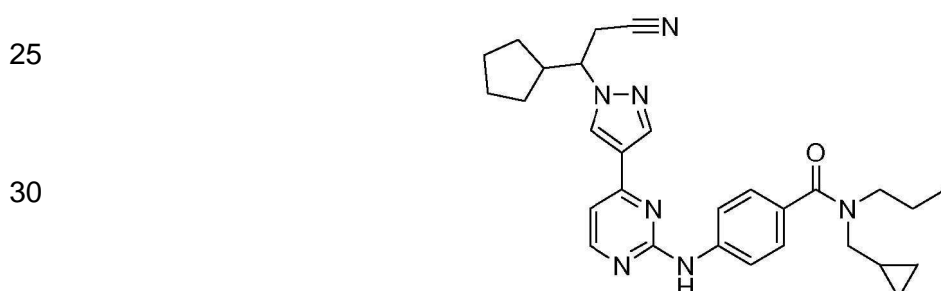
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, reemplazando 1-metil-piperazina con 3-oxopiperazina. LCMS (M+H) 485.4.

5 **Ejemplo 124:** 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



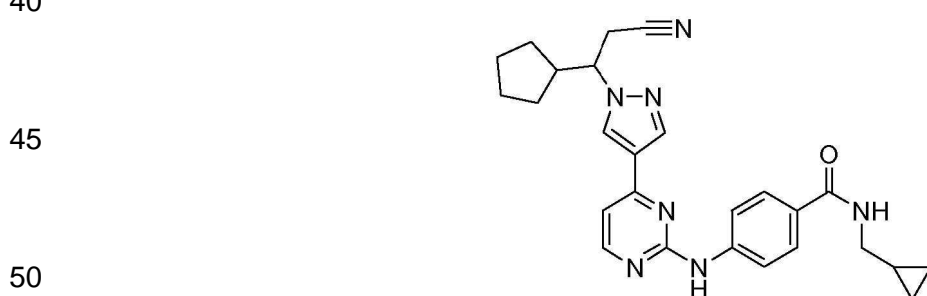
20 Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, reemplazando 1-metil-piperazina con 4-hidroxipiperidina. LCMS (M+H) 486.5.

25 **Ejemplo 125:** 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(ciclopropilmetil)-N-propilbenzamida



40 Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, reemplazando 1-metil-piperazina con N-propil ciclopropanometilamina. LCMS (M+H) 498.5.

45 **Ejemplo 126:** 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(ciclopropilmetil)benzamida

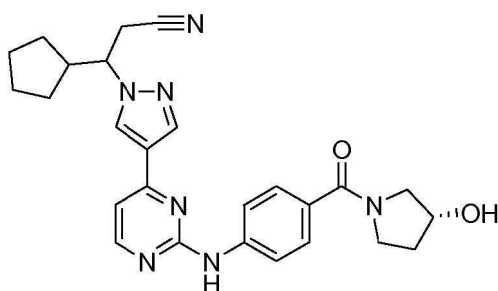


60 Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, reemplazando 1-metil-piperazina con ciclopropanometilamina. LCMS (M+H) 456.4.

65 **Ejemplo 127:** 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-((R)-3-hidroxipirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

5

10

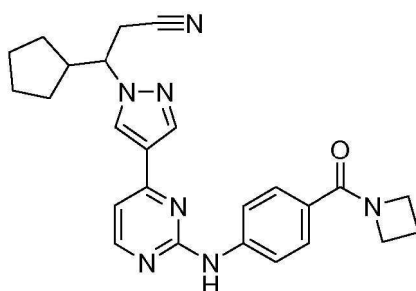


Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, reemplazando 1-metil-piperazina con (R)-3-hidroxi-pirrolidina. LCMS (M+H) 472.45.

15 **Ejemplo 128:** **3-(4-(2-(4-(azetidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo**

20

25



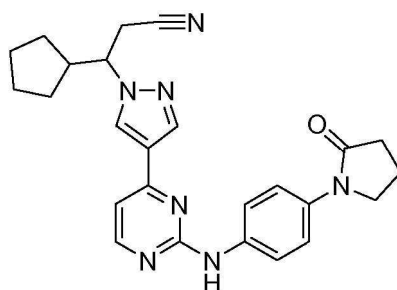
30 Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, reemplazando 1-metil-piperazina con sal de HCl de azetidina. LCMS (M+H) 442.4.

35 **Ejemplo 129:** **3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

35

40

45

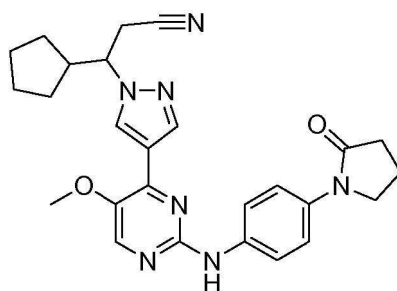


Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 33, reemplazando 4-aminobenzamida con 1-(4-aminofenil)-2-pirrolidinona (de Ryan Scientific) en el paso 3. LCMS (M+H) 442.4.

50 **Ejemplo 130:** **3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

55

60



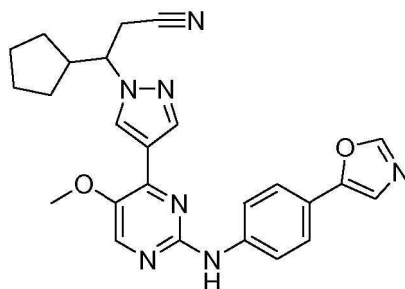
65 Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 101, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 1-(4-aminofenil)-2-pirrolidinona en el paso 2. LCMS (M+H) 472.4.

**Ejemplo 131:** 3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(4-(oxazol-5-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

5

10

15



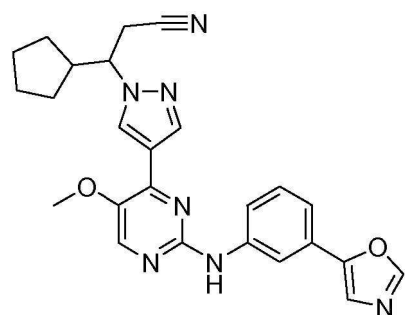
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 101, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 4-(5-oxazolil)bencenamina en el paso 2. LCMS (M+H) 472.4.

**Ejemplo 132:** 3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(3-(oxazol-5-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

20

25

30



35

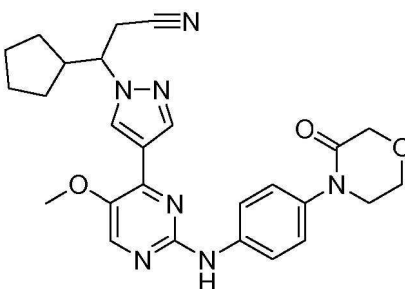
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 101, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 3-(5-oxazolil)-bencenamina en el paso 2. LCMS (M+H) 456.4.

**Ejemplo 133:** 3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(4-(3-oxomorfolino)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

40

45

50



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 101, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona en el paso 2. LCMS (M+H) 488.4.

**Ejemplo 134:** 3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(3-(2-metilpirimidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

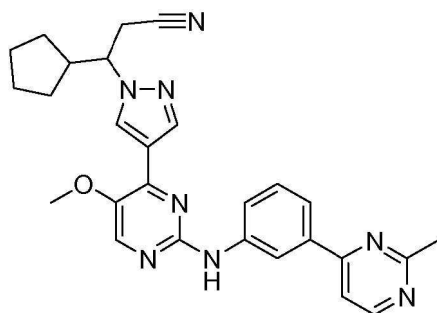
55

60

65

5

10



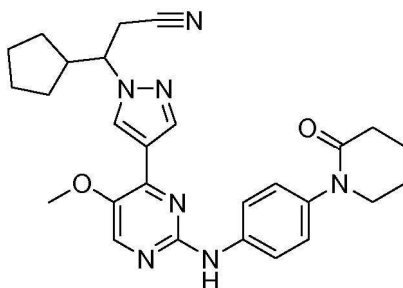
15

Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 101, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 3-(2-metil-4-pirimidinil)-bencenammina en el paso 2. LCMS (M+H) 481.4.

**Ejemplo 135: 3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

20

25



30

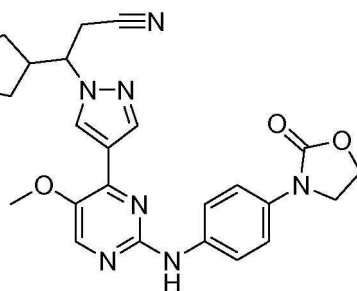
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 101, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 1-(4-aminofenil)-2-piperidina en el paso 2. LCMS (M+H) 486.45.

**Ejemplo 136: 3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

35

40

45



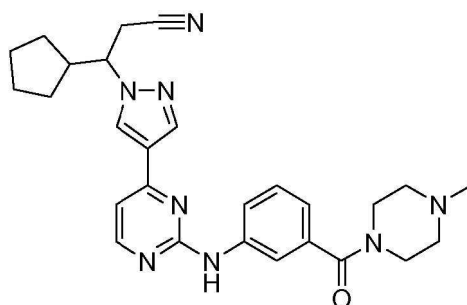
50

Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 101, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 3-(4-aminofenil)-2-oxazolidinona en el paso 2. LCMS (M+H) 474.4.

**Ejemplo 137: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

55

60



65

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

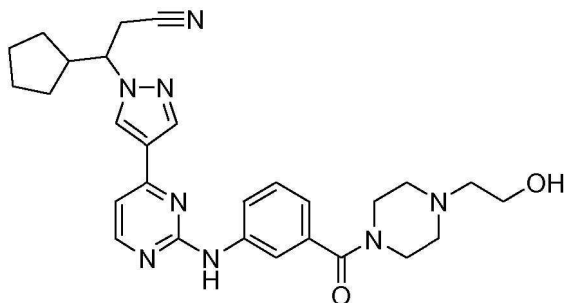
109, reemplazando cloruro de metilamonio con 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 485.2.

**Ejemplo 138: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(4-(2-hidroxietil)piperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

5

10

15



20

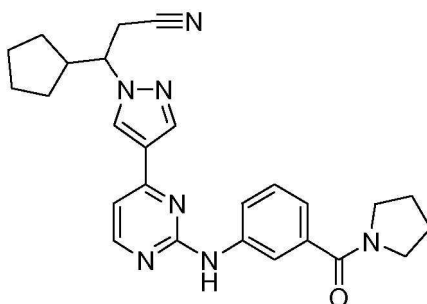
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, reemplazando cloruro de metilamonio con 1-piperazinaetanol. LCMS (M+H) 515.5.

**Ejemplo 139: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

25

30

35



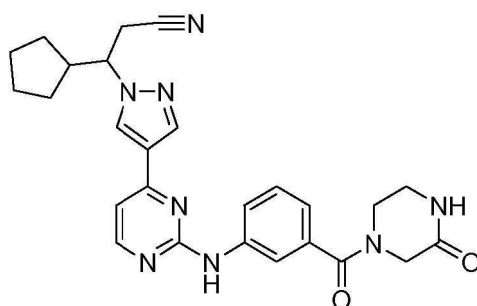
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, reemplazando cloruro de metilamonio con pirrolidina. LCMS (M+H) 456.2.

**Ejemplo 140: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(3-oxopiperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

40

45

50



55

Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, reemplazando cloruro de metilamonio con 3-oxopiperazina. LCMS (M+H) 485.4.

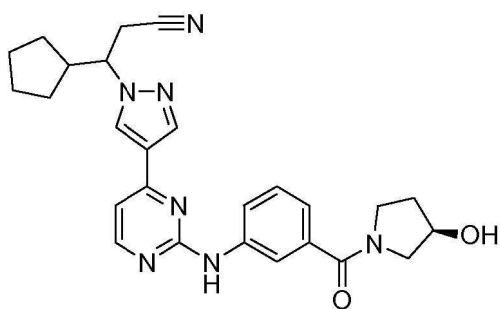
**Ejemplo 141: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-((R)-3-hidroxipirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

60

65

5

10



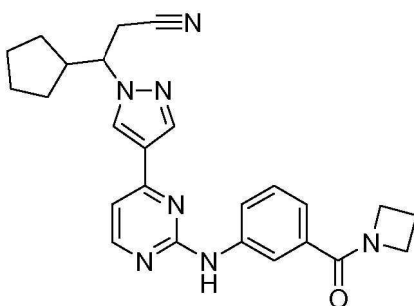
15

Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, reemplazando cloruro de metilamonio con 3-(R)-hidroxipirrolidina. LCMS (M+H) 472.2.

**Ejemplo 142:** 3-(4-(2-(3-(azetidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo

20

25



30

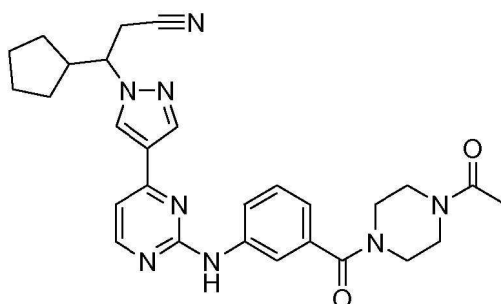
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, reemplazando cloruro de metilamonio con sal de HCl de azetidina. LCMS (M+H) 442.2.

35

**Ejemplo 143:** 3-(4-(2-(3-(4-acetilpiperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo

40

45



50

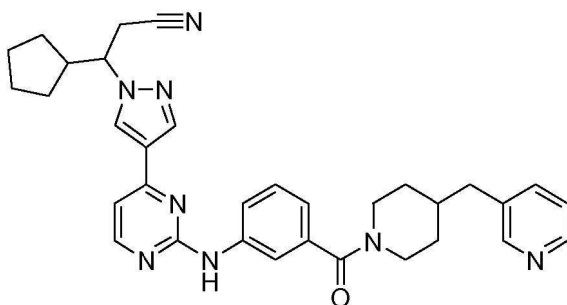
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, reemplazando cloruro de metilamonio con 1-acetilpiperazina. LCMS (M+H) 513.2.

**Ejemplo 144:** 3-(4-(2-(3-(4-(piridin-3-ilmetil)piperidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

55

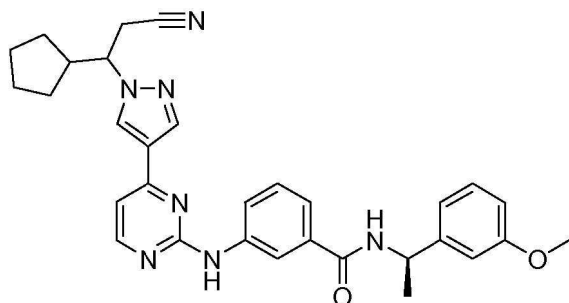
60

65



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, reemplazando cloruro de metilamonio con 3-(4-piepidinilmetil)-piridina. LCMS (M+H) 561.2.

5 **Ejemplo 145:** 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-((R)-1-(3-metoxifenil)etil)benzamida



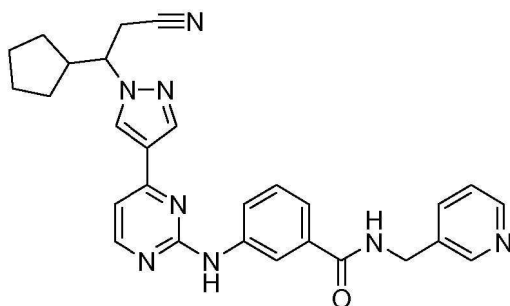
10

15

20

Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, reemplazando cloruro de metilamonio con (αR)-3-metoxi-α-metil-benzenometanamina. LCMS (M+H) 536.2.

25 **Ejemplo 146:** 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida



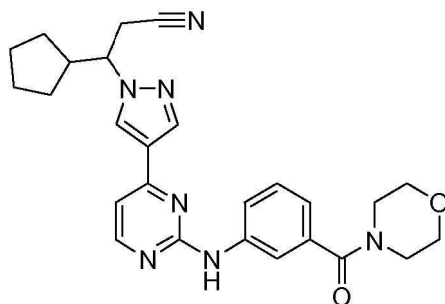
25

30

35

Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, reemplazando cloruro de metilamonio con 3-piridinametaamina. LCMS (M+H) 493.2.

40 **Ejemplo 147:** 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(morfolina-4-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



45

50

55

Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, reemplazando cloruro de metilamonio con morfolina. LCMS (M+H) 472.5.

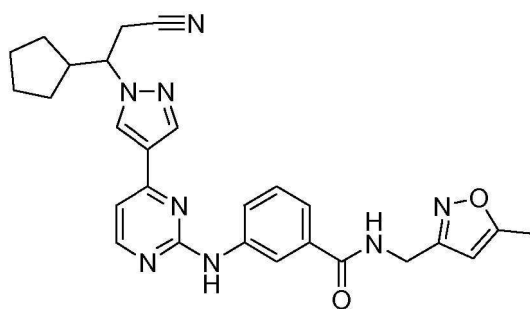
60 **Ejemplo 148:** 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-((5-metilisoxazol-3-il)metil)benzamida

60

65

5

10



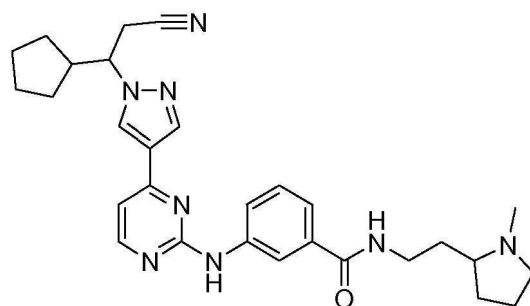
15

Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, reemplazando cloruro de metilamonio con 5-metil-3-isoxazolmetanamina. LCMS (M+H) 497.4.

**Ejemplo 149:** 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil)benzamida

20

25



30

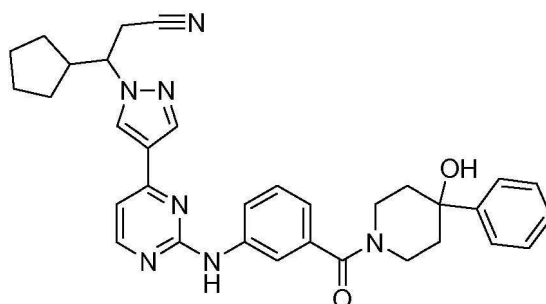
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, reemplazando cloruro de metilamonio con 1-metil-2-pirrolidinaetanamina. LCMS (M+H) 513.2.

**Ejemplo 150:** 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(4-hidroxi-4-fenilpiperidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

35

40

45



50

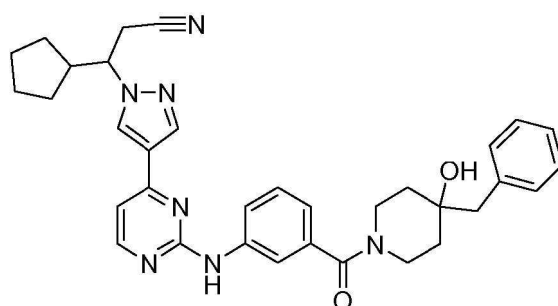
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, usando 4-fenil-4-piperidinol en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 562.2.

**Ejemplo 151:** 3-(4-(2-(3-(4-benzil-4-hidroxipiperidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo

55

60

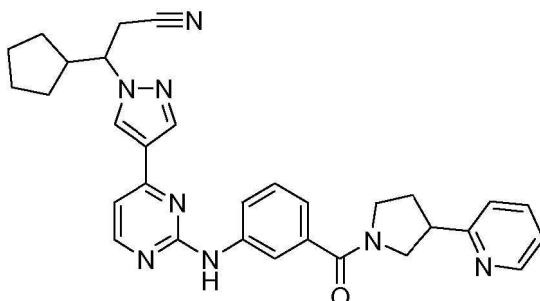
65





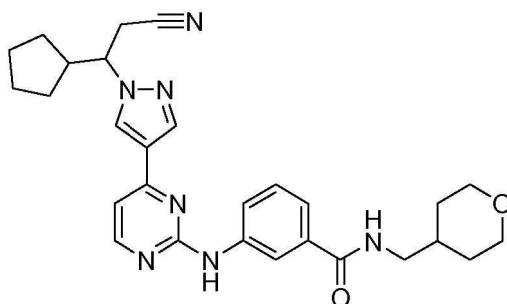
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, usando 4-bencil-4-piperidinol en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 576.2.

**Ejemplo 152: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(3-(piridin-2-il)pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**



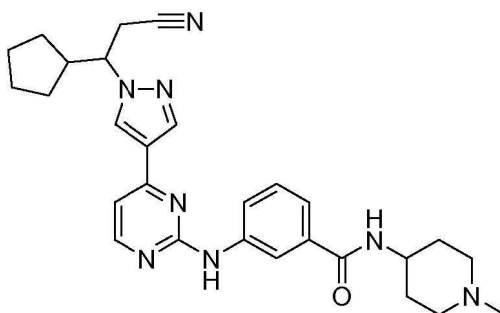
Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, usando 2-(3-pirrolidinil)-piridina en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 533.5.

**Ejemplo 153: 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)benzamida**



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, usando 4-aminometiltetrahidropirano en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 500.5.

**Ejemplo 154: 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida**

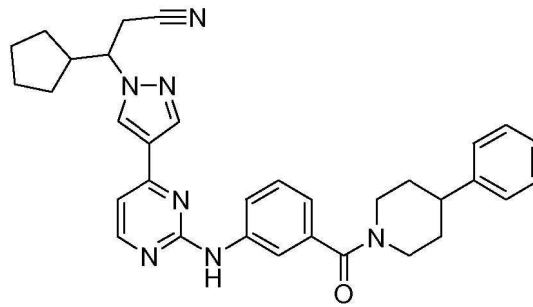


Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, usando 1-metil-4-piperidinamina en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 499.5.

**Ejemplo 155: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(4-fenilpiperidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

5

10



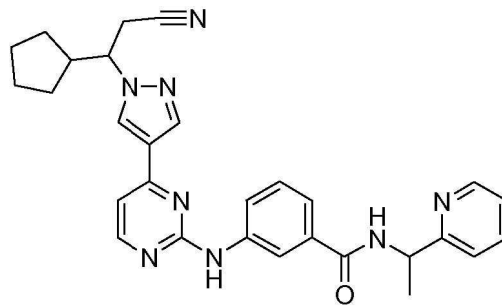
15

Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, usando 4-fenilpiperidina en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 546.5.

**Ejemplo 156: 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(1-(piridin-2-il)etil)benzamida**

20

25



30

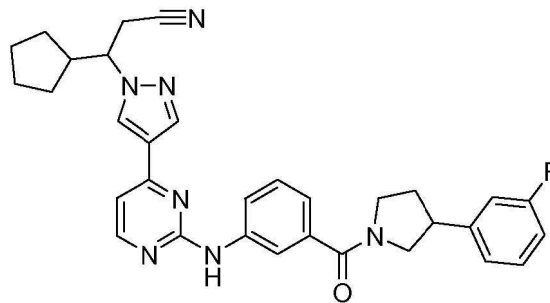
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, usando  $\alpha$ -metil-2-piridinametamina en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 546.5.

**Ejemplo 157: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(3-(3-fluorofenil)pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

35

40

45



50

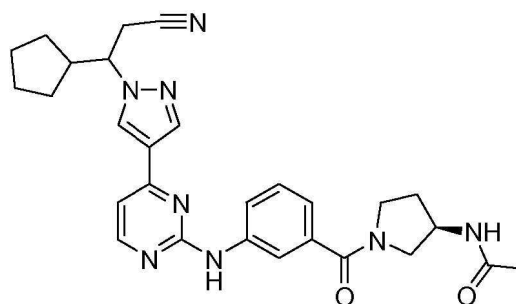
Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, usando 3-(3-fluorofenil)pirrolidina en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 550.5.

**Ejemplo 158: N-((3R)-1-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoi)pirrolidin-3-il)acetamida**

55

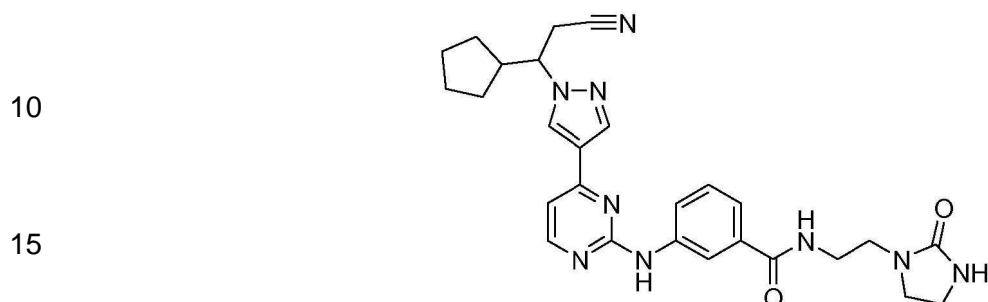
60

65



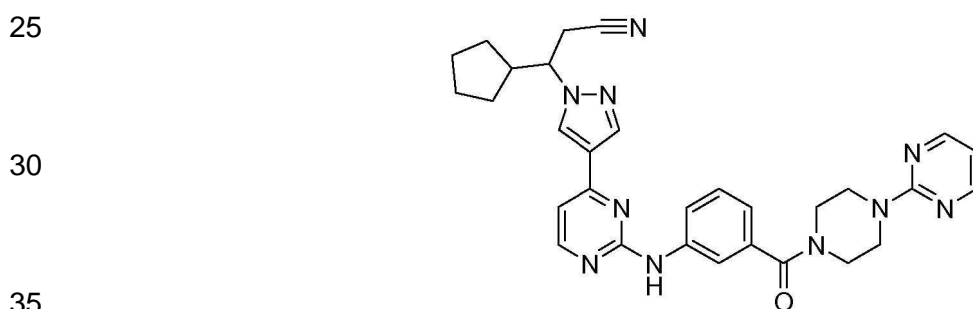
Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, usando N-(3R)-3-pirrolidin-acetamida en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 513.5.

5 **Ejemplo 159:** 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etil)benzamida



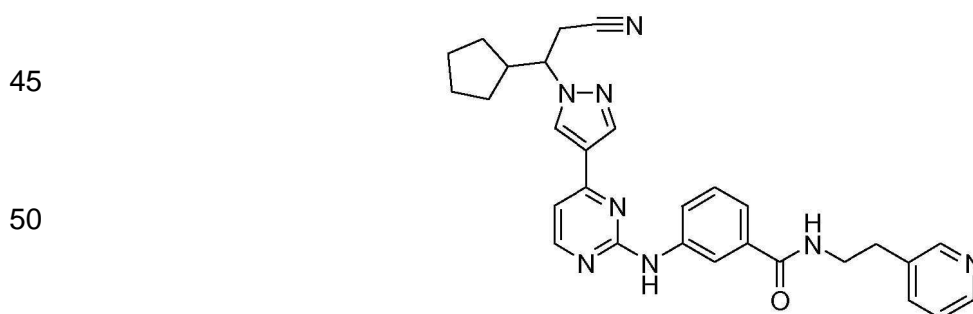
20 Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, usando 1-(2-aminoetil)-2-imidazolidinona en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 514.5.

25 **Ejemplo 160:** 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



40 Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, usando 2-(1-piperazinil)-pirimidina en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 549.2.

45 **Ejemplo 161:** 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(2-(piridin-3-il)etil)benzamida

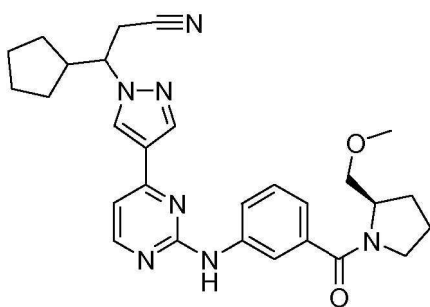


60 Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, usando 3-piridinaetanoamina en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 507.2.

65 **Ejemplo 162:** 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-((R)-2-(metoximetil)pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

5

10



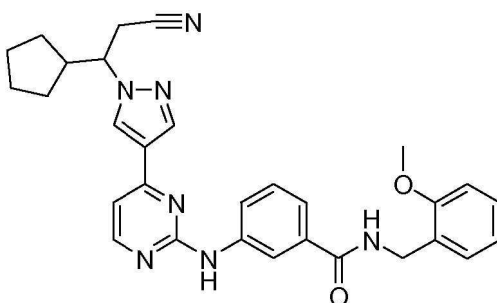
15

Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, usando (R)-2-metoximetil-pirrolidina en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 500.2.

**Ejemplo 163:** 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(2-metoxibenzil)benzamida

20

25



30

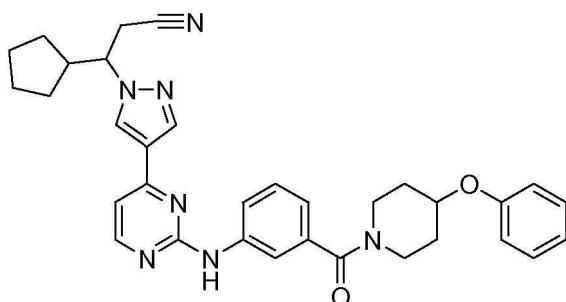
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, usando 2-metoxibencenometanamina en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 522.4.

**Ejemplo 164:** 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(4-fenoxipiperidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

35

40

45



50

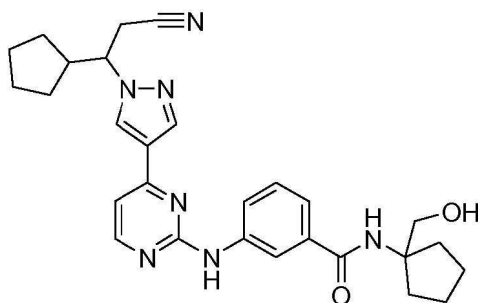
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, usando 4-fenoxipiperidina en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 562.5.

**Ejemplo 165:** 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(1-(hidroximetil)ciclopentil)benzamida

55

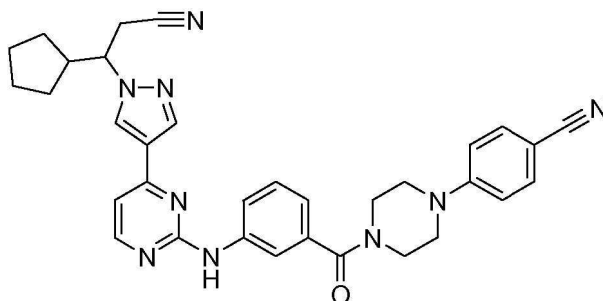
60

65



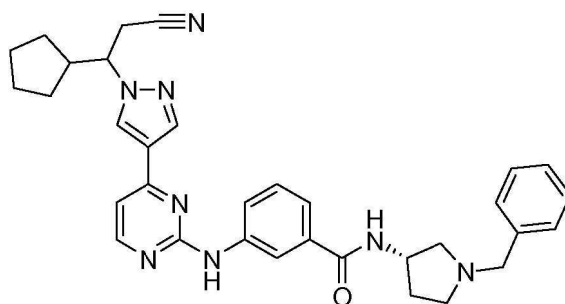
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, usando 1-aminociclopentanometanol en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 500.2.

**Ejemplo 166:** 4-(4-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoil)piperazin-1-il)benzonitrilo



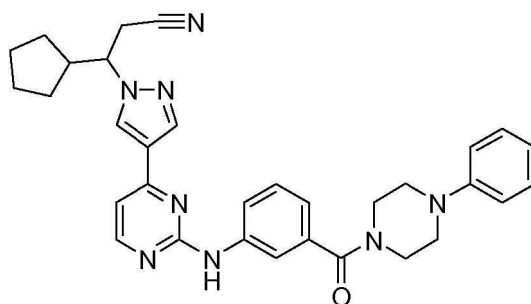
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, usando 4-(1-piperazinil)-benzonitrilo en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 572.2.

**Ejemplo 167:** N-((S)-1-benzilpirrolidin-3-il)-3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzamida



Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, usando (3S)-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinamina en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 561.3.

**Ejemplo 168:** 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(4-fenilpiperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

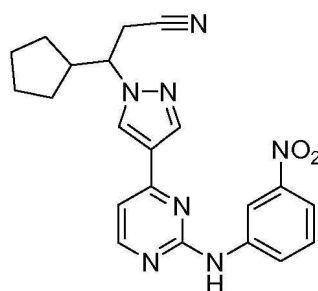


Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 109, usando 1-fenilpiperazina en lugar de cloruro de metilamonio. LCMS (M+H) 547.2.

**Ejemplo 169:** 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

5

10

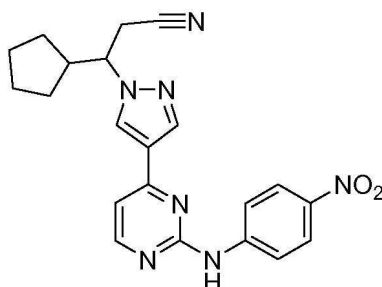


Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 33, usando 3-nitroanilina en lugar de 4-aminobenzamida en el paso 3. LCMS (M+H) 404.4.

15 **Ejemplo 170: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

20

25

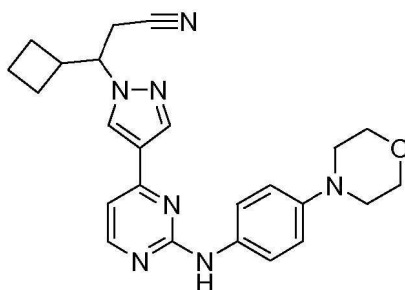


Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 33, usando 4-nitroanilina en lugar de 4-aminobenzamida en el paso 3. LCMS (M+H) 404.4.

30 **Ejemplo 171: 3-ciclobutil-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

35

40



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

45

A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (9,63 g, 0,0496 mol) en acetonitrilo (124 ml, 2,37 mol) se le añadió (E)-3-ciclobutilacilonitrilo (5,30 g, 0,0495 mol), seguido por 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (3,70 ml, 0,0248 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se evaporó hasta la sequedad. La mezcla se purificó en gel de sílice, eluyendo con del 0 al 80% de EtOAc en hexanos, para dar el producto deseado como una mezcla racémica (11,2 g, 75,2%). LCMS (M+H) 302.4.

50

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

55

Una mezcla de 2,4-dicloropirimidina (4,8 g, 0,032 mol), 3-ciclobutil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo (8,10 g, 0,0269 mol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (2,0 g, 0,002 mmol) y fosfato de potasio (17 g, 0,081 mmol) en 1,4-dioxano (80 ml) y agua (8 ml) se calentó a 100° C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. La mezcla se purificó en gel de sílice, eluyendo con del 0 al 80%, para dar el producto deseado (5,51 g, 71,2%). LCMS (M+Na) 288.3.

60

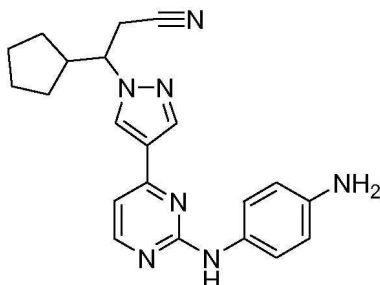
*Paso 3: 3-ciclobutil-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1-pirazol-1-il)propanonitrilo*

65

Una mezcla de 3-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclobutilpropanonitrilo (30 mg, 0,1 mmol), 4-morfolin-4-ilanilina (26,6 mg, 0,149 mmol), y ácido p-toluenosulfónico (14 mg, 0,084 mmol) en 1,4-dioxano seco (0,8

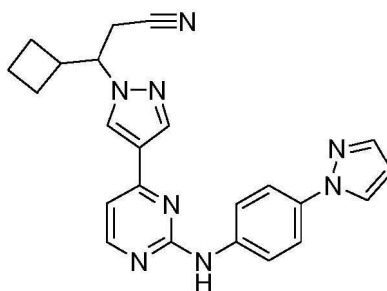
ml) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, se purificó en RP-HPLC a pH1 para dar el producto deseado como una mezcla racémica (sal de TFA) (33 mg, 61%). LCMS (M+H) 430.4.

**Ejemplo 172: 3-(4-(2-(4-aminofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo**



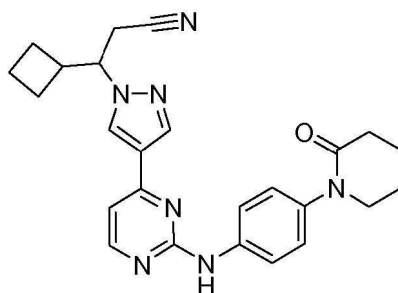
Una mezcla de 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo (1,00 g, 0,00248 mol) en 20 ml de etanol se hidrogenó en presencia de la cantidad catalítica de 10% de Pd/C, bajo presión de globo, durante la noche. El catalizador se filtró y el filtrado se evaporó hasta la sequedad. El producto bruto se usó directamente en el paso siguiente (900 mg, 97,2%). Se obtuvo una muestra analíticamente pura por RP-HPLC como una mezcla racémica. LCMS (M+H) 374.4.

**Ejemplo 173: 3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclobutilpropanonitrilo**



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 171, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en el paso 3. LCMS (M+H) 411.1.

**Ejemplo 174: 3-ciclobutil-3-(4-(2-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

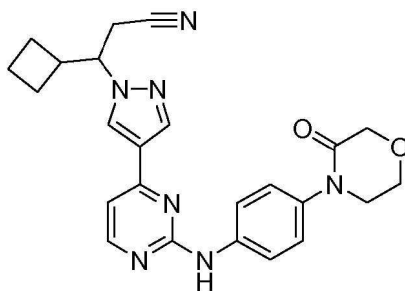


Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 171, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 1-(4-aminofenil)-2-piperidinona en el paso 3. LCMS (M+H) 442.4.

**Ejemplo 175: 3-ciclobutil-3-(4-(2-(4-(3-oxomorfolino)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

5

10



15

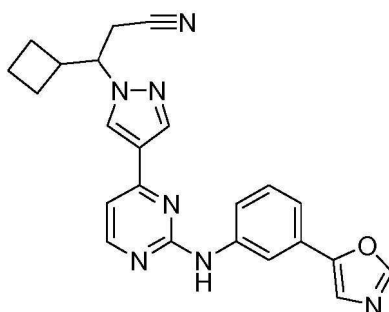
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 171, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona en el paso 3. LCMS (M+H) 444.4.

**Ejemplo 176: 3-ciclobutil-3-(4-(2-(3-(oxazol-5-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

20

25

30



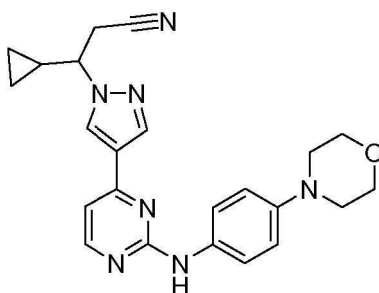
35

Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 171, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 3-(5-oxazolil)-bencenammina en el paso 3. LCMS (M+H) 412.4.

**Ejemplo 177: 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

40

45



50

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

55

A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (10,0 g, 0,0515 mol) en acetonitrilo (129 ml, 2,46 mol) se le añadió (E)-3-ciclopropilacrilonitrilo (5,75 g, 0,0617 mol), seguido por 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (3,85 ml, 0,0258 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se evaporó hasta la sequedad. La mezcla se purificó en gel de sílice, eluyendo con del 0 al 80% de EtOAc en hexanos, para dar el producto deseado como una mezcla racémica (10,8 g, 73,0%). LCMS (M+H) 288.4.

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

60

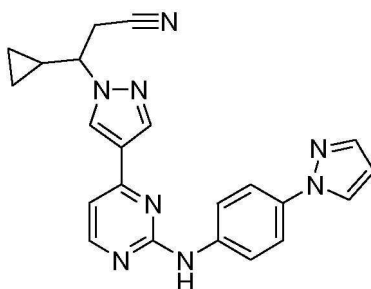
65

Una mezcla de 2,4-dicloropirimidina (2,8 g, 0,019 mol), 3-ciclopropil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo (4,50 g, 0,0157 mol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1,0 g, 0,09 mmol) y fosfato de potasio (0,1 g, 0,047 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) y agua (5 ml) se calentó a 100° C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. La mezcla se purificó en gel de sílice, eluyendo con del 0 al 100%, de EtOAc en hexanos para dar el producto deseado como una mezcla racémica (3,08 g, 71,81%). LCMS (M+Na) 274.3.

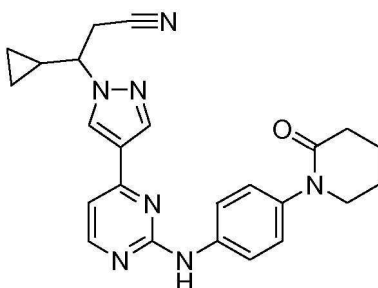


**Paso 3: 3-ciclobutil-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1-pirazol-1-il)propanonitrilo**

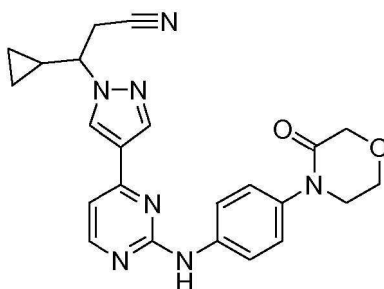
Una mezcla de 3-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopropilpropanonitrilo (30 mg, 0,1 mmol), 4-morfolin-4-ilanilina (26,6 mg, 0,149 mmol), y ácido p-toluenosulfónico (14 mg, 0,084 mmol) en 1,4-dioxano seco (0,8 ml) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, se purificó en RP-HPLC a pH1 para dar el producto deseado como una mezcla racémica (sal de TFA). LCMS (M+H) 416.2.

**Ejemplo 178: 3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazo1-il)-3-ciclopropilpropanonitrilo**

Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 177, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en el paso 3. LCMS (M+H) 397.1.

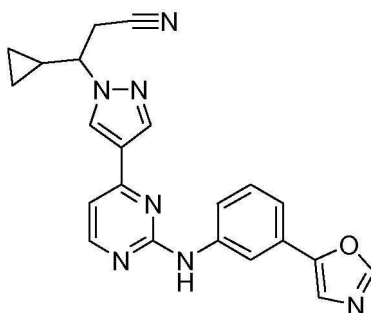
**Ejemplo 179: 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 177, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 1-(4-aminofenil)-2-piperidinona en el paso 3. LCMS (M+H) 428.4.

**Ejemplo 180: 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-(3-oxomorfolino)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

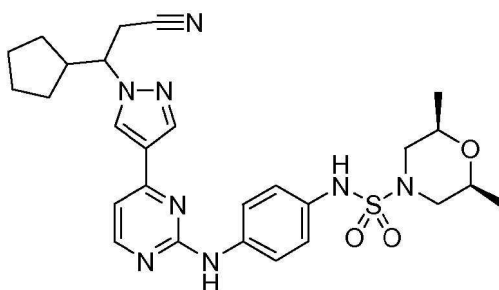
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 177, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona en el paso 3. LCMS (M+H) 430.1.

**Ejemplo 181: 3-ciclopropil-3-(4-(2-(3-(oxazol-5-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 177, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 3-(5-oxazolil)-bencenammina en el paso 3. LCMS (M+H) 398.4.

**Ejemplo 182: N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-(cis)-2,6-dimetilmorfolina-4-sulfonamida**



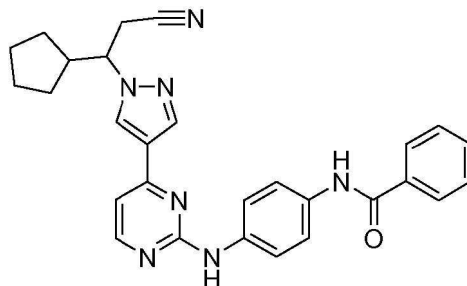
*Paso 1. cloruro de (cis)-2,6-dimetilmorfolina-4-sulfonilo*

A una solución agitada de cloruro de sulfurilo (0,773 ml, 0,00955 mol) en cloruro de metileno (2,39 ml, 0,0372 mol) a 0° C se añadió una mezcla de trietilamina (0,666 ml, 0,00478 mol) y cis-2,6-dimetilmorfolina (0,55 g, 0,0048 mol) una tasa tal para mantener la temperatura por debajo de 20° C. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se vertió en agua con hielo (5 g, 0,3 mol) y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10% de HCl, agua fría se secó sobre cloruro de calcio, se evaporó hasta la sequedad. El cloruro de sulfamoil bruto se usó directamente en el paso siguiente.

*Paso 2. N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-(cis)-2,6-dimetilmorfolina-4-sulfonamida*

A una mezcla de 3-(4-(2-(4-aminofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-yl)-3-ciclopentilpropanonitrilo (Ejemplo 172, 30 mg, 0,08 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se le añadió 1.M de carbonato sódico en agua (0,5 ml) seguido por cloruro de (cis)-2,6-dimetilmorfolina-4-sulfonilo (26 mg, 0,12 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se purificó en RP-HPLC para dar el producto deseado como una mezcla racémica (sal de TFA, 30 mg, 57%), LCMS (M+H) 551.2.

**Ejemplo 183: N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)benzamida**



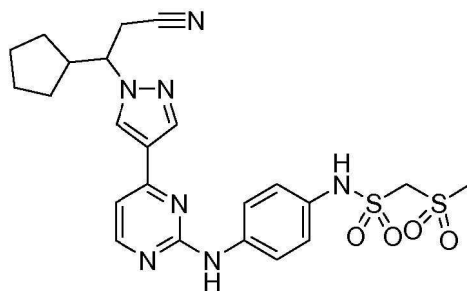
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 182, usando cloruro de benzoilo en lugar de cloruro de (cis)-2,6-dimetilmorfolina-4-sulfonilo en el paso 2. LCMS (M+H) 478.5.

**Ejemplo 184: N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-1-**

**(metilsulfonil)metanosulfonamida**

5

10



15

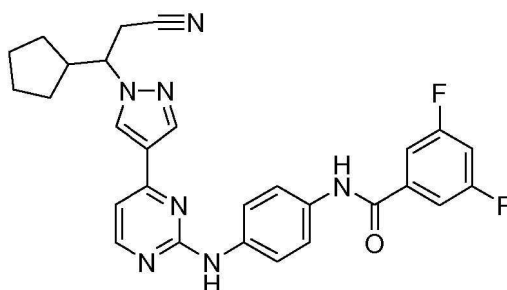
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 182, usando cloruro de 1-(metilsulfonil)metanosulfonilo en lugar de cloruro de (cis)-2,6-dimetilmorfolina-4-sulfonilo en el paso 2. LCMS (M+H) 530.1.

**Ejemplo 185: N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3,5-difluorobenzamida**

20

25

30



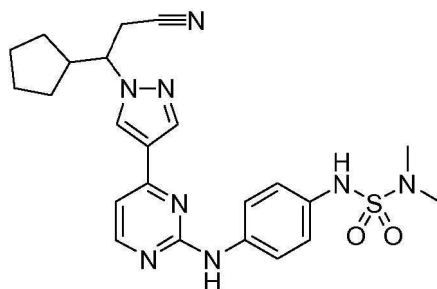
35

Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 182, usando cloruro de 3,5-difluorobenzilo en lugar de cloruro de (cis)-2,6-dimetilmorfolina-4-sulfonilo en el paso 2. LCMS (M+H) 514.4.

**Ejemplo 186: N'-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-N,N-dimetilsulfamida**

40

45



50

Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 182, usando cloruro de N,N-dimetil-sulfamoil en lugar de cloruro de (cis)-2,6-dimetilmorfolina-4-sulfonilo en el paso 2. LCMS (M+H) 481.2.

55

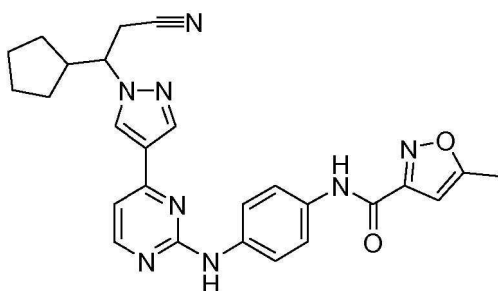
**Ejemplo 187: N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-5-metilisoxazol-3-carboxamida**

60

65

5

10



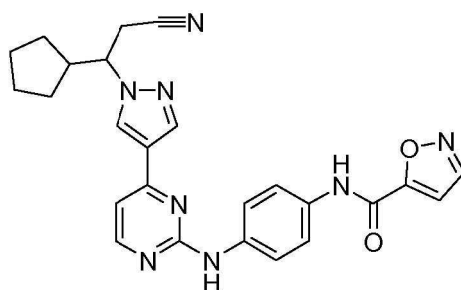
15

Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 182, usando cloruro de 5-metil-3-isoxazolcarbonilo en lugar de cloruro de (cis)-2,6-dimetilmorfolina-4-sulfonilo en el paso 2. LCMS (M+H) 483.2.

**Ejemplo 188:** N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)isoxazol-5-carboxamida

20

25



30

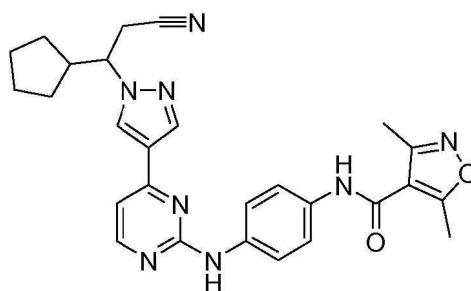
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 182, usando cloruro de 5-isoxazolcarbonilo en lugar de cloruro de (cis)-2,6-dimetilmorfolina-4-sulfonilo en el paso 2. LCMS (M+H) 469.1.

**Ejemplo 189:** N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida

35

40

45



50

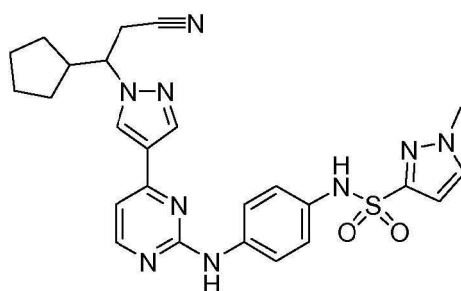
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 182, usando cloruro de 3,5-dimetil-4-isoxazolcarbonilo en lugar de cloruro de (cis)-2,6-dimetilmorfolina-4-sulfonilo en el paso 2. LCMS (M+H) 497.2.

**Ejemplo 190:** N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida

55

60

65

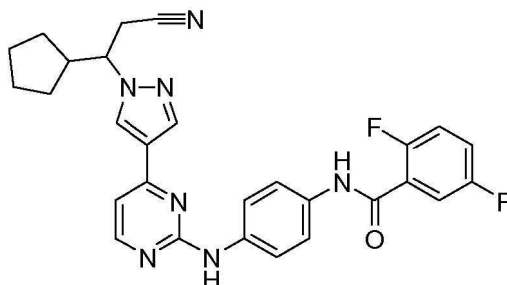


Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 182, usando cloruro de 1-metil-1H-pirazol-3-sulfonilo en lugar de cloruro de (cis)-2,6-dimetilmorfolina-4-sulfonilo en el paso 2. LCMS (M+H) 518.1.

5 **Ejemplo 191:** **N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2,5-**  
**difluorobenzamida**

10

15

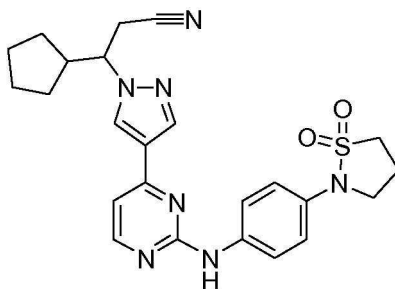


20 Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 182, usando 2,4-difluorobenzilo en lugar de cloruro de (cis)-2,6-dimetilmorfolina-4-sulfonilo en el paso 2. LCMS (M+H) 514.3.

25 **Ejemplo 192:** **3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil)aminopirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

30

35



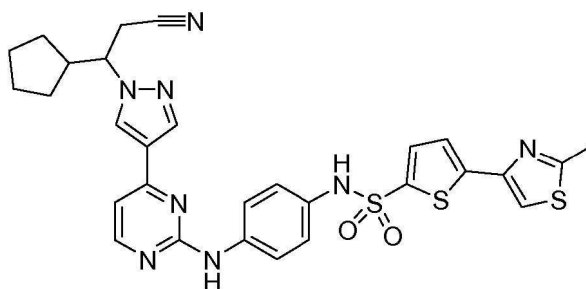
40 A una mezcla de 3-(4-(2-(4-aminofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo (90,0 mg, 0,241 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadió trietilamina (0,2 ml, 1 mmol), seguido por cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (0,044 ml, 0,36 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se inactivó con 1N HCl. La mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se evaporaron hasta la sequedad para dar el intermedio sulfonilado. LCMS (M+H) 514.

45 El intermedio bruto hecho anteriormente se disolvió en N,N-dimetilformamida (0,75 ml) y trietilamina (0,3 ml, 0,002 mol). La mezcla de la reacción se calentó a 80° C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se evaporó hasta la sequedad. El residuo se purificó en RP-HPLC para dar el producto deseado como una mezcla racémica (sal de TFA, 41 mg, 35,62%). LCMS (M+H) 478.1.

50 **Ejemplo 193:** **N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-5-(2-metiltiazol-4-il)tiofeno-2-sulfonamida**

55

60



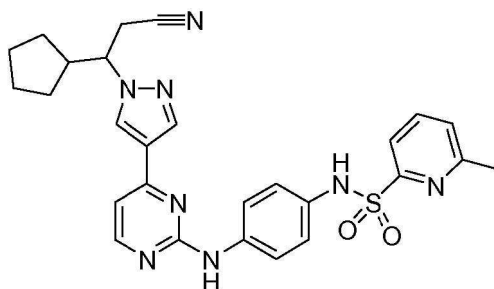
65 Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 182, usando cloruro de 5-(2-metil-4-tiazolil)-2-tiofenosulfonilo en lugar de cloruro de (cis)-2,6-dimetilmorfolina-4-sulfonilo en el paso 2. LCMS (M+H) 617.1.

**Ejemplo 194: N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-6-metilpiridina-2-sulfonamida**

5

10

15



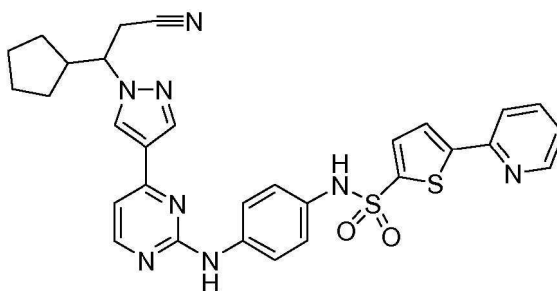
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 182, usando cloruro de 6-metil-2-piridinasulfonilo en lugar de cloruro de (cis)-2,6-dimetilmorfolina-4-sulfonilo en el paso 2. LCMS (M+H) 529.1.

20

**Ejemplo 195: N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-5-(piridin-2-il)tiofeno-2-sulfonamida**

25

30



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 182, usando cloruro de 5-(2-piridinil)-2-tiofenosulfonilo en lugar de cloruro de (cis)-2,6-dimetilmorfolina-4-sulfonilo en el paso 2. LCMS (M+H) 597.1.

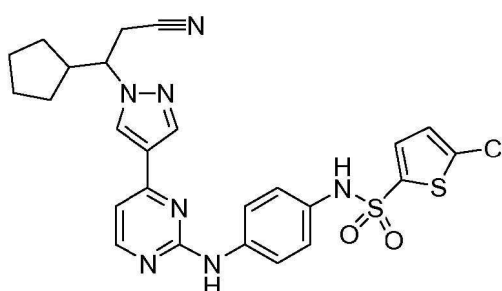
35

**Ejemplo 196: 5-cloro-N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)tiofeno-2-sulfonamida**

40

45

50



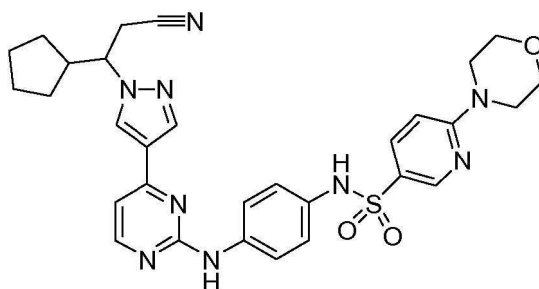
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 182, usando cloruro de 5-cloro-2-tiofenosulfonilo en lugar de cloruro de (cis)-2,6-dimetilmorfolina-4-sulfonilo en el paso 2. LCMS (M+H) 554.1.

55

**Ejemplo 197: N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-6-morfolinopiridina-3-sulfonamida**

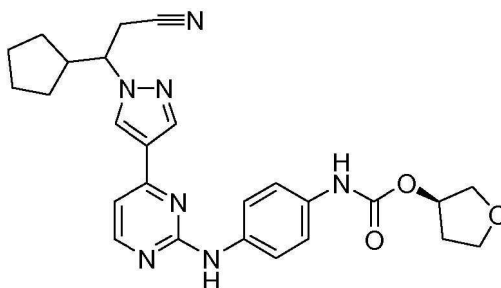
60

65



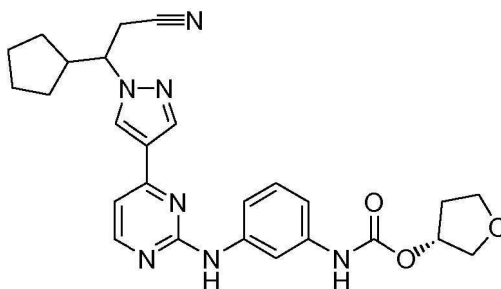
15 Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 182, usando cloruro de 6-(4-morfolinil)-3-piridinasulfonilo en lugar de cloruro de (cis)-2,6-dimetilmorfolina-4-sulfonilo en el paso 2. LCMS (M+H) 600.2.

**Ejemplo 199: (R)-tetrahidrofuran-3-il 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenilcarbamato**



30 A una mezcla de 3-(4-(2-(4-aminofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo (30 mg, 0,08 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se le añadió trietilamina (0,03 ml, 0,2 mmol), seguido por (R)-4-nitrofenil tetrahidrofuran-3-il carbonato (30 mg, 0,12 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se purificó en RP-HPLC para dar el producto deseado como una mezcla diastereoisomérica (sal de TFA, 27 mg, 56%). LCMS (M+H) 488.2.

35 **Ejemplo 200: (R)-tetrahidrofuran-3-il 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenilcarbamato**



50 Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 199, usando 3-(4-(2-(3-aminofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo en lugar de 3-(4-(2-(4-aminofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo. LCMS (M+H) 488.2.

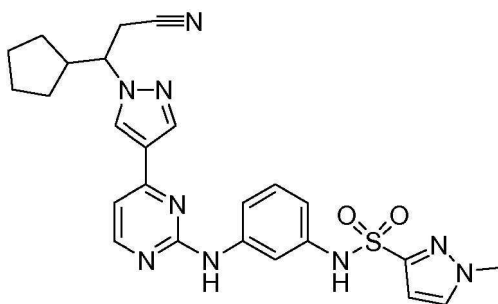
55 **Ejemplo 201: N-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida**

60

65

5

10



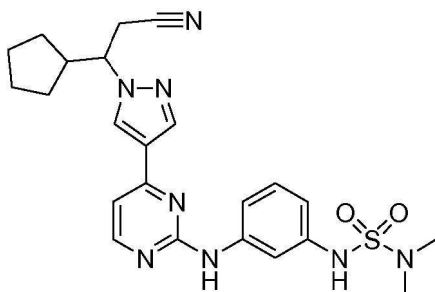
15

Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 114, usando cloruro de 1-metil-1H-pirazol-3-sulfonilo en lugar de cloruro de etanosulfonilo. LCMS (M+H) 518.2.

**Ejemplo 202:** N'-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-N,N-dimetilsulfamida

20

25



30

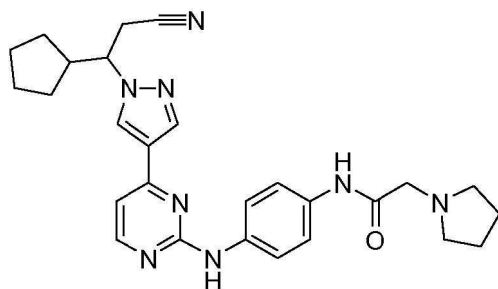
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 114, usando cloruro de N,N-dimetil-sulfamoil en lugar de cloruro de etanosulfonilo. LCMS (M+H) 481.2.

**Ejemplo 203:** N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida

35

40

45



50

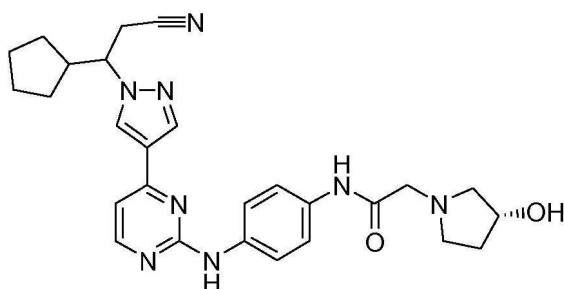
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 118, usando 3-(4-(2-(4-aminofenil)amino)pirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo en lugar de 3-(4-(2-(3-aminofenil)aminopirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo. LCMS (M+H) 485.2.

**Ejemplo 204:** N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)acetamida

55

60

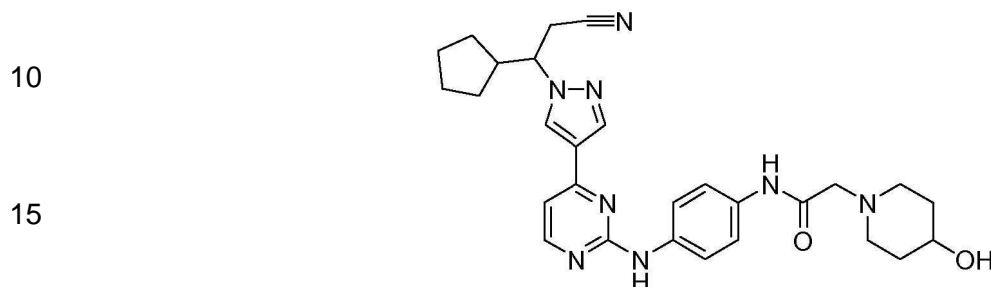
65





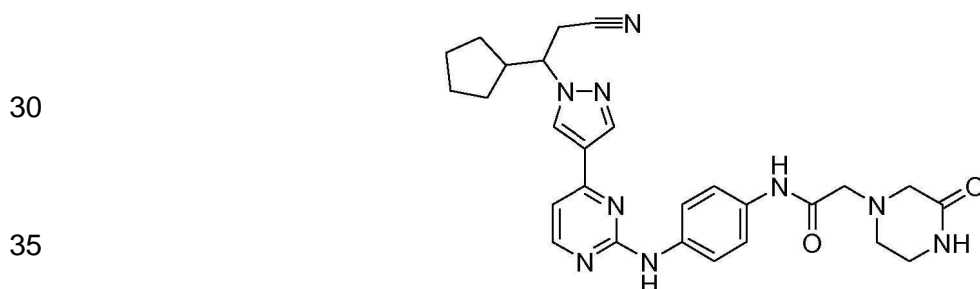
Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 118, usando 3-(4-(2-(4-aminofenil)amino)pirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo en lugar de 3-(4-(2-(3-aminofenil)aminopirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo. LCMS (M+H) 501.2.

5 **Ejemplo 205: N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida**



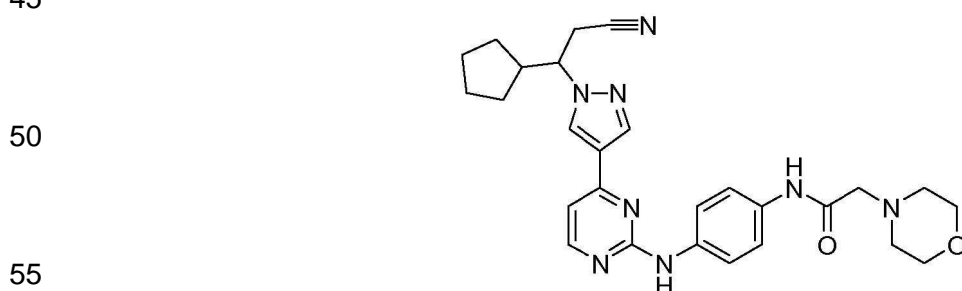
20 Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 118, usando 3-(4-(2-(4-aminofenil)amino)pirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo en lugar de 3-(4-(2-(3-aminofenil)aminopirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo y usando 4-hidroxipiperidina en lugar de pirrolidona. LCMS (M+H) 515.2.

25 **Ejemplo 206: N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(3-oxopiperazin-1-il)acetamida**



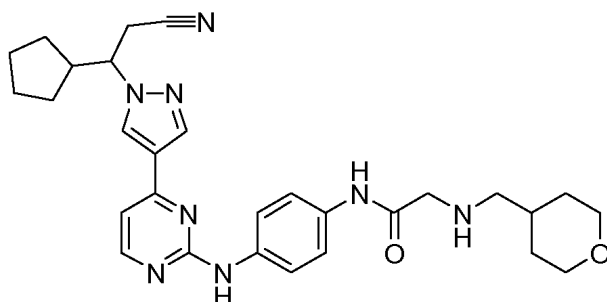
40 Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 118, usando 3-(4-(2-(4-aminofenil)amino)pirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo en lugar de 3-(4-(2-(3-aminofenil)aminopirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo y usando 2-piperazinona en lugar de pirrolidona. LCMS (M+H) 514.2.

45 **Ejemplo 207: N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-morfolinoacetamida**



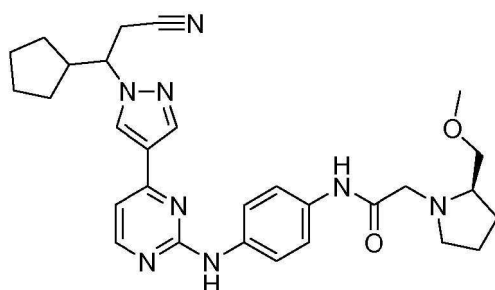
60 Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 118, usando 3-(4-(2-(4-aminofenil)amino)pirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo en lugar de 3-(4-(2-(3-aminofenil)aminopirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo y usando morfolina en lugar de pirrolidona. LCMS (M+H) 501.5.

65 **Ejemplo 208: N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)acetamida**



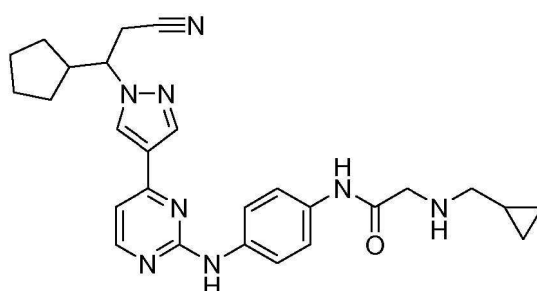
15 Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 118, usando 3-(4-(2-(4-aminofenil)amino)pirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo en lugar de 3-(4-(2-(3-aminofenil)aminopirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo y usando 4-aminometiltetrahidropirano en lugar de pirrolidona. LCMS (M+H) 529.5.

20 **Ejemplo 209: N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-((R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)acetamida**



35 Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 118, usando 3-(4-(2-(4-aminofenil)amino)pirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo en lugar de 3-(4-(2-(3-aminofenil)aminopirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo y usando (R)-2-metoximetilpirrolidina de pirrolidona. LCMS (M+H) 529.5.

40 **Ejemplo 210: N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(ciclopropilmetilamino)acetamida**

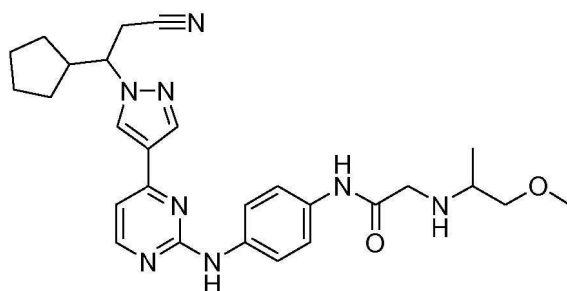


55 Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 118, usando 3-(4-(2-(4-aminofenil)amino)pirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo en lugar de 3-(4-(2-(3-aminofenil)aminopirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo y usando ciclopropanometilamina en lugar de pirrolidona. LCMS (M+H) 485.5.

60 **Ejemplo 211: N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(1-metoxipropan-2-ilamino)acetamida**

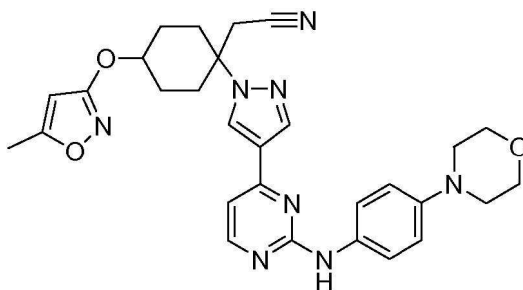
60

65



Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 118, usando 3-(4-(2-(4-aminofenil)amino)pirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo en lugar de 3-(4-(2-(3-aminofenil)aminopirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo y usando 1-metoxi-2-propilamino en lugar de pirrolidona. LCMS (M+H) 503.2.

**Ejemplo 212:** 2-(4-(5-metilisoxazol-3-iloxi)-1-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)acetónitrilo



*Paso 1. (4-(terc-butil(dimetil)silil)oxi)ciclohexilideno)acetónitrilo*

A una solución de 1.0 M de terc-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (46,0 ml) a 0° C se le añadió gota a gota una solución de dietil cianometilfosfonato (7,80 ml, 0,0482 mol) en tetrahidrofurano (80 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente y después se enfrió a 0° C de nuevo. A la mezcla de la reacción se le añadió una solución de (4-(terc-butil(dimetil)silil)oxi)ciclohexanona (10,0 g, 0,04378 mol) en tetrahidrofurano (40 ml). Se permitió que la reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de ser inactivada con agua, la mezcla se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron hasta la sequedad. La mezcla bruta se purificó en gel de sílice, eluyendo con del 0 al 20% de EtOAc en hexanos, para dar el producto deseado (8,54 g, 77,58%). LCMS (M+H) 252.4.

*Paso 2. 4-(terc-butil(dimetil)silil)oxi-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)ciclohexilacetónitrilo*

A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (3,09 g, 0,0159 mol) en acetónitrilo (39,8 ml) se le añadió (4-(terc-butil(dimetil)silil)oxi)ciclohexilideno)acetónitrilo (4,80 g, 0,0191 mol) seguido por 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,19 ml, 0,00797 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se evaporó hasta la sequedad. La mezcla se purificó en gel de sílice, eluyendo con del 0 al 20% de EtOAc en hexanos, para dar el producto deseado como una mezcla cis- y trans- (2,33 g, 33%). LCMS (M+H) 446.3.

*Paso 3. 1-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-hidroxiciclohexilacetónitrilo*

A una mezcla de 4-(terc-butil(dimetil)silil)oxi-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)ciclohexilacetónitrilo (1,8 g, 0,0042 mol) en acetónitrilo (69,74 ml) se le añadió ácido fluosilícico (2.0 M en agua, 4,17 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. después de la evaporación de la mayoría del solvente, la mezcla se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso, se extrajo con éter. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron hasta la sequedad. El residuo (una mezcla 1:3:5 de isómeros cis- y trans-) se usó directamente en el paso siguiente (1,20 g, 90,6%). LCMS (M+H) 318.3.

*Paso 4. 1-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-((5-metilisoxazol-3-il)oxi)ciclohexilacetónitrilo*

A una solución de 1-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-hidroxiciclohexilacetónitrilo (0,6 g, 0,00189

mol) en tetrahidrofurano (9 ml) se añadió 5-metilsoxazol-3-ol (0,22 g, 0,0023 mol), trifenilfosfina (0,594 g, 0,00226 mol), seguido por diisopropil azodicarboxilato (0,446 ml, 0,00226 mol). La mezcla se calentó a 70° C durante la noche. Después de evaporarse hasta la sequedad, el residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con del 0 al 80% de EtOAc en hexanos, para dar el producto deseado. LCMS (M+H) 399.1.

5 **Paso 5.** (4-((5-metilsoxazol-3-il)oxi)-1-(4-2-((4-morfolin-4-ilfenil)amino)pirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il)ciclohexil) acetonitrilo

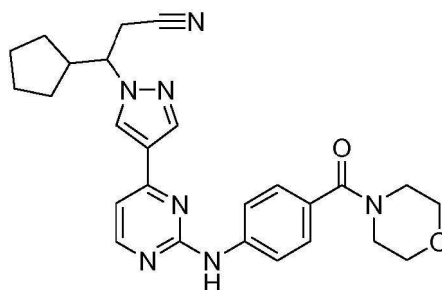
10 A una mezcla de 1-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-((5-metilsoxazol-3-il)oxi)ciclohexilacetoni-  
trilo (30 mg, 0,08 mmol), 4-morfolin-4-ilanilina (20,1 mg, 0,113 mmol), y ácido p-toluenosulfónico (11 mg, 0,064 mmol) en 1,4-dioxano seco (0,6 ml) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con acetoni-  
trilo y agua, se purificó en RP-HPLC a pH 1.0 para dar los dos productos deseados como sal de TFA. Primer tiempo de retención del pico 1,618 min, LCMS (M+H) 541.5; segundo tiempo de retención del pico 1,641 min, LCMS (M+H) 541.5.

15 **Ejemplo 213:** 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(morfolina-4-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

20

25

30

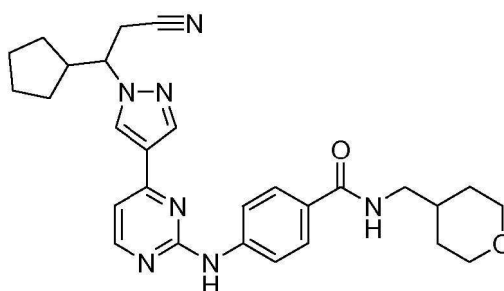


Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, usando morfolina en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 472.2.

35 **Ejemplo 214:** 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)benzamida

40

45

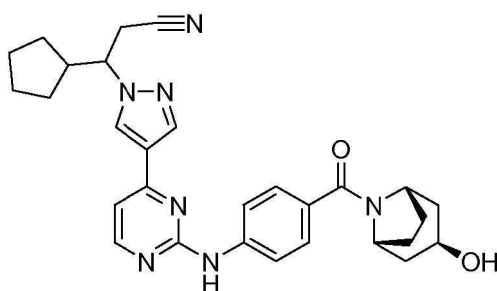


50 Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, usando 4-aminometiltetrahidropirano en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 500.2.

55 **Ejemplo 215:** 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-((3-endo)-3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

60

65

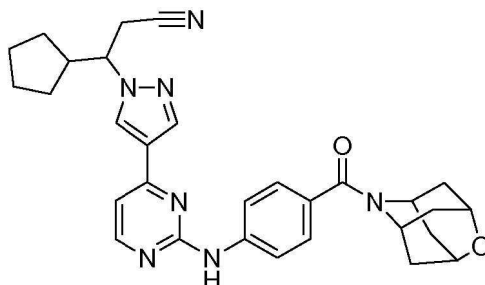


Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, usando hidrocloreto de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 512.2.

5 **Ejemplo 216: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(2-oxa-6-azatriciclo[3.3.1.1(3,7)]dec-6-ilcarbonil)fenil)aminopirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

10

15



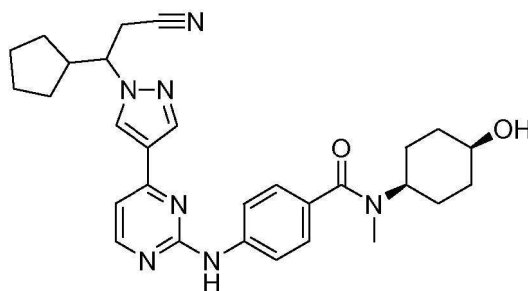
20 Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, usando hidrocloreto de 2-oxa-6-azatriciclo[3.3.1.1.3,7]decano en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 524.2.

25 **Ejemplo 217: 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(cis-4-hidroxiciclohexil)-N-metilbenzamida**

25

30

35

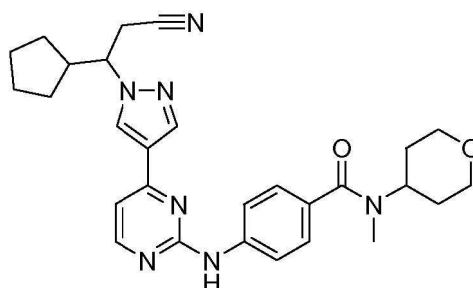


40 Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, usando hidrocloreto de cis-4-(metilamino)-ciclohexanol en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 514.2.

40 **Ejemplo 218: 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-metil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)benzamida**

45

50

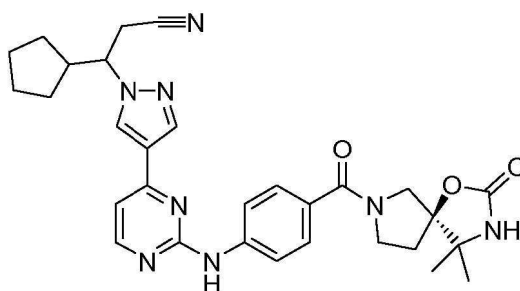


55 Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, usando tetrahydro-N-metil-2H-piran-4-amina en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 500.2.

60 **Ejemplo 219: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(2-oxa-6-azatriciclo[3.3.1.1(3,7)]dec-6-ilcarbonil)fenil)aminopirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

60

65



*Paso 1. bencil 3-(1,1-dimetilprop-2-en-1-il)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato*

A una suspensión de bencil 3-oxopirrolidina-1-carboxilato (4,50 g, 0,0205 mol), 4-bromo-2-metil-buteno (4,75 ml, 0,0412 mol) en 25,0 ml de cloruro de amonio saturado y tetrahidrofurano (4,75 ml, 0,0586 mol), a temperatura ambiente, se le añadió zinc (2,70 g, 0,0412 mol). Tan pronto como comenzó la agitación, se desarrollaron gas y calor. Después de 30 a 45 minutos, la mezcla gris clara resultante se filtró a través de celite. El filtrado se extrajo con EtOAc. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron hasta la sequedad. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con del 0 al 40% de EtOAc, para proporcionar el producto deseado (5,22 g, 87,89%). LCMS (M+H) 290.2.

*Paso 2. bencil 3-(1,1-dimetil-2-oxoetil)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato*

Una solución de bencil 3-(1,1-dimetilprop-2-en-1-il)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato (20,00 g, 0,06912 mol) en cloruro de metileno (500,0 ml, 7,8 mol) se ozonizó a  $-78^{\circ}\text{C}$  hasta que la solución se volvió azul. La mezcla se purgó con oxígeno durante 1 minuto, se inactivó con sulfuro de dimetilo (15,2 ml, 0,207 mol) y se permitió que calentase a temperatura ambiente gradualmente. El LCMS mostró el intermedio de peróxido, (M+H) 338,2. A la mezcla se le añadieron otros 10 ml de sulfuro de dimetilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de evaporarse hasta la sequedad, el residuo se aplicó directamente en gel de sílice (eluyendo con del 0 al 80% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto de aldehído (14,1 g, 70,07%). LCMS (M+H) 292.2.

*Paso 3. ácido 2-{1-[(benciloxi)carbonil]-3-hidroxi-pirrolidin-3-il}-2-metilpropanoico*

Se disolvió bencil 3-(1,1-dimetil-2-oxoetil)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato (12,70 g, 0,04359 mol) en acetona (179,5 ml, 2,444 mol) y se enfrió a  $15^{\circ}\text{C}$  y se añadió gota a gota 1.0 M de cloruro de hidrógeno en agua (65,39 ml, 0,06539 mol). Después de que la adición de HCL estaba completa, se añadió gota a gota una solución de permanganato potásico (11,0 g, 0,0697 mol) en acetona (493,6 ml, 6,722 mol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, se filtró y la torta de filtrado se lavó con acetona. El filtrado se evaporó, al vacío, se diluyó con cloruro de metileno, se secó, se filtró y se evaporó el solvente, al vacío, para proporcionar el producto bruto que se usó directamente en el paso siguiente. LCMS (M+H) 308.2.

*Paso 4. bencil 4,4-dimetil-2-oxo-1-oxa-3,7-diazaspiro[4.4]nonano-7-carboxilato*

A una solución agitada de ácido 2-{1-[(benciloxi)carbonil]-3-hidroxi-pirrolidin-3-il}-2-metilpropanoico (13,40 g, 0,04360 mol) en tetrahidrofurano (170,2 ml, 2,099 mol) se le añadió azida difenilfosfónica (9,40 ml, 0,0436 mol) y trietilamina (6,08 ml, 0,0436 mol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas bajo nitrógeno. La mezcla de la reacción se concentró después bajo presión reducida, se diluyó con EtOAc, se lavó con bicarbonato sódico acuoso. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron, y se evaporaron hasta la sequedad. La purificación en gel de sílice, eluyendo con del 0 al 100% de EtOAc en hexanos, produjo el carbamato cíclico (2,53 g, 19,07%). LCMS (M+H) 305.2. Los carbamatos racémicos se separaron usando HPLC quiral para proporcionar los dos enantiómeros.

*Paso 5. 4,4-dimetil-1-oxa-3,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-ona*

Se hidrogenó una mezcla de bencil 4,4-dimetil-2-oxo-1-oxa-3,7-diazaspiro[4.4]nonano-7-carboxilato (0,50 g, 0,0016 mol) (2º pico de la separación quiral) en 20 ml de MeOH en presencia de un 10% de Pd/C, bajo una presión de globo de hidrógeno, durante 2 horas. Después de filtrar el catalizador, el filtrado se concentró hasta la sequedad y el residuo resultante se usó directamente en el paso siguiente. LCMS (M+H) 171.2.

*Paso 6. 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-((S\*)-4,4-dimetil-2-oxo-1-oxa-3,7-diazaspiro[4.4]nonano-7-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo*

Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, usando 4,4-dimetil-1-oxa-3,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-ona en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H)

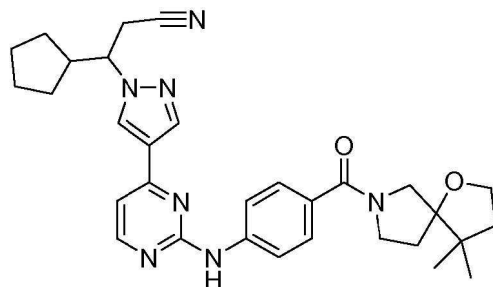
555.2.

**Ejemplo 220: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(4,4-dimetil-1-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano-7-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

5

10

15



20

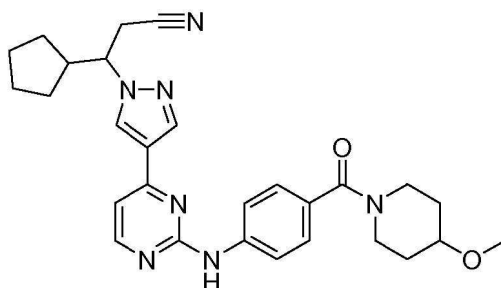
Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, usando sal de TFA de 4,4-dimetil-1-oxa-3,7-azaspiro[4.4]nonano en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 540.5.

**Ejemplo 221: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(4-metoxipiperidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

25

30

35



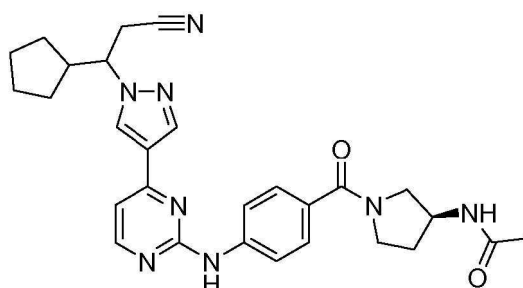
Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, usando hidrocloreuro de 4-metoxipiperidina en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 500.2.

**Ejemplo 222: N-((3S)-1-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoi)pirrolidin-3-il)acetamida**

40

45

50



Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, usando N-(3R)-pirrolidin-acetamida en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 513.2.

55

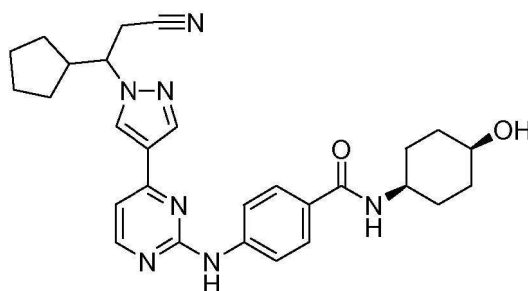
**Ejemplo 223: 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(cis-4-hidroxiciclohexil)benzamida**

60

65

5

10

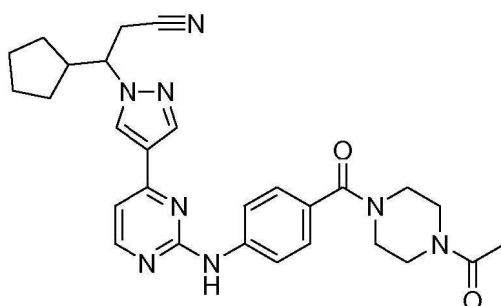


Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, usando hidrocloreuro de cis-4-amino-ciclohexanol en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 500.2.

15 **Ejemplo 224:** 3-(4-(2-(4-(4-acetilpiperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo

20

25



30

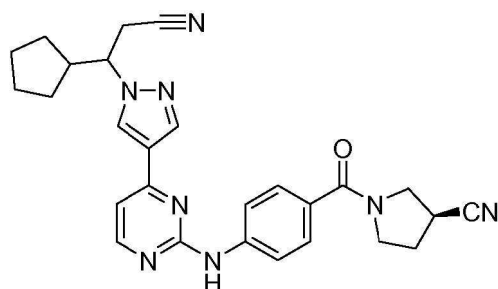
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, usando 1-acetilpiperazina en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 513.2.

35 **Ejemplo 225:** (3S)-1-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoil)pirrolidina-3-carbonitrilo

35

40

45

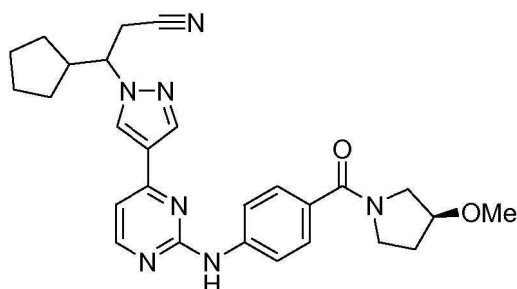


50

50 **Ejemplo 226:** 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-((S)-3-metoxipirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

55

60



65

Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en



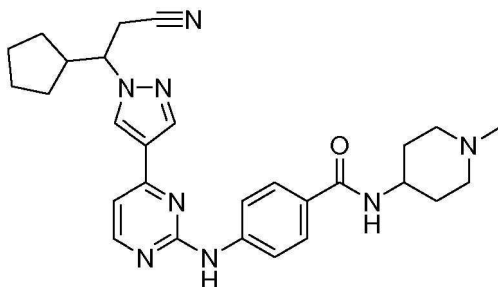
el ejemplo 120, usando hidrocloreuro de (3S)-3-metoxi-pirrolidina en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 486.2.

**Ejemplo 227: 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida**

5

10

15



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, usando 1-metil-4-piperidinamina en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 499.3.

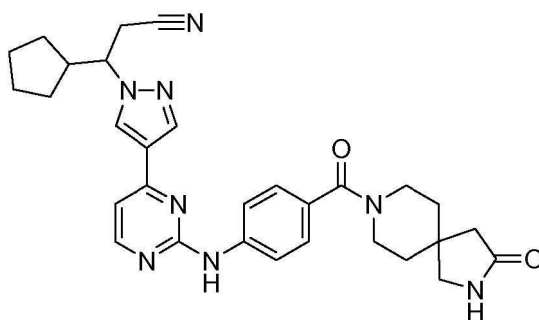
20

**Ejemplo 228: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

25

30

35



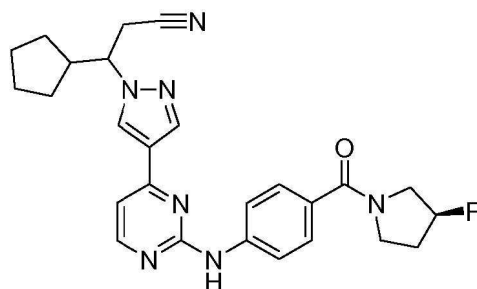
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, usando 2,8-diazaspiro[4.5]decan-3-ona en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 539.2.

40

**Ejemplo 229: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-((S)-3-fluoropirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

45

50



55

Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, usando hidrocloreuro de (3S)-3-fluoro-pirrolidina en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 474.4.

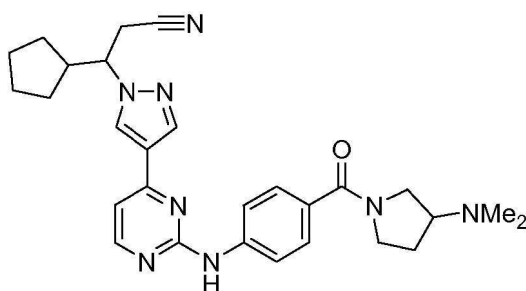
**Ejemplo 230: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(3-(dimetilamino)pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

60

65

5

10

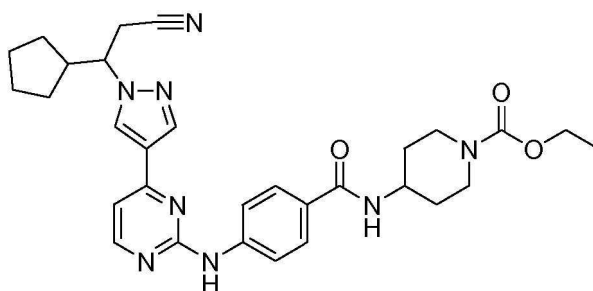


Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, usando N,N-dimetil-pirrolidinamina en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 499.5.

15 **Ejemplo 231: etil 4-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzamido)piperidina-1-carboxilato**

20

25



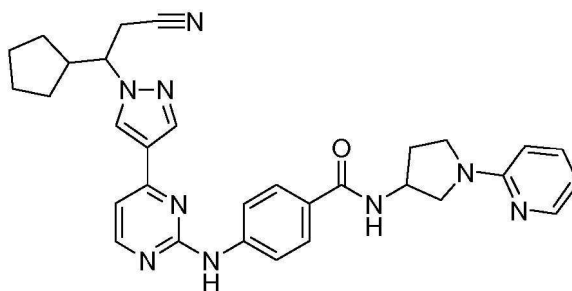
30 Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, usando etil éster de ácido 4-amino-1-piperidinacarboxílico en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 557.5.

35 **Ejemplo 232: 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(1-(piridin-2-il)pirrolidin-3-il)benzamida**

35

40

45

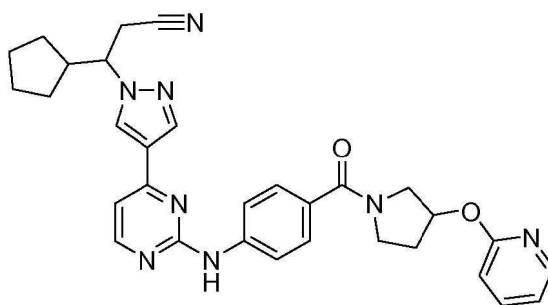


Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, usando 1-(2-piridinil)-3-pirrolidinamina en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 584.4.

50 **Ejemplo 233: 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(3-(piridin-2-iloxi)pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

55

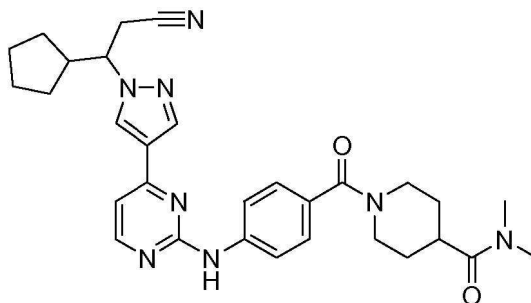
60



65 Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en

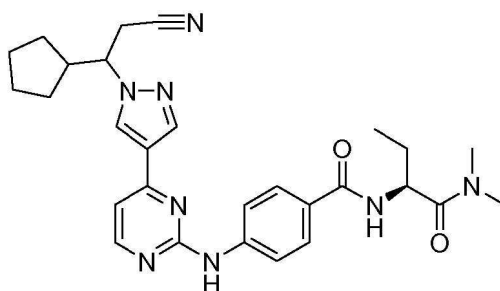
el ejemplo 120, usando 2-(3-pirrolidiniloxi)-3-piridina en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 549.2.

**Ejemplo 234:** 1-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoil)-N,N-dimetilpiperidina-4-carboxamida



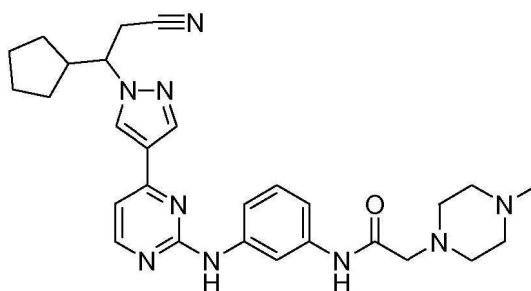
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, usando N,N-dimetil-4-piperidinacarboxamida en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 541.2.

**Ejemplo 235:** 4-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-((S)-1-(dimetilamino)-1-oxobutan-2-il)benzamida



Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 120, usando hidrocloreuro de (2S)-2-amino-N,N-dimetil-butanoamida en lugar de 1-metilpiperazina. LCMS (M+H) 515.2.

**Ejemplo 236:** N-(3-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida

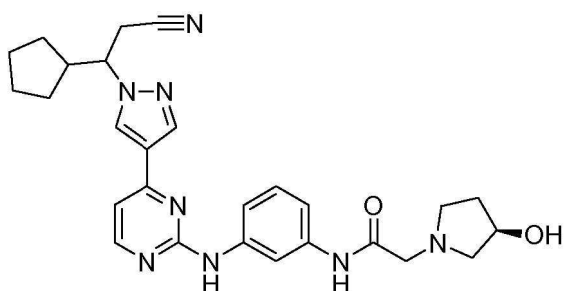


Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 118, usando 1-metilpiperazina en lugar de pirrolidina. LCMS (M+H) 514.2.

**Ejemplo 237:** N-(3-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)acetamida

5

10

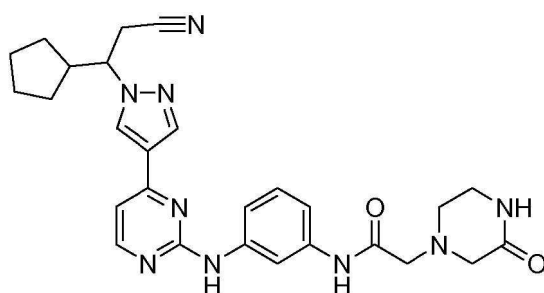


Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 118, usando (3R)-3-pirrolidinol en lugar de pirrolidina. LCMS (M+H) 501.2.

**Ejemplo 238: N-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(3-oxopiperazin-1-il)acetamida**

20

25



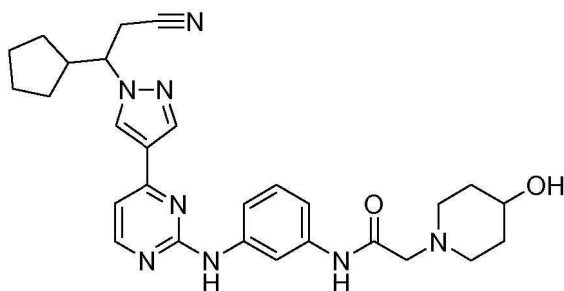
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 118, usando 2-piperazinona en lugar de pirrolidina. LCMS (M+H) 514.2.

**Ejemplo 239: N-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida**

35

40

45

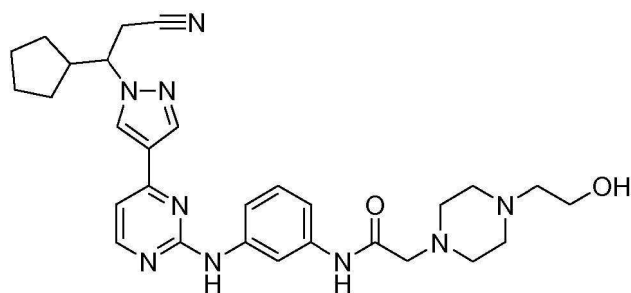


Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 118, usando 4-hidroxipiperidina en lugar de pirrolidina. LCMS (M+H) 515.5.

**Ejemplo 240: N-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(4-(2-hidroxiethyl)piperazin-1-il)acetamida**

55

60



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 118, usando 1-piperazinaetanol en lugar de pirrolidina. LCMS (M+H) 544.2.

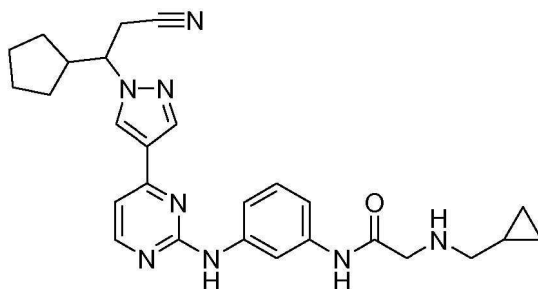
65

**Ejemplo 241:** N-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(ciclopropilmetilamino)acetamida

5

10

15



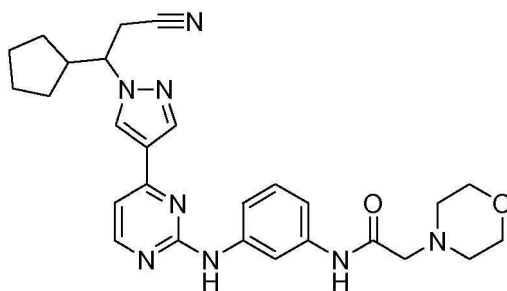
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 118, usando ciclopropanometilamina en lugar de pirrolidina. LCMS (M+H) 485.5.

**Ejemplo 242:** N-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-morfolinoacetamida

20

25

30



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 118, usando morfolina en lugar de pirrolidina. LCMS (M+H) 501.2.

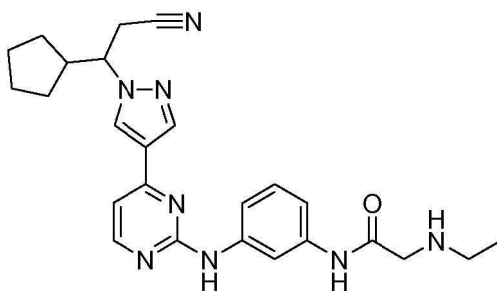
**Ejemplo 243:** N-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(etilamino)acetamida

35

40

45

50



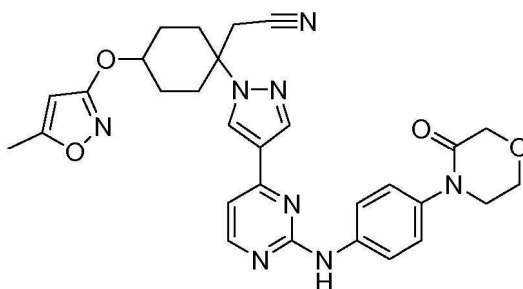
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 118, usando etilamina en lugar de pirrolidina. LCMS (M+H) 459.4.

**Ejemplo 244:** 2-(4-(5-metilisoxazol-3-iloxi)-1-(4-(2-(4-(3-oxomorfolino)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)acetonitrilo

55

60

65

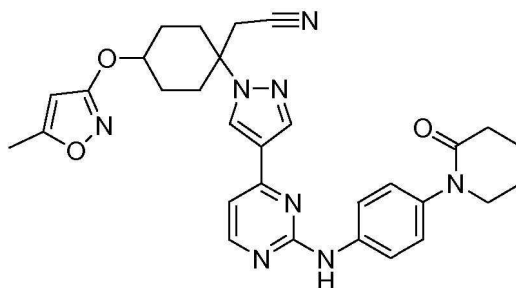


Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 212, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona en el paso 5. Primer tiempo de retención del pico 1.663 min, LCMS (M+H) 555.5; segundo tiempo de retención del pico 1.694 min, LCMS (M+H) 555.5.

5 **Ejemplo 245: 2-(4-(5-metilisoxazol-3-iloxi)-1-(4-(2-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1Hpirazol-1-il)ciclohexil)acetonitrilo**

10

15



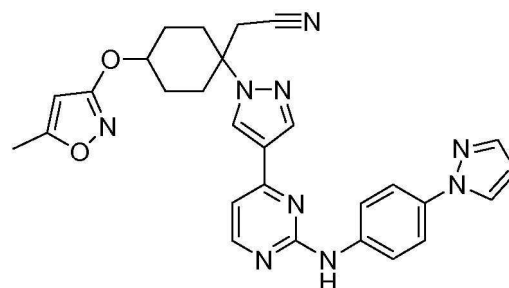
20

Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 212, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 1-(4-aminofenil)-2-piperidinona en el paso 5. Primer tiempo de retención del pico 1.762 min, LCMS (M+H) 553.5; segundo tiempo de retención del pico 1.737 min, LCMS (M+H) 553.2.

25 **Ejemplo 246: 2-(1-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(5-metilisoxazol-3-iloxi)ciclohexil)acetonitrilo**

30

35



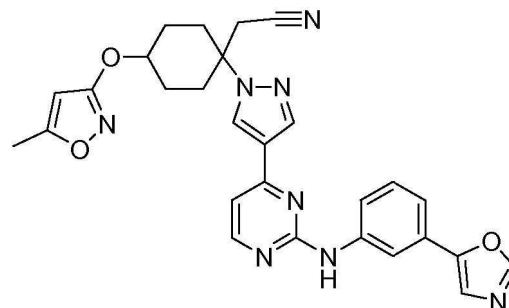
40

Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 212, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en el paso 5. Primer tiempo de retención del pico 1.954 min, LCMS (M+H) 522.2; segundo tiempo de retención del pico 1.964 min, LCMS (M+H) 522.2.

45 **Ejemplo 247: 2-(4-(5-metilisoxazol-3-iloxi)-1-(4-(2-(3-(oxazol-5-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)acetonitrilo**

50

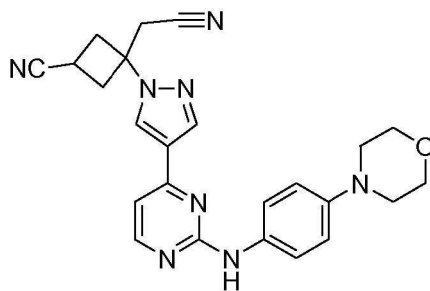
55



60

Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 212, reemplazando 4-morfolin-4-ilanilina con 3-(5-oxazolil)-bencenammina en el paso 5. Primer tiempo de retención del pico 1.999 min, LCMS (M+H) 523.4; segundo tiempo de retención del pico 2.022 min, LCMS (M+H) 523.4.

65 **Ejemplo 248: 3-(cianometil)-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarbonitrilo**



*Paso 1. 3-oxociclobutanocarbonitrilo*

Una mezcla de 3-metilenociclobutanocarbonitrilo (10,0 g, 0,1074 mol) y 0.2 M de tetróxido de osmio en agua (2 ml) en agua (100 ml) y 1,4-dioxano (300 ml), se agitó durante 5 minutos, tiempo durante el cual la mezcla se volvió marrón. Mientras la temperatura se mantenía a temperatura ambiente, se añadió peryodato de sodio (48,2 g, 0,225 mol) en porciones durante un periodo de 30 minutos. La mezcla se agitó durante 1,5 horas adicionales. La mezcla se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de la retirada de los solventes, el producto bruto se usó directamente en el paso siguiente (7,10 g, 69,5%).

*Paso 2. 3-(cianometileno)ciclobutanocarbonitrilo*

A una solución de 1.0M de terc-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (78,4 ml) a 0° C se le añadió gota a gota una solución de dietil cianometilfosfonato (13,3 ml, 0,0822 mol) en tetrahidrofurano (100 ml, 2 mol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y después se enfrió a 0° C de nuevo. A la mezcla de la reacción se le añadió una solución de 3-oxociclobutanocarbonitrilo (7,10 g, 0,0746 mol) en tetrahidrofurano (70 ml). Se permitió que la reacción calentase a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. después de ser inactivada con agua, la mezcla se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se evaporaron hasta la sequedad. La mezcla bruta se purificó en gel de sílice, eluyendo con del 0 al 40% de EtOAc en hexanos, para dar el producto deseado (2,05 g, 23,2%).

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

A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,73 g, 0,00890 mmol) en acetonitrilo (22,2 ml) se le añadió 3-(cianometileno)ciclobutanocarbonitrilo (1,05 g, 0,00889 mmol), seguido por 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,666 ml, 0,00445 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se evaporó hasta la sequedad. La mezcla se purificó en gel de sílice, eluyendo con del 0 al 80% de EtOAc en hexanos, para dar el producto deseado como una mezcla racémica (320 g, 11,5%). LCMS (M+H) 313.4

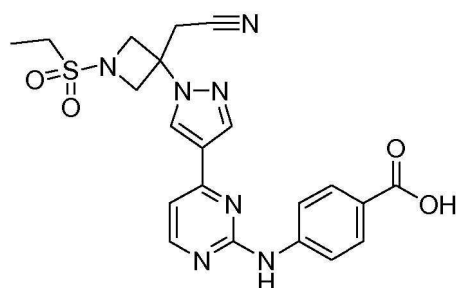
*Paso 4: 3-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutanocarbonitrilo*

Se calentó una mezcla de 2,4-dicloropirimidina (0,916 g, 0,00615 mol), 3-(cianometil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarbonitrilo (1,60 g, 0,00512 mol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (400 mg, 0,3 mmol) y fosfato de potasio (3,3 g, 0,015 mol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (2 ml) a 100° C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con del 0 al 100%, para dar el producto deseado (1,15 g, 75,1%). LCMS (M+Na) 299.3.

*Paso 5: 3-(4-(2-((4-morfolin-4-ilfenil)amino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarbonitrilo*

Una mezcla de 3-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutanocarbonitrilo (30 mg, 0,1 mmol), 4-morfolin-4-ilanilina (26,8 mg, 0,151 mmol), y ácido p-toluenosulfónico (15 mg, 0,085 mmol) en 1,4 dioxano seco (0,8 ml) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, se purificó en RP-HPLC a pH 1.0 para darlos dos productos deseados cis- y trans-. Primer tiempo de retención del pico 1.267 min, LCMS (M+H) 441.4; Segundo tiempo de retención del pico 1.296 min, LCMS (M+H) 441.4.

**Ejemplo 249:** ácido 4-(4-(1-(3-(cianometil)-1(etilsulfonyl)azetidín-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoico



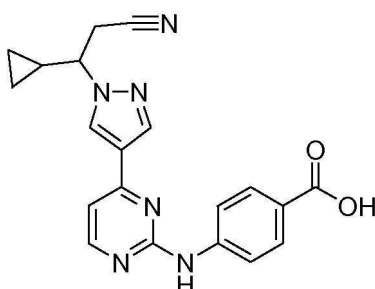
**Paso 1. (3-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonyl)azetidín-3-il)acetonitrilo**

A una mezcla de hidrocloruro de 3-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-ilacetonitrilo (1,42 g, 0,00456 mol) en diclorometano (30 ml) se le añadió trietilamina (1,59 ml, 0,0114 mol) seguido por cloruro de etanosulfonyl (0,497 ml, 0,00525 mol) a 0° C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se inactivó con 1N HCl. Se separó la capa orgánica, se lavó con bicarbonato sódico acuoso, se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó hasta la sequedad. El producto bruto se usó directamente en el paso siguiente (1,26 g, 75,3%). LCMS (M+H) 367.3.

**Paso 2. ácido 4-(4-(1-(3-(cianometil)-1-(etilsulfonyl)azetidín-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)benzoico**

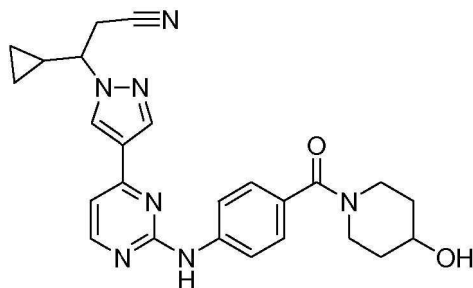
Una mezcla de (3-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonyl)azetidín-3-il)acetonitrilo (0,926 g, 0,00252 mol), ácido p-aminobenzoico (0,519 g, 0,00379 mol), y ácido p-toluenosulfónico (0,37 g, 0,0021 mol) en 1-4-dioxano seco (20 ml) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró. El sólido se lavó con dioxano, se secó con aire para proporcionar el producto deseado (812 mg, 68,8%). LCMS (M+H) 468.4.

**Ejemplo 250: ácido 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopropiletíl)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)benzoico**



Una mezcla de (3-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopropilpropanonitrilo (2,74 g, 0,0100 mol), ácido p-aminobenzoico (2,06 g, 0,0150 mol), y ácido p-toluenosulfónico (1,5 g, 0,0085 mol) en 1-4-dioxano seco (80 ml) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró. El sólido se lavó con dioxano para proporcionar el producto deseado como una mezcla racémica (3,02 g, 80,58%). LCMS (M+H) 375.3.

**Ejemplo 251: 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**



A una mezcla de ácido 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopropiletíl)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)benzoico (30 mg, 0,07 mmol), 4-hidroxipiperidina (7,5 mg, 0,074 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (40 mg, 0,089 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (31 µl, 0,18 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se inactivó con agua, se purificó en HPLC para dar el producto deseado como una mezcla racémica (sal de TFA). LCMS (M+H)



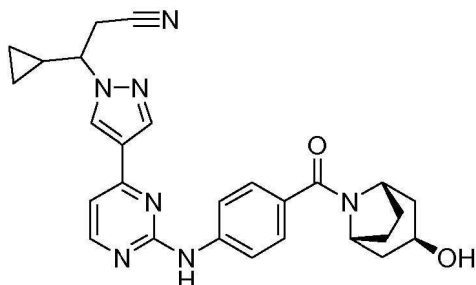
458.2.

**Ejemplo 252:** 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-((3-endo)-3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

5

10

15



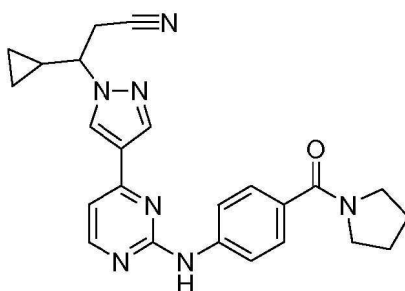
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 251, usando hidrocloreuro de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-ol en lugar de 4-hidroxipiperidina. LCMS (M+H) 484.2.

20

**Ejemplo 253:** 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

25

30



35

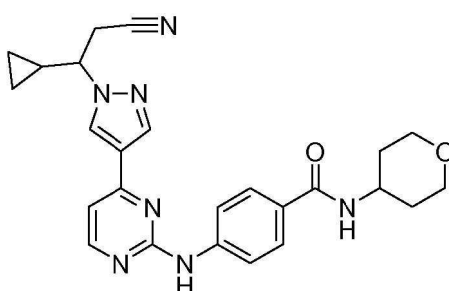
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 251, usando pirrolidina en lugar de 4-hidroxipiperidina. LCMS (M+H) 428.2.

**Ejemplo 254:** 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida

40

45

50



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 251, usando tetrahidro-2H-piran-4-amina en lugar de 4-hidroxipiperidina. LCMS (M+H) 458.4.

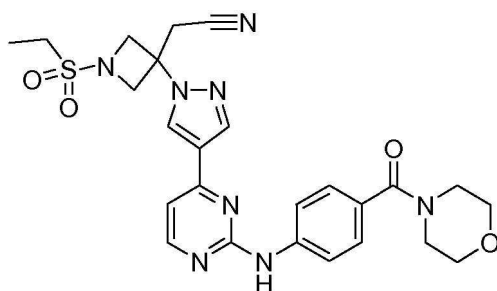
**Ejemplo 255:** 2-(1-(etilsulfonil)-3-(4-(2-(4-(morfolina-4-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetonitrilo

60

65

5

10



15

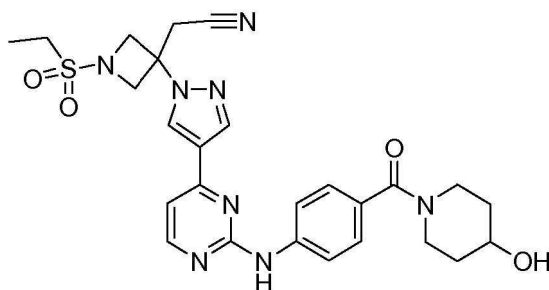
A una mezcla de ácido 4-((4-1-(3-(cianometil)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-ilpirimidin-2-il)amino)benzoico (30 mg, 0,07 mmol), morfolina (0,0065 g, 0,074 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (40 mg, 0,089 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (31  $\mu$ l, 0,18 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se inactivó con agua, se purificó en HPLC para dar el producto deseado como una sal de TFA. LCMS (M+H) 537.5.

20

**Ejemplo 256: 2-(1-(etilsulfonil)-3-(4-(2-(4-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo**

25

30



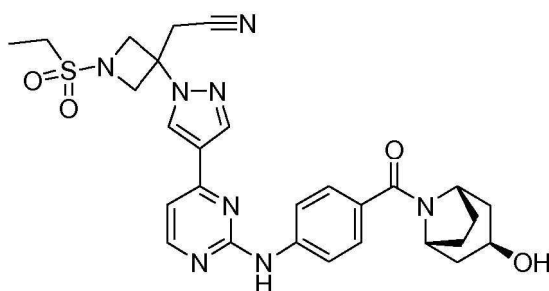
Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 255, usando 4-hidroxipiperidina en lugar de morfolina. LCMS (M+H) 551.2.

35

**Ejemplo 257: 2-(1-(etilsulfonil)-3-(4-(2-(4-((3-endo)-3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo**

40

45



50

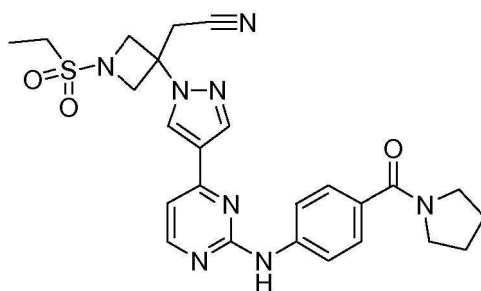
Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 255, usando hidrocloreuro de 3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol en lugar de morfolina. LCMS (M+H) 577.2.

55

**Ejemplo 258: 2-(1-(etilsulfonil)-3-(4-(2-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo**

60

65

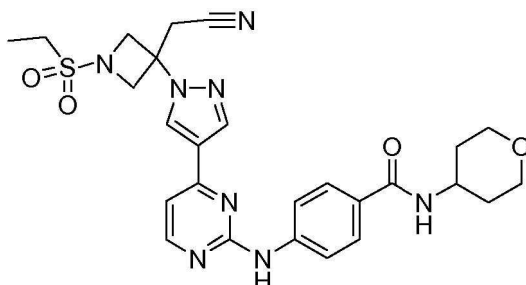


Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 255, usando pirrolidina en lugar de morfolina. LCMS (M+H) 521.1.

5 **Ejemplo 259:** 4-(4-(1-(3-(cianometil)-1-(etilsulfonil)azetidina-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)benzamida

10

15



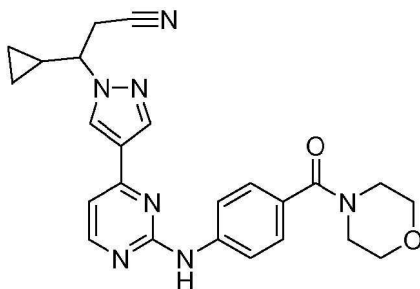
20

Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 255, usando tetrahydro-2H-pirán-4-amina en lugar de morfolina. LCMS (M+H) 551.1.

25 **Ejemplo 260:** 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-(morfolina-4-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

30

35



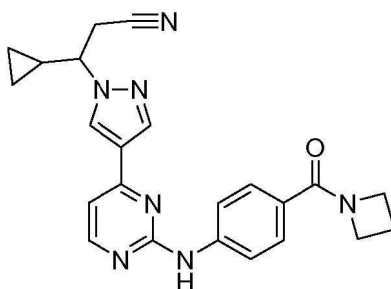
40

Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 251, usando morfolina en lugar de 4-hidroxipiperidina. LCMS (M+H) 444.1.

45 **Ejemplo 261:** 3-(4-(2-(4-(azetidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopropilpropanonitrilo

50

55



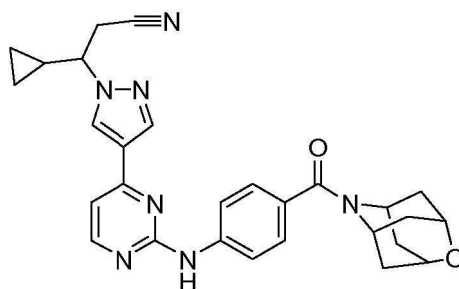
60

Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 251, usando hidrocloreto de azetidina en lugar de 4-hidroxipiperidina. LCMS (M+H) 414.2.

65 **Ejemplo 262:** 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-(2-oxa-6-azatriciclo[3.3.1.1(3,7)]dec-6-ilcarbonil)fenil)aminopirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

60

65

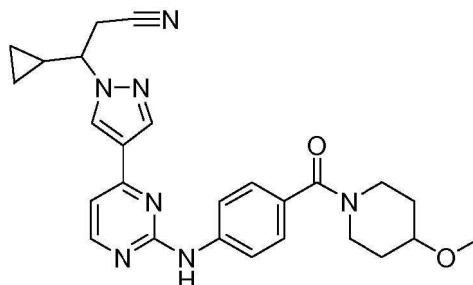


Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 251, usando hidrocloreuro de 2-oxa-6-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano en lugar de 4-hidroxipiperidina. LCMS (M+H) 496.2.

5 **Ejemplo 263: 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-(4-metoxipiperidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

10

15



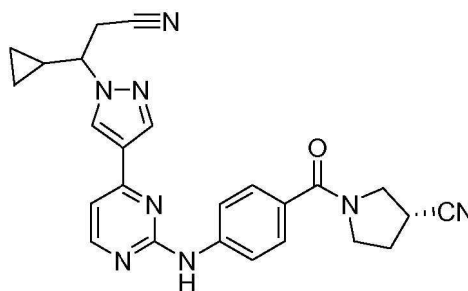
20 Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 251, usando hidrocloreuro de 4-metoxipiperidina en lugar de 4-hidroxipiperidina. LCMS (M+H) 472.2.

**Ejemplo 264: (3R)-1-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopropil)etil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoil)pirrolidina-3-carbonitrilo**

25

30

35

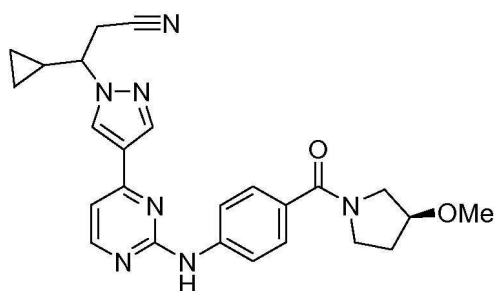


Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 251, usando hidrocloreuro de (3R)-3-pirrolidinacarbonitrilo en lugar de 4-hidroxipiperidina. LCMS (M+H) 453.2.

40 **Ejemplo 265: 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-((S)-3-metoxipirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

45

50



55 Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 251, usando hidrocloreuro de (3S)-3-metoxi-pirrolidina en lugar de 4-hidroxipiperidina. LCMS (M+H) 458.1.

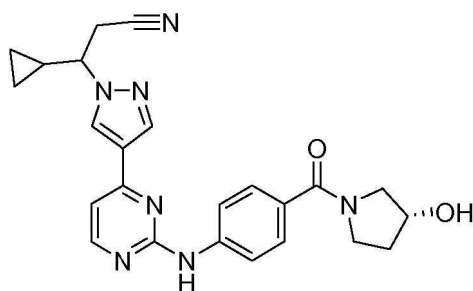
**Ejemplo 266: 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-((R)-3-hidroxipirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

60

65

5

10

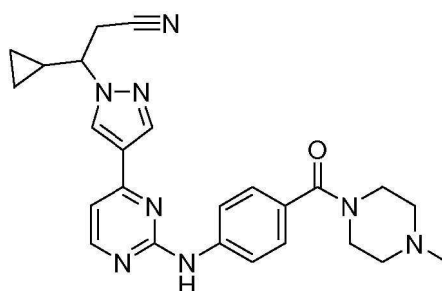


Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 251, usando (3R)-3-pirrolidinol en lugar de 4-hidroxipiperidina. LCMS (M+H) 444.2.

15 **Ejemplo 267:** 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

20

25

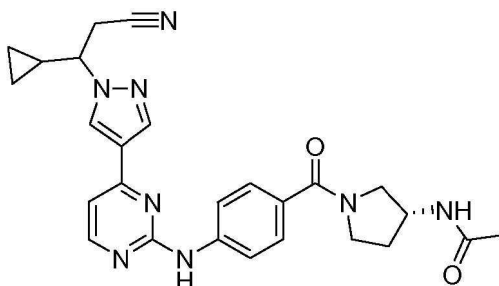


Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 251, usando 1-metilpiperazina en lugar de 4-hidroxipiperidina. LCMS (M+H) 457.2.

30 **Ejemplo 268:** N-((3R)-1-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoil)pirrolidin-3-il)acetamida

35

40



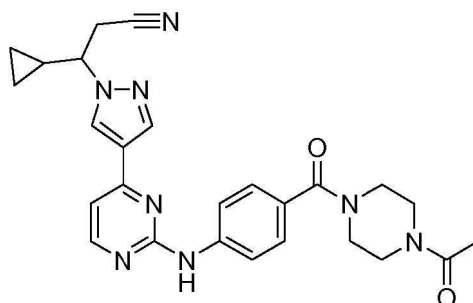
45 Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 251, usando N-(3R)-3-pirrolidinil-acetamida en lugar de 4-hidroxipiperidina. LCMS (M+H) 485.2.

50 **Ejemplo 269:** 3-(4-(2-(4-(4-acetilpiperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopropilpropanonitrilo

50

55

60



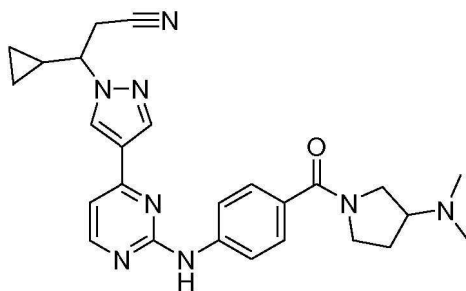
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 251, usando 1-acetilpiperazina en lugar de 4-hidroxipiperidina. LCMS (M+H) 485.4.

65 **Ejemplo 270:** 3-(4-(2-(4-(3-(dimetilamino)pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-

## pirazol-1-il)propanonitrilo

5

10



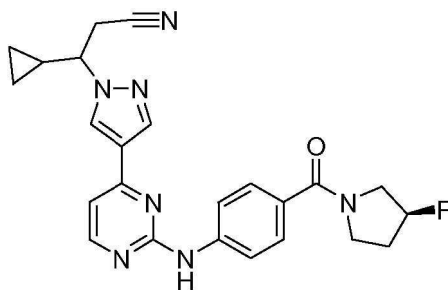
15 Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 251, usando N,N-dimetil-3-pirrolidinamina en lugar de 4-hidroxipiperidina. LCMS (M+H) 471.5.

**Ejemplo 271: 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-((S)-3-fluoropirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

20

25

30



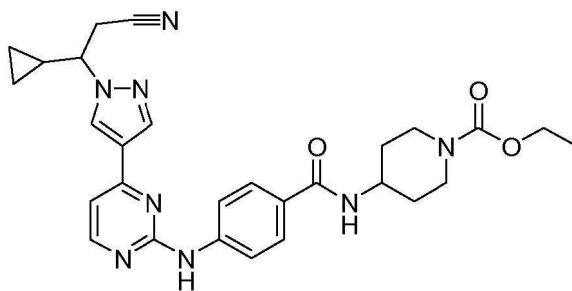
Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 251, usando hidrocloreto de (3S)-3-fluoro-pirrolidina en lugar de 4-hidroxipiperidina. LCMS (M+H) 446.1.

**Ejemplo 272: etil 4-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoil)aminopiperidina-1-carboxilato**

35

40

45



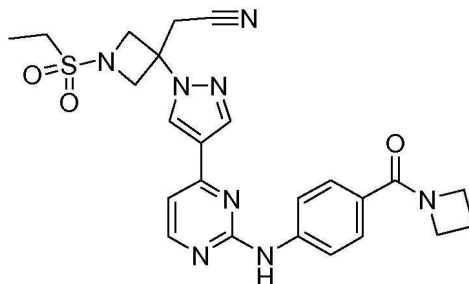
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 251, usando ácido 4-amino-1-piperidinacarboxílico en lugar de 4-hidroxipiperidina. LCMS (M+H) 529.2.

50

**Ejemplo 273: 2-(3-(4-(2-(4-(azetidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidina-3-il)acetónitrilo**

55

60

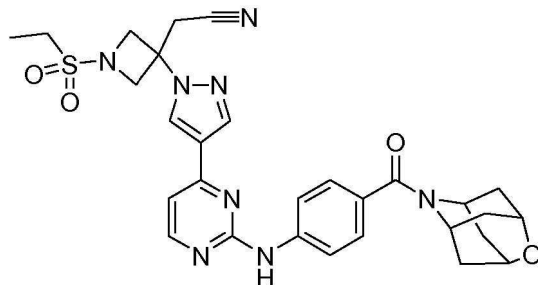


65

Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 255, usando hidrocloreto de

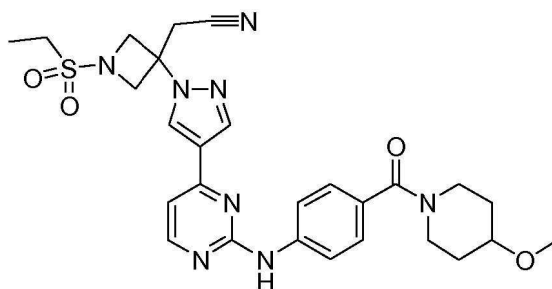
azetidina en lugar de morfolina. LCMS (M+H) 507.1.

**Ejemplo 274:** 1-(etilsulfonyl)-3-(4-(2-(4-(2-oxa-6-azatriciclo[3.3.1.1(3,7)]dec-6-ylcarbonyl)fenil)aminopirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidina-3-ilacetoneitrilo



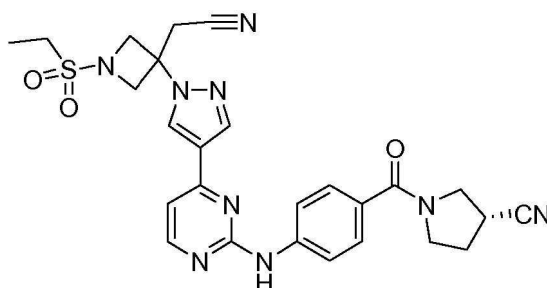
Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 255, usando hidrocloreuro de 2-oxa-6-azatriciclo[3.3.1.1(3,7)]decano en lugar de morfolina. LCMS (M+H) 589.4.

**Ejemplo 275:** (1-(etilsulfonyl)-3-(4-(2-(4-(4-metoxipiperidin-1-il)carbonyl)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidina-3-ilacetoneitrilo



Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 255, usando hidrocloreuro de 4-metoxipiperidina en lugar de morfolina. LCMS (M+H) 565.4.

**Ejemplo 276:** (R)-1-(4-(4-(1-(3-(cianometil)-1-(etilsulfonyl)azetidina-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoyl)pirrolidina-3-carbonitrilo

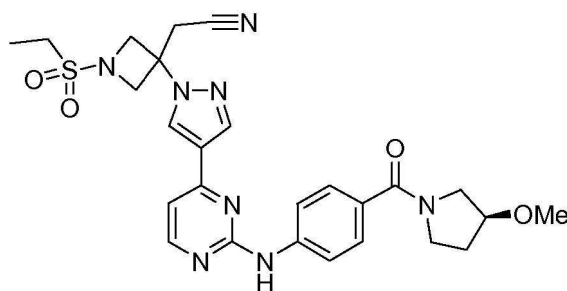


Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 255, usando hidrocloreuro de (3R)-3-pirrolidina-carbonitrilo en lugar de morfolina. LCMS (M+H) 546.4.

**Ejemplo 277:** (S)-2-(1-(etilsulfonyl)-3-(4-(2-(4-(3-metoxipirrolidina-1-carbonyl)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidina-3-il)acetoneitrilo

5

10

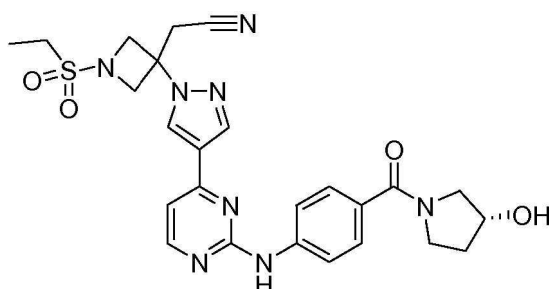


Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 255, usando hidrocloreuro de (3S)-3-metoxi-pirrolidina en lugar de morfolina. LCMS (M+H) 551.2.

**Ejemplo 278:** (R)-2-(1-(etilsulfonyl)-3-(4-(2-(4-(3-hidroxipirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetonitrilo

20

25



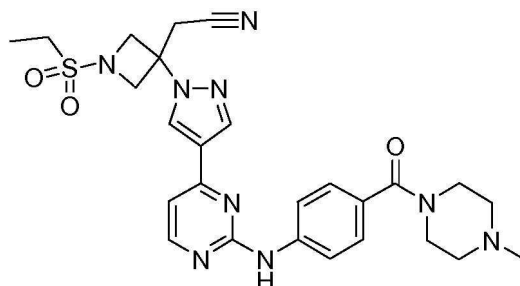
Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 255, usando hidrocloreuro de (3R)-3-pirrolidinol en lugar de morfolina. LCMS (M+H) 537.3.

30

**Ejemplo 279:** 2-(1-(etilsulfonyl)-3-(4-(2-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetonitrilo

35

40



45

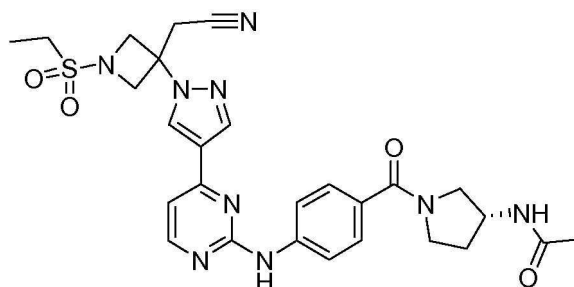
Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 255, usando 1-metilpiperazina en lugar de morfolina. LCMS (M+H) 580.2.

**Ejemplo 280:** (R)-N-(1-(4-(4-(1-(3-(cianometil)-1-(etilsulfonyl)azetidín-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoil)pirrolidín-3-il)acetamida

50

55

60



Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 255, usando N-(3R)-3-pirrolidinil-acetamida en lugar de morfolina. LCMS (M+H) 578.2.

**Ejemplo 281:** 2-(3-(4-(2-(4-(4-acetilpiperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-

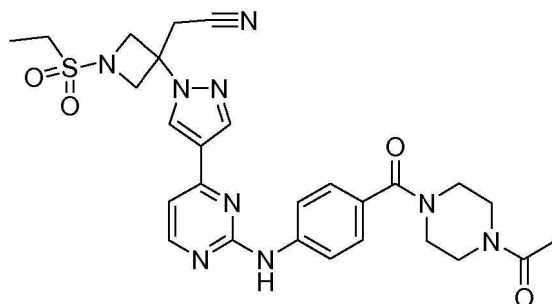
65



**(etilsulfonil)azetidín-3-il)acetonitrilo**

5

10



15

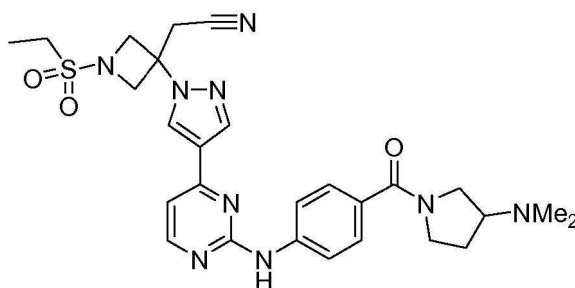
Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 255, usando 1-acetilpiperazina en lugar de morfolina. LCMS (M+H) 578.2.

**Ejemplo 282: 2-(3-(4-(2-(4-(3-(dimetilamino)pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidín-3-il)acetonitrilo**

20

25

30



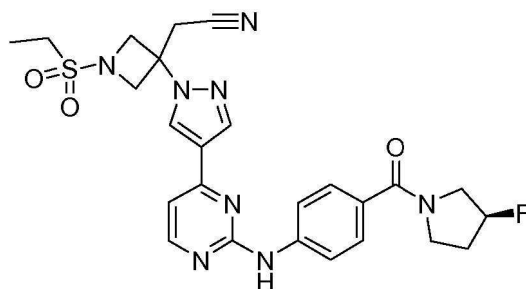
Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 255, usando N,N-dimetil-3-pirrolidinamina en lugar de morfolina. LCMS (M+H) 564.4.

35

**Ejemplo 283: (S)-2-(1-(etilsulfonil)-3-(4-(2-(4-(3-fluoropirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetonitrilo**

40

45



50

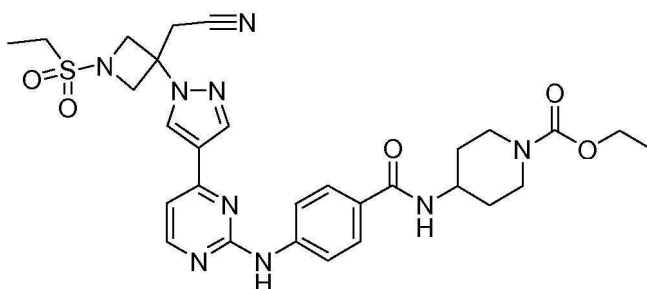
Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 255, usando hidrocloreuro de (3S)-3-fluoro-pirrolidina en lugar de morfolina. LCMS (M+H) 539.1.

**Ejemplo 284: etil 4-(4-(4-(1-(3-(cianometil)-1-(etilsulfonil)azetidín-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzamido)piperidina-1-carboxilato**

55

60

65

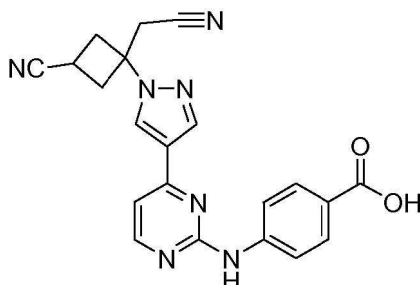


Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 255, usando etil éster de ácido 4-amino-1-piperidinacarboxílico en lugar de morfolina. LCMS (M+H) 622.2.

5 **Ejemplo 285: ácido 4-(4-(1-(3-ciano-1-(cianometil)ciclobutil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoico**

10

15



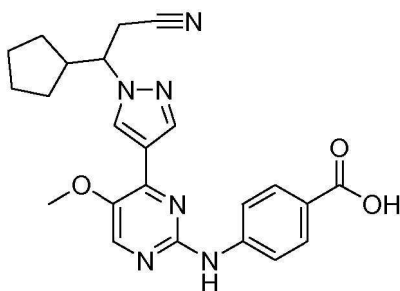
Una mezcla de 3-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)-ciclobutanocarbonitrilo (300 mg, 0,00100 mol), ácido p-aminobenzoico (206 mg, 0,00151 mol) y ácido p-toluenosulfónico (150 mg, 0,00085 mol) en 1,4-dioxano seco (8 ml) se sometió a reflujo durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se filtró y se recogió para dar el compuesto del título como una mezcla de isómeros cis- y trans-, que se usó directamente en el paso siguiente (310 mg, 77,3%). LCMS (M+H) 400.4.

25 **Ejemplo 286: ácido 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metoxipirimidin-2-ilamino)benzoico**

25

30

35



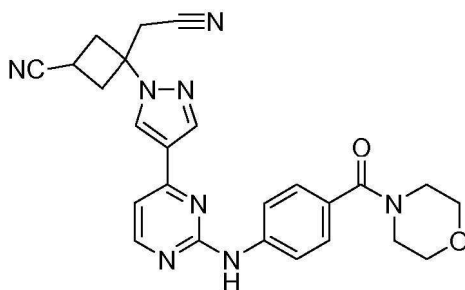
Una mezcla de 3-(4-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo (120 mg, 0,36 mmol), ácido p-aminobenzoico (74,4 mg, 0,542 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (53 mg, 0,31 mmol) en 1,4-dioxano seco (3 ml) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El sólido resultante se filtró y lavó con dioxano para dar el producto deseado como una mezcla racémica (120 mg, 76,7%). LCMS (M+H) 433.3.

40 **Ejemplo 287: 3-(cianometil)-3-(4-(2-(4-(morfolina-4-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarbonitrilo**

45

50

55



A una mezcla de ácido 4-((4-(1-(3-ciano-1-(cianometil)ciclobutil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)benzoico (30 mg, 0,07 mmol), morfolina (6,5 µl, 0,074 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (40 mg, 0,089 mol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamino (31 µl, 0,18 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se inactivó con agua, se purificó en HPLC para dar el producto cis- y trans- deseado como una base libre. Primer tiempo de retención del pico 1.421 min, LCMS (M+H) 469.4; segundo tiempo de retención del pico 1.452 min, LCMS (M+H) 469.4.

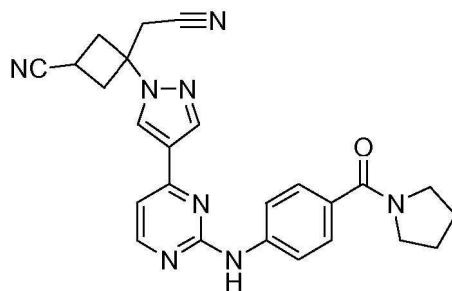
60 **Ejemplo 288: 3-(cianometil)-3-(4-(2-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarbonitrilo**

65

## ii)ciclobutanocarbonitrilo

5

10



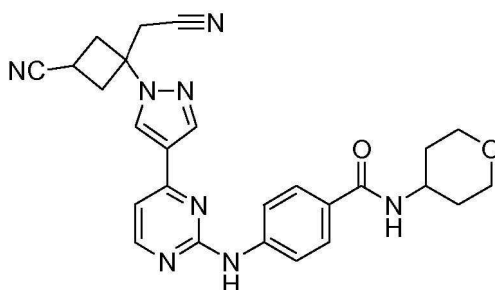
15 Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 287, usando pirrolidina en lugar de morfolina. Primer tiempo de retención del pico 1.566 min, LCMS (M+H) 453.4; Segundo tiempo de retención del pico 1.599 min, LCMS (M+H) 453.4.

20 **Ejemplo 289: 4-(4-(1-(3-ciano-1-(cianometil)ciclobutil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamido**

20

25

30



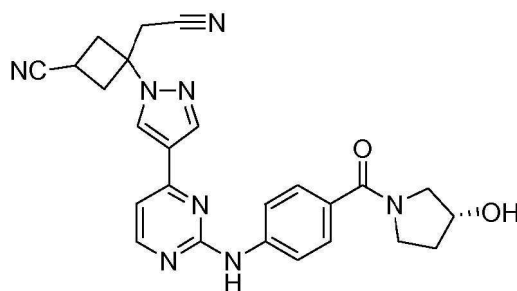
35

Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 287, usando tetrahidro-2H-piran-4-amina en lugar de morfolina. Primer tiempo de retención del pico 1.468 min, LCMS (M+H) 483.4; Segundo tiempo de retención del pico 1.490 min, LCMS (M+H) 483.4.

40 **Ejemplo 290: (R)-3-(cianometil)-3-(4-(2-(4-(3-hidroxipirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarbonitrilo**

40

45



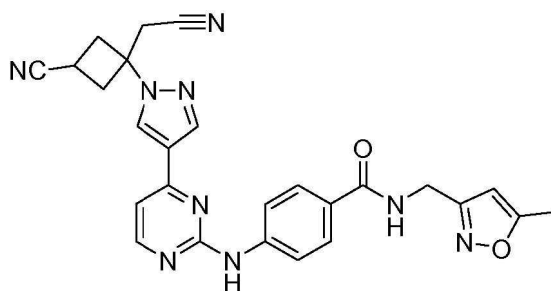
50

Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 287, usando (3R)-3-pirrolidino en lugar de morfolina. Primer tiempo de retención del pico 1.205 min, LCMS (M+H) 469.1; Segundo tiempo de retención del pico 1.228 min, LCMS (M+H) 469.1.

55 **Ejemplo 291: 4-(4-(1-(3-ciano-1-(cianometil)ciclobutil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-((5-metilisoxazol-3-il)metil)benzamida**

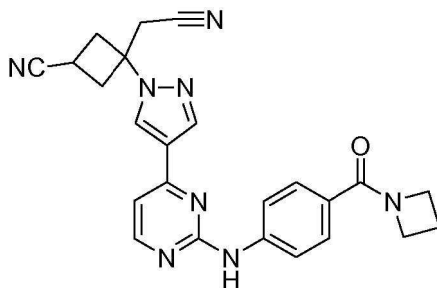
60

65



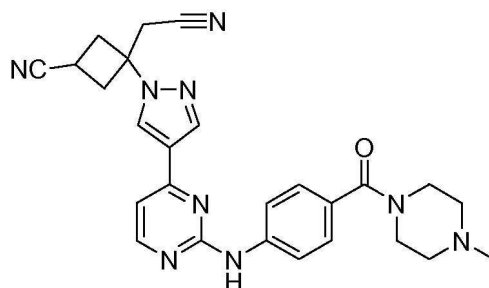
Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 287, usando 5-metil-3-isoxazolmetanamina en lugar de morfolina. Primer tiempo de retención del pico 494.4; Segundo tiempo de retención del pico 1.637 min, LCMS (M+H) 494.4.

**Ejemplo 292:** 3-(4-(2-(4-(azetidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutanocarbonitrilo



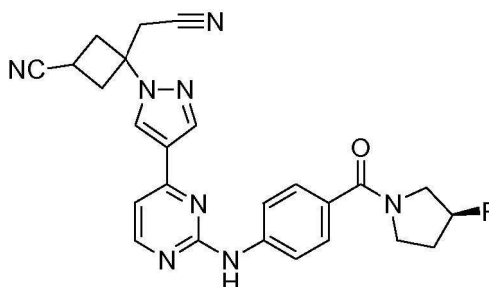
Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 287, usando hidrocloreto de azetidina en lugar de morfolina. Primer tiempo de retención del pico 1.498 min, LCMS (M+H) 439.4; Segundo tiempo de retención del pico 1.525 min, LCMS (M+H) 439.4.

**Ejemplo 293:** 3-(cianometil)-3-(4-(2-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarbonitrilo



Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 287, usando 1-metilpiperazina en lugar de morfolina. Primer tiempo de retención del pico 1.032 min, LCMS (M+H) 482.4; Segundo tiempo de retención del pico 1.041 min, LCMS (M+H) 482.4.

**Ejemplo 294:** (S)-3-(cianometil)-3-(4-(2-(4-(3-fluoropirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarbonitrilo

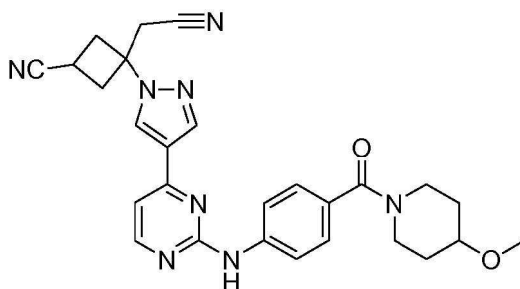


Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 287, usando hidrocloreto de (3S)-3-fluoro-pirrolidina en lugar de morfolina. Primer tiempo de retención del pico 1.529 min, LCMS (M+H) 471.4; Segundo tiempo de retención del pico 1.561 min, LCMS (M+H) 471.4.

**Ejemplo 295:** 3-(cianometil)-3-(4-(2-(4-(4-metoxipiperidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarbonitrilo

5

10



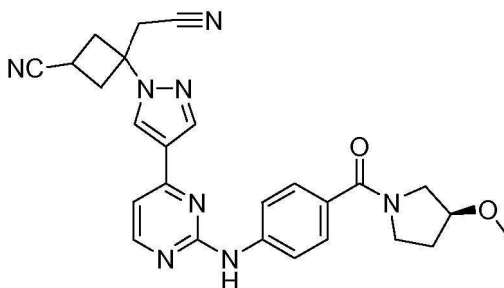
15

Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 287, usando hidrocloreuro de 4-metoxipiperidina en lugar de morfolina. Primer tiempo de retención del pico 1.550 min, LCMS (M+H) 497.4; Segundo tiempo de retención del pico 1.583 min, LCMS (M+H) 497.4.

**Ejemplo 296: (S)-3-(cianometil)-3-(4-(2-(4-(3-metoxipirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarbonitrilo**

20

25



30

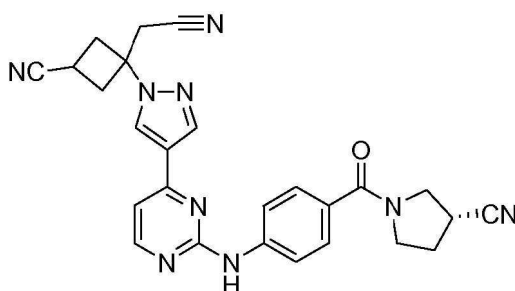
Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 287, usando hidrocloreuro de (3S)-3-metoxi-pirrolidina en lugar de morfolina. Primer tiempo de retención del pico 1.480 min, LCMS (M+H) 483.5; Segundo tiempo de retención del pico 1.511 min, LCMS (M+H) 483.4.

35

**Ejemplo 297: (R)-1-(4-(4-(1-(3-ciano-1-(cianometil)ciclobutil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoi)l)pirrolidina-3-carbonitrilo**

40

45



50

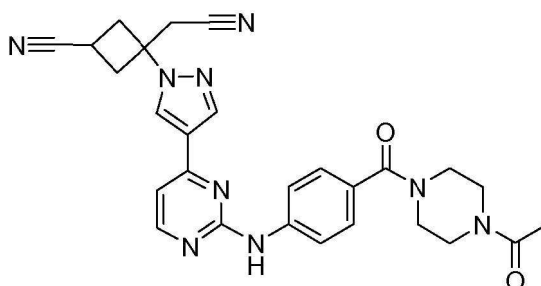
Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 287, usando hidrocloreuro de (3R)-3-pirrolidinacarbonitrilo en lugar de morfolina. Primer tiempo de retención del isómero 1.474 min, LCMS (M+H) 478.4; Segundo tiempo de retención del isómero 1.505 min, LCMS (M+H) 478.4.

55

**Ejemplo 298: 3-(4-(2-(4-(4-acetilpiperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutanocarbonitrilo**

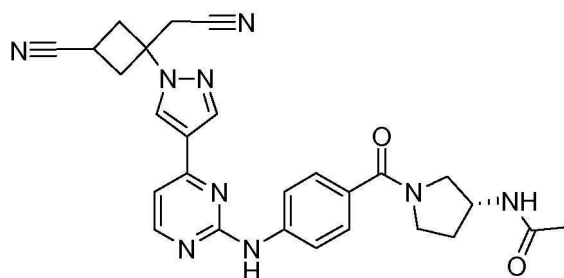
60

65



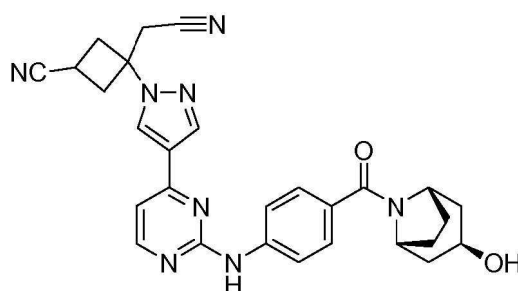
Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 287, usando 1-acetilpiperazina en lugar de morfolina. Primer tiempo de retención del isómero 1.331 min, LCMS (M+H) 510.4; Segundo tiempo de retención del isómero 1.355 min, LCMS (M+H) 510.4.

**Ejemplo 299:** (R)-N-(1-(4-(4-(1-(3-ciano-1-(cianometil)ciclobutil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoil)pirrolidin-3-il)acetamida



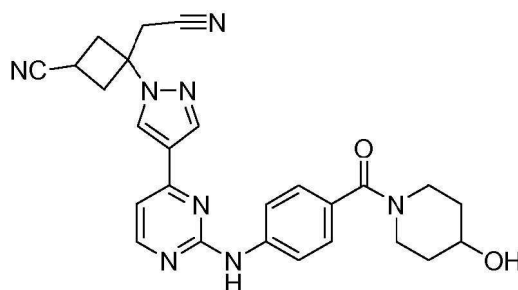
Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 287, usando N-(3R-3-pirrolidin-acetamida en lugar de morfolina. Primer tiempo de retención del isómero 1.226 min, LCMS (M+H) 510.1; Segundo tiempo de retención del isómero 1.252 min, LCMS (M+H) 510.1.

**Ejemplo 300:** 3-(cianometil)-3-(4-(2-(4-((3-endo)-3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarbonitrilo



Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 287, usando hidrocloreto de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol en lugar de morfolina. Primer tiempo de retención del isómero 1.411 min, LCMS (M+H) 509.4; Segundo tiempo de retención del isómero 1.440 min, LCMS (M+H) 510.1.

**Ejemplo 301:** 3-(cianometil)-3-(4-(2-(4-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarbonitrilo

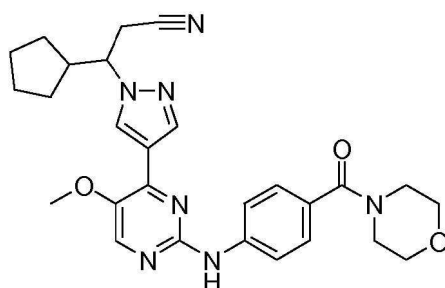


Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 287, usando 4-hidroxipiperidina en lugar de morfolina. Primer tiempo de retención del isómero 1.195 min, LCMS (M+H) 483.1; Segundo tiempo de retención del isómero 1.220 min, LCMS (M+H) 483.1.

**Ejemplo 302:** 3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(4-(morfolina-4-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

5

10



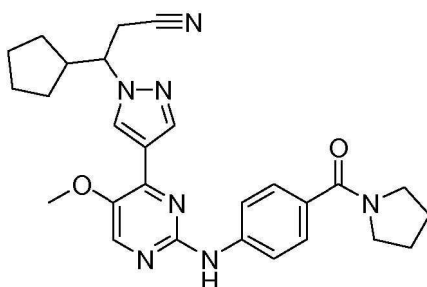
15

A una mezcla de ácido 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metoxipirimidin-2-ilamino)benzoico (25 mg, 0,058 mmol), morfolina (5,0  $\mu$ l, 0,058 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (31, mg, 0,069 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,4 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamino (24  $\mu$ l, 0,14 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se inactivó con agua, se purificó en HPLC para dar el producto deseado como una mezcla racémica. LCMS (M+H) 502.5.

20

**Ejemplo 303: 3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

25



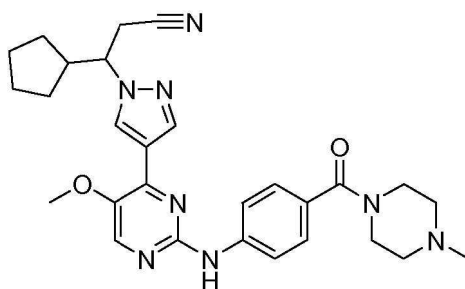
30

35

Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 302, usando pirrolidina en lugar de morfolina. LCMS (M+H) 486.5.

**Ejemplo 304: 3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo**

40



45

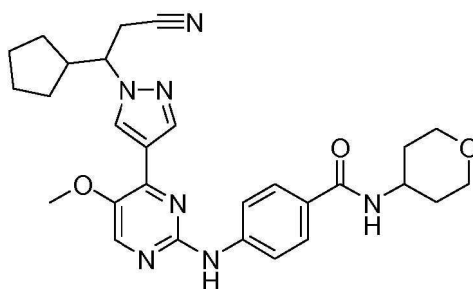
50

Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 302, usando 1-metilpiperazina en lugar de morfolina. LCMS (M+H) 515.5.

**Ejemplo 305: 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metoxipirimidin-2-ilamino)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida**

55

60



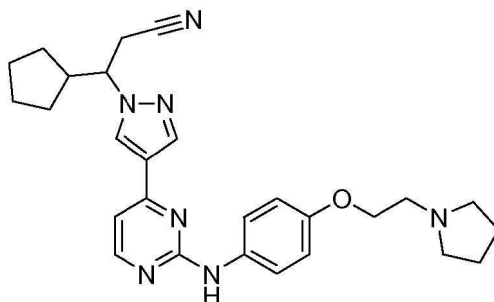
65

Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 302, usando tetrahidro-2H-piran-4-amina en lugar de morfolina. LCMS (M+H) 516.4.

5 **Ejemplo 306:** 3-ciclopentil-3-[4-(2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

10

15



20 *Paso 1. 4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)anilina*

Una mezcla de 1-[2-(4-nitrofenoxi)etil]pirrolidina (de Combi-Blocks, LLC, 5,00 g, 0,0212 mol) en 100 ml de MeOH se hidrogenó en presencia de 0,5 g de 10% de Pd/C, bajo presión de globo de hidrógeno durante la noche. Después de filtrar el catalizador, el filtrado se evaporó hasta la sequedad y se usó directamente en el paso siguiente (4,36 g, 99,88%). LCMS (M+H) 207.4.

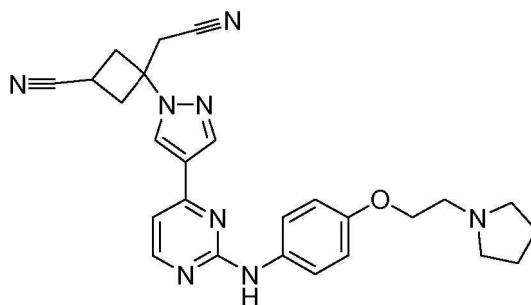
25 *Paso 2. 3-ciclopentil-3-[4-(2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo*

30 Una mezcla de 3-[4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopentilpropanonitrilo (preparada de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Paso 2; 0,030 g, 0,000099 mol) y 4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)anilina (0,0308 g, 0,000149 mol) en ácido acético (0,7 ml, 0,01 mol) se sometió a reflujo durante la noche. Después de ser evaporada hasta la sequedad, el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con bicarbonato sódico acuoso, salmuera, se secó y se concentró. El residuo se aplicó en RP-HPLC para obtener el producto deseado como una mezcla racémica (base libre). LCMS (M+H) 472.4.

35 **Ejemplo 307:** 3-(cianometil)-3-[4-(2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo

40

45



50

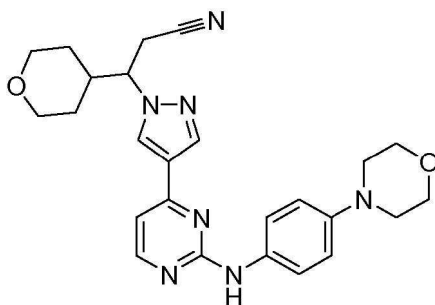
55 Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 306, usando 3-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)-ciclobutanocarbonitrilo y 1-[2-(4-nitrofenoxi)etil]pirrolidina como materiales de partida. Primer tiempo de retención del isómero 1.055 min, LCMS (M+H) 469.4. Segundo tiempo de retención del pico 1.072 min, LCMS (M+H) 469.4.

60

65

**Ejemplo 308:** 3-(4-(2-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanonitrilo





*Paso 1: (2E)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acrilonitrilo*

A una solución de 1.0 M de terc-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (9,20 ml, 0,00920 mol) a 0° C se le añadió gota a gota una solución de dietil cianometilfosfonato (1,56 ml, 0,00965 mol) en tetrahidrofurano (11,73 ml, 0,1447 mol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y después se enfrió a 0° C de nuevo. A la mezcla de la reacción se le añadió una solución de oftetrahydro-2H-piran-4-carbaldehído (1,0 g, 0,0088 mol) en tetrahidrofurano (2,35 ml, 0,0289 mol). Se permitió que la reacción calentase a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de ser inactivada con agua, la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron hasta la sequedad. La mezcla bruta se usó directamente en el paso siguiente. LCMS (M+H) 138.0.

*Paso 2: 3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo*

A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,25 g, 0,00644 mol) en acetonitrilo (20 ml, 0,4 mol) se le añadió (2E)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acrilonitrilo (1,00 g, 0,00729 mol) seguido por 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,09 ml, 0,00729 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de evaporarse hasta la sequedad, el residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos, para dar el producto deseado (1,30 g, 60,93%). LCMS (M+H) 332.4.

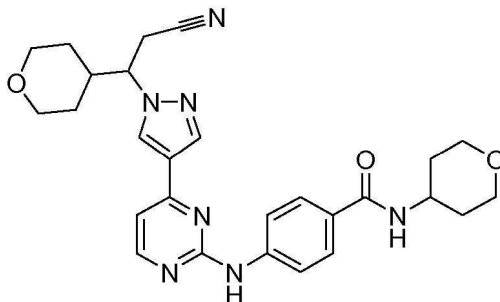
*Paso 3: 3-[4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanonitrilo*

Una mezcla de 2,4-dicloropirimidina (0,589 g, 0,00395 mol), 3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (1,30 g, 0,00392 mol), tetrakis (trifenilfosfina)paladio(0) (0,3 g, 0,0002 mol), y fosfato de potasio (2,5 g, 0,012 mol) en 1,4-dioxano (10 ml, 0,1 mol) y agua (1 ml, 0,06 mol) se calentó a 100° durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con de 0 a 100% de EtOAc en hexanos, para dar el producto deseado (890 mg, 71,36%). LCMS (M+H) 318.3.

*Paso 4: 3-(4-[2-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanonitrilo*

Una mezcla de 3-[4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanonitrilo (20 mg, 0,00008 mol), 4-morfolin-4-ilanilina (20,1 mg, 0,000113 mol), y ácido p-toluenosulfónico (11 mg, 0,000064 mol) en 1,4-dioxano seco (0,5 ml, 0,006 mol) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, se purificó en RP-HPLC a pH 10 para proporcionar el producto deseado como una mezcla racémica (base libre). LCMS (M+H) 460.4.

**Ejemplo 309: 4-[(4-{1-[2-ciano-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil]-1H-pirazol-4-il}pirimidin-2-il)amino]-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)benzamida**

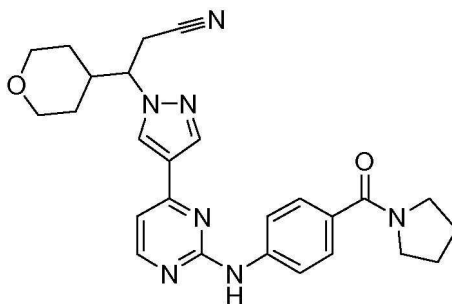


**Paso 1. ácido 4-[(4-{1-[2-ciano-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-1H-pirazol-4-il}pirimidin-2-il)amino]benzoico**

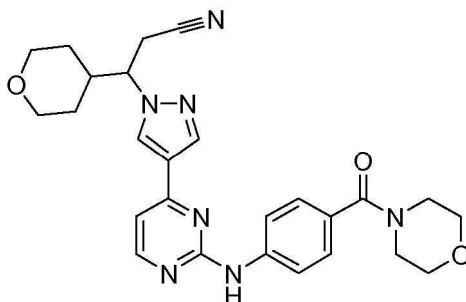
Una mezcla de 3-[4-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanonitrilo (del ejemplo 308 paso 3, 140 mg, 0,00044 mol) ácido p-aminobenzoico (90,6 mg, 0,000661 mol) y ácido p-toluenosulfónico (64 mg, 0,000037 mol) en 1,4-dioxano seco (3 ml, 0,04 mol) se sometió a reflujo durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente. El producto deseado se quedó fuera y se recogió por filtración (180 mg, 97,64%). LCMS (M+H) 419.3.

**Paso 2. 4-[(4-{1-[2-ciano-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-1H-pirazol-4-il}pirimidin-2-il)amino]-N (tetrahidro-2H-piran-4-il)-benzamida**

A una mezcla de ácido 4-[(4-{1-[2-ciano-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-1H-pirazol-4-il}pirimidin-2-il)amino]benzoico (20 mg, 0,00005 mol), tetrahidro-2H-piran-4-amina (4,8 mg, 0,000048 mol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (25 mg, 0,00057 mol) en N,N-dimetilformamida (0,3 ml, 0,004 mol) se añadió N,N-diisopropiletilamina (20 µ, 0,00011 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se inactivó con agua, se purificó en HPLC para obtener el producto deseado como una mezcla racémica (base libre). LCMS (M+H) 502.4.

**Ejemplo 310: 3-[4-(2-[[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]amino]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanonitrilo**

Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 309, usando pirrolidina en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-amina en el paso 2. LCMS (M+H) 472.4.

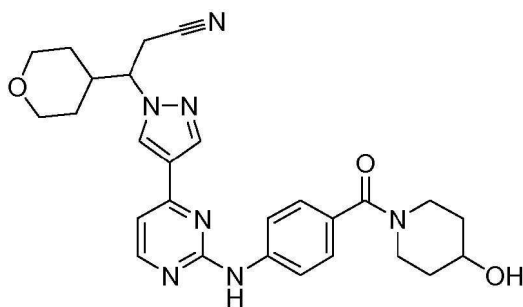
**Ejemplo 311: 3-[4-(2-[[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]amino]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanonitrilo**

Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 309, usando morfolina en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-amina en el paso 2. LCMS (M+H) 488.4.

**Ejemplo 312: 3-[4-(2-[[4-(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]fenil]amino]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanonitrilo**

5

10



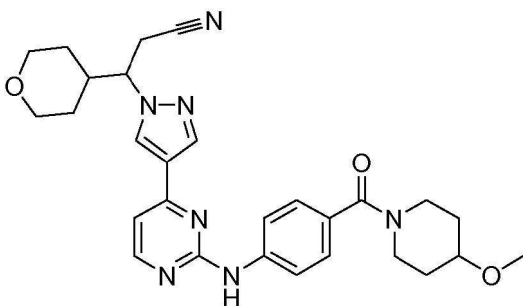
15

Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 309, usando 4-hidroxipiperidina en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-amina en el paso 2. LCMS (M+H) 488.4.

**Ejemplo 313:** 3-(4-{2-[(4-{(4-metoxipiperidin-1-il)carbonil}fenil)amino]pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il}-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanonitrilo

20

25



30

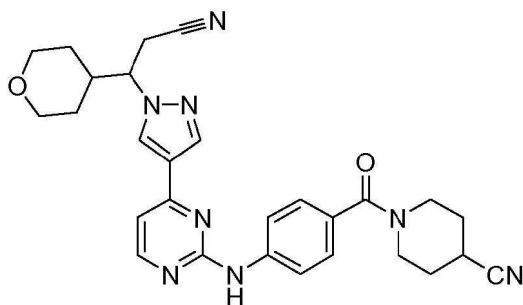
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 309, usando hidroxilcloruro de 4-metoxipiperidina en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-amina en el paso 2. LCMS (M+H) 516.4.

35

**Ejemplo 314:** 1-{4-[(4-{1-[2-ciano-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino]benzoil}piperidina-4-carbonitrilo

40

45



50

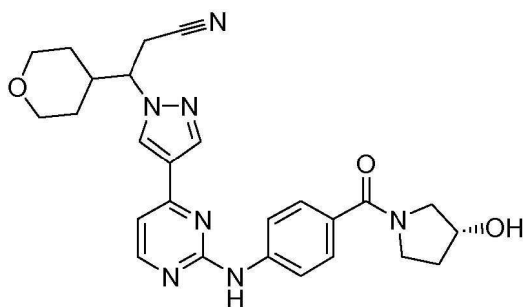
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 309, usando hidroxilcloruro de 4-cianopiperidina en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-amina en el paso 2. LCMS (M+H) 511.4.

55

**Ejemplo 315:** 3-(4-{2-[(4-{[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]carbonil}fenil)amino]pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il}-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanonitrilo

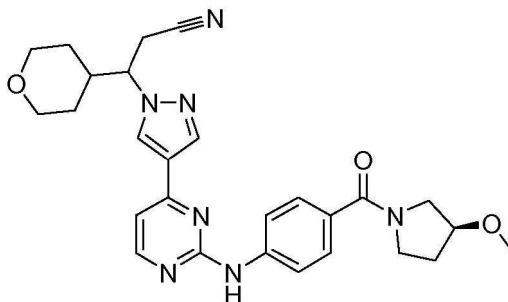
60

65



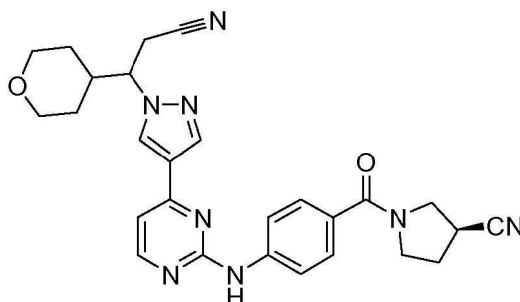
Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 309, usando (3R)-3-pirrolidinol en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-amina en el paso 2. LCMS (M+H) 488.4.

**Ejemplo 316:** 3-(4-{2-[(4-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]carbonil]fenil)amino]pirimidin-4-il}-1H-pirazol-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanonitrilo



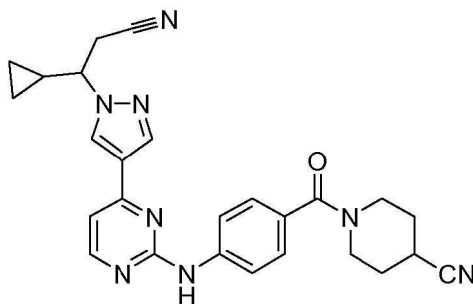
Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 309, usando (3S)-3-metoxipirrolidina en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-amina en el paso 2. LCMS (M+H) 502.4.

**Ejemplo 317:** (3S)-1-{4-[(4-{1-[2-ciano-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino]benzoil}pirrolidina-3-carbonitrilo



Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 309, usando (3S)-3-cianopirrolidina en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-amina en el paso 2. LCMS (M+H) 497.4.

**Ejemplo 318:** 1-[4-[(4-{1-[2-ciano-1-ciclopropiletil]-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)benzoil]piperidina-4-carbonitrilo

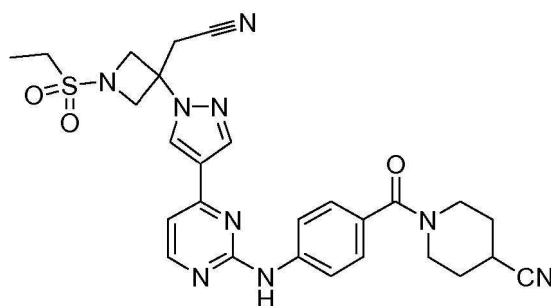


Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 251, usando hidrocloreto de 4-cianopiperidina en lugar de 4-hidroxipiperidina. LCMS (M+H) 467.4.

**Ejemplo 319:** 1-{4-[(4-{1-[3-(cianometil)-1-(etilsulfonyl)azetidín-3-il]-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino]benzoil}piperidina-4-carbonitrilo

5

10



15

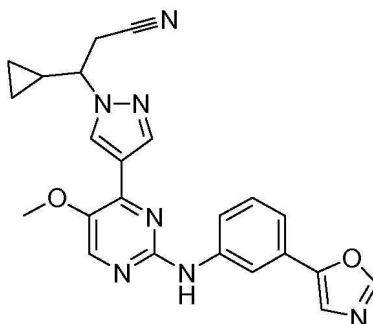
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 255, usando hidrocloreuro de 4-cianopiperidina en lugar de morfolina. LCMS (M+H) 560.4.

**Ejemplo 320:** 3-ciclopropil-3-[4-(5-metoxi-2-[[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]amino]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

20

25

30



*Paso 1.* -[4-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopropilpropanonitrilo

35

40

Una mezcla de 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina (de Aldrich Chemicals, 1,47 g, 0,00821 mol), 3-ciclopropil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (del ejemplo 177 paso 1, 2,34 g, 0,00815 mol), tetrakis (trifenilfosfina)paladio(0) (0,6 g, 0,0005 mol), y fosfato de potasio (5,2 g, 0,025 mol) en 1,4-dioxano (20 ml, 0,3 mol) y agua (2 ml, 0,1 mol) se calentó a 100° durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con AcOEt, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con de 0 a 60%, para dar el producto deseado (580 mg, 23,43%). LCMS (M+H) 304.3.

*Paso 4:* 3-ciclopropil-3-[4-(5-metoxi-2-[[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]amino]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

45

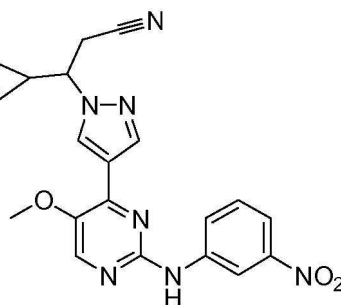
50

Una mezcla de 3-[4-(2-cloro-metoxipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopropilpropanonitrilo (20 mg, 0,00008 mol), 3-(1,3-oxazol-5-il)anilina (18,1 mg, 0,000113 mol), y ácido p-toluenosulfónico (11 mg, 0,000064 mol) en 1,4-dioxano seco (0,5 ml, 0,006 mol) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, se purificó en RP-HPLC a pH 10 para proporcionar el producto deseado como una mezcla racémica (base libre). LCMS (M+H) 428.1.

**Ejemplo 321:** 3-ciclopropil-3-[4-(5-metoxi-2-[[3-nitrofenil]amino]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

55

60

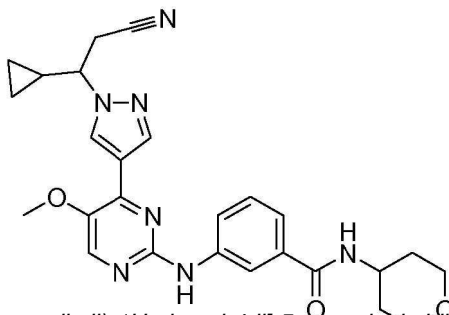


65

Una solución de una mezcla de 3-[4-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-

ciclopropilpropanonitrilo (del ejemplo 320 paso 1, 60 mg, 0,0002 mol), m-nitroanilina (40,9 mg, 0,000296 mol) y ácido p-toluenosulfónico (29 mg, 0,00017 mol) en 1,4-dioxano seco (1ml, 0,02 mol) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, se purificó en RP-HPLC a pH 10 para dar el producto deseado como una mezcla racémica (base libre). LCMS (M+H) 406.2.

**Ejemplo 323: 3-({4-[1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il]-5-metoxipirimidin-2-il}amino)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)benzamida**



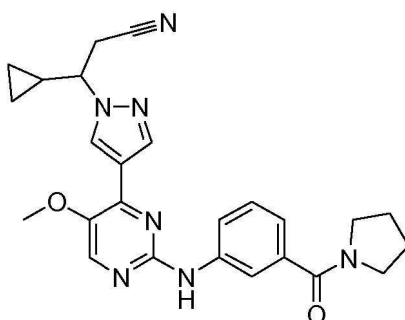
*Paso 1. ácido 3-({4-[1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il]-5-metoxipirimidin-2-il}amino)benzoico*

Una mezcla de 3-[4-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopropilpropanonitrilo (del ejemplo 320 paso 1, 250 mg, 0,00082 mol), ácido 3-aminobenzoico (169 mg, 0,00123 mol) y ácido p-toluenosulfónico (120 mg, 0,00070 mol) en 1,4-dioxano seco (5 ml, 0,07 mol) se sometió a reflujo durante la noche, después se enfrió a temperatura ambiente. El material insoluble se filtró. La filtración se evaporó hasta la sequedad para dar el producto bruto (330 mg, 99,14%). LCMS (M+H) 405.3.

*Paso 2. 3-({4-[1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il]-5-metoxipirimidin-2-il}amino)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)benzamida*

A una mezcla de ácido 3-({4-[1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il]-5-metoxipirimidin-2-il}amino)benzoico (30 mg, 0,00007 mol), tetrahydro-2H-piran-4-amina (7,5 mg, 0,000074 mol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (39 mg, 0,000089 mol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml, 0,006 mol) se añadió N,N-diisopropiletilamina (31 µl, 0,00018 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se inactivó con agua, se purificó en HPLC para dar el producto deseado como una mezcla diastereoisomérica (base libre). LCMS (M+H) 488.2.

**Ejemplo 324: 3-ciclopropil-3-[4-(5-metoxi-2-{{3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil}amino)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo**

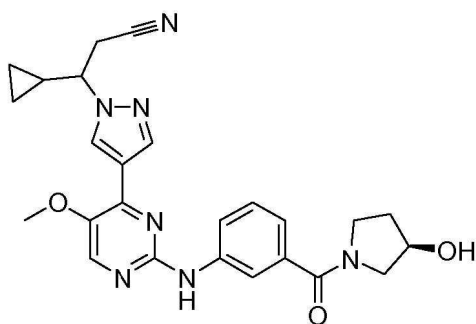


Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 323, usando pirrolidina en lugar de tetrahydro-2H-piran-4-amina. LCMS (M+H) 458.3.

**Ejemplo 325: 3-ciclopropil-3-[4-(2-{{3-{{(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il}carbonil)fenil}amino]-5-metoxipirimidin-4-il}-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo**

5

10



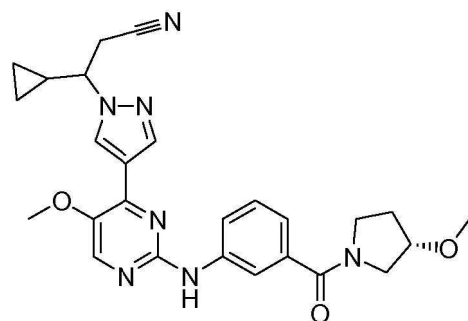
15

Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 323, usando (3R)-3-pirrolidinol en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-amina. LCMS (M+H) 474.3.

**Ejemplo 326:** 3-ciclopropil-3-(4-(5-metoxi-2-[[3-[[3-(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]carbonil]fenil]amino]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

20

25



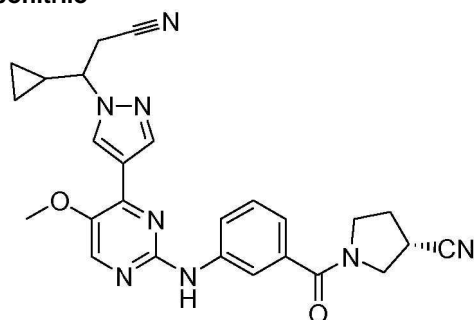
30

Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 323, usando hidrocloreto de (3S)-3-metoxipirrolidina en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-amina. LCMS (M+H) 488.3.

**Ejemplo 327:** (3S)-1-[3-((4-(1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metoxipirimidin-2-il)amino)benzoil]pirrolidina-3-carbonitrilo

40

45



50

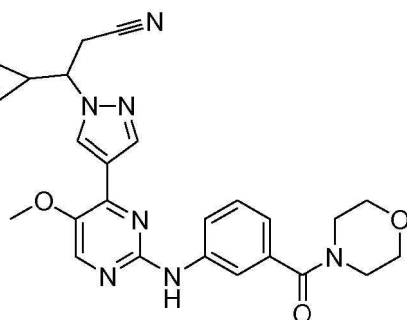
Este compuesto se preparó como una mezcla diastereoisomérica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 323, usando (3S)-3-cianopirrolidina en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-amina. LCMS (M+H) 483.2.

**Ejemplo 328:** 3-ciclopropil-3-[4-(5-metoxi-2-[[3-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]amino]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

55

60

65

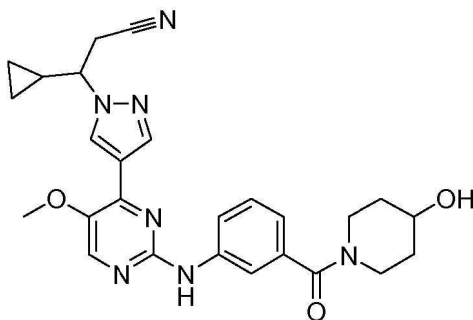


Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 323, usando morfolina en lugar de tetrahydro-2H-piran-4-amina. LCMS (M+H) 474.3.

5 **Ejemplo 329: 3-ciclopropil-3-{4-[2-({3-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]fenil)amino]-5-metoxipirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il}propanonitrilo**

10

15



20

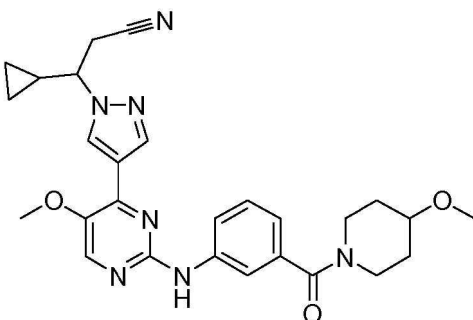
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 323, usando 4-hidroxipiperidina en lugar de tetrahydro-2H-piran-4-amina. LCMS (M+H) 488.3.

25 **Ejemplo 330: 3-ciclopropil-3-{4-[5-metoxi-2-({3-[(4-metoxipiperidin-1-il)carbonil]fenil)amino}pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il}propanonitrilo**

25

30

35



40

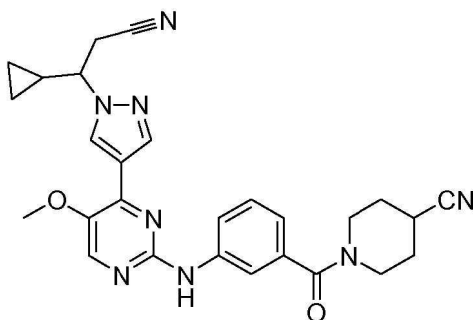
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 323, usando 4-metoxipiperidina en lugar de tetrahydro-2H-piran-4-amina. LCMS (M+H) 502.3.

45 **Ejemplo 331: 1-[3-({4-[1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il]-5-metoxipirimidin-2-il}amino)benzoil]piperidina-4-carbonitrilo**

45

50

55



Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 323, usando 4-cianopiperidina en lugar de tetrahydro-2H-piran-4-amina. LCMS (M+H) 497.2.

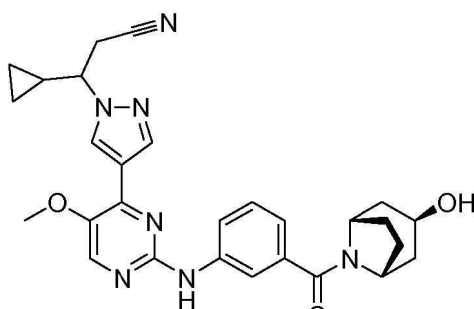
60 **Ejemplo 332: 3-ciclopropil-3-(4-{2-[(3-[(3-endo)-3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]carbonil]fenil)amino]-5-metoxipirimidin-4-il}-1H-pirazol-1-il}propanonitrilo**

65



5

10



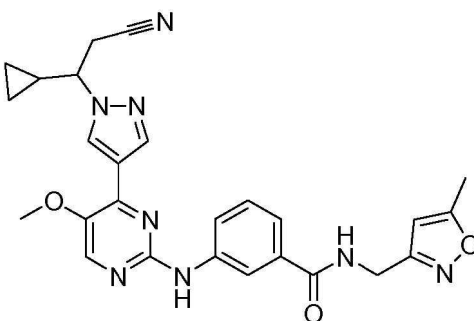
15

Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 323, usando hidrocloreuro de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-amina. LCMS (M+H) 514.2.

**Ejemplo 333:** 3-({4-[1-(2-ciano-1-ciclopropil)etil]-1H-pirazol-4-il]-5-metoxipirimidin-2-il}amino)-N-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]benzamida

20

25



30

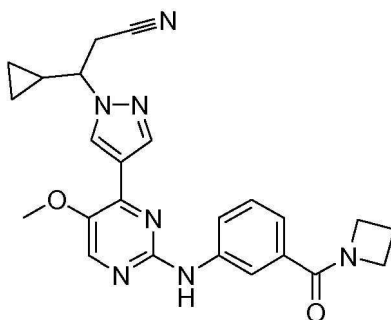
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 323, usando 5-metil-3-isoxazolemetanamina en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-amina. LCMS (M+H) 499.1.

**Ejemplo 334:** 3-[4-(2-({3-(azetidín-1-il)carbonil}fenil)amino)-5-metoxipirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopropilpropanonitrilo

35

40

45



50

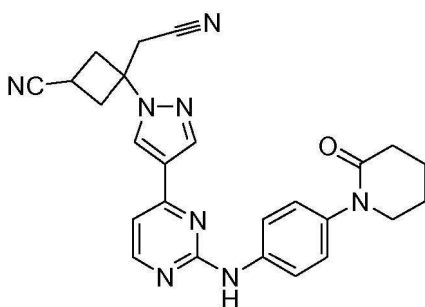
Este compuesto se preparó como una mezcla racémica de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 323, usando hidrocloreuro de azetidina en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-amina. LCMS (M+H) 444.1.

**Ejemplo 335:** 3-(cianometil)-3-[4-(2-({4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil}amino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-ciclobutanocarbonitrilo

55

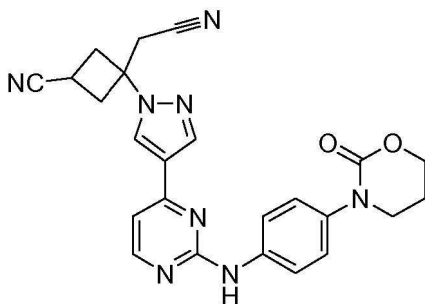
60

65



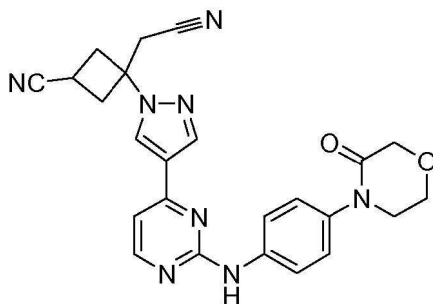
Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 248, usando 1-(4-aminofenil)-5-piperidinona en lugar de 4-morfolin-4-ilanilina en el paso 5. Primer tiempo de retención del pico 1.315 min, LCMS (M+H) 453.3. Segundo tiempo de retención del pico 1.640, LCMS (M+H) 453.3.

**Ejemplo 337: 3-(cianometil)-3-[4-(2-[[4-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)fenil]amino]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo**



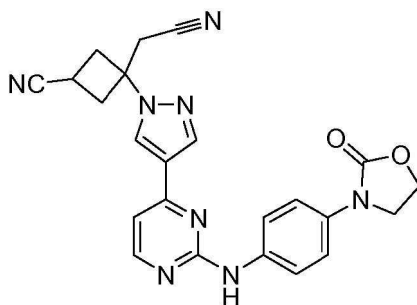
Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 248, usando 3-(4-aminofenil)-1,3-oxazinan-2-ona en lugar de 4-morfolin-4-ilanilina en el paso 5. Primer tiempo de retención del pico 1.196 min, LCMS (M+H) 455.2. Segundo tiempo de retención del pico 1.231, LCMS (M+H) 455.2.

**Ejemplo 338: 3-(cianometil)-3-[4-(2-[[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]amino]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo**



Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 248, usando 4-(4-aminofenil)-3-morfolina en lugar de 4-morfolin-4-ilanilina en el paso 5. Primer tiempo de retención del pico 1.205 min, LCMS (M+H) 455.3. Segundo tiempo de retención del pico 1.238, LCMS (M+H) 455.3.

**Ejemplo 339: 3-(cianometil)-3-[4-(2-[[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]amino]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo**



Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 248, usando 3-(4-aminofenil)-2-oxazolidinona en lugar de 4-morfolin-4-ilanilina en el paso 5. Primer tiempo de retención del pico 1.271 min, LCMS (M+H) 441.1. Segundo tiempo de retención del pico 1.294, LCMS (M+H)

441.1.

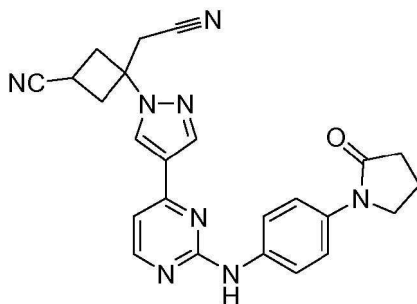
**Ejemplo 340:** 3-(cianometil)-3-[4-(2-[[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]amino]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo

5

10

15

20



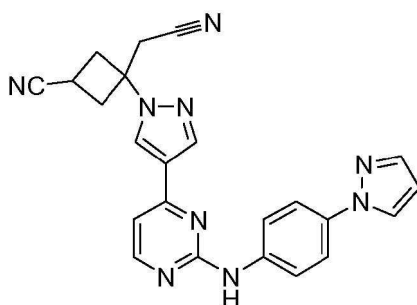
Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 248, usando 1-(4-aminofenil)-2-pirrolidinona en lugar de 4-morfolin-4-ilanilina en el paso 5. Primer tiempo de retención del pico 1.434 min, LCMS (M+H) 439.4. Segundo tiempo de retención del pico 1.467, LCMS (M+H) 439.4.

**Ejemplo 341:** 3-(cianometil)-3-[4-(2-[[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]amino]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo

30

35

40



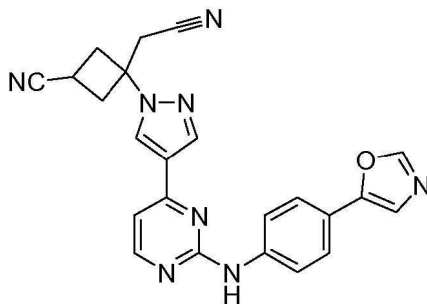
Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 248, usando 4-(1H-pirazol-1-il)anilina en lugar de 4-morfolin-4-ilanilina en el paso 5. Primer tiempo de retención del pico 1.683 min, LCMS (M+H) 422.4. Segundo tiempo de retención del pico 1.718, LCMS (M+H) 422.4.

**Ejemplo 342:** 3-(cianometil)-3-[4-(2-[[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]amino]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo

50

55

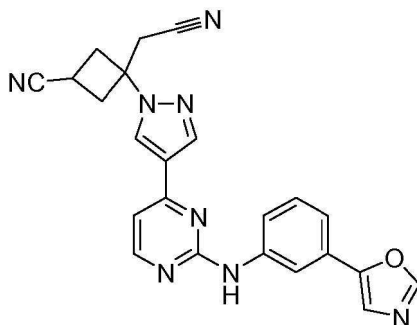
60



Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 248, usando 4-(5-oxazolil)-bencenammina en lugar de 4-morfolin-4-ilanilina en el paso 5. Primer tiempo de retención del pico 1.592 min, LCMS (M+H) 423.4. Segundo tiempo de retención del pico 1.720, LCMS (M+H) 423.4.

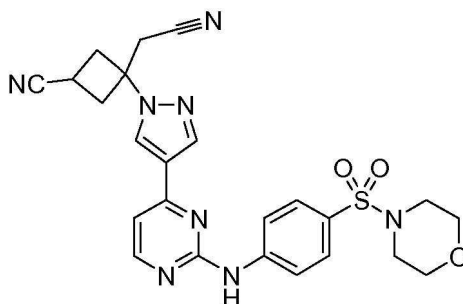
65

**Ejemplo 343:** 3-(cianometil)-3-[4-(2-[[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]amino]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo



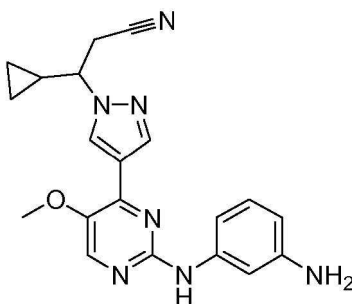
Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 248, usando 3-(5-oxazolil)-bencenammina en lugar de 4-morfolin-4-ilanilina en el paso 5. Primer tiempo de retención del pico 1.670 min, LCMS (M+H) 423.4. Segundo tiempo de retención del pico 1.703, LCMS (M+H) 423.4.

**Ejemplo 344:** 3-(cianometil)-3-[4-(2-[[4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]amino]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo



Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 248, usando 4-(4-morfolinilsulfonil)-bencenammina en lugar de 4-morfolin-4-ilanilina en el paso 5. Primer tiempo de retención del pico 1.747 min, LCMS (M+H) 505.3. Segundo tiempo de retención del pico 1.782, LCMS (M+H) 505.3.

**Ejemplo 345:** 3-(4-(2-[[3-(aminofenil)amino]-5-metoxipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopropilpropanonitrilo



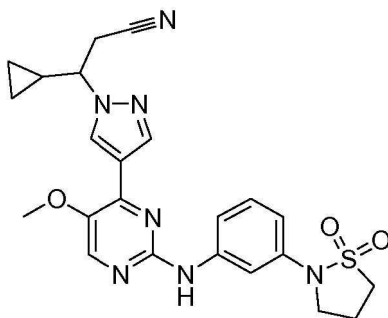
Una mezcla de 3-ciclopropil-3-(4-{5-metoxi-2-[[3-(nitrofenil)amino]pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il}propanonitrilo (del ejemplo 321, 0,010 g, 0,000025 mol) en 2 ml de MeOH se hidrogenó en presencia de un 10% de Pd/C, bajo presión de globo de hidrógeno durante 2 horas. Después de filtrar el catalizador, el filtrado se evaporó hasta la sequedad para proporcionar el producto deseado como una mezcla racémica (8 mg, 86,39%). LCMS (M+H) 376.1.

**Ejemplo 346:** 3-ciclopropil-3-[4-(2-[[3-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil]amino]-5-metoxipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

5

10

15



*Paso 1. 3-cloro-N-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metoxipirimidin-2-ilamino)fenil)propano-1-sulfonamida*

20

25

A una mezcla de 3-(4-{2-[(3-aminofenil)amino]-5-metoxipirimidin-4-il}-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopropilpropanonitrilo (preparada de acuerdo con el Ejemplo 345, 8,0 mg, 0,00021 mol) en 1,4-dioxano (0,1 ml, 0,002 mol) se le añadió trietilamina (0,02 ml, 0,0001 mol), seguido por cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonil (0,0039 ml, 0,00032 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se inactivó con 1 N HCl. La mezcla se extrajo con EtOAc y se separaron las capas orgánicas. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se evaporaron hasta la sequedad para proporcionar el intermedio sulfonilado deseado.

30

*Paso 2. 3-ciclopropil-3-[4-(2-[(3-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil]amino)-5-metoxipirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il)]propanonitrilo*

El producto bruto hecho anteriormente se disolvió en N,N-dimetilformamida (0,066 ml, 0,00086 mol) y trietilamina (0,03 ml, 0,0002 mol). La mezcla de la reacción se calentó a 80° C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se evaporó hasta la sequedad. El residuo se purificó en RP-HPLC a pH 10 para proporcionar el producto deseado como una mezcla racémica (base libre). LCMS (M+H) 480.3.

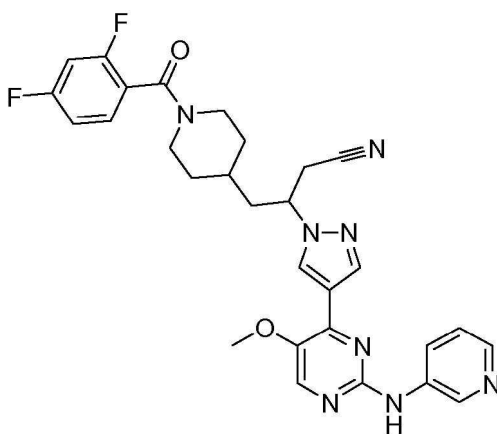
35

**Ejemplo 347: 4-[1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-[5-metoxi-2-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo**

40

45

50



55

*Paso 1. terc-butil 4-{2-[4-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-cianopropil}piperidina-1-carboxilato*

60

A una mezcla de 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina (0,0967 g, 0,00540 mol), y terc-butil 4-{3-ciano-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]propil}piperidina-1-carboxilato (del ejemplo 1 paso 3, 2,00 g, 0,00450 mol) en 1,4-dioxano (40 ml, 0,5 mol) se le añadió una solución de carbonato sódico (0,954 g, 0,00900 mol) en agua (8,99 ml, 0,499 mol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,4 g, 0,0003 mol). La mezcla de la reacción se calentó a 100° C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con del 0 al 80% de EtOAc en hexanos, para proporcionar el producto deseado (1,59 g, 76,64%). LCMS (M+Na) 483.4.

65

*Paso 2. 3-(4-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(piperidin-4-il)butanonitrilo*

Una mezcla de terc-butil 4-{2-[4-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-cianopropil}piperidina-1-carboxilato (0,030 g, 0,000065 mol) y 0,5 ml de TFA se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de evaporarse hasta la sequedad, el residuo se usó directamente en el paso siguiente.

5

*Paso 3. 3-(4-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)butanonitrilo*

10

A una mezcla de sal de TFA hecha anteriormente y cloruro de metileno (0,5 ml, 0,008 mol) se le añadió cloruro de 2,4-difluorobenzoil (9,99 TL, 0,0000814 mol), se guido por trietilamina (0,027 ml, 0,00020 mol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se inactivó con bicarbonato sódico acuoso, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se evaporaron hasta la sequedad. El residuo se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS (M+H) 501.3.

15

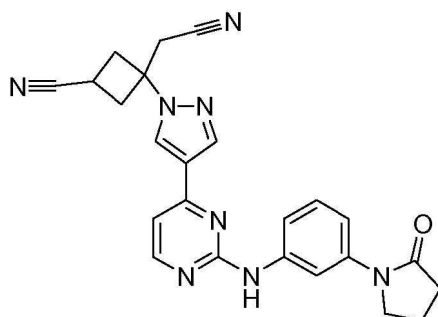
*Paso 4. 4-[1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-{4-[5-metoxi-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il}butanonitrilo*

20

La amida bruta (del paso 3), monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,0105 g, 0,0000553 mol) y 2-piridinamina (0,00919 g, 0,000976 mol) se disolvieron en 0,5 ml de dioxano y se calentaron a 100° C durante 5 horas. La mezcla de la reacción se aplicó en RP-HPLC a pH 2 para obtener la mezcla racémica de los productos deseados como una sal de TFA. LCMS (M+H) 559.4.

25

**Ejemplo 348: 3-(cianometil)-3-[4-(2-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]amino]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo**



30

35

40

Los isómeros cis- y trans- del compuesto del título se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 248, usando 1-(3-aminofenil)-2-pirrolidinona (de Matrix Scientific) en lugar de 4-morfolin-4-ilanilina en el paso 5. Primer tiempo de retención del pico 1.526 min, LCMS (M+H) 439.3. Segundo tiempo de retención del pico 1.575, LCMS (M+H) 439.3.

45

**Tabla de Datos NMR para Ejemplos Seleccionados**

50

Ejemplo	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz) δ (ppm)
5 (CD <sub>3</sub> OD)	8.63 (1H, d, J = 9.6 Hz), 8.28 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.40 (1H, m), 7.23 (3H, m), 7.06 (2H, m), 4.85 (1H, m), 4.58 (1H, m), 3.92 (4H, m), 3.48 (1H, m), 3.45 (4H, m), 3.08 (3H, m), 2.77 (1H, m), 2.17 (1H, m), 1.81 (2H, m), 1.34 ~ 1.20 (4H, m).

55

60

65

(continuación)

Ejemplo	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz) δ (ppm)
5 24 (CD <sub>3</sub> OD)	8.58 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.60 (2H, m), 7.25 (3H, m), 4.54 (1H, m), 3.92 (4H, m), 3.79 (1H, m), 3.66 (1H, m), 3.37 (4H, m), 3.22 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.76 (1H, dt, J = 2.4 and 12.0 Hz), 2.63 (1H, dt, J = 2.4 and 12.0 Hz), 2.13 (1H, m), 1.98 (1H, d, J = 12.8), 1.42 ~ 1.33 (2H, m), 1.27 (1H, m).
10 25 (CD <sub>3</sub> OD)	8.54 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.74 (2H, m), 7.65 (1H, m), 7.59 (4H, m), 7.22 (3H, m), 4.48 (1H, m), 3.92 (4H, m), 3.84 (1H, m), 3.73 (1H, m), 3.36 (4H, m), 3.15 (2H, m), 2.29 (1H, m), 2.16 (1H, m), 1.90 (2H, m), 1.35 (2H, m), 1.22 (1H, m).
15 29 (CD <sub>3</sub> OD)	8.61 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.21 (1H, s), 7.57 (2H, m), 7.02 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.98 (2H, m), 3.84 (2H, m), 3.67 (2H, m), 3.31 (2H, s), 3.10 (6H, m), 3.01 (2H, t, J = 11.2 Hz), 2.85 (2H, d, J = 14.8 Hz), 2.39 (1H, m), 2.19 (2H, m), 1.00 (2H, m), 0.93 (2H, m).
20 35 (CD <sub>3</sub> OD)	8.59 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.23 (3H, m), 4.46 (1H, dt, J = 4.0 and 10.0 Hz), 3.91 (4H, m), 3.33 (4H, m), 3.22 ~ 3.08 (2H, m), 2.51 (1H, m), 1.94 (1H, m), 1.74 ~ 1.53 (4H, m), 1.38 (2H, m), 1.21 (1H, m).
25 42 (CD <sub>3</sub> OD)	8.63 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.22 (3H, m), 4.84 (1H, m), 3.92 (4H, m), 3.70 (1H, m), 3.64 (1H, m), 3.35 (4H, m), 3.08 (2H, m), 2.95 (2H, q, J = 7.2 Hz), 2.69 (1H, dt, J = 2.4 and 12.0 Hz), 2.16 (1H, m), 1.93 (1H, m), 1.80 (1H, m), 1.58 (1H, m), 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.72 ~ 1.17 (4H, m).
30 55 (CD <sub>3</sub> OD)	8.59 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.59 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.83 (1H, m), 3.92 (4H, m), 3.91 (3H, s), 3.73 (1H, m), 3.66 (1H, m), 3.53 (4H, m), 3.06 (2H, m), 2.33 (2H, t, J = 12.4 Hz), 2.11 (1H, m), 1.91 (1H, m), 1.76 (1H, m), 1.55 (1H, m), 1.30 (2H, m), 1.00 (1H, m).
35 93 (CD <sub>3</sub> OD)	8.81 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.60 (2H, d, J = 9.2 Hz), 4.32 (2H, d, J = 9.2 Hz), 3.93 (4H, m), 3.58 (2H, s), 3.38 (4H, m), 2.65 (1H, m), 1.10 (4H, m).
40 94 (CD <sub>3</sub> OD)	8.85 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.33 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.27 (3H, m), 6.85 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.38 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.00 (1H, d, J = 15.6 Hz), 3.92 (4H, m), 3.41 (1H, m), 3.36 (4H, m), 3.21 (1H, m), 3.16 (2H, s), 2.84 (2H, m), 2.23 (2H, m).
45 101 (CD <sub>3</sub> OD)	8.60 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.06 (1H, s), 7.68 (2H, m), 7.31 (2H, m), 4.47 (1H, dt, J = 3.2 and 9.6 Hz), 4.02 (3H, s), 3.95 (4H, m), 3.41 (4H, m), 3.22 ~ 3.07 (2H, m), 2.51 (1H, m), 1.93 (1H, m), 1.73 ~ 1.54 (4H, m), 1.39 (2H, m), 1.22 (1H, m).
50 122 (CD <sub>3</sub> OD)	8.46 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.20 (1H, s), 7.87 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.10 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.43 (1H, dt, J = 4.4 and 10.4 Hz), 3.59 (4H, m), 3.14 (2H, m), 2.51 (1H, m), 1.99 (2H, m), 1.92 (2H, m), 1.55 (4H, m), 1.45 ~ 1.23 (4H, m).
55 124 (CD <sub>3</sub> OD)	8.45 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.20 (1H, s), 7.87 (2H, dd, J = 2.0 and 7.2 Hz), 7.41 (2H, dd, J = 2.0 and 7.2 Hz), 7.09 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.43 (1H, dt, J = 10.0 and 1.1 Hz), 4.17 (1H, m), 3.89 (1H, m), 3.80 (1H, m), 3.32 (2H, m), 3.13 (2H, m), 2.50 (1H, m), 1.93 (3H, m), 1.74 ~ 1.23 (9H, m).
60 132 (CD <sub>3</sub> OD)	8.58 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.30 (2H, m), 8.21 (1H, s), 7.57 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.42 (1H, m), 7.39 (1H, m), 4.47 (1H, m), 4.03 (3H, s), 3.16 (2H, m), 2.51 (1H, m), 1.92 ~ 1.22 (8H, m).
65 171 (CD <sub>3</sub> OD)	8.57 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.17 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.58 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.23 (3H, m), 4.65 (1H, m), 3.92 (4H, m), 3.34 (4H, m), 3.03 (2H, m), 2.97 (1H, m), 2.20 (1H, m), 1.94 ~ 1.81 (5H, m).
65 177 (CD <sub>3</sub> OD)	8.63 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.17 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.57 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.24 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.23 (1H, d, J = 6.4 Hz), 3.96 (1H, m), 3.91 (4H, t, J = 5.2 Hz), 3.34 (4H, t, J = 5.2 Hz), 3.27 (2H, m), 1.50 (1H, m), 0.84 (1H, m), 0.66 (1H, m), 0.57 (1H, m), 0.48 (1H, m).
65 212 1° isómero (CD <sub>3</sub> OD)	8.81 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.59 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.29 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.23 (2H, d, J = 9.2 Hz), 5.73 (1H, s), 4.67 (1H, m), 3.91 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.33 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.10 (2H, s), 2.79 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.18 ~ 2.06 (4H, m), 1.61 (2H, m).

(continuación)

	<b>Ejemplo</b>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz) $\delta$ (ppm)
5	<b>212 2° isómero</b> (CD <sub>3</sub> OD)	8.77 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 6.2 Hz), 7.57 (2H, m), 7.27 (1H, d, J = 6.2 Hz), 7.21 (2H, m), 5.82 (1H, s), 4.73 (1H, m), 3.90 (4H, br s), 3.21 (4H, br s), 3.09 (2H, s), 2.59 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.08 (4H, m), 1.74 (2H, m).
10	<b>213</b> (CD <sub>3</sub> OD)	8.56 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.26 (1H, s), 7.81 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.24 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.46 (1H, dt, J = 3.6 and 9.6 Hz), 3.71 (8H, m), 3.22 ~ 3.07 (2H, m), 3.51 (1H, m), 1.93 (1H, m), 1.74 ~ 1.54 (4H, m), 1.39 (2H, m), 1.23 (1H, m).
15	<b>221</b> (CD <sub>3</sub> OD)	8.57 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.26 (1H, s), 7.80 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.46 (1H, dt, J = 4.4 and 10.0 Hz), 4.01 (1H, m), 3.61 (1H, m), 3.54 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.22 ~ 3.07 (3H, m), 2.51 (1H, m), 1.93 (3H, m), 1.74 ~ 1.54 (6H, m), 1.38 (2H, m), 1.23 (1H, m).
20	<b>225</b> (CD <sub>3</sub> OD)	8.57 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.27 (1H, s), 7.81 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.26 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.66 (1H, dt, J = 4.0 and 10.0 Hz), 3.91 (1H, m), 3.82 (2H, m), 3.71 (1H, m), 3.22 ~ 3.08 (3H, m), 2.51 (1H, m), 2.32 (2H, m), 1.93 (1H, m), 1.73 ~ 1.54 (4H, m), 1.39 (2H, m), 1.22 (1H, m).
25	<b>226</b> (CD <sub>3</sub> OD)	8.56 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.26 (1H, s), 7.81 (2H, dd, J = 1.6 and 8.8 Hz), 7.59 (2H, dd, J = 1.6 and 8.8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 5.6 Hz), 4.46 (1H, dt, J = 4.4 and 10.0 Hz), 3.68 (3H, s), 3.68 (1H, m), 3.57 (1H, m), 3.14 (2H, m), 2.51 (1H, m), 2.12 (2H, m), 1.94 (2H, m), 1.74 ~ 1.54 (6H, m), 1.39 (2H, m), 1.23 (1H, m).
30	<b>227</b> (CD <sub>3</sub> OD)	8.53 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.25 (1H, s), 7.86 (4H, m), 7.23 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.46 (1H, dt, J = 10.0 and 4.0 Hz), 4.15 (1H, m), 3.59 (1H, br d, J = 12.8 Hz), 3.40 (1H, m), 3.14 (4H, m), 2.89 (3 H, s), 2.51 (1H, m), 2.25 (2H, br d, J = 12.8 Hz), 1.92 (3 H, m), 1.74 ~ 1.54 (4 H, m), 1.40 (2H, m), 1.23 (1H, m).
35	<b>248 1° isómero</b> (CD <sub>3</sub> OD)	8.74 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.20(1H, d, J = 6.4 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.25 (3H, m), 3.92 (4H, m), 3.40 (2H, s), 3.36 (4H, m), 3.17 (3H, m), 3.00 (2H, m).
	<b>248 2° isómero</b> (CD <sub>3</sub> OD)	8.77 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.61 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.25 (3H, m), 3.92 (4H, m), 3.47 (1H, m), 3.40 (2H, s), 3.36 (4H, m), 3.18 (2H, m), 2.96 (2H, m).
40	<b>251</b> (CD <sub>3</sub> OD)	8.48 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.20 (1H, s), 7.87 (2H, m), 7.40 (2H, m), 7.10 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.18 (1H, m), 3.90 (2H, m), 3.80 (1H, m), 3.26 (4H, m), 1.91 (2H, m), 1.51 (3H, m), 0.83 (1H, m), 0.66 (1H, m), 0.57 (1H, m), 0.50 (1H, m).
45	<b>253</b> (CD <sub>3</sub> OD)	8.60 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.26 (1H, s), 7.78 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.26 (1H, d, J = 6.0 Hz), 3.95 (1H, m), 3.58 (4H, td, J = 6.8 and 18.8 Hz), 3.27 (2H, m), 1.96 (4H, m), 1.50 (1H, m), 0.84 (1H, m), 0.66 (1H, m), 0.58 (1H, m), 0.49 (1H, m).
50	<b>254</b> (CD <sub>3</sub> OD)	8.60(1H, s), 8.34 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.27 (1H, s), 7.99 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.79 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.28 (1H, d, J = 5.6 Hz), 4.85 (1H, m), 4.12 (1H, m), 3.98 (3H, m), 3.53 (2H, m), 3.26 (1H, m), 1.91 (2H, m), 1.69(2H, m), 1.51 (1H, m), 0.85 (1H, m), 0.66 (1H, m), 0.58 (1H, m), 0.49 (1H, m).
55	<b>255</b> (CD <sub>3</sub> OD)	8.67 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.27 (1H, s), 7.88 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.13 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.60 (2H, d, J = 9.2 Hz), 4.26 (2H, J = 9.2 Hz), 3.70 (8H, m), 3.57 (2H, s), 3.03 (2H, q, J = 7.2 Hz), 1.36 (3H, t, J = 7.4 Hz).
	<b>258</b> (CD <sub>3</sub> OD)	8.67 (1H, s), 8.41 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.27 (1H, s), 7.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.13 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.60 (2H, d, J = 9.6 Hz), 4.26 (2H, d, J = 9.6 Hz), 3.58 (4H, m), 3.57 (2H, s), 3.16 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.98 (2H, m), 1.92 (2H, m), 1.36 (3H, t, J = 7.6 Hz).
60	<b>259</b> (CD <sub>3</sub> OD)	8.67 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.27 (1H, s), 7.85 (4H, m), 7.15 (1H, d, J = 5.6 Hz), 4.59 (2H, d, J = 9.6 Hz), 4.27 (2H, d, J = 9.6 Hz), 4.00 (1H, m), 3.57 (2H, s), 3.34 ~ 3.13 (6H, m), 1.90 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.36 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.29 (2H, m).
65	<b>260</b> (CD <sub>3</sub> OD)	8.49 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.20 (1H, s), 7.88 (2H, m), 7.43 (2H, m), 7.10 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.94 (1H, m), 3.70 (8H, m), 3.26 (2H, m), 1.50 (1H, m), 0.84 (1H, m), 0.66 (1H, m), 0.57 (1H, m), 0.49 (1H, m).



(continuación)

	<b>Ejemplo</b>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz) $\delta$ (ppm)
5	<b>263</b> (CD <sub>3</sub> OD)	8.48 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.20 (1H, s), 7.87 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.10 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.0 (1H, br s), 3.94 (1H, m), 3.75 (1H, br s), 3.53 (1H, m), 3.42 (1H, br s), 3.37 (3H, s), 3.26 (2H, m), 1.92 (2H, br s), 1.59 (2H, br s), 1.49 (1H, m), 1.29 (1H, d, J = 6.8 Hz), 0.83 (1H, m), 0.65 (1H, m), 0.56 (1H, m), 0.49 (1H, m).
10	<b>265</b> (CD <sub>3</sub> OD)	8.63 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.29 (1H, s), 7.60 (2H, m), 7.63 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 6.0 Hz), 3.97 (1H, m), 3.68 (4H, m), 3.55 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.27 (2H, m), 2.18 ~ 1.98 (2H, m), 1.50 (1H, m), 0.85 (1H, m), 0.65 (1H, m), 0.58 (1H, m), 0.49 (1H, m).
15	<b>266</b> (DMSO-d <sub>6</sub> )	9.80 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.23 (1H, s), 7.88 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.50 (2H, m), 7.16 (2H, d, J = 8.8 Hz), 4.96 (1H, dd, J = 30.4 and 3.2 Hz), 4.26 (1H, br d, J = 30.6 Hz), 4.03 (1H, m), 3.63 (1H, m), 3.55 (1H, m), 3.48 (1H, m), 3.28 (2H, t, J = 8.0 Hz), 1.90 (1H, m), 1.79 (1H, m), 1.39 (1H, m), 0.70 (1H, m), 0.52 (2H, m), 0.43 (1H, m)
20	<b>276</b> (CD <sub>3</sub> OD)	8.71 (1H, s), 8.40 (2H, d, J = 5.6 Hz), 8.29 (1H, s), 7.87 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.19 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.60 (2H, d, J = 9.2 Hz), 4.26 (2H, d, J = 9.2 Hz), 3.94 ~ 3.70 (5H, m), 3.58 (2H, s), 3.16 (2H, q, J = 7.2 Hz), 1.36 (3H, t, J = 7.2 Hz).
25	<b>277</b> (CD <sub>3</sub> OD)	8.74 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.30 (1H, s), 7.82 (2H, m), 7.58 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 5.6 Hz), 4.59 (2H, d, J = 9.6 Hz), 4.26 (2H, d, J = 9.6 Hz), 3.69 (4H, m), 3.59 (1H, m), 3.58 (3H, s), 3.38 (2H, s), 3.16 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.10 (2H, m), 1.36 (3H, t, J = 7.6 Hz).
30	<b>290 1º isómero</b> (CD <sub>3</sub> OD)	8.59 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.25 (1H, s), 7.87 (2H, m), 7.55 (2H, m), 7.13 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.78 ~ 3.52 (3H, m), 3.48 (2H, m), 3.38 (2H, s), 3.35 (1H, m), 3.18 (2H, m), 2.97 (2H, m), 2.02 (1H, m), 1.30 (1H, m).
30	<b>290 2º isómero</b> (CD <sub>3</sub> OD)	8.63 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.25 (1H, s), 7.86 (2H, m), 7.55 (2H, dd, J = 6.8 and 8.4 Hz), 7.12 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.80 ~ 3.43 (6H, m), 3.94 (2H, m), 3.38 (2H, s), 3.34 (1H, m), 2.01 (2H, m), 1.26 (1H, m).
35	<b>293 1º isómero</b> (CD <sub>3</sub> OD)	8.59 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.25 (1H, s), 7.89 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.14 (1H, d, J = 5.6 Hz), 3.77 (4H, m), 3.48 (1H, t, J = 8.8 Hz), 3.39 (2H, s), 3.19 (2H, m), 2.97 (2H, m), 2.83 (4H, m), 2.58 (3H, s).
40	<b>293 2º isómero</b> (CD <sub>3</sub> OD)	8.63 (1H, s), 8.40 (2H, d, J = 5.2 Hz), 8.25 (1H, s), 7.88 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.13 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.73 (4H, m), 3.47 (1H, m), 3.38 (2H, s), 3.34 (2H, m), 2.95 (2H, m), 2.70 (4H, m), 2.49 (3H, s).
45	<b>295 1º isómero</b> (CD <sub>3</sub> OD)	8.58 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.25 (1H, s), 7.87 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.13 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.54 ~ 3.35 (6H, m), 3.38 (3H, s), 3.37 (2H, s), 3.18 (2H, m), 2.97 (2H, m), 1.93 (1H, m), 1.61 (1H, m), 1.25 (2H, m).
45	<b>295 2º isómero</b> (CD <sub>3</sub> OD)	8.63 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.25 (1H, s), 7.87 (2H, m), 7.40 (2H, m), 7.12 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.51 (1H, m), 3.45 (2H, m), 3.40 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.33 (2H, s), 3.32 (2H, m), 3.25 (2H, m), 2.95 (2H, m), 1.92 (1H, m), 1.60 (1H, m), 1.26 (2H, m).
50	<b>296 1º isómero</b> (CD <sub>3</sub> OD)	8.59 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.25 (1H, s), 7.87 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.13 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.75 ~ 3.56 (3H, m), 3.47 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.22 (2H, s), 3.18 (2H, m), 2.98 (2H, m), 2.10 (2H, m), 1.22 (2H, m).
55	<b>296 2º isómero</b> (CD <sub>3</sub> OD)	8.63 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.25 (1H, s), 7.87 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.13 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.72 ~ 3.45 (6H, m), 3.38 (3H, s), 3.34 (1H, m), 3.27 (2H, s), 2.95 (2H, m), 2.10 (2H, m), 1.25 (1H, m).
60	<b>297 1º isómero</b> (CD <sub>3</sub> OD)	8.59 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.25 (1H, s), 7.89 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.14 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.93 ~ 3.73 (4H, m), 3.50 ~ 3.43 (2H, m), 3.38 (2H, s), 3.19 (2H, m), 2.97 (2H, m), 1.25 (2H, m).
65	<b>297 2º isómero</b> (CD <sub>3</sub> OD)	8.63 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.25 (1H, s), 7.88 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.13 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.81 (3H, m), 3.47 (2H, m), 3.38 (2H, s), 3.36 (1H, m), 3.26 (2H, m), 2.95 (2H, m), 1.27 (2H, m).

(continuación)

Ejemplo	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz) δ (ppm)
5 308 (DMSO-d <sub>6</sub> )	9.24 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.14 (1H, s), 7.61 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.96 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.8 Hz), 4.47 (1H, m), 3.81 (1H, dd, J = 11.6 and 3.2 Hz), 3.70 (1H, dd, J = 11.6 and 3.2 Hz), 3.67 (4H, m), 3.28 (1H, m), 3.23 ~ 3.06 (4H, m), 2.97 (4H, m), 2.01 (1H, m), 1.62 (1H, m), 1.17 (2H, m), 0.82 (1H, br d, J = 12.4 Hz).
10 309 (DMSO-d <sub>6</sub> )	9.78 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.41 (2H, d, J = 5.2 Hz), 8.20 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.12 (1H, d, 7.6 Hz), 4.50 (1H, m), 3.93 (1H, m), 3.82 (3H, m), 3.71 (1H, dd, J = 11.6 and 5.8 Hz), 3.31 (2H, m), 3.24 ~ 3.07 (5H, m), 2.03 (1H, m), 1.67 (3H, m), 1.51 (2H, qd, J = 13.2 and 4.8 Hz), 1.18 (2H, m), 0.83 (1H, br d, J = 12.4 Hz).
15 310 (DMSO-d <sub>6</sub> )	9.75 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.20 (1H, s), 7.83 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.10 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.49 (1H, m), 3.82 (1H, dd, J = 16.2 and 2.8 Hz), 3.71 (1H, dd, J = 11.6 and 2.8 Hz), 3.40 (4H, m), 3.24 ~ 3.07 (4H, m), 2.03 (1H, m), 1.77 (4H, m), 1.63 (1H, br d, J = 12.0 Hz), 1.18 (2H, m), 0.88 ~ 0.82 (2H, m).
20 312 (DMSO-d <sub>6</sub> )	9.74 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.20 (1H, s), 7.83 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.10 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.74 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.49 (1H, m), 3.82 (1H, dd, J = 11.2 and 2.4 Hz), 3.71 (1H, dd, J = 11.2 and 2.4 Hz), 3.67 (2H, m), 3.23 ~ 3.07 (7H, m), 2.03 (1H, m), 1.64 (3H, m), 1.27 (2H, m), 1.18 (2H, m), 0.83 (1H, br d, J = 12.0 Hz).
25 336 1º isómero (DMSO-d <sub>6</sub> )	9.62 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.24 (1H, s), 7.79 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.15 (3H, m), 3.55 (3H, m), 3.33 (2H, s), 3.08 (2H, m), 2.82 (2H, m), 2.36 (2H, t, J = 6.8 Hz), 1.82 (4H, m).
30 336 2º isómero (DMSO-d <sub>6</sub> )	9.56 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.20 (1H, s), 7.74 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.10 (3H, m), 3.49 (3H, m), 3.40 (2H, s), 3.10 (2H, m), 2.84 (2H, m), 2.30 (2H, t, J = 6.4 Hz), 1.78 (4H, m).
35 347 (DMSO-d <sub>6</sub> )	9.31 (1H, t, J = 2.0 Hz), 9.24 (1H, dd, J = 6.0 and 1.2 Hz), 8.92 (1H, d, J = 14.4 Hz), 8.81 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.89 (1H, m), 7.82 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.15 (1H, m), 6.88 (1H, br s), 4.92 (1H, m), 4.42 (1H, m), 4.34 (1H, m), 4.18 (3H, s), 3.28 (1H, m), 3.16 (2H, m), 2.89 (1H, m), 2.65 (1H, m), 2.02 (1H, m), 1.92 (1H, m), 1.74 (2H, m), 1.23 (1H, m), 1.06 (2H, m).
40 348 (DMSO-d <sub>6</sub> )	9.61 (1H, s), 8.94 (1H, s), 8.80 (1H, m), 8.44 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.34 (1H, s), 7.24 (2H, m), 7.18 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.2 Hz), 3.85 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.57 (1H, dd, J = 8.8 and 8.8 Hz), 3.33 (2H, s), 3.14 (2H, m), 2.83 (2H, m), 2.54 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.07 (2H, m).
45 348 2º isómero (DMSO-d <sub>6</sub> )	9.56 (1H, s), 8.93 (1H, s), 8.77 (1H, m), 8.38 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.30 (1H, s), 7.19 (2H, m), 7.12 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.95 (1H, d, J = 7.6 Hz), 3.80 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.49 (1H, m), 3.27 (2H, s), 3.16 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.48 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.02 (2H, m).

**Ejemplo A: Ensayo de JAK quinasas in vitro**

Los compuestos de la presente se probaron para determinar la actividad inhibitora de dianas JAK de acuerdo con el siguiente ensayo *in vitro* descrito en Park y et al., Analytical Biochemistry 1999, 269, 94-104. Los dominios catalíticos de JAK1 humana (a.a. 837-1142), JAK2 (a.a. 828-1132) y JAK3 (a.a. 781-1124) con una etiqueta His N terminal se expresaron usando baculovirus en células de insecto y se purificaron. La actividad catalítica de JAK1, JAK2 o JAK3 se ensayó midiendo la fosforilación de un péptido biotinilado. El péptido fosforilado se detectó por fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HRTF). Se midieron los valores Cl<sub>50</sub> de los compuestos para cada quinasa en las reacciones que contenían la enzima, ATP y péptido 500 nM en tampón Tris 50 mM (pH 7,8) con NaCl 100 mM, DTT 5 mM y BSA 0,1 mg/ml (0,01%). La concentración de ATP en las reacciones fue 90 μM para JAK1, 30 μM para JAK2 y 3 μM para JAK3. Las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente durante 1 hora y después se detuvieron con 20 μl de EDTA 45 mM, SA-APC 300 nM, Eu-Py20 6 nM en tampón de ensayo (Perkin Elmer, Boston, MA). El enlace al anticuerpo etiquetado con Europio se realizó durante 40 minutos y la señal de HRTF se midió sobre un lector de placa Fusion (Perkin Elmer, Boston, MA). Ciertos compuestos anteriores se probaron de acuerdo con este ensayo. Los compuestos que tuvieron un valor Cl<sub>50</sub> de 100 μM o menos para cualquiera de las dianas JAK anteriormente mencionadas se consideraron activos.

Tabla de datos de IC<sub>50</sub> para ensayo de JAK quinasas

	Ejemplo	JAK-2 IC <sub>50</sub> (nM)	<b>17</b>	<100	<b>33</b>	<100	<b>49</b>	<100
			<b>18</b>	<100	<b>34</b>	<100	<b>50</b>	<100
5	<b>1</b>	<100	<b>19</b>	<100	<b>35</b>	<100	<b>51</b>	<100
	<b>2</b>	<100	<b>20</b>	<100	<b>36</b>	<100	<b>52</b>	<100
	<b>3</b>	<100	<b>21</b>	<100	<b>37</b>	<100	<b>53</b>	<100
	<b>4</b>	<100	<b>22</b>	<100	<b>38</b>	<100	<b>54</b>	<100
10	<b>5</b>	<100	<b>23</b>	<100	<b>39</b>	<100	<b>55</b>	<100
	<b>6</b>	<100	<b>24</b>	<100	<b>40</b>	<100	<b>56</b>	<100
	<b>7</b>	<100	<b>25</b>	<100	<b>41</b>	<100	<b>57</b>	<100
	<b>8</b>	<100	<b>26</b>	<100	<b>42</b>	<100	<b>58</b>	<100
15	<b>11</b>	<100	<b>27</b>	<100	<b>43</b>	<100	<b>59</b>	<100
	<b>12</b>	<100	<b>28</b>	<100	<b>44</b>	<100	<b>60</b>	<100
	<b>13</b>	<100	<b>29</b>	<100	<b>45</b>	<100	<b>61</b>	<100
	<b>14</b>	<100	<b>30</b>	<100	<b>46</b>	<100	<b>62</b>	<100
20	<b>15</b>	<100	<b>31</b>	<100	<b>47</b>	<100	<b>63</b>	<100
	<b>16</b>	<100	<b>32</b>	<100	<b>48</b>	<100	<b>64</b>	<100
25								
30								
35								
40								
45								
50								
55								
60								
65								

ES 2 569 528 T3

	<b>65</b>	<100	<b>114</b>	<100	<b>163</b>	<100	<b>213</b>	<100
	<b>66</b>	<100	<b>115</b>	<100	<b>164</b>	<100	<b>214</b>	<100
	<b>67</b>	<100	<b>116</b>	<100	<b>165</b>	<100	<b>215</b>	<100
5	<b>68</b>	<100	<b>117</b>	<100	<b>166</b>	<100	<b>216</b>	<100
	<b>69</b>	<100	<b>118</b>	<100	<b>167</b>	<100	<b>217</b>	<100
	<b>70</b>	<100	<b>119</b>	-	<b>168</b>	<100	<b>218</b>	<100
	<b>71</b>	<100	<b>120</b>	<100	<b>169</b>	-	<b>219</b>	<100
10	<b>72</b>	<100	<b>121</b>	<100	<b>170</b>	-	<b>220</b>	<100
	<b>73</b>	<100	<b>122</b>	<100	<b>171</b>	<100	<b>221</b>	<100
	<b>74</b>	<100	<b>123</b>	<100	<b>172</b>	-	<b>222</b>	<100
	<b>75</b>	<100	<b>124</b>	<100	<b>173</b>	<100	<b>223</b>	<100
15	<b>76</b>	<100	<b>125</b>	<100	<b>174</b>	<100	<b>224</b>	<100
	<b>77</b>	<100	<b>126</b>	<100	<b>175</b>	<100	<b>225</b>	<100
	<b>78</b>	<100	<b>127</b>	<100	<b>176</b>	<100	<b>226</b>	<100
	<b>79</b>	<100	<b>128</b>	<100	<b>177</b>	<100	<b>227</b>	<100
20	<b>80</b>	<100	<b>129</b>	<100	<b>178</b>	<100	<b>228</b>	<100
	<b>81</b>	<100	<b>130</b>	<100	<b>179</b>	<100	<b>229</b>	<100
	<b>82</b>	<100	<b>131</b>	<100	<b>180</b>	<100	<b>230</b>	<100
	<b>83</b>	<100	<b>132</b>	<100	<b>181</b>	<100	<b>231</b>	<100
25	<b>84</b>	<100	<b>133</b>	<100	<b>182</b>	<100	<b>232</b>	<100
	<b>85</b>	<100	<b>134</b>	<100	<b>183</b>	<100	<b>233</b>	<100
	<b>86</b>	<100	<b>135</b>	<100	<b>184</b>	<100	<b>234</b>	<100
	<b>87</b>	<100	<b>136</b>	<100	<b>185</b>	<100	<b>235</b>	<100
30	<b>88</b>	<100	<b>137</b>	<100	<b>186</b>	<100	<b>236</b>	<100
	<b>89</b>	<100	<b>138</b>	<100	<b>187</b>	<100	<b>237</b>	<100
	<b>90</b>	<100	<b>139</b>	<100	<b>188</b>	<100	<b>238</b>	<100
	<b>91</b>	<100	<b>140</b>	<100	<b>189</b>	<100	<b>239</b>	<100
35	<b>92</b>	>100	<b>141</b>	<100	<b>190</b>	<100	<b>240</b>	<100
	<b>93</b>	<100	<b>142</b>	<100	<b>191</b>	-	<b>241</b>	<100
	<b>94</b>	<100	<b>143</b>	<100	<b>192</b>	<100	<b>242</b>	<100
	<b>95</b>	<100	<b>144</b>	<100	<b>193</b>	<100	<b>243</b>	<100
40	<b>96</b>	<100	<b>145</b>	<100	<b>194</b>	<100	<b>244</b>	<100
	<b>97</b>	<100	<b>146</b>	<100	<b>195</b>	<100	<b>245</b>	<100
	<b>98</b>	<100	<b>147</b>	<100	<b>196</b>	<100	<b>246</b>	<100
	<b>99</b>	<100	<b>148</b>	<100	<b>197</b>	<100	<b>247</b>	<100
45	<b>100</b>	-	<b>149</b>	<100	<b>199</b>	<100	<b>248</b>	<100
	<b>101</b>	<100	<b>150</b>	<100	<b>200</b>	<100	<b>249</b>	-
	<b>102</b>	<100	<b>151</b>	<100	<b>201</b>	<100	<b>250</b>	-
	<b>103</b>	<100	<b>152</b>	<100	<b>202</b>	<100	<b>251</b>	<100
50	<b>104</b>	<100	<b>153</b>	<100	<b>203</b>	<100	<b>252</b>	<100
	<b>105</b>	<100	<b>154</b>	<100	<b>204</b>	<100	<b>253</b>	<100
	<b>106</b>	<100	<b>155</b>	<100	<b>205</b>	<100	<b>254</b>	<100
	<b>107</b>	<100	<b>156</b>	<100	<b>206</b>	<100	<b>255</b>	<100
55	<b>108</b>	<100	<b>157</b>	<100	<b>207</b>	<100	<b>256</b>	<100
	<b>109</b>	<100	<b>158</b>	<100	<b>208</b>	<100	<b>257</b>	<100
	<b>110</b>	<100	<b>159</b>	<100	<b>209</b>	<100	<b>258</b>	<100
	<b>111</b>	<100	<b>160</b>	<100	<b>210</b>	<100	<b>259</b>	<100
60	<b>112</b>	<100	<b>161</b>	<100	<b>211</b>	<100	<b>260</b>	<100
	<b>113</b>	<100	<b>162</b>	<100	<b>212</b>	<100	<b>261</b>	<100

65

5	262	<100	311	<100
	263	<100	312	<100
	264	<100	313	<100
	265	<100	314	<100
	266	<100	315	<100
	267	<100	316	<100
10	268	<100	317	<100
	269	<100	318	<100
	270	<100	319	<100
	271	<100	320	<100
	272	<100	321	<100
15	273	<100	323	<100
	274	<100	324	<100
	275	<100	325	<100
	276	<100	326	<100
20	277	<100	327	<100
	278	<100	328	<100
	279	<100	329	<100
	280	<100	330	<100
25	281	<100	331	<100
	282	<100	332	<100
	283	<100	333	<100
	284	<100	334	<100
30	285	-	336	<100
	286	-	337	<100
	287	<100	338	<100
	288	<100	339	<100
35	289	<100	340	<100
	290	<100	341	<100
	291	<100	342	<100
	292	<100	343	<100
40	293	<100	344	<100
	294	<100	345	-
	295	<100	346	<100
	296	<100	347	<100
45	297	<100	348	<100
	298	<100		
	299	<100		
	300	<100		
50	301	<100		
	302	<100		
	303	<100		
	304	<100		
55	305	<100		
	306	<100		
	307	<100		
	308	<100		
60	309	<100		
	310	<100		

**Ejemplo B. Ensayos Celulares**

65 Uno o más compuestos de la presente se probaron para determinar la actividad inhibidora de dianas JAK

de acuerdo con al menos uno de los siguientes ensayos celulares.

Para el cultivo, se sembraron en placas líneas celulares de cáncer dependientes de citocinas y por tanto de la transducción de señal JAK/STAT a 6000 células por pocillo (formato de placa de 96 pocillos) en RPMI 1640, 10% de FBS, y 1 nG/ml de la citocina apropiada. Los compuestos se añadieron a las células en DMSO/medio (concentración final de DMSO 0,2%) y se incubaron durante 72 horas a 37 °C, 5% de CO<sub>2</sub>. El efecto del compuesto sobre la viabilidad celular se valoró usando el ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente CellTiter-Glo (Promega) seguido de cuantificación TopCount (Perkin Elmer, Boston, MA). Se midieron los efectos fuera de diana potenciales de los compuestos en paralelo usando una línea celular no dirigida por JAK con la misma lectura de ensayo. Los compuestos que tenían un valor CI<sub>50</sub> de 10 μM o menor con selectividad para proliferación conducida por JAK se consideraron activos. Todos los experimentos se realizaron por duplicado.

Las líneas celulares anteriores también pueden usarse también para examinar los efectos de los compuestos sobre la fosforilación de las JAK quinasas o posibles sustratos corriente abajo como proteínas STAT, Akt, Shp2 o Erk. Estos experimentos pueden realizarse después de una privación de citocinas durante la noche, seguido de una breve preincubación con el compuesto (2 horas o menos) y estimulación con citocinas de aproximadamente 1 hora o menos. Después las proteínas se extraen de las células y se analizan por técnicas conocidas por los instruidos en la técnica, incluyendo transferencia Western o ensayos ELISA usando anticuerpos que pueden diferenciar entre proteína fosforilada y total. Estos experimentos pueden utilizar células normales o cancerosas para investigar la actividad de los compuestos sobre la biología de la supervivencia celular tumoral o sobre mediadores de enfermedades inflamatorias. Por ejemplo, con respecto a los últimos, pueden usarse citocinas como IL-6, IL-12, IL-23 o IFN para estimular la activación de JAK que da como resultado la fosforilación de la(s) proteína(s) STAT y posiblemente perfiles transcripcionales (evaluados por tecnología de matriz o qPCR) o la producción y/o secreción de proteínas, como IL-17. La capacidad de los compuestos para inhibir estos efectos mediados por citocinas puede medirse usando técnicas habituales por los instruidos en la técnica.

Los compuestos de la presente también pueden probarse en modelos celulares diseñados para evaluar su fuerza y actividad contra JAK mutantes, por ejemplo, la mutación JAK2V617F encontrada en trastornos mieloproliferativos. Estos experimentos a menudo usan células dependientes de citocinas de linaje hematológico (por ejemplo BaF/3) en las que las JAK quinasas de tipo salvaje o mutantes se expresan ectópicamente (James, C., et al. Nature 434: 1144-1148; Staerk, J., y col. JBC 280: 41893-41899). Los criterios de valoración incluyen los efectos de los compuestos sobre la supervivencia, proliferación celular y proteínas JAK, STAT, Akt o Erk fosforiladas.

Ciertos compuestos de la presente se han o pueden evaluarse para determinar su actividad inhibiendo la proliferación de células T. Dicho ensayo puede considerarse un segundo ensayo de proliferación dirigido por citocinas (es decir JAK) y también un ensayo simplista de supresión inmune o inhibición de activación inmune. Lo siguiente es un breve esbozo de cómo pueden realizarse dichos experimentos. Se prepararon células mononucleares de sangre periférica (PBMC) a partir de muestras de sangre humana completa usando el procedimiento de separación Ficoll Hypaque y las células T (fracción 2000) pueden obtenerse a partir de las PBMC por elutriación. Las células T humanas aisladas recientemente pueden conservarse en medio de cultivo (RPMI 1640 suplementado con 10% de suero bovino fetal, penicilina 100 U/ml, estreptomycin 100 μg/ml) a una densidad de 2 x 10<sup>6</sup> células/ml a 37° C durante hasta 2 días. Para el análisis de proliferación celular estimulado por IL-2, las células se trataron primero con Fitohemaglutinina (PHA) a una concentración final de 10 μg/ml durante 72 horas. Después de lavarse una vez con PBS, se colocaron en placas 6000 células/pocillo en placas de 96 pocillos y se trataron con los compuestos a diferentes concentraciones en el medio de cultivo en presencia de 100 U/ml de IL-2 humana (ProSpec-Tany TechnoGene; Rehovot, Israel). Las placas se incubaron a 37° C durante 72 horas y se evaluó el índice de proliferación usando reactivos luminiscentes CellTiter-Glo siguiendo el protocolo recomendado por el fabricante (Promega; Madison, WI).

#### **Ejemplo C. Eficacia antitumoral in vivo**

Los compuestos de la presente pueden evaluarse en modelos de xenoinjerto tumoral humano en ratones inmunocomprometidos. Por ejemplo, puede usarse una variante tumorigénica de la línea celular INA-6 de plasmacitoma para inocular ratones SCID por vía subcutánea (Burger, R., et al. Hematol J. 2: 42-53, 2001). Después los animales portadores de tumores pueden asignarse al azar en grupos de tratamiento con fármaco o vehículo y pueden administrarse diferentes dosis de compuestos mediante cualquiera de las vías habituales incluyendo vía oral, i.p. o infusión continua usando bombas implantables. El crecimiento tumoral se siguió a lo largo del tiempo usando calibradores. Además, para evaluar los efectos del compuesto sobre la actividad de JAK y vías de señalización corriente abajo, se recogieron muestras de tumor en cualquier momento después del inicio del tratamiento para análisis, como se ha descrito anteriormente (Ejemplo B). Además, la selectividad del compuesto(s) puede evaluarse usando modelos de xenoinjerto tumorales que dirigen otras quinasas conocidas (por ejemplo BCR-ABL1) como el modelo tumoral K562.

#### **Ejemplo D: Prueba de Respuesta de Hipersensibilidad Retardada por Contacto Cutáneo Murino**

Los compuestos de la presente también pueden probarse por sus eficacias (de inhibir dianas JAK) en el modelo de ensayo de hipersensibilidad retardada murino dirigido por células T. Se considera que la respuesta de hipersensibilidad de tipo retardada (DTH) por contacto cutáneo murino es un modelo válido de dermatitis por contacto clínica y otros trastornos cutáneos inmunitarios mediados por células T, como soriasis (Immunol Today. Enero 1998; 19(1): 37-44). La DTH murina comparte múltiples características con la soriasis, incluyendo el infiltrado inmune, el incremento acompañante de citocinas inflamatorias e hiperproliferación de queratinocitos. Adicionalmente, muchas clases de agentes que son eficaces en el tratamiento de soriasis en el entorno clínico también son inhibidores eficaces de la respuesta DTH en ratones (Agents Actions. Enero 1993; 38(1-2): 116-21).

El día 0 y 1, se sensibilizaron ratones Balb/c con una aplicación tópica, en su abdomen rasurado con el antígeno 2,4-dinitro-fluorobenceno (DNFB). El día 5, se midió el espesor de las orejas usando un micrómetro de diseño. Esta medición se registró y se usó como una línea de base. Ambas orejas de los animales se pusieron a prueba con una aplicación tópica de DNFB en un total de 20  $\mu$ l (10  $\mu$ l en pabellón interno y 10  $\mu$ l en el pabellón externo) a una concentración del 0,2%. De veinticuatro a sesenta y dos horas después de ponerlas a prueba, se volvieron a medir las orejas. El tratamiento con los compuestos de prueba se proporcionó a través de fases de sensibilización y exposición (del día 1 al día 7) o antes de y a lo largo de la fase de puesta a prueba (habitualmente por la tarde del día 4 al día 7). El tratamiento de los compuestos de prueba (a concentración diferente) se administró sistémica o tópicamente (administración tópica del tratamiento en las orejas). Las eficacias de los compuestos de prueba se indican por una reducción en la hinchazón de la oreja en comparación con la situación sin el tratamiento. Los compuestos que producen una reducción del 20% o más se consideraron eficaces. En algunos experimentos, los ratones se pusieron a prueba pero no se sensibilizaron (control negativo).

El efecto inhibitor (activación de la inhibición de las vías JAK-STAT) de los compuestos de prueba puede confirmarse por análisis inmunohistoquímico. La activación de la(s) vía(s) JAK-STAT da como resultado la formación y translocación de factores de transcripción funcionales. Además, la afluencia de células inmunes y la proliferación aumentada de queratinocitos también debería proporcionar cambios del perfil de expresión únicos en la oreja que pueden investigarse y cuantificarse. Se sometieron cortes de oreja embebidos en parafina y fijados con formalina (recolectados después de la fase de puesta a prueba en el modelo DTH) a análisis inmunohistoquímico usando un anticuerpo que interaccionaba específicamente con el STAT3 fosforilado (clon 58E12, Cell Signaling Technologies). Las orejas del ratón se trataron con los compuestos de prueba, vehículo o dexametasona (un tratamiento clínicamente eficaz para la soriasis) o no se trataron, en el modelo DTH para comparación. Los compuestos de prueba y la dexametasona pueden producir cambios transcripcionales similares tanto cuantitativa como cualitativamente y tanto los compuestos de prueba como la dexametasona pueden reducir la cantidad de células infiltrantes. La administración sistémica y tópica de los compuestos de prueba puede producir efectos inhibitorios, es decir, reducción en el número de células infiltrantes e inhibición de los cambios transcripcionales.

#### **Ejemplo E: Actividad antiinflamatoria in vivo**

Los compuestos de la presente pueden evaluarse o haber sido evaluados en modelos roedores o no roedores diseñados para reproducir una respuesta de inflamación sencilla o compleja. Por ejemplo, pueden usarse modelos en roedores de artritis para evaluar el potencial terapéutico de los compuestos dosificados de manera preventiva o terapéutica. Estos modelos incluyen, pero no están limitados a, artritis inducida por colágeno en ratones o ratas, artritis inducida por adyuvante en ratas y artritis inducida por anticuerpos y colágeno. Las enfermedades autoinmunes incluyendo, pero no limitadas a, esclerosis múltiple, diabetes mellitus tipo I, uveoretinitis, tiroiditis, miastenia grave, nefropatías por inmunoglobulina, miocarditis, sensibilización de las vías respiratorias (asma), lupus o colitis también pueden usarse para evaluar el potencial terapéutico de los compuestos de la presente. Estos modelos están bien establecidos en la comunidad investigadora y son habituales para los instruidos en la materia (Current Protocols in Immunology, Vol 3., Coligan, J. E. et al, Wiley Press.; Methods in Molecular Biology: Vol. 225, Inflammation Protocols., Winyard, P. G. y Willoughby, D. A., Humane Press, 2003.).

#### **Ejemplo F: Ensayos basados en Células ABL1 y T315I**

Las líneas celulares de cáncer dependientes de la actividad de la quinasa ABL1 para la proliferación y/o supervivencia pueden colocarse en placas a 3000 células por pocillo (formato de placa de 96 pocillos) en RPMI 1640, y 10% de FBS. Los compuestos pueden añadirse a las células en DMSO/medio (concentración final de 0,2% DMSO) e incubarse durante 72 horas a 37° C, 5% de CO<sub>2</sub>. El efecto del compuesto en la viabilidad celular se evalúa usando el CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay (Promega) seguido por cuantificación TopCount (Perkin Elmer, Boston, MA). Las líneas celulares dependientes de ABL1 pueden incluir las dependientes naturalmente de la actividad de ABL1 o las diseñadas para ser dependientes de la actividad de ABL1 o las diseñadas para ser dependientes de la actividad de ABL1 (por ejemplo células BaF/3). Las últimas pueden generarse usando ABL1 del tipo salvaje o ABL1 mutante (como ABL1 T315I) de tal manera que la actividad de los compuestos puede evaluarse contra diferentes variantes de la quinasa ABL1. Los efectos potenciales fuera de objetivo potenciales de los compuestos se midieron en paralelo usando una línea celular no dirigida por ABL1 con la misma lectura del ensayo. Los compuestos que tienen un IC<sub>50</sub> de 10  $\mu$ M o menos con selectividad para la proliferación dirigida por JAK se

consideran activos. Todos los experimentos se realizaron por duplicado o más.

Las líneas celulares anteriores también pueden usarse para examinar los efectos de los compuestos en la fosforilación de ABL1 y/o sustratos de ABL1, como proteínas STAT, Akt, Erk o Crkl. Estos experimentos pueden realizarse después de la incubación de las células con los compuestos para periodos de tiempo variables (habitualmente de 10 minutos a 4 horas), dependiendo de una variedad de factores (por ejemplo, la vida media de las fósforo-proteínas de interés). Las proteínas se extraen después de las células y se analizan por técnicas familiares a los instruidos en la técnica incluyendo transferencia Western o ensayos ELISA usando anticuerpos que pueden diferenciar entre proteína fosforilada y total. Estos experimentos pueden utilizar células normales o cancerosas para investigar la actividad de los compuestos en tanto células cancerosas como normales.

Estas mismas líneas celulares pueden usarse para examinar los efectos de inhibir tanto quinasas ABL como JAK con un compuesto único o el mismo compuesto. Por ejemplo, las células BaF/3 que expresan BCR-ABL1 (mutante o del tipo salvaje) pueden usarse para evaluar el impacto de compuestos en el crecimiento, supervivencia y señalización de células dirigidas por la ABL1-quinasa. Sin embargo, si estas mismas células se cultivan en presencia de citocinas específicas (por ejemplo IL-3) que activan las JAK quinasas, el impacto de los compuestos puede evaluarse en células en las que tanto las quinasas ABL como las JAK contribuyen a la viabilidad y proliferación celular del tumor.

#### **Ejemplo G: Ensayo HTRF en ABL1 y T315I ABL1**

Los compuestos descritos en la presente pueden probarse para actividad inhibitoria de la quinasa ABL1 (tipo salvaje y mutante T315I) como se describe a continuación. Los dominios catalíticos de las quinasas ABL1 (residuos 27 al término C) pueden ser N-terminales His etiquetados y expresados por baculovirus en células de insectos y purificados. Estos pueden obtenerse en forma purificada de Upstate Cell Signaling Solutions. La ABL1 y T315I ABL1 catalizan la fosforilación de p28. El p28 fosforilado puede detectarse por Fluorescencia Homogénea Resuelta en el Tiempo (HTRF). Los IC<sub>50</sub> de los compuestos pueden medirse para cada quinasa en las reacciones que contienen: 1-2 nM de ABL1 o T315I ABL1, 500 nM de péptido, 35 μM de ATP para ABL1 y 10 μM de ATP para T315I ABL1, 2,0% de DMSO en tapón de ensayo que contiene 50 mM de Tris, pH 7.8, 100 mM de NaCl, 10 mM de MgCl<sub>2</sub>, 5 mM de DTT, 0,6 mg/ml de BSA. Las reacciones proceden habitualmente a temperatura ambiente durante una hora y media y pueden detenerse añadiendo 20 μL adicionales de 50 mM de NaCl, 0,4 mg/ml de BSA, 45 mM de EDTA, 200 nM de SA-APC, 4 nM de Eu-Py20 en tampón de ensayo. Las placas pueden incubarse a temperatura ambiente durante 40 minutos y puede medirse entonces el HTRF en un lector de placas.

Otros ensayos de quinasas pueden ejecutarse de una manera similar usando quinasas y sustratos comercialmente disponibles y/o a través de proveedores de servicio de contrato como Invitrogen, Cerep o Upstate Biosciences.

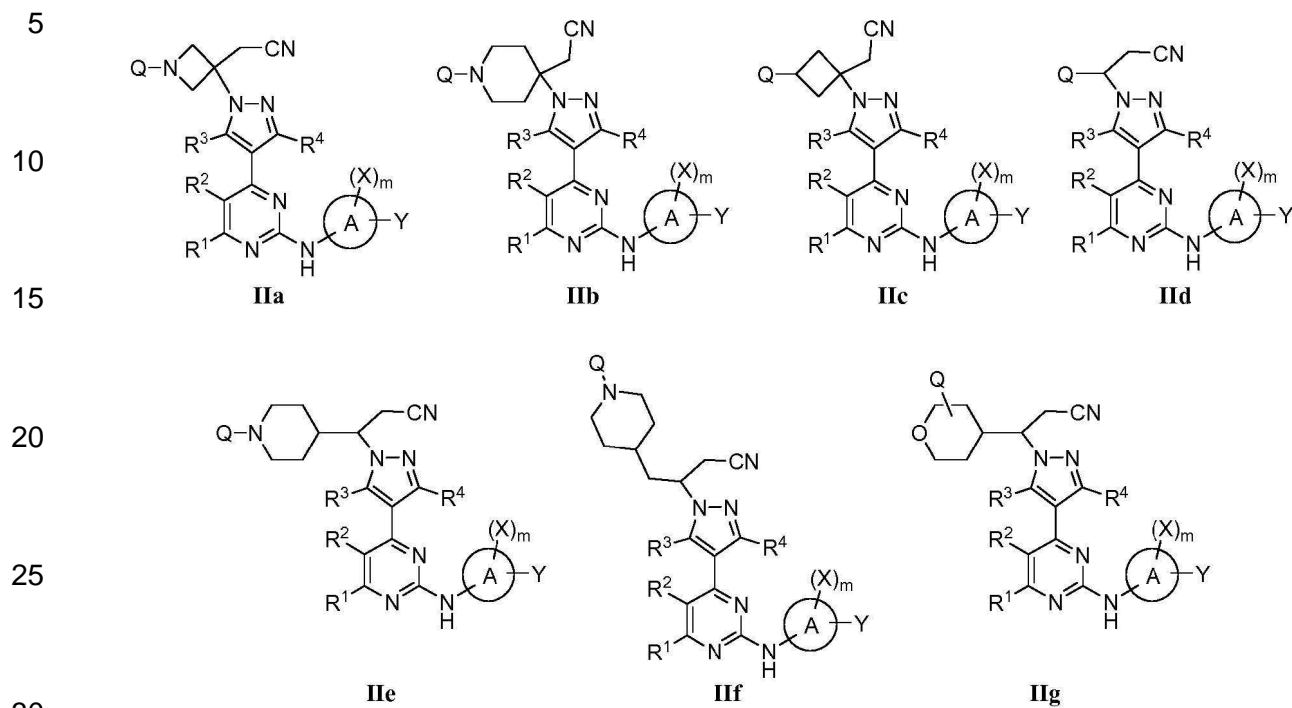
#### **Ejemplo H: Eficacia anti-tumoral in vivo**

Los compuestos de la presente pueden evaluarse en modelos de xenoinjertos en tumores humanos en ratones inmunocompetentes o inmunodeprimidos. Por ejemplo, una variante tumorigénica de la línea celular BaF/3 que se ha transformado con BCR-ABL1 (tipo salvaje o mutante) puede usarse para inocular ratones Balb/c o Balb/c nu/nu por vía subcutánea o intravenosa. Los animales que portan células tumorales pueden ser asignados al azar en grupos de tratamiento de fármaco o vehículo y pueden administrarse dosis diferentes de compuestos por cualquier número de las vías habituales incluyendo oral, i.p. o infusión continua usando bombas implantables. El crecimiento tumoral se siguió a lo largo del tiempo usando calibradores (para inoculaciones subcutáneas) y también puede seguirse la supervivencia de animales (para inoculaciones intravenosas). Además, las muestras de células tumorales pueden recolectarse en cualquier momento después del inicio del tratamiento para los análisis descritos anteriormente para evaluar los efectos de los compuestos en la actividad de las quinasas (JAK, ABL u otra) y las vías de señalización corriente abajo. Además, se puede evaluar la selectividad de los compuestos usando modelos tumorales de xenoinjertos que están dirigidos por otras quinasas "fuera de diana".



Reivindicaciones

1. Un compuesto de Fórmula IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf o IIg:



o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

35 El anillo A es arilo o heteroarilo;  
 Q es H, Cy<sup>1</sup>, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, NR<sup>c1C(O)R<sup>b1</sup></sup>, NR<sup>c1C(O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup></sup>, NR<sup>c1C(O)OR<sup>a1</sup></sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, NR<sup>c1C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup></sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup></sup>, o S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, en donde dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> o alquinilo C<sub>2-6</sub>, están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halosulfanilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, NR<sup>c1C(O)R<sup>b1</sup></sup>, NR<sup>c1C(O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup></sup>, NR<sup>c1C(O)OR<sup>a1</sup></sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, NR<sup>c1C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup></sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>;

40 X es halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, NR<sup>cC(O)R<sup>b</sup></sup>, NR<sup>cC(O)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup></sup>, NR<sup>cC(O)OR<sup>a</sup></sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, NR<sup>cC(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup></sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>cS(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup></sup>, o S(O)<sub>2</sub>NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>;

45 Y es H, Cy<sup>2</sup>, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, NR<sup>c1C(O)R<sup>b1</sup></sup>, NR<sup>c1C(O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup></sup>, NR<sup>c1C(O)OR<sup>a1</sup></sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, NR<sup>c1C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup></sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup></sup>, o S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, en donde dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halosulfanilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, NR<sup>c1C(O)R<sup>b1</sup></sup>, NR<sup>c1C(O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup></sup>, NR<sup>c1C(O)OR<sup>a1</sup></sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, NR<sup>c1C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup></sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup></sup> y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>;

50 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente de H, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, NR<sup>cC(O)R<sup>b</sup></sup>, NR<sup>cS(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup></sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>;

55 Cy<sup>1</sup> y Cy<sup>2</sup> son seleccionados independientemente de arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halosulfanilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, NR<sup>c1C(O)R<sup>b1</sup></sup>, NR<sup>c1C(O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup></sup>, NR<sup>c1C(O)OR<sup>a1</sup></sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, NR<sup>c1C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup></sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup></sup> y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, en donde dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo que está sustituido en Cy<sup>1</sup> o Cy<sup>2</sup> está además opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, haloalquilo

60

65

- 5 C<sub>1-6</sub>, halosulfanilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>a1</sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>;
- 5 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>.
- 10 o R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> junto al átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo de 4-, 5-, 6- o 7- miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>.
- 15 R<sup>a1</sup>, R<sup>b1</sup>, R<sup>c1</sup> y R<sup>d1</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, halo, CN, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup> y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>;
- 20 o R<sup>c1</sup> y R<sup>d1</sup> junto al átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo de 4-, 5-, 6- o 7- miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, halo, CN, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup> y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>;
- 25 R<sup>a2</sup>, R<sup>b2</sup>, R<sup>c2</sup> y R<sup>d2</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>;
- 30 o R<sup>c2</sup> y R<sup>d2</sup> junto al átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo de 4-, 5-, 6- o 7- miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>;
- 35 R<sup>g</sup> es H, CN o NO<sub>2</sub>; y  
m es 0, 1, 2 ó 3

2. Un compuesto de la reivindicación 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es:

- 40 a) arilo;  
b) fenilo;  
c) heteroarilo;  
d) pirazolilo; o  
e) piridilo

45 3. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q es:

- 50 a) H, Cy<sup>1</sup>, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup> o SR<sup>a1</sup>, en donde dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> o alquinilo C<sub>2-6</sub> están opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halosulfanilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>;
- 55 b) C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> o S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>; o  
c) Cy<sup>1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> o OR<sup>a1</sup>.

60 4. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Cy<sup>1</sup> es

- 65 a) arilo o cicloalquilo cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halosulfanilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>,

- $OC(O)R^{b1}$ ,  $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ ,  $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)R^{b1}$ ,  $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)_2R^{b1}$ ,  $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$  y  $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ; o  
 b)  $Cy^1$  es heteroarilo o heterocicloalquilo cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, haloalquilo  $C_{1-6}$ , halosulfanilo, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a1}$ ,  $SR^{a1}$ ,  $C(O)R^{b1}$ ,  $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(O)OR^{a1}$ ,  $OC(O)R^{b1}$ ,  $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ ,  $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)R^{b1}$ ,  $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)_2R^{b1}$ ,  $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$  y  $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ .
- 5      **5.** Un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-4, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R_1$  es H.
- 10      **6.** Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R_2$  es:
- 15      **7.** Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R_3$  es H.
- 20      **8.** Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R_4$  es H.
- 25      **9.** Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es:  
 a) H, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , CN,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^{cR^d}$ ,  $NR^{cC}C(O)NR^{cR^d}$ ,  $C(=NR^g)NR^{cR^d}$ ,  $NR^{cC}C(=NR^g)NR^{cR^d}$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^{cR^d}$  o  $S(O)_2R^b$ ;  
 b)  $esNO_2$ ,  $C(O)NR^{cR^d}$ ,  $NR^{cR^d}$ ,  $NR^{cC}C(O)R^b$ ,  $NR^{cC}C(O)OR^a$ ,  $NR^{cS}S(O)_2R^b$  o  $S(O)_2NR^{cR^d}$ ;  
 c)  $OCH_3$ ,  $OC_6H_5$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$  o  $N(CH_2CH_3)_2$ ; o  
 d) H.
- 30      **10.** Un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-9, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Y es:  
 a) alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , en donde dicho alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$  o alquino  $C_{2-6}$  está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , halosulfanilo, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a1}$ ,  $SR^{a1}$ ,  $C(O)R^{b1}$ ,  $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(O)OR^{a1}$ ,  $OC(O)R^{b1}$ ,  $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ ,  $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)R^{b1}$ ,  $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)_2R^{b1}$ ,  $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$  y  $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ;  
 b) H,  $Cy^2$ , halo, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a1}$ ,  $SR^{a1}$ ,  $C(O)R^{b1}$ ,  $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(O)OR^{a1}$ ,  $OC(O)R^{b1}$ ,  $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ ,  $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)R^{b1}$ ,  $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)_2R^{b1}$ ,  $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$  o  $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ; o  
 c) s H.
- 35      **11.** Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $Cy^2$  es:  
 a) arilo o cicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, haloalquilo  $C_{1-6}$ , halosulfanilo, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a1}$ ,  $SR^{a1}$ ,  $C(O)R^{b1}$ ,  $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(O)OR^{a1}$ ,  $OC(O)R^{b1}$ ,  $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ ,  $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)R^{b1}$ ,  $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)_2R^{b1}$ ,  $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$  y  $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ;  
 b) es heteroarilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, haloalquilo  $C_{1-6}$ , halosulfanilo, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a1}$ ,  $SR^{a1}$ ,  $C(O)R^{b1}$ ,  $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(O)OR^{a1}$ ,  $OC(O)R^{b1}$ ,  $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ ,  $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)R^{b1}$ ,  $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)_2R^{b1}$ ,  $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$  y  $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ .
- 40      **12.** Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:  
 3-(4-(2-(4-(1H-imidazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(1-(2,4-difluorobenzoi)l)piperidin-4-il)butanonitrilo;  
 4-(1-(2,4-difluorobenzoi)l)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;  
 4-(1-(2,4-difluorobenzoi)l)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-metoxifenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;  
 4-(1-(2,4-difluorobenzoi)l)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;
- 45      **11.** Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $Cy^2$  es:  
 a) arilo o cicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, haloalquilo  $C_{1-6}$ , halosulfanilo, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a1}$ ,  $SR^{a1}$ ,  $C(O)R^{b1}$ ,  $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(O)OR^{a1}$ ,  $OC(O)R^{b1}$ ,  $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ ,  $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)R^{b1}$ ,  $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)_2R^{b1}$ ,  $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$  y  $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ .
- 50      **12.** Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:  
 3-(4-(2-(4-(1H-imidazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(1-(2,4-difluorobenzoi)l)piperidin-4-il)butanonitrilo;  
 4-(1-(2,4-difluorobenzoi)l)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;  
 4-(1-(2,4-difluorobenzoi)l)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-metoxifenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;  
 4-(1-(2,4-difluorobenzoi)l)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;
- 55      **12.** Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:  
 3-(4-(2-(4-(1H-imidazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(1-(2,4-difluorobenzoi)l)piperidin-4-il)butanonitrilo;  
 4-(1-(2,4-difluorobenzoi)l)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;  
 4-(1-(2,4-difluorobenzoi)l)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-metoxifenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;  
 4-(1-(2,4-difluorobenzoi)l)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;
- 60      3-(4-(2-(4-(1H-imidazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(1-(2,4-difluorobenzoi)l)piperidin-4-il)butanonitrilo;  
 4-(1-(2,4-difluorobenzoi)l)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;  
 4-(1-(2,4-difluorobenzoi)l)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-metoxifenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;  
 4-(1-(2,4-difluorobenzoi)l)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;
- 65      3-(4-(2-(4-(1H-imidazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(1-(2,4-difluorobenzoi)l)piperidin-4-il)butanonitrilo;  
 4-(1-(2,4-difluorobenzoi)l)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;  
 4-(1-(2,4-difluorobenzoi)l)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-metoxifenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;  
 4-(1-(2,4-difluorobenzoi)l)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;

- 4-(1-(2,4-difluorobenzoi)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;  
 3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(1-(2,4-difluorobenzoi)piperidin-4-il)butanonitrilo;
- 5 4-(1-(2,4-difluorobenzoi)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(3-(oxazol-5-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;  
 4-(1-(2,4-difluorobenzoi)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;
- 10 4-(1-(2,4-difluorobenzoi)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-fenoxifenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;  
 2-(4-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(isoxazol-5-carbonil)piperidin-4-il)acetonnitrilo;  
 2-(1-(isoxazol-5-carbonil)-4-(4-(2-(3-(oxazol-5-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-4-il)acetonnitrilo;
- 15 2-(4-(4-(2-(3-(1H-tetrazol-5-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(isoxazol-5-carbonil)piperidin-4-il)acetonnitrilo;  
 2-(1-(isoxazol-5-carbonil)-4-(4-(2-(4-(morfolinosulfonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-4-il)acetonnitrilo;  
 2-(1-(isoxazol-5-carbonil)-4-(4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-4-il)acetonnitrilo;
- 20 2-(3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(ciclopropilsulfonil)azetidn-3-il)acetonnitrilo;  
 2-(1-(ciclopropilsulfonil)-3-(4-(2-(3-(oxazol-5-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidn-3-il)acetonnitrilo;  
 N-(4-(4-(1-(3-(cianometil)-1-(ciclopropilsulfonil)azetidn-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)acetamida;
- 25 2-(1-(ciclopropilsulfonil)-3-(4-(2-(3-(2-metilpirimidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidn-3-il)acetonnitrilo;  
 2-(1-(ciclopropilsulfonil)-3-(4-(2-(4-(oxazol-5-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidn-3-il)acetonnitrilo;  
 3-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(piperidin-4-il)propanonitrilo;  
 3-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1 H-pirazol-1-il)propanonitrilo;
- 30 3-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il)propanonitrilo;  
 3-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-(1-benzoi)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;
- 35 2-(4-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-2H-pirazol-1-il)-1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)acetonnitrilo;  
 2-(1-(ciclopropilsulfonil)-4-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-4-il)acetonnitrilo;  
 4-(4-(1-(4-(cianometil)-1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzamida;  
 4-(4-(1-(4-(cianometil)-1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxi)etil)benzamida;
- 40 4-(4-(1-(4-(cianometil)-1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida;  
 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzamida;  
 3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo;  
 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;
- 45 3-ciclopentil-3-(4-(2-(fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(oxazol-5-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-metoxifenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)acetamida;
- 50 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida;  
 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 4-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;  
 3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)butanonitrilo;  
 4-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;
- 55 N-(4-(4-(1-(1-ciano-3-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)acetamida;  
 4-(4-(1-(1-ciano-3-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida;  
 4-(4-(1-(1-ciano-3-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 60 4-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;  
 3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)butanonitrilo;  
 4-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(5-metil-2-(fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;
- 65 N-(4-(4-(1-(1-ciano-3-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)fenil)acetamida;

- 4-(4-(1-(1-ciano-3-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida;
- 4-(4-(1-(1-ciano-3-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 5 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;
- 4-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;
- 3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)butanonitrilo;
- 10 4-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;
- 4-(4-(1-(1-ciano-3-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida;
- 4-(4-(1-(1-ciano-3-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida;
- 15 N-(4-(4-(1-(1-ciano-3-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)acetamida;
- 4-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;
- 20 4-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)-3-(4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;
- 3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)butanonitrilo;
- 3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)butanonitrilo;
- 25 4-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(5-metil-2-(fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;
- 4-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)-3-(4-(5-metil-2-(fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;
- 4-(4-(1-(1-ciano-3-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida;
- 30 4-(4-(1-(1-ciano-3-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5 - metilpirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida;
- N-(4-(4-(1-(1-ciano-3-(1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)fenil)acetamida;
- 35 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo;
- 3-ciclopentil-3-(4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;
- 3-ciclopentil-3-(4-(5-metil-2-(fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;
- 3-ciclopentil-3-(4-(5-metil-2-(4-(oxazol-5-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;
- 40 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-metoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;
- 3-ciclopentil-3-(4-(5-metil-2-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;
- 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(dietilamino)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;
- 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(etil(3-hidroxiopropil)amino)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;
- ácido 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)benzoico;
- 45 3-ciclopentil-3-(4-(5-metil-2-(4-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;
- 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxietil)benzamida;
- 3-ciclopentil-3-(4-(5-metil-2-(3-(oxazol-5-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;
- 3-(4-(2-(4-aminofenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo;
- 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
- 50 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-N-(1-metoxipropan-2-il)benzamida;
- 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(4-hidroxipiperidine-1-carbonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;
- N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)fenil)metanosulfonamida;
- Metil 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)fenil)carbomato;
- 55 N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida;
- 3-(4-(2-(4-(3-oxomorfolino)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(piperidin-4-il)butanonitrilo;
- 2-(1-(ciclopropilsulfonil)-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidina-3-il)acetoneitrilo;
- 2-(1-(isoxazol-5-carbonil)-4-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-4-il)acetoneitrilo;
- 4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-(3-oxomorfolino)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;
- 60 4-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-(3-oxomorfolino)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;
- 4-(1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(4-(2-(4-(3-oxomorfolino)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo;
- 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(3-oxomorfolino)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;
- 65 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(2-metilpirimidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

- ácido 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoico;  
 3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)-5-metoxipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo;  
 N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metoxipirimidin-2-ilamino)fenil)acetamida;  
 5 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metoxipirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida;  
 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-(4-(2-(3-aminofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo;  
 10 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-etilbenzamida;  
 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida;  
 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(4-hidroxipiperidine-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxi)etilbenzamida;  
 15 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(1-metoxipropan-2-il)benzamida;  
 N-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)etanosulfonamida;  
 N-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)metanosulfonamida;  
 metil 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenilcarbamato;  
 N-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)acetamida;  
 N-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida;  
 20 ácido 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoico;  
 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(4-(2-hidroxi)etil)piperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 25 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(3-oxopiperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(ciclopropilmetil)-N-propilbenzamida;  
 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(ciclopropilmetil)benzamida;  
 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(3-hidroxipirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 30 3-(4-(2-(4-(azetidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo;  
 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(4-(oxazol-5-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(3-(oxazol-5-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 35 3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(4-(3-oxomorfolino)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(3-(2-metilpirimidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 40 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(4-(2-hidroxi)etil)piperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(3-oxopiperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(3-hidroxipirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 45 3-(4-(2-(3-(azetidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo;  
 3-(4-(2-(3-(4-acetilpiperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo;  
 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(4-(piridin-3-ilmetil)piperidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(1-(3-metoxifenil)etil)benzamida;  
 50 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida;  
 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-((5-metilsoxazol-3-il)metil)benzamida;  
 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil)benzamida;  
 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(4-hidroxi-4-fenilpiperidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 55 3-(4-(2-(3-(4-bencil-4-hidroxipiperidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo;  
 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(piridin-2-il)pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)benzamida;  
 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;  
 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(4-fenilpiperidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(1-(piridin-2-il)etil)benzamida;  
 60 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(3-(3-fluorofenil)pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;

- il)propanonitrilo;  
 N-((3R)-1-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoil)pirrolidin-3-il)acetamida;  
 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etil)benzamida;
- 5 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(2-(piridin-3-il)etil)benzamida;  
 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(2-(metoximetil)pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;
- 10 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(2-metoxibencil)benzamida;  
 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-(4-fenoxipiperidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(1-(hidroximetil)ciclopentil)benzamida;  
 4-(4-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoil)piperazin-1-il)benzonitrilo;  
 N-(1-bencilpirrolidin-3-il)-3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 15 3-ciclobutil-3-(4-(2-(3-(4-fenilpiperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-ciclopentil-3-(4-(2-(3-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-ciclobutil-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;
- 20 3-(4-(2-(4-aminofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo;  
 3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclobutilpropanonitrilo;  
 3-ciclobutil-3-(4-(2-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-ciclobutil-3-(4-(2-(4-(3-oxomorfolino)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;
- 25 3-ciclobutil-3-(4-(2-(3-(oxazol-5-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopropilpropanonitrilo;  
 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;
- 30 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-(3-oxomorfolino)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-ciclopropil-3-(4-(2-(3-(oxazol-5-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2,6-(cis)-dimetilmorfolin-4-sulfonamida;
- 35 N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)benzamida;  
 N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-1-(metilsulfonil)metanosulfonamida;  
 N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3,5-difluorobenzamida;  
 N'-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-N,N-dimetilsulfamida;
- 40 N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-5-metilisoxazol-3-carboxamida;  
 N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)isoxazol-5-carboxamida;  
 N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida;
- 45 N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida;  
 N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2,5-difluorobenzamida;  
 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil)aminopirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-5-(2-metiltiazol-4-il)tiofeno-2-sulfonamida;
- 50 N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-6-metilpiridina-2-sulfonamida;  
 N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-5-(piridin-2-il)tiofeno-2-sulfonamida;
- 55 5-cloro-N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)tiofeno-2-sulfonamida;  
 N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-6-morfolinopiridina-3-sulfonamida;  
 tetrahidrofurano-3-il 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenilcarbamat;  
 tetrahidrofurano-3-il 3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenilcarbamat;
- 60 N-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida;  
 N-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-N,N-dimetilsulfamida;  
 N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida;
- 65 N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)acetamida;  
 N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida;  
 N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(3-oxopiperazin-1-il)acetamida;
- 60 N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-morfolinoacetamida;  
 N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-((tetraidro-2H-piran-4-il)metilamino)acetamida;  
 N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)acetamida;
- 65 N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-

- (ciclopropilmetilamino)acetamida;  
 N-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(1-metoxipropan-2-ilamino)acetamida;  
 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)benzamida;  
 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-((3-endo)-3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(2-oxa-6-azatriciclo[3.3.1.1 (3,7)]dec-6-ilcarbonil)fenil)aminopirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(cis-4-hidroxiciclohexil)-N-metilbenzamida;  
 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida;  
 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(S\*)-(4,4-dimetil-2-oxo-1-oxa-3,7-diazaspiro[4.4]nonano-7-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(4,4-dimetil-1-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano-7-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(4-metoxipiperidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 N-((3S)-1-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoil)pirrolidin-3-il)acetamida;  
 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(cis-4-hidroxiciclohexil)benzamida;  
 3-(4-(2-(4-(4-acetilpiperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo;  
 (3S)-1-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoil)pirrolidina-3-carbonitrilo;  
 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(3-metoxipirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;  
 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(3-fluoropirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(3-(dimetilamino)pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 etil 4-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzamido)piperidina-1-carboxilato;  
 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(1-(piridin-2-il)pirrolidin-3-il)benzamida;  
 3-ciclopentil-3-(4-(2-(4-(3-(piridin-2-iloxi)pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 1-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pinmidin-2-ilamino)benzoil)-N,N-dimetilpiperidina-4-carboxamida;  
 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(1-(dimetilamino)-1-oxobutan-2-il)benzamida;  
 N-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida;  
 N-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)acetamida;  
 N-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(3-oxopiperazin-1-il)acetamida;  
 N-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida;  
 N-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)acetamida;  
 N-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(ciclopropilmetilamino)acetamida;  
 N-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-morfolinoacetamida;  
 N-(3-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(etilamino)acetamida;  
 3-(cianometil)-3-(4-(2-(4-(morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarbonitrilo;  
 ácido 4-(4-(1-(3-(cianometil)-1-(etilsulfonil)azetidín-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoico;  
 ácido 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoico;  
 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-((3-endo)-3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida;  
 2-(1-(etilsulfonil)-3-(4-(2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetónitrilo;  
 2-(1-(etilsulfonil)-3-(4-(2-(4-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetónitrilo;  
 2-(1-(etilsulfonil)-3-(4-(2-(4-((3-endo)-3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetónitrilo;  
 2-(1-(etilsulfonil)-3-(4-(2-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-



- il)acetoniitrilo;  
 4-(4-(1-(3-(cianometil)-1-(etilsulfonil)azetidina-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida;  
 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-(morfolina-4-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-(4-(2-(4-(azetidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopropilpropanonitrilo;  
 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-(2-oxa-6-azatriciclo[3.3.1.1(3,7)]dec-6-ilcarbonil)fenil)aminopirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-(4-metoxipiperidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 (3R)-1-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoil)pirrolidina-3-carbonitrilo;  
 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-(3-metoxipirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-(3-hidroxipirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 N-((3R)-1-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoil)pirrolidina-3-il)acetamida;  
 3-(4-(2-(4-(4-acetilpiperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopropilpropanonitrilo;  
 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-(3-(dimetilamino)pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 3-ciclopropil-3-(4-(2-(4-(3-fluoropirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;  
 etil 4-(4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoil)aminopiperidina-1-carboxilato;  
 2-(3-(4-(2-(4-(azetidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidina-3-il)acetoniitrilo;  
 1-(etilsulfonil)-3-(4-(2-(4-(2-oxa-6-azatriciclo[3.3.1.1(3,7)]dec-6-ilcarbonil)fenil)aminopirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidina-3-ilacetoniitrilo;  
 (1-(etilsulfonil)-3-(4-(2-(4-(4-metoxipiperidina-1-il)carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidina-3-il)acetoniitrilo;  
 1-(4-(4-(1-(3-(cianometil)-1-(etilsulfonil)azetidina-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoil)pirrolidina-3-carbonitrilo;  
 2-(1-(etilsulfonil)-3-(4-(2-(4-(3-metoxipirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidina-3-il)acetoniitrilo;  
 2-(1-(etilsulfonil)-3-(4-(2-(4-(3-hidroxipirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidina-3-il)acetoniitrilo;  
 2-(1-(etilsulfonil)-3-(4-(2-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidina-3-il)acetoniitrilo;  
 N-(1-(4-(4-(1-(3-(cianometil)-1-(etilsulfonil)azetidina-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoil)pirrolidina-3-il)acetamida;  
 2-(3-(4-(2-(4-(4-acetilpiperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidina-3-il)acetoniitrilo;  
 2-(3-(4-(2-(4-(3-(dimetilamino)pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidina-3-il)acetoniitrilo;  
 2-(1-(etilsulfonil)-3-(4-(2-(4-(3-fluoropirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidina-3-il)acetoniitrilo;  
 etil 4-(4-(4-(1-(3-(cianometil)-1-(etilsulfonil)azetidina-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzamido)piperidina-1-carboxilato;  
 ácido 4-(4-(1-(3-ciano-1-(cianometil)ciclobutil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoico;  
 ácido 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metoxipirimidin-2-ilamino)benzoico;  
 3-(cianometil)-3-(4-(2-(4-(morfolina-4-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarbonitrilo;  
 3-(cianometil)-3-(4-(2-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarbonitrilo;  
 4-(4-(1-(3-ciano-1-(cianometil)ciclobutil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida;  
 3-(cianometil)-3-(4-(2-(4-(3-hidroxipirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarbonitrilo;  
 4-(4-(1-(3-ciano-1-(cianometil)ciclobutil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-N-((5-metilisoxazol-3-il)metil)benzamida;  
 3-(4-(2-(4-(azetidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutanocarbonitrilo;  
 3-(cianometil)-3-(4-(2-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarbonitrilo;  
 3-(cianometil)-3-(4-(2-(4-(3-fluoropirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarbonitrilo;  
 3-(cianometil)-3-(4-(2-(4-(4-metoxipiperidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarbonitrilo;  
 3-(cianometil)-3-(4-(2-(4-(3-metoxipirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarbonitrilo;  
 1-(4-(4-(1-(3-ciano-1-(cianometil)ciclobutil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoil)pirrolidina-3-carbonitrilo;  
 3-(4-(2-(4-(4-acetilpiperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutanocarbonitrilo;

- N-(1-(4-(4-(1-(3-ciano-1-(cianometil)ciclobutil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)benzoil)pirrolidin-3-il)acetamida;
- 3-(cianometil)-3-(4-(2-(4-((3-endo)-3-idroxi-8-azabicciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarbonitrilo;
- 5 3-(cianometil)-3-(4-(2-(4-(4-idroxi-piperidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarbonitrilo;
- 3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;
- 3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;
- 10 3-ciclopentil-3-(4-(5-metoxi-2-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;
- 4-(4-(1-(2-ciano-1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metoxipirimidin-2-ilamino)-N-(tetraidro-2H-piran-4-il)benzamida;
- 3-ciclopentil-3-[4-(2-([4-(2-pinolidin-1-iletoxi)fenil]amino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;
- 15 3-(cianometil)-3-[4-(2-([4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo;
- 3-(4-(2-([4-morfolin-4-ilfenil]amino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(tetraidro-2H-piran-4-il)propanonitrilo;
- 4-[4-(1-[2-ciano-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)etil]-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]-N-(tetraidro-2H-piran-4-il)benzamida;
- 3-[4-(2-([4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]amino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-(tetraidro-2H-piran-4-il)propanonitrilo;
- 20 3-[4-(2-([4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]amino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-(tetraidro-2H-piran-4-il)propanonitrilo;
- 3-{4-[2-({4-([4-idroxi-piperidin-1-il)carbonil]fenil}amino)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il}-3-(tetraidro-2H-piran-4-il)propanonitrilo;
- 25 3-{4-[2-({4-([4-metoxipiperidin-1-il)carbonil]fenil}amino)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il}-3-(tetraidro-2H-piran-4-il)propanonitrilo;
- 1-{4-([4-(1-[2-ciano-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)etil]-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il]amino)benzoil]piperidina-4-carbonitrilo};
- 3-(4-(2-([4-((3R)-3-idroxi-pirrolidin-1-il)carbonil]fenil)amino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(tetraidro-2H-piran-4-il)propanonitrilo;
- 30 3-(4-(2-([4-((3S)-3-metoxipirrolidin-1-il)carbonil]fenil)amino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(tetraidro-2H-piran-4-il)propanonitrilo;
- (3S)-1-{4-([4-(1-[2-ciano-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)etil]-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il]amino)benzoil]pirrolidina-3-carbonitrilo};
- 1-[4-({4-(1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il}amino)benzoil]piperidina-4-carbonitrilo;
- 35 1-{4-([4-(1-(3-cianometil)-1-(etil-sulfonil)azetidina-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il]amino)benzoil]piperidina-4-carbonitrilo};
- 3-ciclopropil-3-[4-(5-metoxi-2-([3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]amino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;
- 3-ciclopropil-3-(4-(5-metoxi-2-([3-nitrofenil]amino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;
- 40 3-([4-(1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metoxipirimidin-2-il]amino)-N-(tetraidro-2H-piran-4-il)benzamida;
- 3-ciclopropil-3-[4-(5-metoxi-2-([3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]amino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;
- 3-ciclopropil-3-(4-(2-([3-((3R)-3-idroxi-pirrolidin-1-il)carbonil]fenil)amino)-5-metoxipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;
- 45 3-ciclopropil-3-(4-(5-metoxi-2-([3-((3S)-3-metoxipirrolidin-1-il)carbonil]fenil)amino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;
- (3S)-1-[3-([4-(1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metoxipirimidin-2-il]amino)benzoil]pirrolidina-3-carbonitrilo};
- 3-ciclopropil-3-[4-(5-metoxi-2-([3-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]amino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;
- 3-ciclopropil-3-(4-(2-([3-([4-idroxi-piperidin-1-il)carbonil]fenil)amino)-5-metoxipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;
- 50 3-ciclopropil-3-{4-[5-metoxi-2-({3-([4-metoxipiperidin-1-il)carbonil]fenil}amino)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il}propanonitrilo};
- 1-[3-({4-(1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metoxipirimidin-2-il}amino)benzoil]piperidina-4-carbonitrilo};
- 55 3-ciclopropil-3-(4-(2-([3-((3-endo)-3-idroxi-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil]fenil)amino)-5-metoxipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;
- 3-([4-(1-(2-ciano-1-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il)-5-metoxipirimidin-2-il]amino)-N-([5-metilisoxazol-3-il]metil]benzamida);
- 3-[4-(2-([3-(azetidina-1-ilcarbonil]fenil]amino)-5-metoxipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-ciclopropilpropanonitrilo;
- 60 3-(cianometil)-3-[4-(2-([4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]amino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo;
- 3-(cianometil)-3-[4-(2-([4-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)fenil]amino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo;
- 3-(cianometil)-3-[4-(2-([4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]amino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo;
- 3-(cianometil)-3-[4-(2-([4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]amino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo;
- 65 il]ciclobutanocarbonitrilo};

5 3-(cianometil)-3-[4-(2-{{[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]amino}pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo;  
 3-(cianometil)-3-[4-(2-{{[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]amino}pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo;  
 3-(cianometil)-3-[4-(2-{{[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]amino}pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo;  
 3-(cianometil)-3-[4-(2-{{[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]amino}pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo;  
 3-(cianometil)-3-[4-(2-{{[4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]amino}pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo;  
 3-(4-{2-[(3-aminofenil)amino]-5-metoxipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopropilpropanonitrilo;  
 3-ciclopropil-3-[4-(2-{{[3-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil]amino}-5-metoxipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 4-[1-(2,4-difluorobenzoi)l]piperidin-4-il]-3-[4-[5-metoxi-2-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo; y  
 10 3-(cianometil)-3-[4-(2-{{[3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]amino}pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutanocarbonitrilo,  
 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

13. Un compuesto seleccionado de:

15 2-(4-(5-metilisoxazol-3-iloxi)-1-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)acetonitrilo;  
 2-(4-(5-metilisoxazol-3-iloxi)-1-(4-(2-(4-(3-oxomorfolino)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)acetonitrilo;  
 20 2-(4-(5-metilisoxazol-3-iloxi)-1-(4-(2-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)acetonitrilo;  
 2-(1-(4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(5-metilisoxazol-3-iloxi)ciclohexil)acetonitrilo; y  
 25 2-(4-(5-metilisoxazol-3-iloxi)-1-(4-(2-(3-(oxazol-5-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)acetonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

14. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

15. La composición de la reivindicación 14 que es adecuada para la administración tópica.

16. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso en la modulación de las actividades de una o más quinasas.

17. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 16 en el que al menos una quinasa es una quinasa Ser/Thr.

18. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 17 en el que la quinasa Ser/Thr es:

40 a) una quinasa Ser/Thr receptora;  
 b) una quinasa Ser/Thr no receptora; o  
 c) TGF- $\beta$ R, PKA, PKG, PKC, CaM-quinasa, fosforilasa quinasa, MEKK, ERK, MAPK, Akt o mTOR.

19. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 16 en el que al menos una quinasa es una quinasa Tyr.

20. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 19 en el que la quinasa Tyr es:

50 a) una quinasa Tyr receptora; o  
 b) una quinasa Tyr no receptora.

21. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 20a en el que la quinasa Tyr receptora es EGFR, HER2, HER3, HER4, INSR, IGF-1R, IR-R, PDGF $\alpha$ R, PDGF $\beta$ R, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4 o Tie2.

22. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 20b, en el que la quinasa Tyr no receptora es:

60 a) Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK o ABL; o  
 b) JAK.

23. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 22b en el que dicha JAK es:

65 a) JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2;  
 b) JAK1 o JAK2;  
 c) JAK2; o

d) mutante.

24. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 23d en el que dicha JAK mutante porta V617F, F537-K539delinsL, H538QK539L, K539L o N542-E543del en las mutaciones en JAK2.

5 25. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 16 en el que:

- 10 a) dicha modulación es inhibición;  
 b) dicho compuesto es un inhibidor selectivo de una quinasa sobre otra;  
 c) dicho compuesto es un inhibidor selectivo de JAK2 sobre JAK1, JAK3 y TYK2;  
 d) el compuesto inhibe JAK2;  
 e) se usa más de un compuesto de Fórmula IIa-IIg para inhibir la actividad de una quinasa;  
 f) se usa más de un compuesto de Fórmula IIa-IIg para inhibir más de una quinasa;  
 15 g) el compuesto se usa en combinación con otro inhibidor de quinasas para inhibir la actividad de una quinasa; o  
 h) el compuesto se usa en combinación con otro inhibidor de quinasas para inhibir las actividades de más de una quinasa.

20 26. El compuesto

- a) para su uso de acuerdo con la reivindicación 25e en el que la quinasa es JAK2;  
 b) para su uso de acuerdo con la reivindicación 25f en el que al menos una quinasa es JAK2;  
 c) para su uso de acuerdo con la reivindicación 25g en el que la quinasa es JAK2;  
 25 d) para su uso de acuerdo con la reivindicación 25h en el que al menos una quinasa es JAK2; o  
 e) para su uso de acuerdo con la reivindicación 25h en el que al menos dos quinasas son ABL1 y JAK2;

27. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso en el tratamiento de una enfermedad en un paciente, en el que dicha enfermedad está asociada con actividades anormales de una o más quinasas.

30 28. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 27 en el que:

- a) la enfermedad está **caracterizada por** la actividad anormal de JAK;  
 b) se administra más de un compuesto de Fórmula IIa-IIg;  
 35 c) el compuesto se administra en combinación con otro inhibidor de quinasas;  
 d) dicho paciente es un menor de edad;  
 e) dicha enfermedad está **caracterizada por** una JAK2 mutante; o  
 f) dicha enfermedad está **caracterizada por** una JAK2 mutante en la que al menos una mutación de dicha JAK2 mutante reside en el dominio de pseudo-quinasa de dicha JAK2.

40 29. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 27 en el que:

- a) dicha enfermedad es rechazo de aloinjerto o enfermedad de injerto contra huésped;  
 b) dicha enfermedad es una enfermedad autoinmune;  
 45 c) dicha enfermedad es un trastorno de la piel;  
 d) dicha enfermedad es una enfermedad vírica;  
 e) dicha enfermedad es cáncer;  
 f) dicha enfermedad es un trastorno mieloproliferativo;  
 g) dicha enfermedad es una enfermedad inflamatoria;  
 h) dicha enfermedad es reperfusión isquémica o está relacionada con un suceso isquémico;  
 50 i) dicha enfermedad es anorexia o caquexia resultante de o asociada con cáncer; o  
 j) dicha enfermedad es fatiga resultante de o asociada con cáncer.

30. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 27 en el que dicha enfermedad es una enfermedad autoinmune en la que:

- 55 a) dicha enfermedad autoinmune es un trastorno cutáneo, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis juvenil, diabetes tipo I, lupus, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, miastenia grave, nefropatías por inmunoglobulina, miocarditis, o trastorno de tiroideo autoinmune;  
 b) dicha enfermedad es trastorno de la piel bullosa; o  
 60 c) en el que dicha enfermedad autoinmune es trastorno de la piel bullosa y es pénfigo vulgar (PV) o penfigoide ampolloso (BP).

31. El compuesto para su uso:

- 65 a) de acuerdo con la reivindicación 29c en el que dicho trastorno cutáneo es dermatitis atópica, psoriasis,

sensibilización de la piel, irritación de la piel, erupciones en la piel, dermatitis de contacto o sensibilización alérgica por contacto;

b) de acuerdo con la reivindicación 29d en el que dicha enfermedad vírica es Virus del Epstein Barr (EBV), Hepatitis B, Hepatitis C, VIH, HTLV 1, Virus de la Varicela-Zoster (VZV) o Virus del Papiloma Humano (HPV).

c) de acuerdo con la reivindicación 29f en el que dicho trastorno mieloproliferativo (MPD) es policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (ET), metaplasia mieloides con mielofibrosis (MMM), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), síndrome hipereosinófilo (HES) y enfermedad de mastocitos sistémica (SMCD).

**32.** El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 27 en el que dicha enfermedad es cáncer y en el que:

a) dicho cáncer es tumor sólido;

b) dicho cáncer es cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer tiroideo, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman o cáncer de páncreas;

c) dicho cáncer es cáncer de próstata;

d) dicho cáncer es linfoma, leucemia o mieloma múltiple;

f) dicho cáncer es leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), leucemia mieloides crónica (CML), CML atípica o CMML atípica;

g) en la que dicho cáncer es cáncer de piel;

h) en la que dicho cáncer es cáncer de piel y en la que dicho cáncer es linfoma cutáneo de linfocitos T y linfoma cutáneo de linfocitos B;

i) en la que dicho cáncer es mieloma múltiple.

**33.** El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 27 en el que dicha enfermedad es una enfermedad inflamatoria y en el que:

a) dicha enfermedad es una enfermedad inflamatoria del ojo;

b) dicha enfermedad es iritis, uveítis, escleritis o conjuntivitis;

c) dicha enfermedad es una enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias;

d) dicha enfermedad inflamatoria afecta a las vías respiratorias superiores;

e) dicha enfermedad inflamatoria afecta a las vías respiratorias inferiores;

f) dicha enfermedad inflamatoria es una miopatía inflamatoria; o

g) dicha enfermedad inflamatoria es miocarditis.

**34.** Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune, trastorno de la piel, enfermedad vírica, cáncer o trastorno mieloproliferativo en un paciente.

**35.** El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 34 en el que:

a) se administra más de un compuesto de Fórmula IIa-IIg; i

b) el compuesto de Fórmula IIa-IIg se administra en combinación con un inhibidor de quinasas adicional.