

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 541**

51 Int. Cl.:

**A01N 43/90** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2009 E 09824234 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2015 EP 2348860**

54 Título: **Compuestos de pirazolopirimidina inhibidores de JAK y métodos**

30 Prioridad:

**31.10.2008 US 110497**

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

**11.09.2015**

73 Titular/es:

**GENENTECH, INC. (100.0%)  
1 DNA Way  
South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**BLANEY, JEFFREY;  
GIBBONS, PAUL A.;  
HANAN, EMILY;  
LYSSIKATOS, JOSEPH P.;  
MAGNUSON, STEVEN R.;  
PASTOR, RICHARD;  
RAWSON, THOMAS E.;  
ZHOU, AIHE y  
ZHU, BING-YAN**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 545 541 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).

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirazolopirimidina inhibidores de JAK y métodos

5 **Campo de la invención**

Compuestos de pirazolopirimidina, inhibidores de JAK quinasas, así como composiciones que contienen estos compuestos y métodos de uso que incluyen, pero no se limitan a, diagnóstico o tratamiento *in vitro*, *in situ* e *in vivo* de células de mamíferos.

10

**Antecedentes de la invención**

Las rutas de citoquinas median una amplia diversidad de funciones biológicas, que incluyen numerosos aspectos de inflamación e inmunidad. Las quinasas Janus (JAK), que incluyen JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2 son proteína quinasas citoplasmáticas que se asocian a receptores de citoquina de tipo I y de tipo II y regulan la transducción de señal de citoquinas. La implicación de las citoquinas con los receptores correspondientes desencadena la activación de las JAK asociadas a receptores y esto conduce a la fosforilación de tirosina mediada por JAK del transductor de señal y la activación de proteínas de transcripción (STAT) y finalmente la activación transcripcional del conjunto de genes específicos (Schindler *et al.*, 2007, J Biol. Chem. 282: 20059-63). JAK1, JAK2 y TYK2 exhiben amplios patrones de expresión génica, mientras que la expresión de JAK3 está limitada a los leucocitos. Por lo general, los receptores de citoquina son funcionales en forma de heterodímeros y, en consecuencia, más de un tipo de quinasa JAK está habitualmente asociada a los complejos del receptor de citoquina. Las JAK específicas asociadas a diferentes complejos del receptor de citoquina se han determinado en numerosos casos a través de estudios genéticos y corroborado mediante otras evidencias experimentales.

25

JAK1 se identificó inicialmente en un análisis sistemático de nuevas quinasas (Wilks A.F., 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86:1603-1607). Estudios genéticos y bioquímicos han mostrado que JAK1 está funcional y físicamente asociada al interferón de tipo I (por ejemplo, IFN $\alpha$ ), al interferón de tipo II (por ejemplo, IFN $\gamma$ ), y a los complejos del receptor de citoquina IL-2 y IL-6 (Kisseleva *et al.*, 2002, gene 285:1-24; Levy *et al.*, 2005, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 3:651-662; O'Shea *et al.*, 2002, Cell, 109 (suppl.): S121-S131). Los ratones con supresión de JAK1 mueren perinatalmente debido a defectos en la señalización del receptor de LIF (Kisseleva *et al.*, 2002, gene 285:1-24; O'Shea *et al.*, 2002, Cell, 109 (suppl.): S121-S131). La caracterización de los tejidos derivados de ratones con supresión de JAK1 demostró papeles principales de esta quinasa en las rutas de IFN, IL-10, IL-2/IL-4, y IL-6. La Comisión Europea ha aprobado recientemente un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido a la ruta de IL-6 (Tocilizumab) para el tratamiento de artritis reumatoide moderada a grave (Scheinecker *et al.*, 2009, Nat. Rev. Drug Discov. 8:273-274).

35

Los trastornos mieloproliferativos (MPD) se originan en las células madre hematopoyéticas y se manifiestan principalmente mediante elevadas cuentas de la mayoría de las células normales de la línea mieloide. Se puede realizar una distinción principal entre positivos para cromosoma Filadelfia (Ph $^{+}$ ) y negativos para cromosoma Filadelfia (Ph $^{-}$ ). El MPD Ph $^{+}$  da como resultado leucemia mielógena crónica y está dirigido mediante una proteína de fusión bcr-abl que dirige la proliferación celular hematopoyética. El MPD Ph $^{-}$  se puede subclasificar además en tres trastornos distintos mediante variedades relacionadas, en concreto policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (ET) y mielofibrosis idiopática (IMF). Dameshek, W., Blood 6(4):372-375 (1951). Los pacientes con PV padecen cuentas elevadas de células sanguíneas rojas, mientras que los pacientes con ET tienen altos niveles de plaquetas circulantes. Si permanecen sin tratar, ambas enfermedades pueden dar como resultado sucesos trombóticos fatales. Los pacientes con IMF experimentan fibrosis de la médula ósea con desplazamiento posterior de la hematopoyesis en el bazo y el hígado. Esto conduce principalmente a esplenomegalia, que está seguida de anemia en las fases finales de la enfermedad ya que la hematopoyesis se vuelve improductiva. Estos pacientes tienen un mal pronóstico, aunque en ciertas condiciones se pueden curar por medio de un trasplante alogénico de médula ósea. No se conoce ninguna cura para las enfermedades MPD Ph $^{-}$ .

40

45

50

Una mutación activante de la tirosina quinasa JAK2 está asociada con PV, ET, IMF y otras enfermedades. Prácticamente todos los pacientes con PV y aproximadamente un 50 % de los pacientes con ET e IMF albergan esta mutación. Morgan, K.J. y Gilliland, D.G., Ann. Rev. Med. 59:213-222 (2008). La mutación es un intercambio de valina por fenilalanina en la posición 617 en la proteína JAK2 humana madura (V617F). Otras mutaciones en JAK2, habitualmente encontradas en el exón 12 y denominadas mutaciones de exón 12, también tienen un efecto activante y pueden conducir a MPD. Además, se ha asociado una mutación T875N con leucemia megacarioblástica. Finalmente, se han identificado proteínas de fusión de JAK2 en leucemias agudas.

60

La mutación V617F tiene la función de activar JAK2, que conduce a MPD. En forma no mutada, JAK2 está unida a receptores de citoquina (es decir, EPO-R, TPO-R y otros) y solo se activa si el propio receptor se activa por estimulación con el ligando de citoquina correspondiente. La hematopoyesis en su conjunto se regula a continuación a través de la disponibilidad de ligandos. Para elevados niveles de células sanguíneas rojas. De forma análoga, la trombopoyetina (TPO) regula el crecimiento de las plaquetas por unión al TPO-R, que a su vez también señala a través de JAK2. De ese modo, los niveles elevados de plaquetas también pueden dar como resultado la activación

65

anómala de JAK2.

Son necesarios compuestos que inhiban JAK2, lo que debería ser beneficioso para pacientes con trastornos mieloproliferativos dirigidos por JAK2, así como otros trastornos sensibles a la inhibición de JAK2. Tales enfermedades incluyen tanto las enfermedades en las que JAK2 se activa por mutación o amplificación, como las enfermedades en las que la activación de JAK2 es parte de la cascada oncogénica. Numerosas líneas celulares tumorales y muestras tumorales tienen altos niveles de fosfo-STAT3, que es un gen diana de JAK2.

JAK3 se asocia exclusivamente con la cadena común gamma del receptor de citoquina, que está presente en los complejos del receptor de las citoquinas IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. JAK3 es crítico para el desarrollo y la proliferación de células linfoides y las mutaciones en JAK3 dan como resultado inmunodeficiencia combinada grave (SCID) (O'Shea *et al.*, 2002, Cell, 109 (suppl.): S121-S131). Basándose en este papel en la regulación de linfocitos, JAK3 y las rutas mediadas por JAK3 se han establecido como diana para indicaciones inmunosupresoras (por ejemplo, rechazo al trasplante y artritis reumatoide) (Baslund *et al.*, 2005, Arthritis & Rheumatism 52:2686-2692; Changelian *et al.*, 2003, Science 302: 875-878).

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

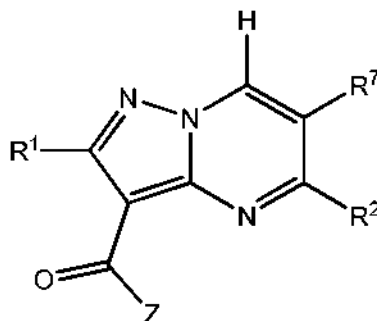
El documento de Patente US 2007/0082902 A1 describe compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina útiles como inhibidores, reguladores o moduladores de diversas proteína quinasas para su uso en el tratamiento de enfermedades tales como cáncer, inflamación, artritis, enfermedades virales, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedades cardiovasculares y enfermedades fúngicas.

El documento de Patente WO 2004/052315 A2 describe compuestos de pirazolopirimidina capaces de inhibir, modular y/o regular la transducción de señal de tirosina quinasas tanto de tipo receptor como de tipo no receptor. Estos compuestos se describen como útiles para el tratamiento de angiogénesis, cáncer, crecimiento tumoral, aterosclerosis, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética y enfermedades inflamatorias en mamíferos.

El documento de Patente WO 2007/013673 A1 describe imidazopiridazinas o pirazolopirimidinas para su uso como inhibidores de Lck (proteína tirosina quinasa de linfocitos). Se describen tan útiles como un agente inmunosupresor seguro.

### Sumario de la invención

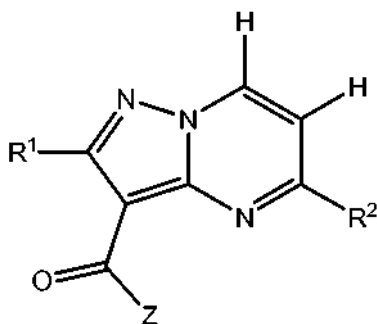
Una realización incluye un compuesto de Fórmula Ia: como se expone en la reivindicación 1:



Ia

enantiómeros, diastereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup> y Z se definen en el presente documento.

Una realización incluye un compuesto de Fórmula I como se expone en la reivindicación 2:



I

5 enantiómeros, diastereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y Z se definen en el presente documento.

Otra realización incluye una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula la como se define en las reivindicaciones y un excipiente, un adyuvante o un vehículo farmacéuticamente aceptables.

10 Otra realización incluye una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula I como se define en las reivindicaciones y un excipiente, un adyuvante o un vehículo farmacéuticamente aceptables.

15 Otra realización incluye un compuesto de Fórmula la o de Fórmula I como se define en las reivindicaciones para su uso en un método de tratamiento o disminución de la gravedad de una enfermedad o afección sensible a la inhibición de la actividad de una quinasa JAK en un paciente.

20 Otra realización incluye un compuesto de Fórmula I o de Fórmula la como se define en las reivindicaciones para su uso en un método de tratamiento o disminución de la gravedad de una enfermedad o una afección sensibles a la inhibición de la actividad de quinasa JAK2 en un paciente.

En el presente documento también se describe un kit para tratar una enfermedad o trastorno sensible a la inhibición de una quinasa JAK. El kit incluye una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o de Fórmula la como se define en las reivindicaciones e instrucciones para su uso.

## 25 Descripción detallada de la invención

30 A continuación se hace referencia con mayor detalle a ciertas realizaciones, los ejemplos de las cuales se ilustran en las estructuras y fórmulas acompañantes. Aunque la invención se describirá junto con las realizaciones enumeradas, se pretende que la invención cubra todas las alternativas y modificaciones que puedan estar incluidas dentro del alcance de la presente invención según se define mediante las reivindicaciones. El experto en la materia reconocerá métodos y materiales similares a los que se describen en el presente documento, que se podrían usar en la práctica de la presente invención.

35 El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada, en el que el radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. En un ejemplo, el radical alquilo tiene de uno a dieciocho átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>). En otros ejemplos, el radical alquilo es C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. Algunos ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me, -CH<sub>3</sub>), etilo (Et, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1-pentilo (n-pentilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-pentilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-2-butilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-butilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-1-butilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-1-butilo (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-hexilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-hexilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-hexilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-3-pentilo (-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1-heptilo y 1-octilo.

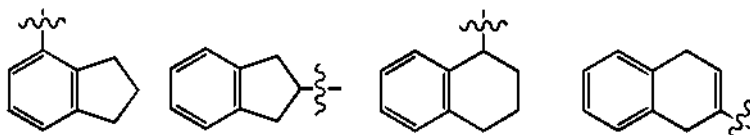
50 El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono, en el que el radical alquenilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento, e

incluir radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans" o, alternativamente, orientaciones "E" y "Z". En un ejemplo, el radical alqueno tiene de dos a dieciocho átomos de carbono (C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>). En otros ejemplos, el radical alqueno es C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etenilo o vinilo (-CH=CH<sub>2</sub>), prop-1-enilo (-CH=CHCH<sub>3</sub>), prop-2-enilo (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 2-metilprop-1-enilo, but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, buta-1,3-dienilo, 2-metilbuta-1,3-dieno, hex-1-enilo, hex-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo y hexa-1,3-dienilo.

El término "alquino" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono, en el que el radical alquino puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. En un ejemplo, el radical alquino tiene de dos a dieciocho átomos de carbono (C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>). En otros ejemplos, el radical alquino es C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinilo (-C≡CH), prop-1-inilo (-C≡CCH<sub>3</sub>), prop-2-inilo (propargilo, -CH<sub>2</sub>C≡CH), but-1-inilo, but-2-inilo y but-3-inilo.

"Cicloalquilo" se refiere a un grupo de anillo de hidrocarburo saturado o parcialmente insaturado, no aromático, en el que el grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. En un ejemplo, el grupo cicloalquilo tiene de 3 a 12 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>). En otros ejemplos, cicloalquilo es C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>. En otros ejemplos, el grupo cicloalquilo, en forma de un monociclo, es C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>. En otro ejemplo, el grupo cicloalquilo, en forma de un biciclo, es C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>. En otro ejemplo, el grupo cicloalquilo, en forma de un sistema espiránico, es C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>. Algunos ejemplos de cicloalquilo monocíclico incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, cyclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo y ciclododecilo. Algunas disposiciones a modo de ejemplo de cicloalquilos bicíclicos que tienen de 7 a 12 átomos en el anillo incluyen, pero no se limitan a, sistemas de anillos [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6]. Algunos cicloalquilos bicíclicos con puente a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. Algunos ejemplos de cicloalquilo espiránico incluyen, espiro[2.2]pentano, espiro[2.3]hexano, espiro[2.4]heptano, espiro[2.5]octano y espiro[4.5]decano.

"Ariilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático cíclico opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. En un ejemplo, el grupo ariilo tiene 6-20 átomos de carbono (C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>). En otro ejemplo, el grupo ariilo es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>. En otro ejemplo, el grupo ariilo es C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub>. En otro ejemplo, el grupo ariilo es un grupo ariilo C<sub>6</sub>. Ariilo incluye grupos bicíclicos que comprenden un anillo aromático con un anillo no aromático o parcialmente saturado condensado. Los grupos ariilo bicíclicos pueden estar unidos a través del anillo aromático, no aromático o parcialmente saturado como se muestra, por ejemplo, a continuación:



Algunos ejemplos de grupos ariilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftalenilo, antraceno, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftalenilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. En un ejemplo, ariilo incluye fenilo.

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

"Heterociclilo" se refiere a un grupo cíclico saturado, parcialmente insaturado (es decir, que tiene uno o más dobles y/o triples enlaces en el anillo) o aromático (heteroarilo) en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre, siendo carbono los átomos del anillo restantes. El grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos posteriormente. En una realización, heterociclilo incluye monociclos o biciclos que tienen de 1 a 9 átomos de carbono en el anillo (C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>) siendo los átomos del anillo restantes heteroátomos seleccionados entre N, O y S. En otros ejemplos, heterociclilo incluye monociclos o biciclos que son C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> o C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, siendo los átomos del anillo restantes heteroátomos seleccionados entre N, O y S. En otra realización, heterociclilo incluye anillos monocíclicos de 3, 4, 5, 6 y 7 miembros, que contienen uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, siendo los átomos del anillo restantes carbono. En otra realización, heterociclilo incluye anillos monocíclicos de 5, 6 y 7 miembros, que contienen uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. Algunos ejemplos de sistemas bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, sistemas [3,5], [4,5], [5,5], [3,6], [4,6], [5,6], o [6,6]. En otra realización, heterociclilo incluye sistemas de anillos con puente que tienen disposiciones [2.2.1], [2.2.2], [3.2.2] y [4.1.0], y que tienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S. En otra realización, heterociclilo incluye grupos espiránicos que tienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S. El grupo heterociclilo puede ser un grupo unido por un carbono o un grupo unido por un heteroátomo. "Heterociclilo" incluye un grupo heterociclilo condensado con un cicloalquilo. "Heterociclilo" también incluye un grupo heterociclilo condensado con un grupo ariilo o heteroarilo. Algunos ejemplos adicionales de grupos heterociclilo incluyen 2,3-dihidrobenzofuranilo, octahidrobenzofuranilo, 1,3-dihidroisobenzofurano, cromanilo, isocromanilo,

tiocromanilo, isotiocromanilo, 2,3-dihidrobencob]tiofeno, 1,1-dióxido de 2,3-dihidrobencob]tiofeno, 1,3-dihidrobencoc]tiofeno, 2,2-dióxido de 1,3-dihidrobencoc]tiofeno, isoindolinilo, indolinilo y 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina.

5 Algunos grupos heterociclilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, oxiranilo, aziridinilo, tiiranilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, 1,2-ditietanilo, 1,3-ditietanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tioxanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, dihidrotienilo, dihidropiranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, 1,1-dióxido de tetrahidrotienilo, 1-  
10 óxido de tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, ditianilo, ditiolanilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo y azabicyclo[2.2.2]hexanilo. Algunos ejemplos de un grupo heterociclilo en el que un átomo del anillo está sustituido con oxo (=O) son pirimidinonilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. En el presente documento, los grupos heterociclilo están opcionalmente sustituidos  
15 independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Se describen heterociclos en Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, Nueva York, 1968), particularmente los capítulos 1, 3, 4, 6, 7, y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 al presente), en particular los volúmenes 13, 14, 16, 19, y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566.

20 El término "heteroarilo" se refiere a un radical carbocíclico aromático en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo los átomos del anillo restantes carbono. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. En un ejemplo, el grupo heteroarilo contiene de 1 a 9 átomos de carbono en el anillo (C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>). En otros ejemplos, el grupo heteroarilo es C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>. En una realización, algunos grupos  
25 heteroarilo a modo de ejemplo incluyen anillos aromáticos monocíclicos de 5, 6 y 7 miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En otra realización, algunos grupos heteroarilo a modo de ejemplo incluyen sistemas de anillos condensados de hasta 9 átomos de carbono en el que al menos un anillo aromático contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. "Heteroarilo" incluye grupos heteroarilo condensados con un  
30 grupo arilo, cicloalquilo u otro grupo heterociclilo. Algunos ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo,  
35 quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo.

En ciertas realizaciones, el grupo heterociclilo o heteroarilo está unido por un C. A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclicos unidos por un carbono incluyen disposiciones de enlace en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, en la posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, en la posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, en la posición 2,  
40 3, 5 o 6 de una pirazina, en la posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, en la posición 2, 4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, en la posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, en la posición 2 o 3 de una aziridina, en la posición 2, 3 o 4 de una azetidina, en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 de una quinolina o en la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 de una isoquinolina. (2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo).

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

"Tratar" y "tratamiento" incluye tanto tratamiento terapéutico como medidas profilácticas o preventivas, en los que el objetivo es prevenir o ralentizar (enlentecer) un cambio o trastorno fisiológico indeseado, tal como el desarrollo o  
55 extensión de cáncer. Para los fines de la presente invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio de síntomas, disminución de la extensión de la enfermedad, estabilización (es decir, no empeoramiento) del estado de la enfermedad, retraso o ralentización del progreso de la enfermedad, mejora o paliación del estado de la enfermedad, y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si  
60 no se recibiera tratamiento. Aquellos con necesidad de tratamiento incluyen los que ya padecen la afección o trastorno así como los que son propensos a contraer la afección o trastorno (por ejemplo, a través de una mutación genética) o aquellos en los que se ha de prevenir la afección o trastorno.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene una enfermedad, una afección o un trastorno particulares, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o  
65 más síntomas de la enfermedad, afección, o trastorno particular, o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más

síntomas de la enfermedad, la afección o el trastorno particulares descritos en el presente documento. En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para disminuir o aliviar los síntomas de un trastorno sensible a la modulación de quinasa JAK2. En el caso de cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerígenas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, ralentizar en cierto grado y preferentemente detener) la infiltración de células cancerígenas en órganos periféricos; inhibir (es decir, ralentizar en cierto grado y preferentemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, en cierto grado, el crecimiento tumoral; y/o aliviar en cierto grado uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En la medida en que el fármaco puede prevenir el crecimiento y/o eliminar las células cancerígenas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para la terapia de cáncer, la eficacia se puede medir, por ejemplo, por evaluación del tiempo para el progreso de la enfermedad (TTP) y/o determinar la tasa de respuesta (RR). En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para disminuir o aliviar los síntomas de un trastorno sensible a la modulación de quinasa JAK1, TYK2 o JAK3. En el caso de trastornos inmunológicos, la cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para disminuir o aliviar un trastorno alérgico, los síntomas de una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, o los síntomas de una reacción inflamatoria aguda (por ejemplo, asma). En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad de una entidad química descrita en el presente documento suficiente para disminuir significativamente la actividad del número de linfocitos B.

El término "inhibición" indica una disminución significativa de la actividad de línea base de una actividad o proceso biológico. "Inhibición de la actividad de una quinasa JAK" se refiere a una disminución en la actividad de una quinasa JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2 en respuesta a la presencia de al menos una entidad química descrita en el presente documento, con respecto a la actividad de la quinasa JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2 en ausencia de la al menos una entidad química. Inhibición de la actividad de quinasa JAK2 también se refiere a una inhibición observable de la actividad de quinasa JAK2 en un ensayo bioquímico para la actividad de quinasa JAK, tal como los ensayos que se describen en el presente documento.

El término "biodisponibilidad" se refiere a la disponibilidad sistémica (es decir, los niveles de sangre/plasma) de una cantidad dada de fármaco administrado a un paciente. La biodisponibilidad es un término absoluto que indica la medida tanto del tiempo (tasa) como de la cantidad total (medida) de fármaco que alcanza la circulación general a partir de una forma de dosificación administrada.

Los términos "cáncer" y "cancerígeno" se refieren a, o describen, la afección fisiológica de los mamíferos que se caracteriza por lo general por crecimiento celular no regulado. Un "tumor" comprende una o más células cancerígenas. Algunos ejemplos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma, y leucemia o tumores malignos linfoides. Algunos ejemplos más particulares de tales cánceres incluyen cáncer de células escamosas (por ejemplo, cáncer de células escamosas epiteliales), cáncer de pulmón incluyendo cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico ("NSCLC"), adenocarcinoma de pulmón y carcinoma escamoso de pulmón, cáncer de peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago incluyendo cáncer gastrointestinal, cáncer pancreático, glioblastoma, cáncer del cuello uterino, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma de endometrio o uterino, carcinoma de la glándula salivar, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer de la vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma de pene, así como cáncer de la cabeza y el cuello.

Un "agente quimioterapéutico" es un compuesto químico útil en el tratamiento de cáncer. Algunos ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen Erlotinib (TARCEVA<sup>®</sup>, Genentech, Inc./OSI Pharm.), Trastuzumab (HERCEPTIN<sup>®</sup>, Genentech, Inc.); bevacizumab (AVASTIN<sup>®</sup>, Genentech, Inc.); Rituximab (RITUXAN<sup>®</sup>, Genentech, Inc./Biogen Idec, Inc.), Bortezomib (VELCADE<sup>®</sup>, Millennium Pharm.), Fulvestrant (FASLODEX<sup>®</sup>, AstraZeneca), Sutent (SU11248, Pfizer), Letrozol (FEMARA<sup>®</sup>, Novartis), mesilato de Imatinib (GLEEVEC<sup>®</sup>, Novartis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), Oxaliplatino (Eloxatin<sup>®</sup>, Sanofi), 5-FU (5-fluorouracilo), Leucovorina, Rapamicina (Sirolimus, RAPAMUNE<sup>®</sup>, Wyeth) Lapatinib (GSK572016, Glaxo Smith Kline), Lonafarnib (SCH 66336), Sorafenib (BAY43-9006, Bayer Labs), y Gefitinib (IRES-SA<sup>®</sup>, AstraZeneca), AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclofosfamida CYTOXAN<sup>®</sup>; sulfonatos de alquilo tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas tales como benzodopa, carbocuaona, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilamelaminas incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilenfosforamida y trimetilmelamina; acetogeninas (especialmente bulatacina y bulatacinona); una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecán); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongiatina; mostazas nitrogenadas tales como clorambucilo, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembicina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, y ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos enodiinos (por ejemplo, calicheamicina, especialmente calicheamicina gamma II y calicheamicina omega1 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); dinemicina, incluyendo dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como el cromóforo neocarzinostatina y los cromóforos de antibióticos enodiinos relacionados con cromoproteínas, aclacinomisininas, actinomocina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomocina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomocina, daunorrubicina, detorrubicina,

6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN® (doxorubicina), morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y desoxidoxorrubicina), epirubicina, esorrubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptapurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, encitabina, floxuridina; irógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano, testolactona; antiadrenales tales como aminoglucetimidina, mitotano, trilostano; reponedores de ácido fólico tales como ácido frolínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfornitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglucid; nitrato de galio; hidroxurea; lentinan; lonidainina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo de polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofirán; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, por ejemplo, TAXOL® (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE® (sin Cremofor), formulaciones de nanopartículas por ingeniería de albúmina de paclitaxel (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois), y TAXOTERE® (doxetaxel; Rhone-Poulenc Rorer, Antony, Francia); cloranbucilo; GEMZAR® (gemcitabina); 6-tioguanina; mercaptapurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; NAVELBINE® (vinorelbina); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; capecitabina; y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

También se incluyen en la definición de "agente quimioterapéutico": (i) agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción de hormonas en tumores tales como antiestrógenos y moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM), incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX®; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona, y FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de aromatasas que inhiben la enzima aromatasas, que regula la producción de estrógeno en las glándulas adrenales, tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglucetimidina, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestano, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis), y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, y goserelina; así como troxacitabina (un análogo de 1,3-dioxolano citosina nucleósido); (iv) inhibidores de proteína quinasa; (v) inhibidores de lípido quinasa; (vi) oligonucleótidos antisentido, particularmente los que inhiben la expresión de genes en rutas de señalización implicadas en proliferación celular anómala, tales como, por ejemplo, PKC-alfa, Raf y H-Ras; (vii) ribozimas tales como inhibidores de VEGF (por ejemplo, ANGIOZYME®) y (viii) vacunas tales como vacunas de terapia génica, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, y VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; un inhibidor de topoisomerasa 1 tal como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes antiangiogénicos; y (x) sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

Algunos agentes quimioterapéuticos adicionales incluyen anticuerpos terapéuticos tales como alemtuzumab (Campath), cetuximab (ERBITUX®, Imclone), panitumumab (VECTIBIX®, Amgen), pertuzumab (OMNITARG®, 2C4, Genentech), tositumomab (Bexxar, Corixia), y el anticuerpo conjugado con fármaco, gemtuzumab ozogamicina (MYLOTARG®, Wyeth). Algunos anticuerpos monoclonales humanizados adicionales con potencial terapéutico como agentes junto con los compuestos de la invención incluyen: apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bivatuzumab mertansina, cantuzumab mertansina, cedelizumab, certolizumab pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, gemtuzumab ozogamicina, inotuzumab ozogamicina, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palvizumab, pascolizumab, pecfusituzumab, pectuzumab, pexelizumab, ralvizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resivizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, siplizumab, sontuzumab, tacatuzumab tetraxetano, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, tucotuzumab celmoleuquina, tucosituzumab, umavizumab, urtoxazumab, ustekinumab, visilizumab, y la anti-interleuquina-12 (ABT-874/J695, Wyeth Research y Abbott Laboratories) que es un anticuerpo IgG<sub>1</sub> λ de longitud completa recombinante de secuencia exclusivamente humana modificado genéticamente para reconocer proteína p40 de interleuquina-12.

El término "profármaco" como se usa en la presente solicitud se refiere a un precursor o derivado de una sustancia farmacéuticamente activa que es menos eficaz para el paciente o citotóxico para las células tumorales cuando se compara con el fármaco precursor y es capaz de activarse o convertirse enzimática o hidrolíticamente en la forma precursora más activa. Véase, por ejemplo, Wilman, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy" Biochemical Society Transactions, 14, pp. 375-382, 615th Meeting Belfast (1986) y Stella *et al.*, "Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery," Directed Drug Delivery, Borchardt *et al.*, (ed.), pp. 247-267, Humana Press (1985).



"Liposoma" se refiere a una vesícula compuesta por uno o más lípidos, fosfolípidos y/o tensioactivos, que es útil para el suministro de un fármaco (tal como un compuesto de la presente invención y, opcionalmente, un agente quimioterapéutico) a un mamífero. Los componentes del liposoma pueden estar en una formación de bicapa, similar a la disposición lipídica de las membranas biológicas.

5 El término "prospecto" se usa para referirse a las instrucciones habituales incluidas en los envases comerciales de productos terapéuticos, que contienen información acerca de las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o avisos concernientes al uso de tales productos terapéuticos.

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

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

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

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

25 Las definiciones y convenciones estereoquímicas que se usan en el presente documento siguen generalmente S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Numerosos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada plana. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, se usan los prefijos D y L, o R y S, para  
30 indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para indicar el signo de la rotación de la luz polarizada plana por parte del compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto con un prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto por que son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también se puede denominar enantiómero, y una mezcla de tales isómeros a menudo se denomina  
35 mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denominan mezcla racémica o racemato, que se puede producir cuando no ha habido estereoselectividad o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. La expresión "mezcla racémica" y el término "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovista de actividad óptica.

40 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usan presente documento, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la presente invención. Algunas sales a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, sales de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato,  
45 glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato, y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula tal como un ion acetato, un ion succinato u otro contraión. El contraion puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que establezca la carga del compuesto precursor. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en los que múltiples átomos cargados son parte de la  
50 sal farmacéuticamente aceptables pueden tener múltiples contraiones. Por lo tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente con un compuesto de la presente invención. Algunos ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, pero no se limitan a, agua,  
55 isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético, y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula de disolvente es agua.

La expresión "grupo protector" o el término "Pg" se refiere a un sustituyente que se emplea habitualmente para bloquear o proteger una funcionalidad particular mientras se hacen reaccionar otros grupos funcionales del  
60 compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino del compuesto. Algunos grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, ftalimido, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxycarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoxy-carbonilo (Fmoc). De forma análoga, un "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Algunos grupos protectores de hidroxilo adecuados incluyen acetilo, trialkylsilylo, dialkylphenylsilylo, benzoylo, bencilo, benciloximetilo, metilo, metoximetilo, triarilmetilo, y tetrahidropiranilo. Un "grupo  
65 protector de carboxilo" se refiere a un sustituyente del grupo carboxilo que bloquea o protege la funcionalidad carboxilo.

Algunos grupos protectores de carboxi habituales incluyen  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$ , cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(p-toluenosulfonyl)etilo, 2-(p-nitrofenilsulfonyl)etilo, 2-(difenilfosfino)-etilo, nitroetilo y similares. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene y P. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, tercera ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 1999; y P. Kocienski, *Protecting Groups*, tercera ed., Verlag, 2003.

El término "paciente" incluye pacientes humanos y pacientes animales. El término "animal" incluye animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos y caballos), animales fuentes de alimento, animales de zoo, animales marinos, pájaros y otras especies animales similares.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser química y/o toxicológicamente compatible con los demás ingredientes que comprenden una formulación y/o el mamífero que se está tratando con la misma.

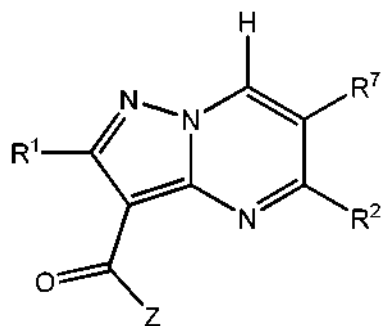
Las expresiones "compuesto o compuestos de esta invención", y "compuesto o compuestos de la presente invención", incluyen compuestos de Fórmulas I e la como se exponen en las reivindicaciones, y estereoisómeros, tautómeros, solvatos y sales (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables), de los mismos. A menos que se indique otra cosa, las estructuras que se representan en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos de Fórmulas I e la, y las fórmulas 1a-1l, en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados con deuterio o tritio, o uno o más átomos de carbono están reemplazados con un carbono enriquecido en  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$ , están dentro del alcance de la presente invención.

#### COMPUESTOS DE PIRAZOLOPIRIMIDINA INHIBIDORES DE JAK

En una realización, se proporcionan un compuesto de Fórmula la con las condiciones de la reivindicación 1, y formulaciones farmacéuticas del mismo, que son útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos sensibles a la inhibición de quinasas JAK.

En una realización, se proporcionan un compuesto de Fórmula I como se expone en las reivindicaciones, y formulaciones farmacéuticas del mismo, que son útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos sensibles a la inhibición de quinasas JAK.

Otra realización incluye compuestos de Fórmula la con condiciones como en la reivindicación 1:



Ia

enantiómeros, diastereómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

R<sup>1</sup> es H;

R<sup>2</sup> es  $-\text{OR}^4$ ,  $-\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $-\text{NR}^3\text{NR}^{12}\text{R}^4$ ,  $-\text{NR}^3\text{S}(\text{O})\text{R}^4$  o  $-\text{NR}^3\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$ ;

R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, en el que dichos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con oxo, F, OR<sup>a</sup> o NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>,  $-(\text{alquil C}_0\text{-C}_5)(\text{heterociclilo C}_1\text{-C}_9)$ ,  $-(\text{alquil C}_0\text{-C}_5)(\text{cicloalquilo C}_3\text{-C}_6)$ ,  $-(\text{alquil C}_0\text{-C}_5)(\text{heteroarilo C}_1\text{-C}_9)$ ,  $-(\text{alquil C}_0\text{-C}_5)(\text{arilo C}_6\text{-C}_{10})$ , en el que dichos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con R<sup>8</sup>, y dichos arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R<sup>9</sup>; o

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> opcionalmente sustituido con R<sup>13</sup>;

Z es -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

5

R<sup>5</sup> es H;

R<sup>6</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub>), en el que dichos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con R<sup>10</sup>, y dichos arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R<sup>11</sup>;

10

R<sup>7</sup> es H;

R<sup>8</sup> es independientemente oxo, F, OR<sup>a</sup> o NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

15

R<sup>9</sup> es independientemente oxo, -CN, -CF<sub>3</sub>, halo, -C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)OR<sup>a</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)SR<sup>a</sup>, -O[C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>]<sub>1-3</sub>O-, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con oxo o F, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> opcionalmente sustituido con halo, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)arilo C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con halo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> -O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> opcionalmente sustituido con halo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

20

R<sup>10</sup> es independientemente oxo, F, OR<sup>a</sup> o NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

R<sup>11</sup> es independientemente oxo, -CN, -CF<sub>3</sub>, halo, -O[C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>]<sub>1-3</sub>O-, -C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)OR<sup>a</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con oxo o F, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> opcionalmente sustituido con halo, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> opcionalmente sustituido con halo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, halo, -CN, -OR<sup>a</sup> o -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, o -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con oxo, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o F;

25

30

R<sup>12</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>13</sup> es oxo, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, arilo C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o heterociclilo C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>; en el que dichos arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)OR<sup>c</sup>, oxo, halo o NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

35

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son independientemente H, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o heterociclilo C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>; en el que dichos alquilo, arilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)OR<sup>c</sup>, oxo, halo, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> o heterociclilo C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>; o

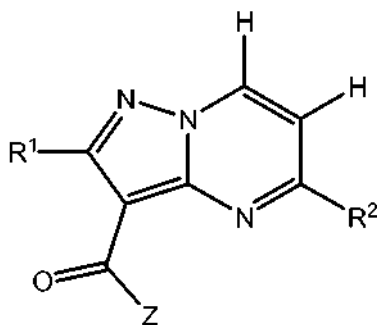
40

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> junto con el átomo al que están unidos forman un heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido con oxo, F, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -C(O)OR<sup>a</sup>; y

R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o fenilo, en el que dichos alquilo, cicloalquilo y fenilo están opcionalmente sustituidos con halo, CH<sub>3</sub> OH, NH<sub>2</sub>, C(O)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

45

Otra realización incluye compuestos de Fórmula I:



I

50

enantiómeros, diastereómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

R<sup>1</sup> es H;

5 R<sup>2</sup> es -OR<sup>4</sup> o -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>;

R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, en el que dichos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con oxo, F, OR<sup>a</sup> o NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

10 R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub>), en el que dichos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con oxo, F, OR<sup>a</sup> o NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, y dichos arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con

15 oxo, -CN, -CF<sub>3</sub>, halo, -C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)OR<sup>a</sup>, -O[C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>]<sub>1-3</sub>O-,

20 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con oxo o F,

-(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> opcionalmente sustituido con halo, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o

-(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> opcionalmente sustituido con halo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

25 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido con oxo, F, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -C(O)OR<sup>a</sup>;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido con oxo, F, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -C(O)OR<sup>a</sup>;

30 Z es -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

R<sup>5</sup> es H;

35 R<sup>6</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub>), en el que dichos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con oxo, F, OR<sup>a</sup> o NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, y dichos arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con

40 oxo, -CN, -CF<sub>3</sub>, halo, -O[C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>]<sub>1-3</sub>O-, -C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)OR<sup>a</sup>,

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con oxo o F,

45 -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> opcionalmente sustituido con halo, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

-(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> opcionalmente sustituido con halo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

50 -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, halo, -CN, -OR<sup>a</sup> o -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, o

-(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con oxo, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o F;

55 R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son independientemente H, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o heterociclilo C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>; en el que dichos alquilo, arilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (alquil C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)OR<sup>c</sup>, oxo, halo, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> o heterociclilo C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>; o

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> junto con el átomo al que están unidos forman un heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido con oxo, F, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -C(O)OR<sup>a</sup>; y

60 R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o fenilo, en el que dichos alquilo, cicloalquilo y fenilo están opcionalmente sustituidos con halo, CH<sub>3</sub> OH o NH<sub>2</sub>, C(O)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

65 En una realización, R<sup>2</sup> es -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>N<sup>12</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>S(O)R<sup>4</sup> o -NR<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>. En otra realización, R<sup>2</sup> es -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>N<sup>12</sup>R<sup>4</sup> o -NR<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>. En otra realización, R<sup>2</sup> es -NR<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>. En otra realización, R<sup>2</sup> es -NR<sup>3</sup>NR<sup>12</sup>R<sup>4</sup>. En una realización, R<sup>2</sup> es -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>. En una realización, R<sup>2</sup> es -NHR<sup>4</sup>.

En una realización de la Fórmula I, R<sup>2</sup> es -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>.

En una realización de la Fórmula I, R<sup>2</sup> es -NHR<sup>4</sup>.

5 En una realización de la Fórmula I, R<sup>2</sup> es -OR<sup>4</sup>.

En una realización de la Fórmula I, R<sup>2</sup> es -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, y R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con OH.

10 En una realización de la Fórmula I, R<sup>4</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con OH.

En una realización de la Fórmula I, R<sup>4</sup> es H, metilo, etilo, i-propilo o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

En una realización de la Fórmula I, R<sup>2</sup> es -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son H.

15 En una realización de la Fórmula I, R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)fenilo, (alquil C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)(heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)(cicloalquilo C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)(heteroarilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con oxo, F, OR<sup>a</sup> o NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, y dichos fenilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con F,

20 -O[C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>]<sub>1-3</sub>O-, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, halo, -C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)OR<sup>a</sup>,

-(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido con halo, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)heteroarilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido con halo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

25 En una realización, R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con R<sup>8</sup>, y dichos arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R<sup>9</sup>.

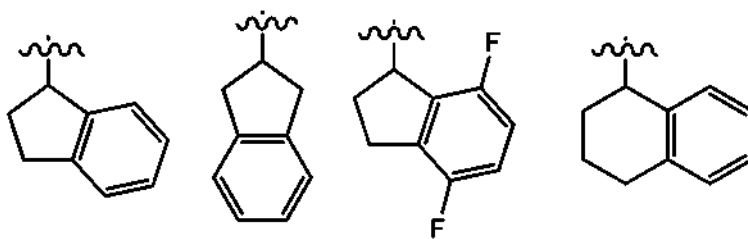
En otra realización, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido con R<sup>13</sup>.

30 En una realización de la Fórmula I, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido con oxo, F, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -C(O)OR<sup>a</sup>.

35 En una realización de la Fórmula I, R<sup>4</sup> es fenilo, -(CH<sub>2</sub>)fenilo, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)fenilo, -CH(CH<sub>3</sub>)fenilo, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>fenilo, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)heterociclilo C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> o -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)heteroarilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, etilo, i-propilo, F, Cl, -OCH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>(heterociclilo C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>), -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> y -OCHF<sub>2</sub>, dicho heterociclilo se selecciona entre tetrahidropirano, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo y piperidinilo, dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con halo, metilo o C(O)O(t-butilo), dicho heteroarilo se selecciona entre pirazolilo, imidazolilo, furanilo y tienilo, y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con halo o metilo.

40 En una realización, R<sup>4</sup> es -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) opcionalmente sustituido con R<sup>9</sup>. En un ejemplo, R<sup>4</sup> es -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) opcionalmente sustituido con (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o halo, y dicho arilo es fenilo, naftalenilo, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftalenilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. En otro ejemplo, R<sup>4</sup> se selecciona entre:

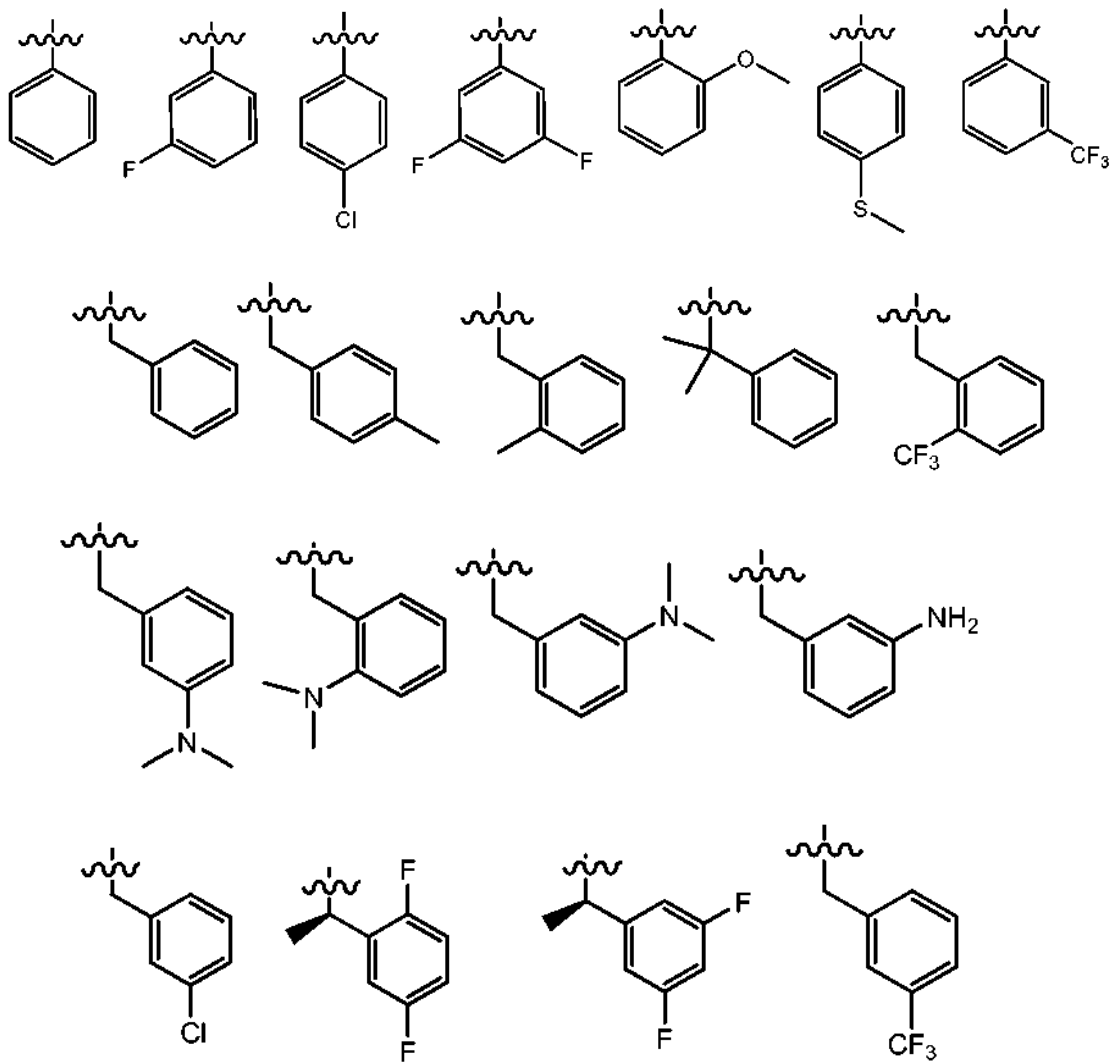
45

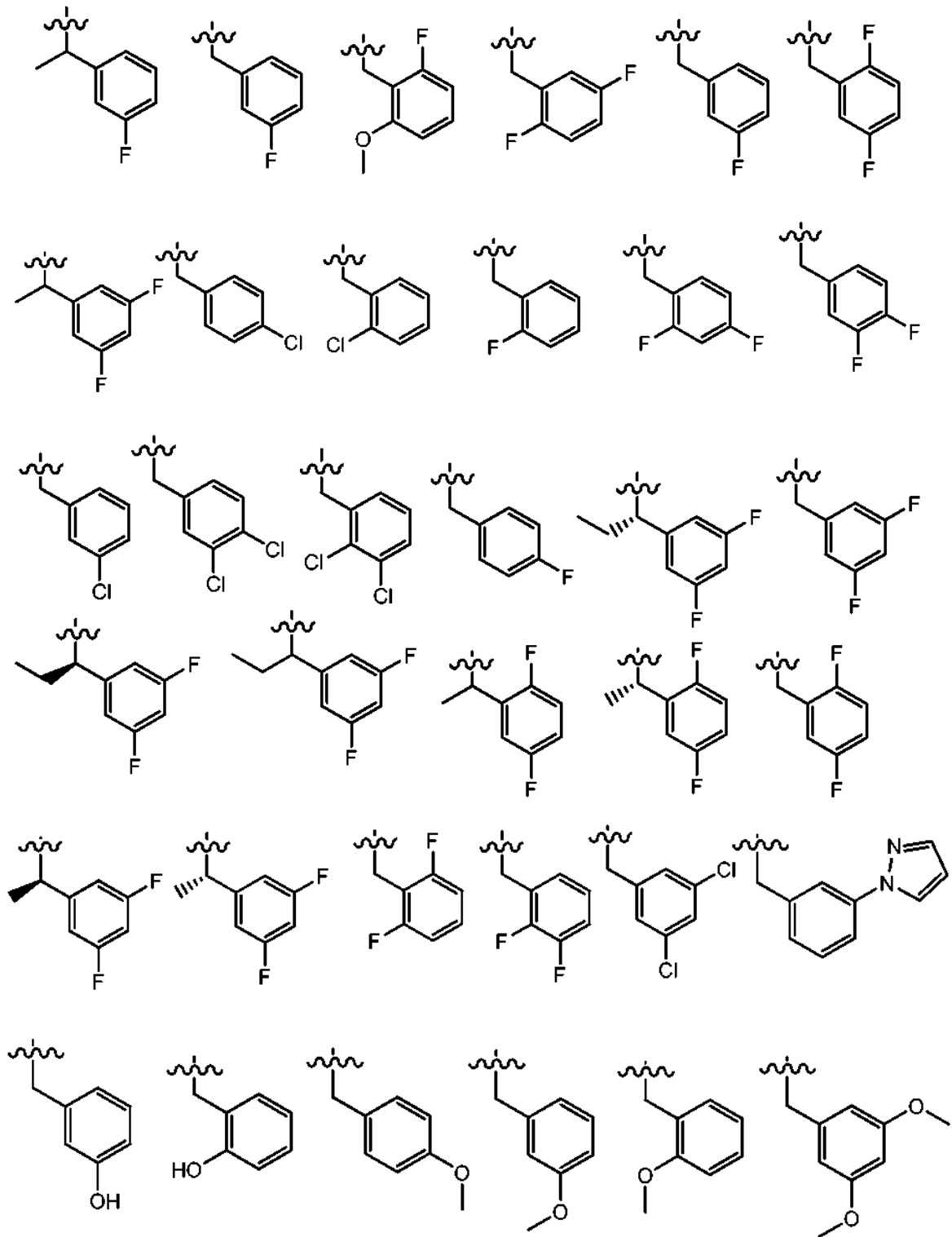


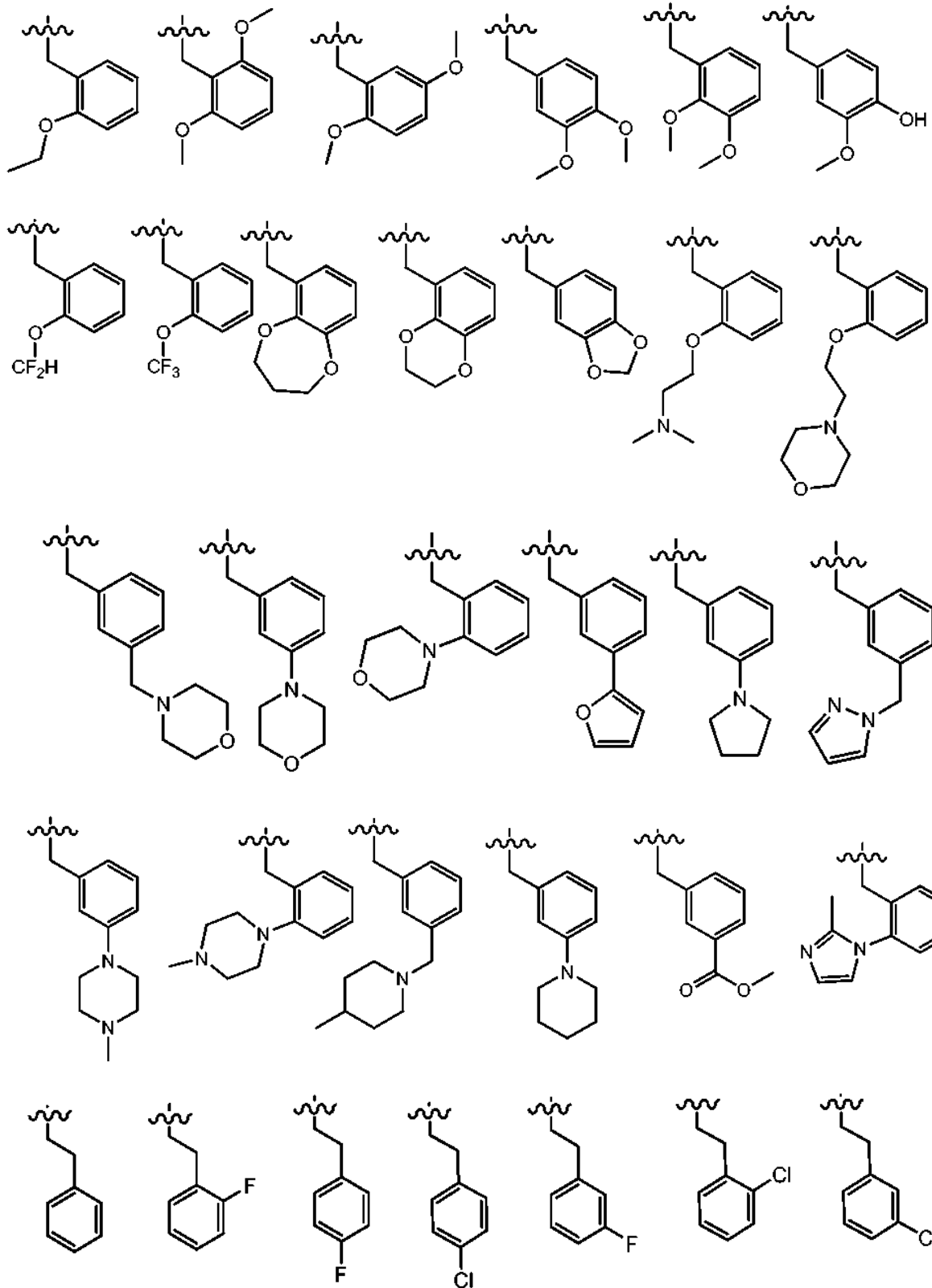
50 en los que las líneas onduladas representan el punto de unión de R<sup>4</sup> al compuesto de la invención.

55 En una realización, R<sup>4</sup> es fenilo, -(CH<sub>2</sub>)fenilo, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)fenilo, -CH(CH<sub>3</sub>)fenilo, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)fenilo, -(R)-CH(CH<sub>3</sub>)fenilo, -(S)-CH(CH<sub>3</sub>)fenilo, -(R)-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)fenilo, -(S)-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)fenilo o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>fenilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con R<sup>9</sup>. En un ejemplo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 R<sup>9</sup>, en el que R<sup>9</sup> se selecciona independientemente entre metilo, etilo, i-propilo, ciclopropilo, F, Cl, -OCH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(heterociclilo C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>), heteroarilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o halo, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SH, -SCH<sub>3</sub>, -

SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub> y C(O)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En otro ejemplo, R<sup>4</sup> se selecciona entre:





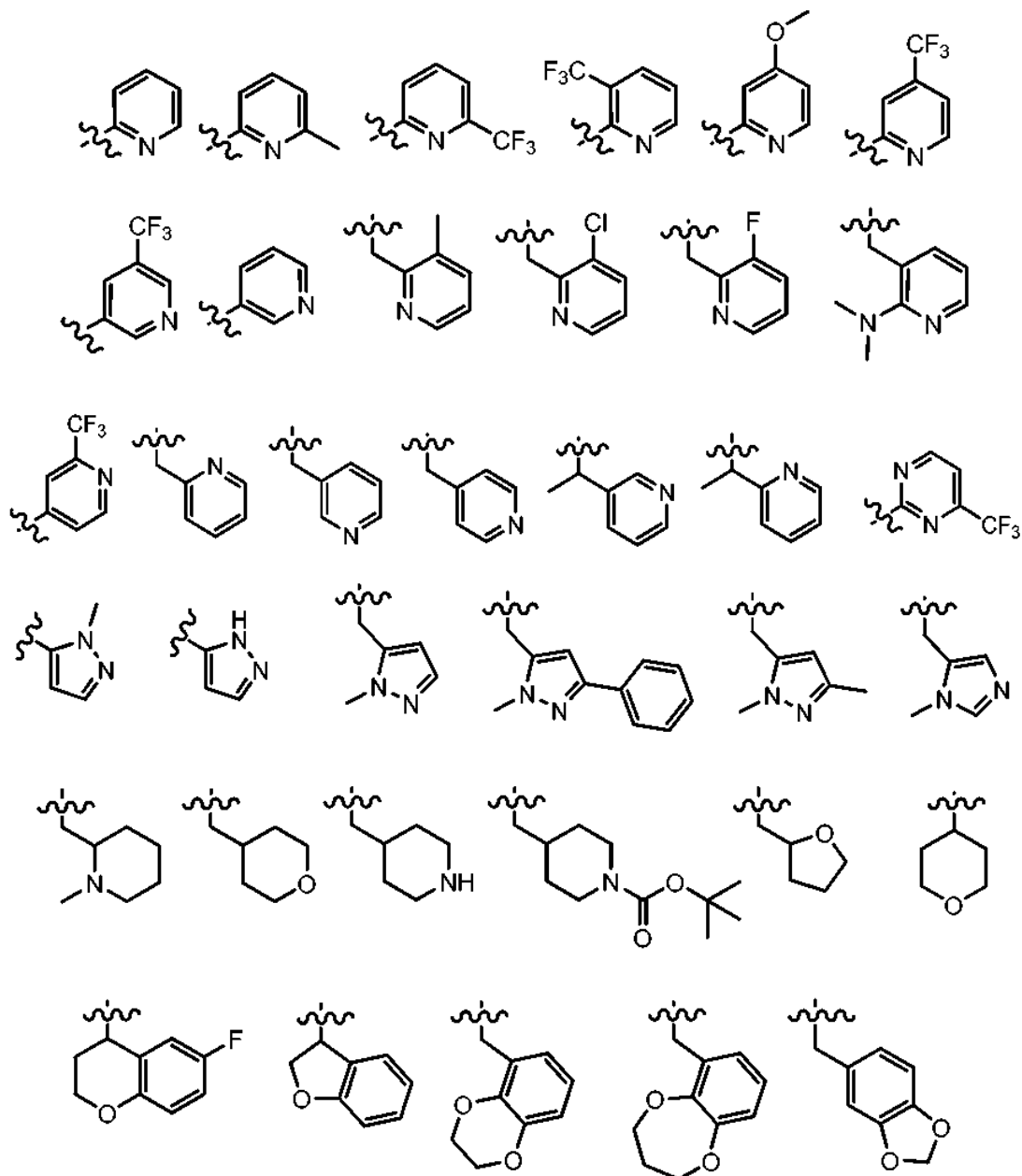


5 en los que las líneas onduladas representan el punto de unión de R<sup>4</sup>.

En otra realización, R<sup>4</sup> es -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(heterocicilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>) o -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>), en el que dichos heteroarilo y heterocicilo están opcionalmente sustituidos con R<sup>9</sup>. En un ejemplo, R<sup>4</sup> es piridinilo, -(CH<sub>2</sub>)piridinilo, -



(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)piridinilo, -CH(CH<sub>3</sub>)piridinilo, pirimidinilo, -(CH<sub>2</sub>)pirimidinilo, imidazolilo, -(CH<sub>2</sub>)imidazolilo, pirazolilo, -(CH<sub>2</sub>)pirazolilo, tetrahidropiranilo, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con R<sup>9</sup>. En un ejemplo, R<sup>9</sup> es metilo, etilo, i-propilo, F, Cl, -NH<sub>2</sub>, -NMe<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>-OCHF<sub>2</sub>, C(O)O(t-butilo) o fenilo. En otro ejemplo, R<sup>4</sup> se selecciona entre:



5

en los que las líneas onduladas representan el punto de unión de R<sup>4</sup>.

10 En una realización de la Fórmula I, R<sup>4</sup> es heterociclilo C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> o -(CH<sub>2</sub>)heterociclilo C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, en el que dicho heterociclilo es tetrahidropiranilo, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo o morfolinilo opcionalmente sustituido con metilo o C(O)O(t-butilo).

15 En una realización de la Fórmula I, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo o morfolinilo opcionalmente sustituido con metilo.

En una realización, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar azetidinilo opcionalmente sustituido con R<sup>13</sup>. En otra realización, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar azetidinilo opcionalmente sustituido con fenilo.

20

En una realización de la Fórmula I, R<sup>4</sup> es piridinilo o -(CH<sub>2</sub>)piridinilo, en el que dicho piridinilo está opcionalmente

sustituido con metilo, F o Cl.

5 En una realización, R<sup>4</sup> es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, -(CH<sub>2</sub>)ciclopropilo, -(CH<sub>2</sub>)ciclobutilo, -(CH<sub>2</sub>)ciclopentilo, -(CH<sub>2</sub>)ciclohexilo, -(CH<sub>2</sub>)cicloheptilo, indanilo o tetrahidronaftalenilo y dicho R<sup>4</sup> está independiente y opcionalmente sustituido con R<sup>9</sup>. En un ejemplo, R<sup>9</sup> es F, oxo, metilo o CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

En una realización de la Fórmula I, R<sup>4</sup> es ciclohexilo, cicloheptilo, -(CH<sub>2</sub>)ciclohexilo o -(CH<sub>2</sub>)cicloheptilo y dichos ciclohexilo y cicloheptilo están independiente y opcionalmente sustituidos con oxo, metilo o CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

10 En una realización, Z es -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>. En una realización, Z es -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, y R<sup>5</sup> es H. En una realización, Z es -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, R<sup>5</sup> es H y R<sup>6</sup> es H.

En una realización de la Fórmula I, Z es -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>.

15 En una realización de la Fórmula I, Z es -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, y R<sup>5</sup> es H.

En una realización, R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub>), en el que alquilo está opcionalmente sustituido con R<sup>10</sup>, y en el que arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R<sup>11</sup>.

20 En una realización de la Fórmula I, R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)(heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)(heteroarilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>) o -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>1</sub>)(fenilo), en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con oxo, F, OR<sup>a</sup> o NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, y dichos fenilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con

25 oxo, -CN, -CF<sub>3</sub>, halo, -C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)OR<sup>a</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con oxo o F,

-(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido con halo, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)heteroarilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido con halo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

30 -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, halo, -CN, -OR<sup>a</sup> o -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, o -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)cicloalquilo C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con oxo, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o F.

En una realización, R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, opcionalmente sustituido con R<sup>10</sup>. En una realización, R<sup>6</sup> es metilo, etilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, 3,3-dimetilbut-1-ilo, pent-3-ilo, octilo, -C(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

35 En una realización de la Fórmula I, R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, opcionalmente sustituido con oxo, F, OR<sup>a</sup> o NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>.

En una realización de la Fórmula I, R<sup>6</sup> es metilo, etilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, 3,3-dimetilbut-1-ilo, pent-3-ilo, octilo, -C(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

40 En una realización, R<sup>6</sup> es heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o -(CH<sub>2</sub>)heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido con R<sup>11</sup>. En otra realización, R<sup>6</sup> es heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o -(CH<sub>2</sub>)heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido con R<sup>11</sup>, en el que dicho heterociclilo es tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, y en el que dicho R<sup>11</sup> es independientemente oxo, -CN, -CF<sub>3</sub>,

45 halo, -C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)OR<sup>a</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con oxo o F, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> opcionalmente sustituido con halo, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> opcionalmente sustituido con halo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, halo, -CN, -OR<sup>a</sup> o -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, o -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con oxo, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o F. En un ejemplo, R<sup>6</sup> es heteroarilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido con 1-4 R<sup>11</sup>. En otro ejemplo, R<sup>6</sup> es heteroarilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, en el que dicho heteroarilo está sustituido con fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, halo, -CN, -OR<sup>a</sup> o -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, y en el que dicho heteroarilo está además opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>11</sup> seleccionados independientemente entre halo, -CF<sub>3</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con oxo o F.

50 En una realización de la Fórmula I, R<sup>6</sup> es heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o -(CH<sub>2</sub>)heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, en el que dicho heterociclilo es tetrahidrofuranilo, piperazinilo, piperidinilo o morfolinilo opcionalmente sustituido con metilo, etilo o C(O)Ot-butilo.

En una realización de la Fórmula I, R<sup>6</sup> es -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(O)OCH<sub>3</sub>, C(O)OH, OH, CN, C(O)ciclohexilo, C(O)(heterociclilo C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>) o -CH<sub>2</sub>ciclohexilo opcionalmente sustituido con NH<sub>2</sub>, y en el que dicho heterociclilo se selecciona entre piperazinilo, piperidinilo o morfolinilo, y dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con metilo o CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

55 En una realización, R<sup>6</sup> es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, -(CH<sub>2</sub>)ciclohexilo, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)ciclohexilo, -(CH<sub>2</sub>)cicloheptilo, biciclo[2.2.1]heptilo o -(CH<sub>2</sub>)biciclo[2.2.1]heptilo, y en la que R<sup>6</sup> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre oxo, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(O)OCH<sub>3</sub>, C(O)OH, OH, CN, C(O)ciclohexilo, C(O)(heterociclilo C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>) y -CH<sub>2</sub>ciclohexilo opcionalmente sustituido con NH<sub>2</sub>, y en el que dicho heterociclilo se selecciona entre piperazinilo, piperidinilo o morfolinilo, y dicho heterociclilo está opcionalmente

60 En una realización, R<sup>6</sup> es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, -(CH<sub>2</sub>)ciclohexilo, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)ciclohexilo, -(CH<sub>2</sub>)cicloheptilo, biciclo[2.2.1]heptilo o -(CH<sub>2</sub>)biciclo[2.2.1]heptilo, y en la que R<sup>6</sup> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre oxo, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(O)OCH<sub>3</sub>, C(O)OH, OH, CN, C(O)ciclohexilo, C(O)(heterociclilo C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>) y -CH<sub>2</sub>ciclohexilo opcionalmente sustituido con NH<sub>2</sub>, y en el que dicho heterociclilo se selecciona entre piperazinilo, piperidinilo o morfolinilo, y dicho heterociclilo está opcionalmente

65 En una realización, R<sup>6</sup> es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, -(CH<sub>2</sub>)ciclohexilo, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)ciclohexilo, -(CH<sub>2</sub>)cicloheptilo, biciclo[2.2.1]heptilo o -(CH<sub>2</sub>)biciclo[2.2.1]heptilo, y en la que R<sup>6</sup> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre oxo, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(O)OCH<sub>3</sub>, C(O)OH, OH, CN, C(O)ciclohexilo, C(O)(heterociclilo C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>) y -CH<sub>2</sub>ciclohexilo opcionalmente sustituido con NH<sub>2</sub>, y en el que dicho heterociclilo se selecciona entre piperazinilo, piperidinilo o morfolinilo, y dicho heterociclilo está opcionalmente

sustituido con metilo o  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ .

5 En una realización de la Fórmula I,  $\text{R}^6$  es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo,  $-(\text{CH}_2)\text{ciclohexilo}$ ,  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{ciclohexilo}$ ,  $-(\text{CH}_2)\text{cicloheptilo}$ , biciclo[2.2.1]heptilo o  $-(\text{CH}_2)\text{biciclo}[2.2.1]\text{heptilo}$ , y en la que  $\text{R}^6$  está opcionalmente sustituido con 1 a 3 alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{ciclohexilo}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{(heterociclilo } \text{C}_4\text{-C}_5\text{)}$  o  $-\text{CH}_2\text{ciclohexilo}$  opcionalmente sustituido con  $\text{NH}_2$ , y en el que dicho heterociclilo se selecciona entre piperazinilo, piperidinilo o morfolinilo, y dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con metilo o  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ .

10 En una realización,  $\text{R}^6$  es heteroarilo  $\text{C}_3\text{-C}_5$  o  $-(\text{CH}_2)\text{heteroarilo } \text{C}_3\text{-C}_5$ , y en la que  $\text{R}^6$  está opcionalmente sustituido con  $\text{R}^{11}$ .

15 En una realización de la Fórmula I,  $\text{R}^6$  es heteroarilo  $\text{C}_3\text{-C}_5$  o  $-(\text{CH}_2)\text{heteroarilo } \text{C}_3\text{-C}_5$ , y en la que  $\text{R}^6$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre oxo,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ , halo,  $-\text{C}(\text{O})\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-(\text{alquil } \text{C}_0\text{-C}_5)\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-(\text{alquil } \text{C}_0\text{-C}_5)\text{OR}^a$ , alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  opcionalmente sustituido con oxo o F,  $-(\text{alquil } \text{C}_0\text{-C}_2)\text{heterociclilo } \text{C}_4\text{-C}_5$  opcionalmente sustituido con halo, oxo, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$  o  $\text{C}(\text{O})\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3$ ,  $-(\text{alquil } \text{C}_0\text{-C}_2)\text{heteroarilo } \text{C}_3\text{-C}_5$  opcionalmente sustituido con halo o alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$ ,  $-(\text{alquil } \text{C}_0\text{-C}_2)\text{fenilo}$  opcionalmente sustituido con alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$ ,  $-\text{CF}_3$ , halo,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^a$  o  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ , y  $-(\text{alquil } \text{C}_0\text{-C}_2)\text{cicloalquilo } \text{C}_6\text{-C}_7$  opcionalmente sustituido con oxo, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$  o F.

25 En una realización,  $\text{R}^6$  es isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo o piridinilo, y en la que  $\text{R}^6$  está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre  $-\text{CF}_3$ , halo, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  opcionalmente sustituido con oxo o F,  $-(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)\text{OR}^a$ , fenilo opcionalmente sustituido con metilo, etilo, isopropilo,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{OR}^a$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{Br}$  o  $\text{I}$ , y piridinilo opcionalmente sustituido con metilo, etilo, isopropilo,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{OR}^a$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{Br}$  o  $\text{I}$ .

30 En una realización de la Fórmula I,  $\text{R}^6$  es pirazolilo o piridinilo, y en la que  $\text{R}^6$  está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  opcionalmente sustituido con oxo o F, halo y fenilo, y en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con metilo, etilo, isopropilo,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{OR}^a$ ,  $\text{Cl}$  o F.

35 En una realización de la Fórmula I,  $\text{R}^6$  es fenilo o  $-\text{CH}_2\text{fenilo}$ , y en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con F,  $\text{Cl}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{Ofenilo}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ , ciclohexilo, metilo, etilo o i-propilo.  $\text{R}^7$  es H.

40 En una realización,  $\text{R}^8$  es independientemente oxo, halo,  $\text{OR}^a$  o  $\text{NR}^a\text{R}^b$ . En una realización,  $\text{R}^8$  es independientemente halo. En una realización,  $\text{R}^8$  es F.

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

50 En una realización,  $\text{R}^{10}$  es independientemente oxo, halo,  $\text{OR}^a$  o  $\text{NR}^a\text{R}^b$ . En una realización,  $\text{R}^{10}$  es independientemente halo. En una realización,  $\text{R}^{10}$  es F.

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

65 En una realización de la Fórmula I,  $\text{R}^6$  es:

-(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>1</sub>)(cicloalquilo C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido con oxo, -CN, -CF<sub>3</sub>, halo, -C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)OR<sup>a</sup> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con oxo o F,

5 -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)heterociclilo C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido con halo, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

-(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)heteroarilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido con halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o fenilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, halo, -CN, -OR<sup>a</sup> o -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,

10 -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)fenilo opcionalmente sustituido con halo, -CN, -OR<sup>a</sup> o -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, o

-(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)cicloalquilo C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido con oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o F; y

R<sup>4</sup> es H o -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)fenilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con:

15 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con F,

-OCH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, halo, -C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)OR<sup>a</sup>,

20 -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)heterociclilo C<sub>4</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con halo, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o

-(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)heteroarilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido con halo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

25 En otra realización, R<sup>6</sup> es ciclohexilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, etilo, pentilo, C(O)OCH<sub>3</sub>, C(O)OH, OH, CN, C(O)ciclohexilo y C(O)(heterociclilo C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>), en el que dicho heterociclilo es piperazinilo, piperidinilo o morfolinilo, opcionalmente sustituido con metilo, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, o CH<sub>2</sub>ciclohexilo opcionalmente sustituido con NH<sub>2</sub>; y R<sup>4</sup> es -(CH<sub>2</sub>)fenilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, F, Cl, -OCH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>(heterociclilo C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>), -OH, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>1</sub>)heterociclilo C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, en el que dicho heterociclilo se selecciona entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo o piperidinilo y está opcionalmente sustituido con metilo, y -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>1</sub>)heteroarilo C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, en el que dicho heteroarilo se selecciona entre pirazolilo, imidazolilo, furanilo y tienilo y está opcionalmente sustituido con metilo. En un ejemplo de esta realización, R<sup>2</sup> es -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, y R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son H.

35 En una realización de la Fórmula I, R<sup>6</sup> es -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>1</sub>)(cicloalquilo C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>), en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con oxo, -CN, -CF<sub>3</sub>, halo, -C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)OR<sup>a</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con oxo o F,

-(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)heterociclilo C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido con halo, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

40 -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)heteroarilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido con halo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

-(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)fenilo opcionalmente sustituido con halo, -CN, -OR<sup>a</sup> o -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, o

-(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)cicloalquilo C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido con oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o F; y

R<sup>4</sup> es -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)piridinilo, en el que dicho piridinilo está opcionalmente sustituido con -OCH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -

45 OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, halo, -C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)OR<sup>a</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con F,

-(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)heterociclilo C<sub>4</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con halo, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o

-(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)heteroarilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido con halo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

50 En una realización de la Fórmula I, R<sup>6</sup> es ciclohexilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, etilo, pentilo, C(O)OCH<sub>3</sub>, C(O)OH, OH, CN, C(O)ciclohexilo, C(O)(heterociclilo C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>), en el que dicho heterociclilo es piperazinilo, piperidinilo o morfolinilo opcionalmente sustituido con metilo, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, o CH<sub>2</sub>ciclohexilo opcionalmente sustituido con NH<sub>2</sub>; y R<sup>4</sup> es piridinilo o -(CH<sub>2</sub>)piridinilo, en el que dicho piridinilo está opcionalmente sustituido con metilo, F o Cl. En otro ejemplo de esta realización, R<sup>2</sup> es -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, y R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son H.

55 En una realización, R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con R<sup>10</sup>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, heteroarilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, en el que dichos heterociclilo, heteroarilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con R<sup>11</sup>; y R<sup>4</sup> es H, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con R<sup>8</sup>, y dichos arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R<sup>9</sup>.

65 En una realización de la Fórmula I, R<sup>1</sup> es H; R<sup>2</sup> es -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>; R<sup>3</sup> es H; y R<sup>6</sup> es heteroarilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre oxo, -CF<sub>3</sub>, halo, -C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con oxo o F,

-(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)heterociclilo C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido con halo, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

-(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)heteroarilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido con halo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

-(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, halo, -CN, -OR<sup>a</sup> o -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, y  
 -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)cicloalquilo C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido con oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o F. Y en un ejemplo de esta  
 realización, R<sup>4</sup> es H.

5 En una realización de la Fórmula I, cuando R<sup>4</sup> es -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(cicloalquilo C<sub>3</sub>-  
 C<sub>6</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub>), entonces el arilo, cicloalquilo, heteroarilo y  
 heterociclilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre oxo,  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre oxo y F, -CN,  
 -CF<sub>3</sub>, halo, -C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)OR<sup>a</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-  
 10 C<sub>5</sub>)heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo,  
 oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> opcionalmente sustituido con 1-3  
 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -  
 OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O- y -OCH<sub>2</sub>(heterociclilo C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>). Cuando R<sup>4</sup> es alquilo, alquenilo o alquinilo, entonces el alquilo,  
 alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre  
 15 oxo, F, OR<sup>a</sup> y NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>.

En una realización de la Fórmula I, cuando R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar  
 un heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, entonces el heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados  
 independientemente entre oxo, F, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -C(O)OR<sup>a</sup>.

20 En una realización de la Fórmula I, cuando R<sup>6</sup> es arilo C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heteroarilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> y heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>,  
 entonces el arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes  
 seleccionados independientemente entre oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes  
 seleccionados independientemente entre oxo y F, -CN, -CF<sub>3</sub>, halo, -OCH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -  
 25 C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)OR<sup>a</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>  
 opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y  
 C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados  
 independientemente entre halo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes  
 seleccionados independientemente entre halo, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OR<sup>a</sup> y -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, y -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>  
 30 opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y F.  
 Cuando R<sup>6</sup> es alquilo, alquenilo o alquinilo, entonces alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos  
 con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre oxo, F, OR<sup>a</sup> y NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>.

En una realización de la Fórmula I, cuando R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o heterociclilo C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>,  
 entonces el alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes  
 seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (alquil C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)OR<sup>c</sup>, oxo, halo, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> y heterociclilo C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>.  
 Cuando R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> junto con el átomo al que están unidos forman un heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, entonces el heterociclilo está  
 opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre oxo, F, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -  
 C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -C(O)OR<sup>a</sup>.

40 En una realización de la Fórmula I, cuando R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o fenilo, entonces el alquilo,  
 cicloalquilo y fenilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre  
 halo, CH<sub>3</sub> OH, NH<sub>2</sub>, C(O)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

45 En una realización, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son independientemente H, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o  
 heterociclilo C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>; en los que dichos alquilo, arilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -  
 (alquil C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)OR<sup>c</sup>, oxo, halo, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> o heterociclilo C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>. En una realización, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> junto con el átomo al que están  
 unidos forman un heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido con oxo, F, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -  
 C(O)OR<sup>a</sup>. En una realización, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

50 En una realización, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o fenilo, en los que dichos  
 alquilo, cicloalquilo y fenilo están opcionalmente sustituidos con halo, CH<sub>3</sub> OH, NH<sub>2</sub>, C(O)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o  
 C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En una realización, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

55 En una realización, R<sup>7</sup> es H; R<sup>2</sup> es -NR<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>; R<sup>3</sup> es H; y R<sup>4</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R<sup>9</sup>. En una  
 realización, R<sup>2</sup> es -NR<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>; R<sup>3</sup> es H; R<sup>4</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados  
 entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> y halo; Z es -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; R<sup>5</sup> es H; y R<sup>6</sup> es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo,  
 cicloheptilo o ciclooctilo, y en la que R<sup>6</sup> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre  
 60 oxo, halo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En una realización, R<sup>7</sup> es H; R<sup>2</sup> es -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>; R<sup>3</sup> es H; R<sup>5</sup> es H; R<sup>6</sup> es pirazolilo opcionalmente sustituido con metilo y  
 sustituido con fenilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos metilo, halo, metoxi, ciano,  
 trifluorometilo, hidroxilo o trifluorometoxi.

65 En una realización, un compuesto de Fórmula I es al menos 10 o más veces más selectivo en la inhibición de la  
 actividad de la quinasa JAK2 que en la inhibición de cada una de las actividades de JAK1, JAK3 y Tyk-2.

En una realización, un compuesto de la presente invención es aproximadamente 5 o más veces más selectivo en la inhibición de la actividad de la quinasa JAK3 que en la inhibición de la actividad de la quinasa JAK2. En otra realización, un compuesto de la presente invención es aproximadamente 10 o más veces más selectivo en la inhibición de la actividad de la quinasa JAK3 que en la inhibición de la actividad de la quinasa JAK2.

5 Los compuestos de la presente invención pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas los compuestos de la presente invención, que incluyen, pero no se limitan a: diastereómeros, enantiómeros, y atropisómeros así como las mezclas de los mismos tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente  
10 invención incluye todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de la presente invención incorpora un doble enlace o un anillo condensado, tanto la forma cis como la forma trans, así como las mezclas, se incluyen dentro del alcance de la invención. Tanto los isómeros posicionales individuales como las mezclas de isómeros posicionales, por ejemplo, resultantes de la N-oxidación de los anillos de pirimidinilo y pirrozolilo, o las formas E y Z de los compuestos de la presente invención (por ejemplo, los restos oxima), también  
15 está dentro del alcance de la presente invención.

En las estructuras que se muestran en el presente documento, donde no se especifica la estereoquímica de ningún átomo quiral en particular, entonces se contemplan todos los estereoisómeros y se incluyen como los compuestos de la invención. Cuando la estereoquímica se especifica mediante una línea sólida o una línea punteada  
20 representando una configuración particular, entonces ese estereoisómero se especifica y define de ese modo.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas sin solvatar así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares, y se pretende que la invención, como se define mediante las reivindicaciones, incluya formas tanto solvatadas como sin solvatar.

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

35 La presente invención también incluye compuestos de la presente invención marcados isotópicamente, que son idénticos a los que se indican en el presente documento, pero en los que se han reemplazado uno o más átomos por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular especificado se incluyen dentro del alcance de la invención. Algunos isótopos a modo de ejemplo que se pueden incorporar a los compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre,  
40 flúor, cloro, y yodo, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$ , e  $^{125}\text{I}$ , respectivamente. Ciertos compuestos de la presente invención marcados isotópicamente (por ejemplo, los marcados con  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ ) son útiles en ensayos de distribución de compuestos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritados (es decir,  $^3\text{H}$ ) y de carbono-14 (es decir,  $^{14}\text{C}$ ) son útiles por su facilidad de preparación y capacidad de detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir,  $^2\text{H}$ ) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menos requisitos de dosificación) y, por lo tanto, pueden ser preferentes en algunas circunstancias. Los isótopos que emiten positrones tales como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$ , y  $^{18}\text{F}$  son útiles para estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de los receptores de un sustrato. Los compuestos de la presente invención marcados isotópicamente se pueden preparar generalmente siguiendo procedimientos análogos a los que se desvelan  
50 posteriormente en el presente documento en los Ejemplos, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.

#### SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE PIRAZOLOPIRIMIDINA INHIBIDORES DE JAK

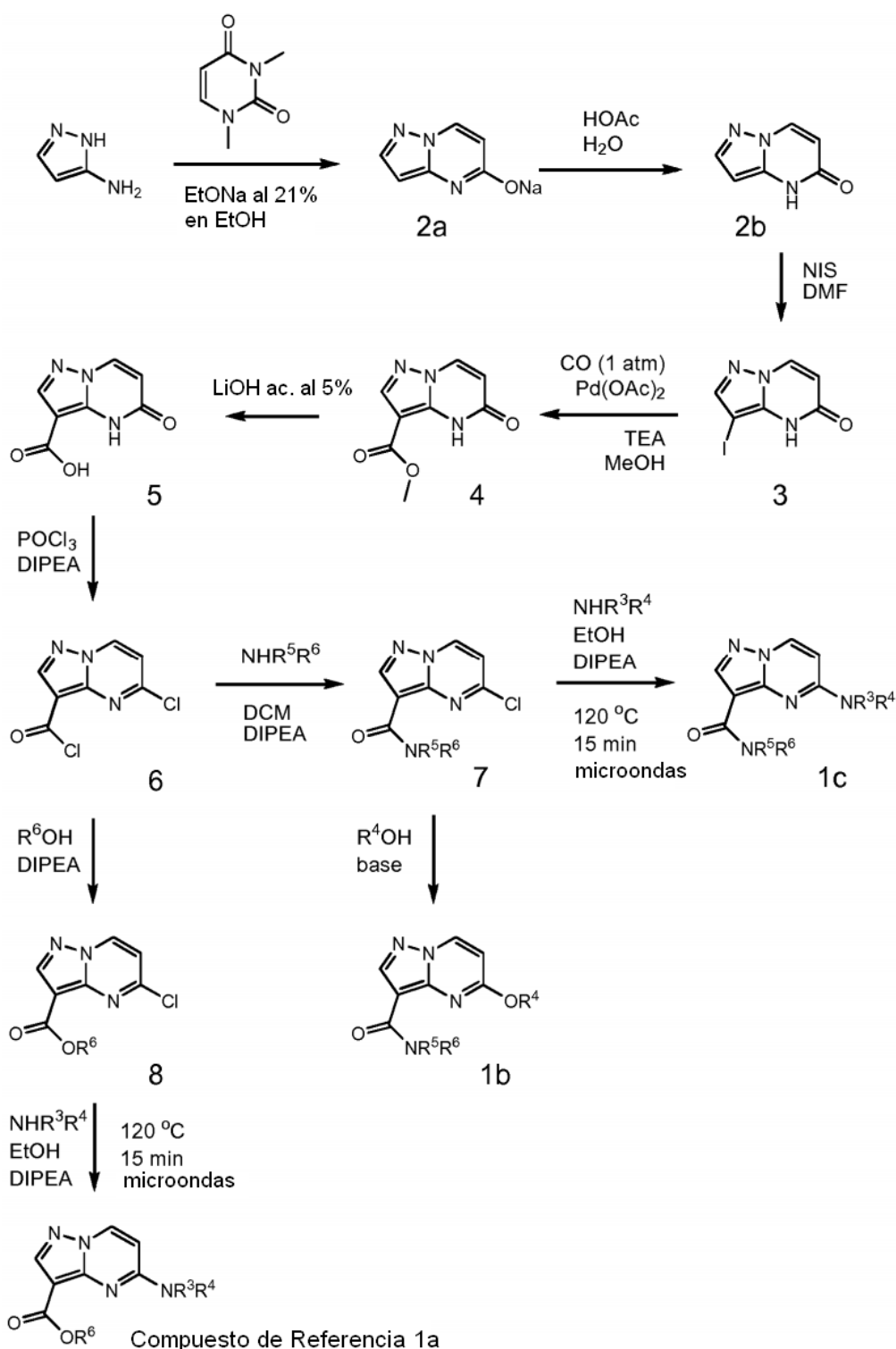
55 Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar mediante las rutas sintéticas que se describen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se pueden usar procesos bien conocidos en las técnicas químicas, además o ante la descripción contenida en el presente documento. Los materiales de partida están disponibles generalmente en fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, Wis.) o se preparan fácilmente usando métodos bien conocidos por los expertos en la materia (por ejemplo, se preparan mediante métodos descritos generalmente en Louis F. Fieser y Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-  
60 1999 ed.), Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo los suplementos (también disponibles a través de la base de datos en línea de Beilstein)), o *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Editores Katrizky y Rees, Pergamon Press, 1984.

65 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar individualmente o en forma de librerías de compuestos que comprenden al menos 2, por ejemplo de 5 a 1000 compuestos, o de 10 a 100 compuestos de la presente

5 invención. Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante un enfoque combinatorio de división y mezcla o mediante múltiples síntesis paralelas usando química en solución o en fase sólida, mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia. De ese modo, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una librería de compuestos que comprende al menos 2 compuestos de la presente invención, enantiómeros, diastereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Con fines ilustrativos, el esquema de reacción 1 representado a continuación proporciona rutas para sintetizar los compuestos de la presente invención así como los compuestos intermedios principales. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos posterior. Los expertos en la materia entenderán que se pueden usar otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque en los Esquemas se representan materiales de partida y reactivos específicos y se discuten posteriormente, se pueden sustituir fácilmente por otros materiales de partida y reactivos para proporcionar diversos derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados mediante los métodos descritos posteriormente se pueden modificar además a la luz de la presente divulgación usando química convencional bien conocida por los expertos en la materia.

15 Los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de materiales de partida disponibles en el mercado usando los métodos generales que se ilustran en el presente documento.

**ESQUEMA DE REACCIÓN 1**

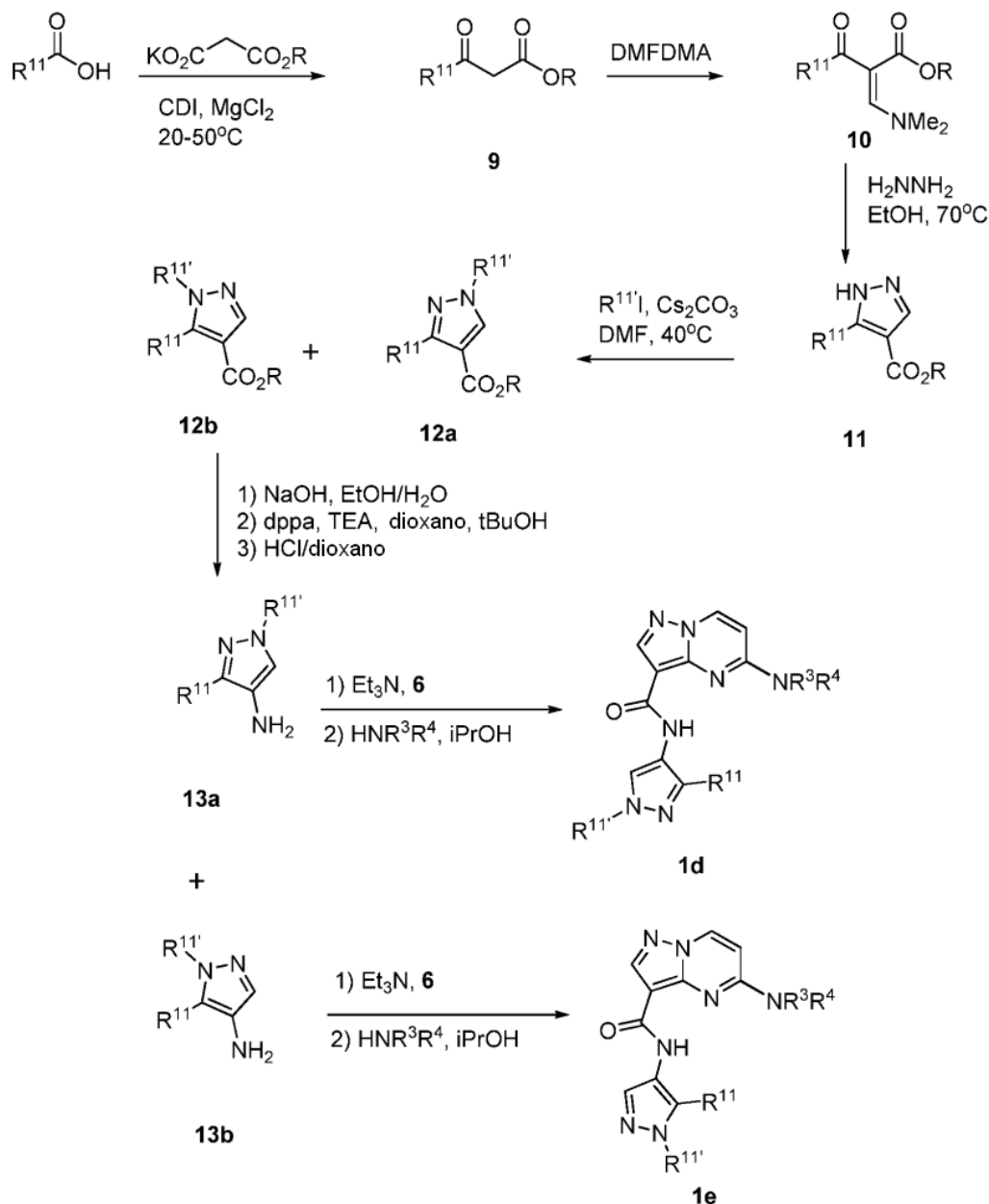
Los compuestos de Fórmula 1 se pueden sintetizar como se muestra en el Esquema de Reacción 1. Por ejemplo, los compuestos disponibles en el mercado 3-aminopirazol y 1,3-dimetiluracilo se pueden hacer reaccionar conjuntamente en solución de etóxido sódico para proporcionar el compuesto 2a, que se puede convertir a partir de la forma de sal sódica en 2b por tratamiento con ácido diluido. El compuesto 2b se puede yodar con N-yodosuccinimida (NIS) en DMF para obtener el compuesto 3. La carbonilación del compuesto 3 en condiciones básicas (tal como trietilamina (TEA)) con monóxido de carbono y un catalizador de paladio en metanol proporciona el compuesto de metil éster 4, que se puede hidrolizar con hidróxido de litio acuoso en el compuesto 5. El

5



calentamiento del compuesto 5 en una mezcla de oxocloruro de fósforo y diisopropiltilamina (DIPEA) produce el compuesto diclorado 6, que es un compuesto intermedio habitual para la síntesis posterior de los compuestos 1b, 1c y el Compuesto de Referencia 1a. De ese modo, el compuesto 6 se puede hacer reaccionar con una amina primaria o secundaria en condiciones suaves para obtener el compuesto de amina 7 y a continuación en condiciones más vigorosas con una segunda amina o un alcóxido para obtener los compuestos 1c o 1b, respectivamente. Alternativamente, el compuesto 6 se pueda hacer reaccionar en condiciones básicas con un alcohol para obtener los ésteres de fórmula 8 que a continuación se pueden hacer reaccionar además con una amina primaria o secundaria para obtener los compuestos de fórmula 1a.

### ESQUEMA DE REACCIÓN 2



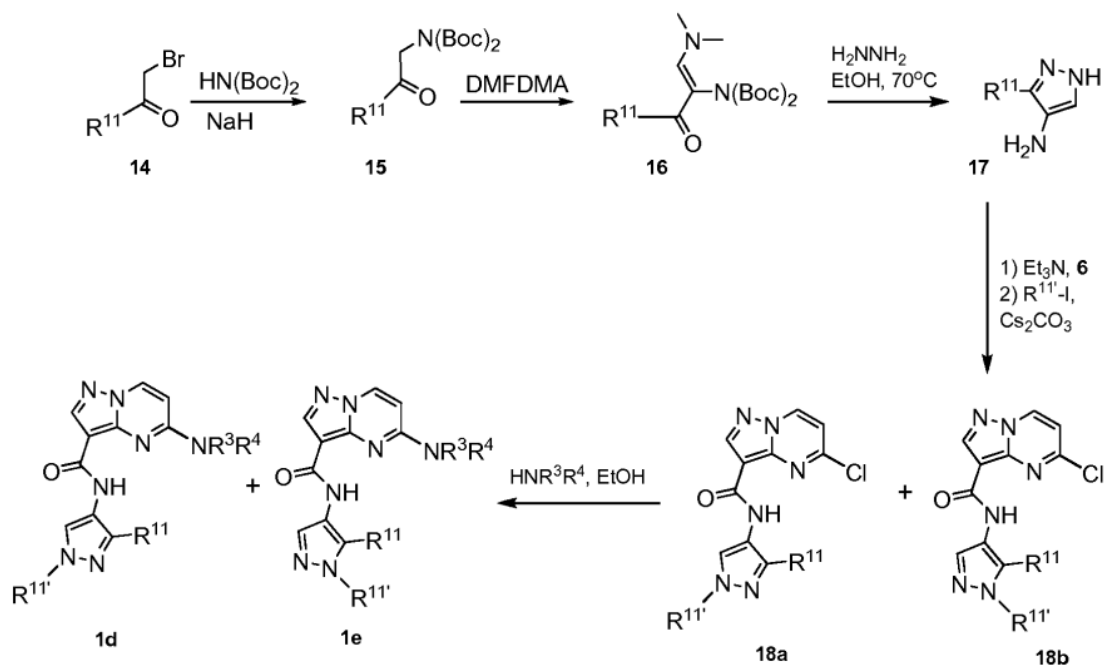
10

15

Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar como se muestra en el Esquema 2. Por ejemplo, los ácidos benzoicos disponibles en el mercado se pueden hacer reaccionar con 3-etoxi-3-oxopropanoato potásico en presencia de carbonildiimidazol (CDI) y cloruro de magnesio para obtener el  $\beta$ -ceto-éster 9 (donde R es alquilo, por ejemplo etilo). El compuesto 9 se puede calentar con 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (N,N-dimetilformamida DMA) para obtener el compuesto 10. La ciclación del compuesto 10 con hidrazina en etanol proporciona el compuesto de pirazol 11. La alquilación del compuesto 11 con haluros de alquilo en presencia de una base tal como carbonato de cesio proporciona una mezcla de los regioisómeros 12a y 12b (donde  $R^{11}$  es alquilo opcionalmente

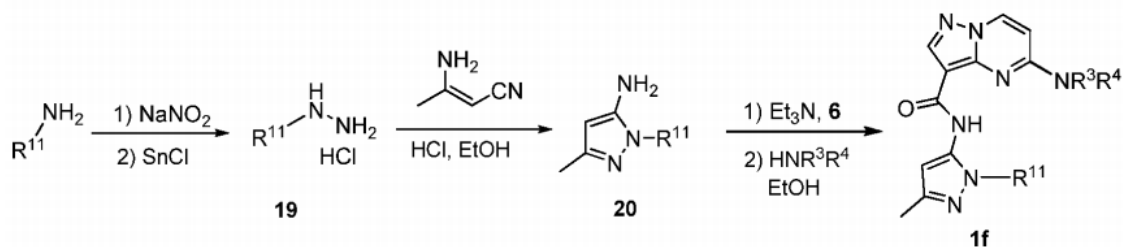
- 5 sustituido). La hidrólisis del éster de etilo, seguido de transposición de Curtius utilizando azida difenilfosónica (dppa) y t-butanol proporciona el amino-pirazol protegido con t-butylcarbamat, que se desenmascara con HCl para obtener los compuestos de amino-pirazol 13a y 13b. Los regioisómeros 13a y 13b se pueden separar usando cromatografía sobre sílice. La acilación de cada regioisómero por separado con cloruro de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonilo (compuestos 6) en presencia de trietilamina, seguido de aminación asistida por microondas proporciona los compuestos de Fórmulas 1d y 1e.

### ESQUEMA DE REACCIÓN 3

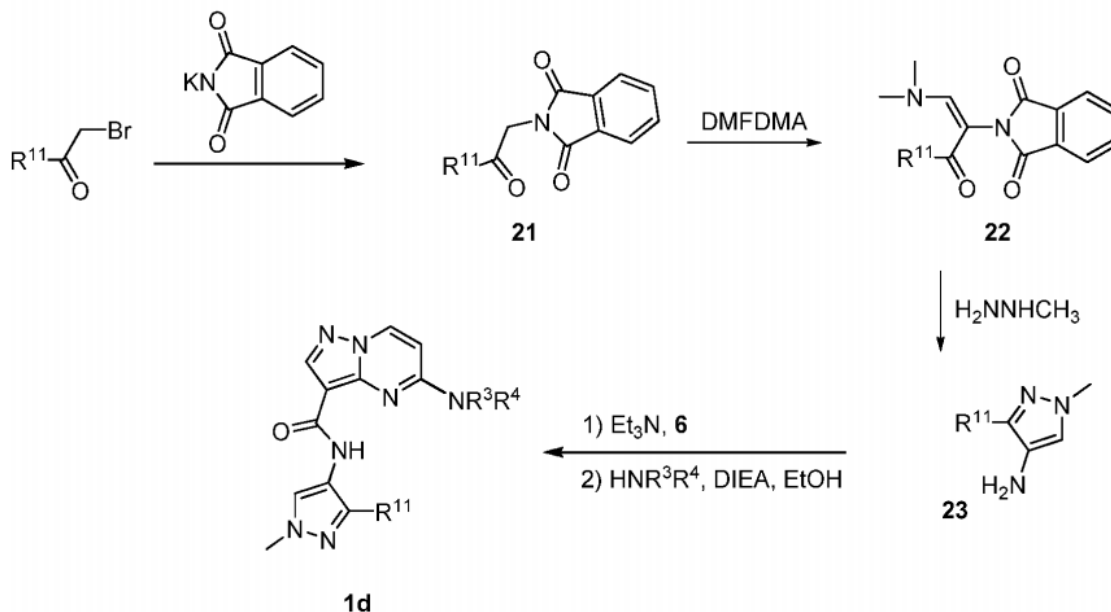


- 10 Un método alternativo para la síntesis de los compuestos de la presente invención se ilustra en el Esquema de Reacción 3. La alquilación de iminodicarbonato de di-*tert*-butilo con hidruro sódico y diversas  $\alpha$ -bromocetonas 14 genera el compuesto 15. El compuesto 15 se puede calentar con N,N-dimetilformamida DMA para obtener el compuesto 16. La ciclación del compuesto 16 con hidrazina en etanol proporciona el compuesto de pirazol 17. La acilación de cada regioisómero por separado con el compuesto 6 en presencia de trietilamina, seguido de alquilación del pirazol con haluros de alquilo proporciona los compuestos 18a y 18b (donde R<sup>11'</sup> es alquilo opcionalmente sustituido). La aminación asistida por microondas proporciona los compuestos de Fórmulas 1d y 1e.
- 15

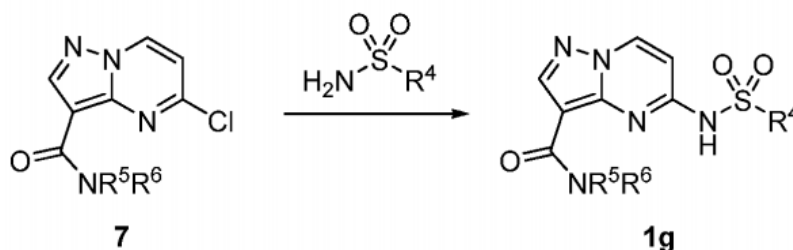
### ESQUEMA DE REACCIÓN 4



- 20 El Esquema de Reacción 4 ilustra la síntesis de los compuestos de Fórmula 1f. El sometimiento de anilinas disponibles en el mercado a diazotación y reducción mediada por cloruro de estaño proporciona el compuesto 19. La condensación del compuesto 19 con 3-aminocrotonitrilo en ácido clorhídrico etanólico genera el compuesto de amino-pirazol 20. La acilación con el compuesto 6 en presencia de trietilamina, seguido de aminación asistida por microondas proporciona los compuestos de Fórmula 1f.

**ESQUEMA DE REACCIÓN 5**

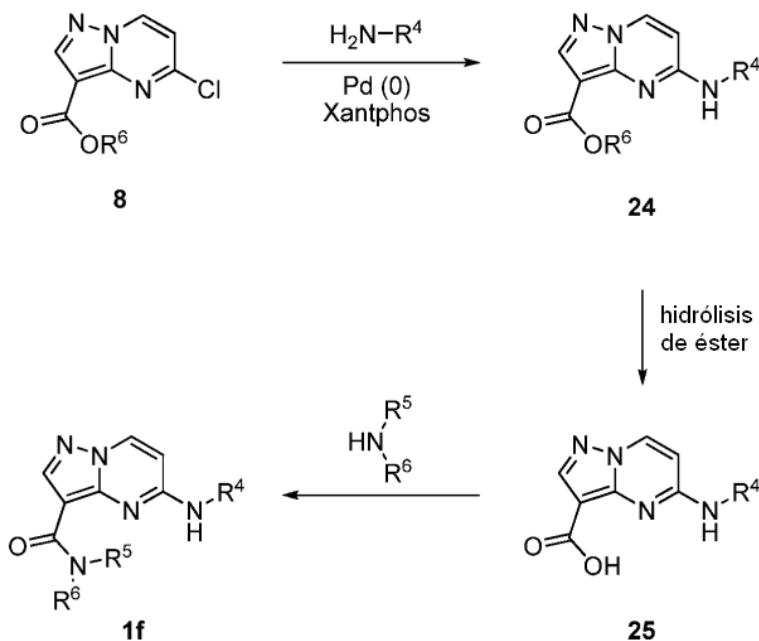
Un método alternativo para la síntesis de los compuestos de Fórmula 1 se describe en el Esquema de Reacción 5. La alquilación de ftalimida potásica con  $\alpha$ -bromocetonas genera el compuesto 21. La condensación con N,N-dimetilformamida DMA proporciona los compuestos 22. Los compuestos de Fórmula 22 se pueden ciclar con N-metilhidrazina para proporcionar el pirazol alquilado 23. La acilación del compuesto 23 con el compuesto 6 en presencia de trietilamina, seguido de aminación asistida por microondas con aminas sustituidas proporciona los compuestos de Fórmula 1d.

**ESQUEMA DE REACCIÓN 6**

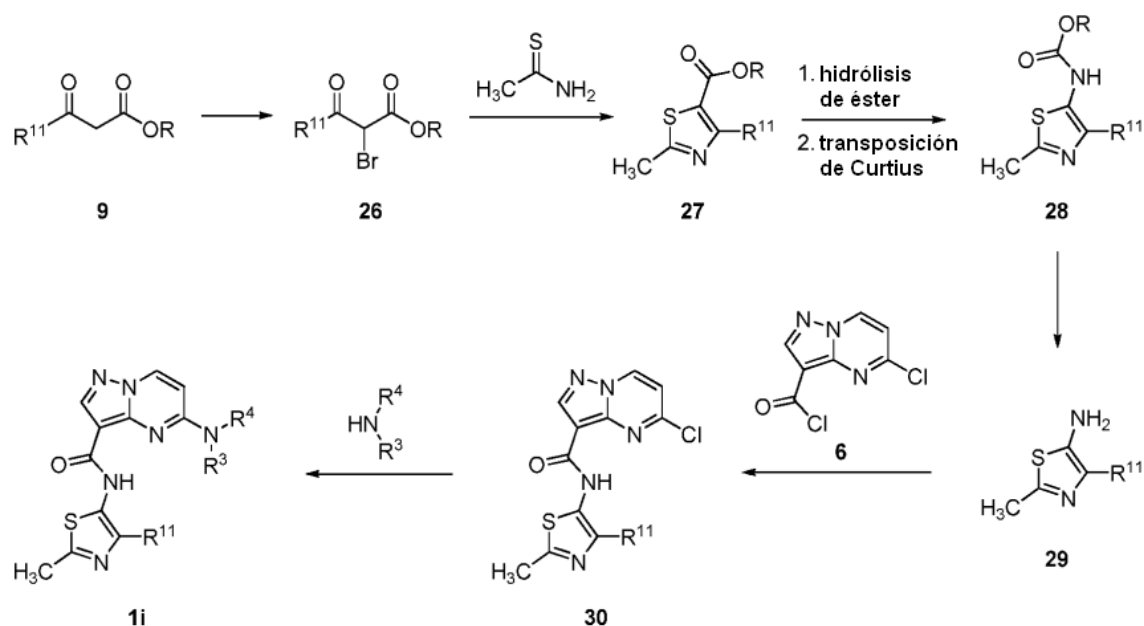
10

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

15

**ESQUEMA DE REACCIÓN 7**

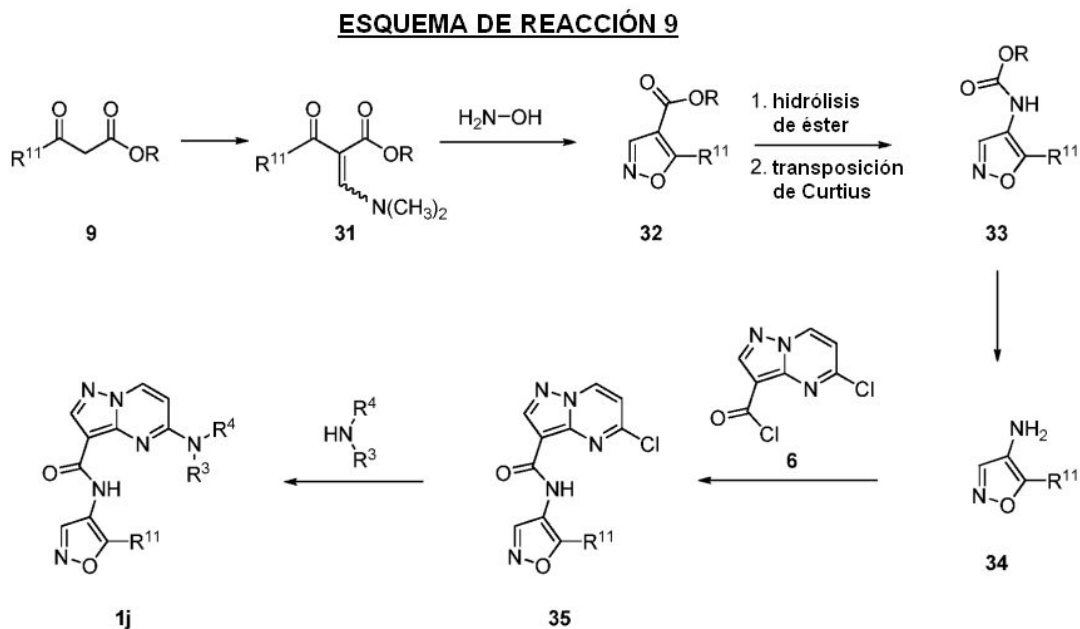
5 Los compuestos de Fórmula 1f se pueden sintetizar como se muestra en el Esquema 7. El acoplamiento de amino sustituido con R<sup>4</sup> con el compuesto intermedio de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina 8 en condiciones mediadas por paladio con un ligando tal como Xantphos proporciona el compuesto 24. La hidrólisis de éster en condiciones básicas proporciona el ácido 25. La formación de amida para proporcionar los compuestos de fórmula 1f se puede producir mediante la adición de aminas al cloruro de ácido del ácido 25.

**ESQUEMA DE REACCIÓN 8**

10 Los compuestos de Fórmula 1i se pueden sintetizar como se muestra en el Esquema 8. La formación del cetoéster de arilo 9 (donde R es alquilo, por ejemplo etilo) proporciona el bromuro 26. La alquilación del bromuro 26 con tioacetamida seguido de ciclodeshidratación en condiciones térmicas proporciona el tiazol 27. La hidrólisis del éster

27 en condiciones básicas seguida de transposición de Curtius usando difenil fosforilazida proporciona el carbamato 28 después de atrapar con un alcohol tal como *t*-butanol. La retirada del carbamato de 28 en condiciones ácidas proporciona el 5-aminotiazol 29, que tras acoplamiento con el cloruro de ácido 6 proporciona la amida 30. La aminación asistida por microondas del cloruro 30 proporciona los compuestos de Fórmula 1i.

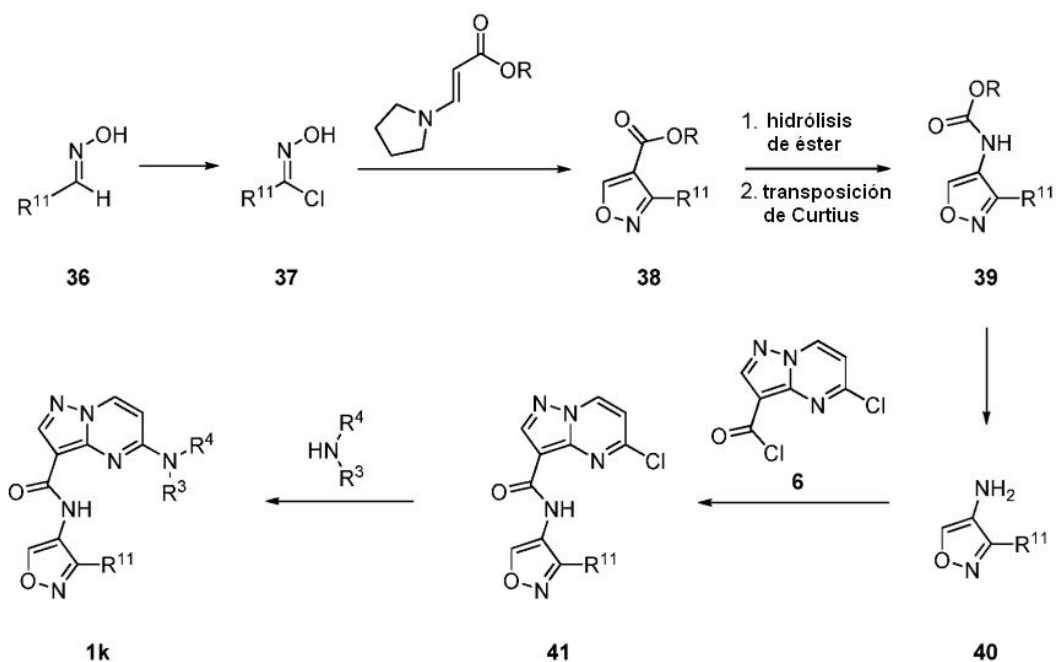
5



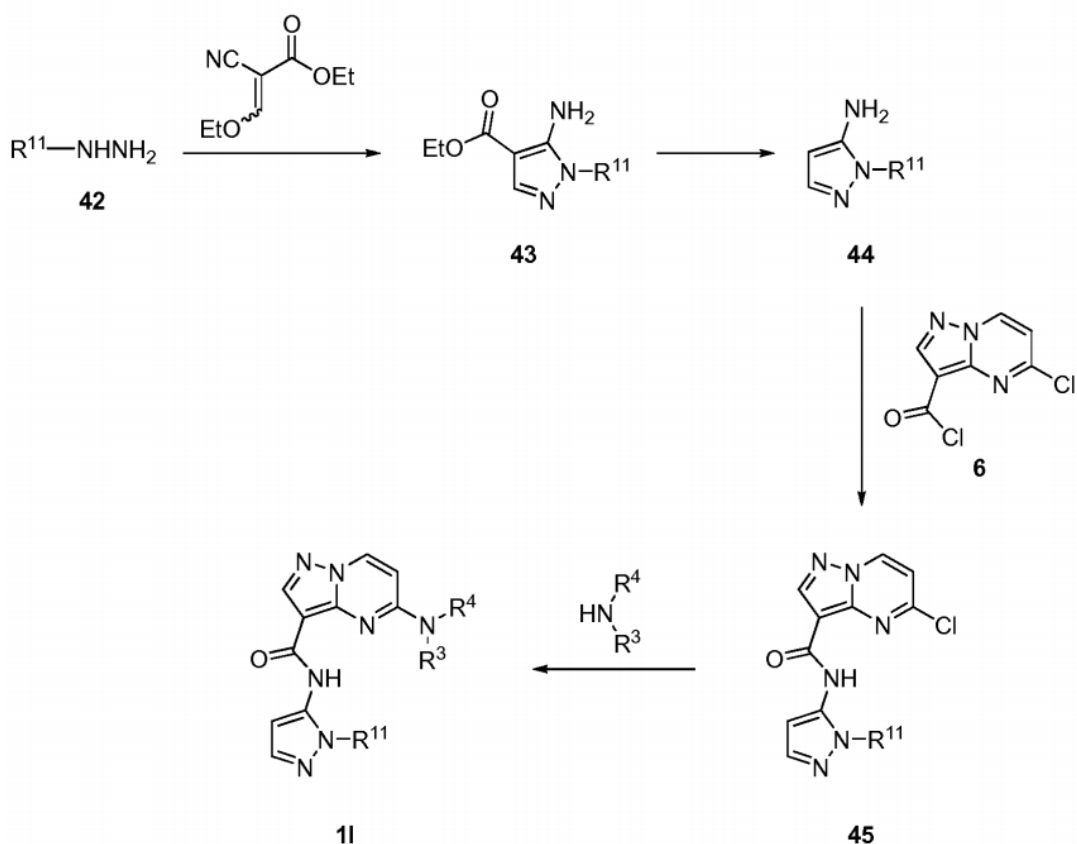
Los compuestos de fórmula 1j se pueden sintetizar como se muestra en el Esquema 9. La condensación del cetoéster de arilo 9 (donde R es alquilo, por ejemplo etilo) con 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina proporciona el aminoéster 31, que tras tratamiento con hidroxilamina y calentamiento proporciona el isoxazol 32. La hidrólisis del éster 32 en condiciones ácidas seguido de transposición de Curtius proporcionará el carbamato 33 después de atrapar con un alcohol tal como *t*-butanol. La retirada del carbamato de 33 en condiciones ácidas proporciona el 4-aminoisoxazol 34, que tras acoplamiento con el cloruro de ácido 6 proporciona la amida 35. La aminación asistida por microondas del cloruro 35 proporciona los compuestos de Fórmula 1j.

10

15

**ESQUEMA DE REACCIÓN 10**

- Los compuestos de Fórmula 1k se pueden sintetizar de acuerdo con el Esquema 10. La cloración de la aril oxima 36 con N-clorosuccinimida proporciona la α-clorobenzaldoxima 37. El tratamiento de la α-clorobenzaldoxima 37 con una base de amina terciaria tal como trietilamina forma el N-óxido de benzonitrilo que participa en la cicloadición dipolar con éster del ácido 3-pirrolidin-1-il-acrílico para proporcionar el isoxazol 38 (donde R es alquilo, por ejemplo etilo). La hidrólisis del éster 38 en condiciones ácidas seguida de transposición de Curtius usando difenil fosforilazida proporciona el carbamato 39 después de atrapar con un alcohol tal como *t*-butanol. La retirada del carbamato de 39 en condiciones ácidas proporciona el 4-aminoisoxazol 40, que tras acoplamiento con el cloruro de ácido 6 proporciona la amida 41. La aminación asistida por microondas del cloruro 41 proporciona los compuestos de Fórmula 1k.

**ESQUEMA DE REACCIÓN 11**

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

En la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesaria la protección de una funcionalidad remota (por ejemplo, amina primaria o secundaria) de los compuestos intermedios. La necesidad de tal protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y de las condiciones de los métodos de preparación. Algunos grupos protectores de amino adecuados (NH-Pg) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetileno carbonilo (Fmoc). El experto en la materia determina fácilmente la necesidad de tal protección. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

Los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los métodos generales que se ilustran en el presente documento.

## 20 MÉTODOS DE SEPARACIÓN

En cada uno de los Esquemas a modo de ejemplo se pueden separar de forma ventajosa los productos de reacción entre sí y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o purifican (en lo sucesivo en el presente documento, se separan) en el grado deseado de homogeneidad mediante técnicas habituales en la técnica. Por lo general, tales separaciones implican extracción en múltiples fases, cristalización en un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación, o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier número de métodos incluyendo, por ejemplo: fase inversa y fase normal; exclusión por tamaño; intercambio iónico; métodos y aparatos de cromatografía líquida de alta, media, y baja presión; analítica a pequeña escala; lecho móvil simulado (SMB) y cromatografía en capa fina o gruesa preparativa, así como técnicas de cromatografía en capa fina y cromatografía ultrarrápida a pequeña escala.

Otra clase de métodos de separación implica el tratamiento de la mezcla con un reactivo seleccionado para unirse a, o hacer de cualquier otro modo separable, un producto deseado, material de partida sin reaccionar, producto

secundario de la reacción, o similar. Tales reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes tales como carbón activado, tamices moleculares, medios de intercambio iónico, o similares. Alternativamente, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de unión tales como anticuerpos, proteínas de unión, quelantes selectivos tales como éteres corona, reactivos de extracción iónica líquido/líquido (LIX), o similares.

La selección de los métodos apropiados de separación depende de la naturaleza de los materiales implicados. Por ejemplo, el punto de ebullición y el peso molecular en destilación y sublimación, la presencia o ausencia de grupos funcionales polares en cromatografía, la estabilidad de materiales en medios ácidos y básicos en extracciones en fases múltiples, y similares. El experto en la materia podrá aplicar las técnicas de la forma más factible para conseguir la separación deseada.

Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereoisómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas mediante métodos bien conocidos por los expertos en la materia, tal como por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, auxiliares quirales tales como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, mediante hidrólisis) los diastereoisómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Además, algunos compuestos de la presente invención pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de la presente invención. Los enantiómeros también se pueden separar mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

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

Se pueden formar sales diastereoméricas por reacción con bases quirales enantioméricamente puras tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina,  $\alpha$ -metil- $\beta$ -feniletilamina (anfetamina), y similares, con compuestos asimétricos que portan una funcionalidad ácida, tales como ácido carboxílico y ácido sulfúrico. Se puede inducir que las sales diastereoméricas se separen mediante cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de compuestos de amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido alcanforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico, o ácido láctico puede dar como resultado la formación de las sales diastereoméricas.

Alternativamente, el sustrato que se va a resolver se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (Eliel, E. y Wilen, S., *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994, p. 322). Los compuestos diastereoméricos se pueden formar por reacción de compuestos asimétricos con agentes de derivatización quirales enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido de separación de los diastereómeros e hidrólisis para producir el enantiómero puro o enriquecido. Un método de determinación de la pureza óptica implica preparar ésteres quirales, tales como un éster de mentilo, por ejemplo, cloroformiato de (-)-mentilo en presencia de una base, o éster de Mosher, acetato de  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -(trifluorometil)fenilo (Jacob, *J. Org. Chem.* 47:4165 (1982)), de la mezcla racémica, y analizar el espectro de RMN para la presencia de dos enantiómeros o diastereómeros atropisoméricos. Los diastereómeros estables de compuestos atropisoméricos se pueden separar y aislar mediante cromatografía en fase normal e inversa siguiendo métodos para la separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (documento de Patente WO 96/15111). Mediante el método (3), se puede separar una mezcla racémica de dos enantiómeros por cromatografía usando una fase estacionaria quiral (*Chiral Liquid Chromatography* W. J. Lough, Ed., Chapman y Hall, Nueva York, (1989); Okamoto, *J. of Chromatogr.* 513:375-378 (1990)). Los enantiómeros enriquecidos o purificados se pueden distinguir mediante métodos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

Los isómeros posicionales, por ejemplo las formas E y Z, de los compuestos de la presente invención, y de los compuestos intermedios para su síntesis, se pueden observar mediante métodos de caracterización tales como RMN y HPLC analítica. Para ciertos compuestos en los que la energía de barrera de interconversión es suficientemente alta, se pueden separar los isómeros E y Z, por ejemplo, mediante HPLC preparativa.



## EVALUACIÓN BIOLÓGICA

Los estudios previos han demostrado que el dominio de quinasa aislado de JAK2 humana fosforila sustratos peptídicos en ensayos de quinasa *in vitro*. Saltzman *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Commun. 246:627-633 (2004). El dominio de quinasa catalíticamente activo de la JAK2 humana se purificó a partir de extractos de células de insecto SF9 con un vector de expresión de baculovirus recombinante que codifica el dominio de quinasa JAK2 humana (restos de aminoácido D812-G1132 de acuerdo con la numeración del número de acceso de la secuencia GenBank NP\_004963.1). La actividad del dominio de quinasa de JAK2 se puede medir mediante diversos métodos directos e indirectos, incluyendo cuantificación de la fosforilación de sustratos peptídicos derivados de la proteína humana JAK3, Saltzman *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Commun. 246:627-633 (2004). La actividad del dominio de quinasa de JAK2 se midió *in vitro* por monitorización de la fosforilación de péptidos derivados de JAK3 usando la tecnología Caliper LabChip (véanse los Ejemplos).

## ADMINISTRACIÓN DE COMPUESTOS DE PIRAZOLOPIRIMIDINA

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula I o Fórmula la como se define en las reivindicaciones para su uso en un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad o una afección sensibles a la inhibición de la actividad de la quinasa JAK2 en un paciente.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula I o Fórmula la como se define en las reivindicaciones para su uso en un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad o una afección sensibles a la inhibición de la actividad de la quinasa JAK3 en un paciente.

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

En una realización, la enfermedad o la afección son cáncer, apoplejía, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad viral, enfermedades autoinmunes, aterosclerosis, reestenosis, psoriasis, trastornos alérgicos, inflamación, trastornos neurológicos, una enfermedad relacionada con las hormonas, afecciones asociadas con trasplantes de órganos, trastornos de inmunodeficiencia, trastornos de destrucción ósea, trastornos proliferativos, enfermedades infecciosas, afecciones asociadas con muerte celular, agregación de plaquetas inducida por trombina, enfermedad hepática, afecciones inmunes patológicas que implican activación de linfocitos T, trastornos del SNC o un trastorno mieloproliferativo.

En una realización, la enfermedad o la afección es cáncer.

En una realización, la enfermedad es un trastorno mieloproliferativo.

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

En una realización, el cáncer es de mama, ovario, cuello uterino, próstata, testículos, pene, tracto genitourinario, seminoma, esófago, laringe, gástrico, estómago, gastrointestinal, piel, queratoacantoma, carcinoma folicular, melanoma, pulmón, carcinoma de pulmón microcítico, carcinoma de pulmón no microcítico (NSCLC), adenocarcinoma de pulmón, carcinoma escamoso de pulmón, colon, páncreas, tiroides, papilar, vejiga, hígado, vía biliar, riñón, hueso, trastornos mieloides, trastornos linfoides, células peludas, cavidad bucal y faringe (oral), labio, lengua, boca, glándula salivar, faringe, intestino delgado, colon, recto, ano, renal, próstata, vulva, tiroides, intestino grueso, endometrio, uterino, cerebro, sistema nervioso central, cáncer de peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, de Hodgkin o leucemia.

En una realización, la enfermedad cardiovascular es reestenosis, cardiomegalia, aterosclerosis, infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca congestiva.

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

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

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

Un compuesto de la presente invención se puede administrar mediante cualquier vía apropiada para la enfermedad o afección que se va a tratar. Las vías adecuadas incluyen oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular,

intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar, e intranasal. Para tratamiento inmunosupresor local, los compuestos se pueden administrar mediante administración intralesional, incluyendo perfusión o contacto de otro modo del injerto con el inhibidor antes del trasplante. Se ha de entender que la vía preferente puede variar, por ejemplo, con la afección del receptor. Cuando el compuesto de la presente invención se administra por vía oral, se puede formular en forma de una píldora, cápsula, comprimido, etc. con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Cuando el compuesto de la presente invención se administra por vía parenteral, se puede formular con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable en una forma de dosificación unitaria inyectable, como se detalla posteriormente.

Una dosis para tratar pacientes humanos puede variar de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg de un compuesto de la presente invención. Una dosis habitual puede ser de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg de un compuesto de la presente invención. Una dosis se puede administrar una vez al día (QD), dos veces al día (BID), o con mayor frecuencia, dependiendo de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, incluyendo absorción, distribución, metabolismo, y excreción del compuesto particular. Además, los factores de toxicidad pueden tener influencia en el régimen de dosificación y administración. Cuando se administra por vía oral, la píldora, cápsula, o comprimido se puede ingerir diariamente o con menor frecuencia durante un periodo de tiempo especificado. El régimen se puede repetir durante diversos ciclos de terapia.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula I o Fórmula Ia, como se define en las reivindicaciones, un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar o prevenir cáncer en un mamífero con necesidad de dicho tratamiento.

Otra realización incluye compuestos de Formulas I-Ia, como se definen en las reivindicaciones, un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

Otra realización incluye el uso de un compuesto de Fórmulas I-Ia como se define en las reivindicaciones, un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad descrita en el presente documento (por ejemplo, cáncer o enfermedad inflamatoria).

#### FORMULACIONES FARMACÉUTICAS DE COMPUESTOS DE PIRAZOLOPIRIMIDINA

Otra realización incluye una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la presente invención y un excipiente, un adyuvante o un vehículo farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la composición farmacéutica también incluye un agente terapéutico adicional seleccionado entre un agente antiproliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador, un factor neurotrópico, un agente para tratar enfermedad cardiovascular, un agente para tratar enfermedad hepática, un agente antiviral, un agente para tratar trastornos sanguíneos, un agente para tratar diabetes, o un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia.

En una realización, un compuesto de la presente invención está presente en una formulación farmacéutica en una cantidad para inhibir de forma detectable la actividad de la quinasa JAK2 y un excipiente, un adyuvante o un vehículo farmacéuticamente aceptables.

En una realización, un compuesto de la presente invención está presente en una formulación farmacéutica en una cantidad para inhibir de forma detectable la actividad de la quinasa JAK3 y un excipiente, un adyuvante o un vehículo farmacéuticamente aceptables.

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

Una formulación habitual se prepara por mezcla de un compuesto de la presente invención y un vehículo, un diluyente o un excipiente. Los expertos en la materia conocen bien los vehículos, diluyentes y excipientes adecuados que incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles y/o hinchables en agua, materiales hidrofílicos o hidrofóbicos, gelatina, aceites, disolventes, agua, y similares. El vehículo, el diluyente o el excipiente particular usado dependerá de los medios y el fin para el que el compuesto de la presente invención se va a aplicar. Los disolventes se seleccionan generalmente basándose en disolventes reconocidos por los expertos en la materia como seguros (GRAS) para administrarse a un mamífero. En general, son disolventes seguros los disolventes acuosos no tóxicos tales como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Algunos disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG400, PEG300), etc. y las mezclas de los mismos. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulgentes, agentes de suspensión,

conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, sustancias de deslizamiento, adyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes y otros aditivos conocidos por proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo) o ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, el medicamento).

5 Las formulaciones se pueden preparar usando procedimientos convencionales de disolución y mezcla. Por ejemplo, la sustancia farmacológica a granel (es decir, el compuesto de la presente invención o la forma estabilizada del compuesto, tal como un complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de complejación conocido) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes descritos anteriormente. El  
10 compuesto de la presente invención se formula por lo general en formas de dosificación farmacéuticas para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco y permitir el cumplimiento de pacientes con el régimen prescrito.

15 La composición (o formulación) farmacéutica para aplicación se puede envasar en diversas formas dependiendo del método usado para la administración del fármaco. Generalmente, un artículo para distribución incluye un recipiente que tiene depositado en el mismo la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los expertos en la materia conocen bien los recipientes adecuados e incluyen materiales tales como botellas (plástico y vidrio), sobrecitos, ampollas, bolsas de plástico, cilindros de metal, y similares. El recipiente también puede incluir un montaje a prueba de manipulaciones para evitar el acceso indiscreto a los contenidos del envase. Además, el recipiente tiene  
20 depositado en el mismo una etiqueta que describe los contenidos del recipiente. La etiqueta también puede incluir las advertencias apropiadas.

Las formulaciones farmacéuticas de un compuesto de la presente invención se pueden preparar para diversas vías y tipos de administración. Un compuesto de la presente invención que tiene el grado de pureza deseado se mezcla  
25 opcionalmente con diluyentes, vehículos, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16<sup>a</sup> edición, Osol, A. Ed.), en forma de una formulación liofilizada, polvo molido, o una solución acuosa. La formulación se puede llevar a cabo por mezcla a temperatura ambiente al pH apropiado, y con el grado de pureza deseado, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no son tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones empleadas. El pH de la formulación depende  
30 principalmente del uso particular y la concentración del compuesto, pero puede variar de aproximadamente 3 a aproximadamente 8. La formulación en un tampón acetato a pH 5 es una realización adecuada.

En una realización, el compuesto de la presente invención para uso en una composición farmacéutica es básicamente estéril. Habitualmente, el compuesto se almacenará en forma de una composición sólida, aunque son  
35 aceptables formulaciones liofilizadas o soluciones acuosas.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se formularán, dosificarán, y administrarán de una forma, es decir, en cantidades, concentraciones, programaciones, curso, vehículos, y vías de administración, consistente con la buena práctica médica. Los factores a considerar en este contexto incluyen el trastorno particular que se está  
40 tratando, el mamífero particular que se está tratando, la afección clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de suministro del agente, el método de administración, la programación de administración, y otros factores conocidos por los practicantes de la medicina. La "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto que se va administrar estará gobernada por tales consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para prevenir, mejorar, o tratar el trastorno. Tal cantidad está preferentemente por debajo de la cantidad que es tóxica para el  
45 hospedador.

Como proposición general, la cantidad farmacéuticamente eficaz inicial del inhibidor administrada por vía parenteral por dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,01-100 mg/kg, en concreto aproximadamente de 0,1 a  
50 20 mg/kg de peso corporal de paciente por día, usándose el intervalo inicial habitual de compuesto de 0,3 a 15 mg/kg/día.

Los diluyentes, vehículos, excipientes, y estabilizantes aceptable son no tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones empleadas, e incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes que incluyen ácido ascórbico y metionina; conservantes (tal como cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio; fenol, alcohol butílico o bencílico; alquil parabenos tales como metil o propil parabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 restos); proteínas, tales como albúmina de suero, gelatina, o inmunoglobulinas; polímeros hidrofílicos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos  
55 tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina, o lisina; monosacáridos, disacáridos, y otros carbohidratos incluyendo glucosa, manosa, o dextrinas; agentes quelantes tales como AEDT; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales tales como sodio; complejos metálicos (por ejemplo, complejos Zn-proteína); y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG). Los ingredientes farmacéuticos activos también pueden estar atrapados en microcápsulas preparadas, por ejemplo, por técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial de, por ejemplo, hidroximetilcelulosa o  
60 microcápsulas de gelatina y microcápsulas de poli(metacrilato de metilo), respectivamente, en sistemas de suministro de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones,

nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Tales técnicas se desvelan en Remington's Pharmaceutical Sciences 16ª edición, Osol, A. Ed. (1980).

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

15 Las formulaciones que se van a usar para administración *in vivo* deben ser estériles, lo que se consigue fácilmente por filtración a través de membranas de filtración estériles.

20 Las formulaciones incluyen las adecuadas para las vías de administración que se detallan en el presente documento. Las formulaciones se pueden presentar de forma conveniente en una forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica de farmacia. En general, se encuentran técnicas y formulaciones en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Tales métodos incluyen la etapa de poner en contacto un ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes adicionales. En general, las formulaciones se preparan mediante puesta en contacto uniforme e íntima del ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y a continuación, si fuera necesario, conformado del producto.

25 Las formulaciones de un compuesto de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden preparar en forma de unidades discretas tales como píldoras, cápsulas, sobrecitos o comprimidos que contienen cada una cantidad predeterminada del compuesto de la presente invención.

30 Los comprimidos por compresión se pueden preparar por compresión en una máquina adecuada del ingrediente activo en una forma fluida tal como polvo o gránulos, y mezclar opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o agente de dispersión. Los comprimidos moldeados se pueden preparar por moldeado en una máquina adecuada de una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, los comprimidos se pueden revestir o ranurar y se formulan opcionalmente de modo que proporcionen la liberación lenta o controlada del ingrediente activo de los mismos.

35 Se pueden preparar para uso oral comprimidos, trociscos, grageas, suspensiones acuosas o oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, por ejemplo, cápsulas de gelatina, jarabes o elixires. Las formulaciones de un compuesto de la presente invención destinadas a uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación sabrosa. Son aceptables los comprimidos que contienen el ingrediente activo en una mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato sódico o de calcio, lactosa, fosfato sódico o de calcio, agentes de granulación y disgregantes, tales como almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin revestir o pueden estar revestidos mediante técnicas conocidas incluyendo microencapsulación para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de ese modo una acción sostenida durante un periodo prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material de liberación temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

50 Para infecciones oculares o de otros tejidos externos, por ejemplo, boca y piel, las formulaciones se aplican preferentemente en forma de una pomada o crema tópica que contiene el ingrediente o ingredientes activos en una cantidad, por ejemplo, de un 0,075 a un 20 % p/p. Cuando se formulan en una pomada, los ingredientes activos se pueden emplear con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Alternativamente, los ingredientes activos se pueden formular en una crema con una base de crema de aceite en agua.

60 Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir un alcohol polihídrico, es decir un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tales como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y las mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir de forma deseable un compuesto que potencie la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Algunos ejemplos de tales potenciadores de penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y los análogos relacionados.

65 La fase oleosa de las emulsiones de la presente invención puede estar constituida por ingredientes conocidos de una forma conocida. Aunque la fase puede comprender únicamente un emulgente (conocido de otro modo como

- emulsionador), comprende de forma deseable una mezcla de al menos un emulgente con una grasa o un aceite o tanto una grasa como un aceite. Preferentemente, se incluye un emulgente hidrofílico en combinación con un emulgente lipofílico que actúa como estabilizante. También es preferente incluir tanto un aceite como una grasa. Conjuntamente, el emulgente o emulgentes con o sin estabilizante o estabilizantes componen la denominada cera emulgente, y la cera en combinación con el aceite y la grasa componen la denominada base de pomada emulgente que forma la fase dispersa oleosa de las formulaciones de crema. Algunos emulgentes y estabilizantes de emulsión adecuados para su uso en la formulación del invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetosteárilico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y lauril sulfato sódico.
- 10 Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos en una mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, croscarmelosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga, y agentes de dispersión o humectación tales como una fosfatida de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquilo (por ejemplo, óxido de etileno, óxido de propileno) con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxietanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán). Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.
- 15 La composición farmacéutica de un compuesto de la presente invención puede estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes de dispersión y humectación y los agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una solución en 1,3-butanodiol o preparada en forma de un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico.
- 20 Además, se pueden emplear convencionalmente aceites no volátiles estériles como disolvente o como medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite no volátil insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden usar asimismo ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.
- 25 La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con el material de vehículo para producir una forma de dosificación individual varía dependiendo del hospedador tratado y de la vía particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación temporal destinada para administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1000 mg de material activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material de vehículo que puede variar de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 95 % de la composición total (peso:peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar cantidades fácilmente medibles para la administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada para infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 mg de ingrediente activo por mililitro de solución para que se pueda producir una infusión de un volumen adecuado con una tasa de aproximadamente 30 ml/h.
- 30 Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor destinado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.
- 35 Las formulaciones adecuadas para administración tópica al ojo también incluyen gotas oculares en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo está presente preferentemente en tales formulaciones en una concentración de un 0,5 a un 20 %, ventajosamente de un 0,5 a un 10 %, particularmente aproximadamente un 1,5 % p/p.
- 40 Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen grageas que comprenden el ingrediente activo en una base aromatizada, habitualmente sacarosa y goma arábiga o de tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga; y lavados bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.
- 45 Las formulaciones para administración rectal se pueden presentar en forma de un supositorio con una base adecuada que comprende por ejemplo manteca de cacao o un salicilato.
- 50 Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 0,1 a 500 micrómetros (incluyendo tamaños de partícula en un intervalo entre 0,1 y 500 micrómetros en incrementos de micrómetros tales como 0,5, 1, 30 micrómetros, 35 micrómetros, etc.), que se administran mediante inhalación rápida a través de la vía nasal o mediante inhalación a través de la boca de modo
- 55
- 60
- 65

que alcance los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas o oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para administración de aerosol o de polvo seco se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y se pueden suministrar con otros agentes terapéuticos tales como compuestos usados hasta la fecha en el tratamiento o la profilaxis de infecciones por VIH como se describe posteriormente.

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones para pulverización que contienen además del ingrediente activo vehículos tales como los conocidos en la técnica por ser apropiados.

Las formulaciones se pueden envasar en recipientes de dosis unitaria o de dosis múltiple, por ejemplo ampollas y viales cerrados herméticamente, y se pueden almacenar en condiciones de congelación en seco (liofilizado) lo que requiere solo la adición de un vehículo líquido estéril, por ejemplo agua, para inyección inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas se preparan a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferentes son las que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria unitaria, como se ha indicado anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.

La invención también proporciona composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo como se ha definido anteriormente en combinación con un vehículo veterinario para el mismo. Los vehículos veterinarios son materiales útiles para los fines de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que son de otro modo inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar por vía parenteral, oral, o mediante cualquier otra vía deseada.

#### TERAPIA DE COMBINACIÓN

Un compuesto de la presente invención se puede combinar en una formulación de combinación farmacéutica, o un régimen de dosificación como terapia de combinación, con un segundo compuesto que tiene propiedades antihiperproliferativas y quimioterapéuticas, que es útil para tratar una enfermedad o un trastorno sensibles a la inhibición de una quinasa JAK, por ejemplo un trastorno hiperproliferativo (por ejemplo, cáncer), o que es útil en el tratamiento de otro trastorno nombrado en el presente documento. El segundo compuesto de la formulación de combinación farmacéutica o del régimen de dosificación tiene preferentemente actividades complementarias con un compuesto de la presente invención de la combinación de modo que no se vean afectados de forma adversa entre sí. Tales moléculas están presentes adecuadamente en la combinación en cantidades que son eficaces para el fin pretendido.

Por lo tanto, otra realización incluye un compuesto de la presente invención que comprende además un segundo agente quimioterapéutico para su uso en el tratamiento o la disminución de la gravedad de una enfermedad o una afección sensibles a la inhibición de la actividad de una quinasa JAK2 en un paciente.

Por lo tanto, otra realización incluye un compuesto de la presente invención que comprende además un segundo agente quimioterapéutico para su uso en el tratamiento o la disminución de la gravedad de una enfermedad o una afección sensibles a la inhibición de la actividad de una quinasa JAK3 en un paciente.

La terapia de combinación se puede administrar en forma de un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones. La administración combinada incluye coadministración, usando formulaciones distintas o una formulación farmacéutica individual, y administración consecutiva en cualquier orden, en la que existe preferentemente un período de tiempo en el que ambos (o todos) ingredientes activos ejercen simultáneamente sus actividades biológicas.

Las dosificaciones adecuadas para cualquiera de los agentes coadministrados anteriores son las que se usan en la actualidad y se pueden disminuir debido a la acción combinada (sinergia) del agente recién identificado y los demás agentes o tratamientos quimioterapéuticos.

La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y demostrarse "sinérgica", es decir, el efecto que se consigue cuando el efecto de los ingredientes activos usados conjuntamente es mayor que la suma de los efectos que resultan de usar los compuestos por separado. Un efecto sinérgico se puede conseguir cuando los ingredientes activos: (1) se formulan conjuntamente y se administran o suministran simultáneamente en una formulación de dosificación unitaria combinada; (2) se suministran mediante alternación o en paralelo en forma de formulaciones distintas; o (3) mediante algún otro régimen. Cuando se suministran en terapia de alternación, se puede conseguir un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o suministran secuencialmente, por ejemplo mediante inyecciones diferentes en jeringas distintas. En general, durante una terapia de alternación, se administra secuencialmente una dosificación eficaz de cada ingrediente activo, es decir, de forma seriada, mientras que en la terapia de combinación, se administran conjuntamente las dosificaciones eficaces de dos o más ingredientes activos.

## ARTÍCULOS DE FABRICACIÓN

En el presente documento también se describe un kit para tratar una enfermedad o trastorno sensible a la inhibición de una quinasa JAK. El kit incluye:

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

10 El kit puede incluir además:

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

15 En una realización, las instrucciones incluyen instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas a un paciente con necesidad de las mismas.

En una realización, la primera y segunda composiciones están contenidas en recipientes separados.

20 En una realización, la primera y segunda composiciones están contenidas en el mismo recipiente.

Los recipientes para uso incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas, envases de blíster, etc. Los recipientes pueden estar formados por varios materiales tales como vidrio o plástico. El recipiente incluye un compuesto de la presente invención o una formulación del mismo que es eficaz para tratar la afección y puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un tapón que se puede pinchar mediante una aguja de inyección hipodérmica). El recipiente incluye una composición que comprende al menos un compuesto de la presente invención. La etiqueta o el prospecto indican que la composición se usa para tratar la afección de elección, tal como cáncer. En una realización, la etiqueta o el prospecto indican que la composición que comprende el compuesto de la presente invención se puede usar para tratar un trastorno. Además, la etiqueta o el prospecto pueden indicar que el paciente que se va a tratar es el que tiene un trastorno caracterizado por una actividad de quinasa hiperactiva o irregular. La etiqueta o el prospecto también pueden indicar que la composición se puede usar para tratar otros trastornos.

El artículo de fabricación puede comprender (a) un primer recipiente con un compuesto de la presente invención contenido en el mismo; y (b) un segundo recipiente con una segunda formulación farmacéutica contenida en el mismo, en el que la segunda formulación farmacéutica comprende un agente quimioterapéutico. El artículo de fabricación de esta realización de la invención puede comprender además un prospecto que indica que el primer y el segundo compuestos se pueden usar para tratar pacientes con riesgo de apoplejía, trombos o un trastorno de trombosis. Además, o alternativamente, el artículo de fabricación puede comprender además un segundo (o un tercer) recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática de inyección (BWF), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y una solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde el punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas, y jeringas.

45 En una realización, los compuestos de la presente invención se pueden usar para controlar proteína quinasas JAK, tirosina quinasas, serina/treonina quinasas adicionales, y/o quinasas de especificidad doble. De ese modo, son útiles como patrones farmacológicos para su uso en el desarrollo de nuevas pruebas y ensayos biológicos y en la investigación de nuevos agentes farmacológicos.

Los compuestos de la presente invención se pueden someter a ensayo para la capacidad de modular la actividad de proteína quinasas JAK, tirosina quinasas, serina/treonina quinasas adicionales, y/o quinasas de especificidad doble *in vitro* e *in vivo*. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos bioquímicos y basados en células que determinan la inhibición de la actividad de quinasa. Alternativamente, los ensayos *in vitro* cuantifican la capacidad del compuesto de la presente invención para unirse a quinasas y se puede medir mediante el radiomarcado del compuesto de la presente invención antes de la unión, el aislamiento del complejo compuesto de la presente invención/quinasa, y la determinación de la cantidad de radiomarcador unido, o llevando a cabo un experimento competitivo en el que un compuesto de la presente invención se incuba con ligandos radiomarcados conocidos. Los expertos en la materia conocen bien estos y otros ensayos *in vitro* útiles.

60 Con el fin de ilustrar la invención, se incluyen los siguientes ejemplos. Sin embargo, se ha de entender que estos ejemplos no limitan la invención y únicamente pretenden sugerir un método para poner en práctica la invención. Los expertos en la materia reconocerán que las reacciones químicas que se describen se pueden adaptar fácilmente para preparar otros compuestos de la presente invención, y los métodos alternativos para preparar los compuestos de la presente invención están dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, se puede llevar a cabo con éxito la síntesis de compuestos no mostrados a modo de ejemplos de acuerdo con la invención mediante modificaciones evidentes para los expertos en la materia, por ejemplo, mediante la protección apropiada de los grupos que interfieren, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica distintos de los descritos, y/o

llevando a cabo modificaciones convencionales de las condiciones de reacción. Alternativamente, se reconocerá que otras reacciones que se desvelan en el presente documento o conocidas en la técnica tienen aplicación para preparar otros compuestos de la invención.

## 5 EJEMPLOS BIOLÓGICOS

La actividad del dominio de quinasa aislado de JAK2 se puede medir por monitorización de la fosforilación de sustratos peptídicos derivados de quinasa JAK3 humana *in vitro*. Saltzman *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Commun. 246:627-633 (2004). El dominio de quinasa JAK2 humana se expresó con un marcaje His6 N-terminal seguido de un sitio de escisión de trombina usando el sistema de vector de expresión de baculovirus. El dominio de quinasa expresado se define como los restos de aminoácido D812-G1132 de acuerdo con la numeración del número de acceso de la secuencia GenBank NP\_004963,1. Los vectores de transferencia de ADN recombinante se cotransfectaron con ADN linealizado BakPAK6 (Clontech Laboratories, Inc., Mountain View, CA) y las reservas virales resultantes se amplificaron usando protocolos convencionales. La proteína se produjo en células SF9 que crecieron hasta una densidad celular de 2E6/ml en medio ESF921 (Expression Systems LLC, Woodland, CA) y se infectaron con M.O.I. de 1 en biorreactores Wave. Las células se cosecharon 72 horas después de la infección, y la enzima JAK2 activa se purificó a partir de los lisados de las células infectadas mediante cromatografía en columna con Ni-NTA (Qiagen, Valencia, CA) seguido de cromatografía en columna con Sephacril S-200 (GE Healthcare, Piscataway, NJ).

Los estudios previos han mostrado que los dominios de quinasa aislados de JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2 humana fosforilan sustratos peptídicos en ensayos de quinasa *in vitro* (Saltzman *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Commun. 246:627-633 (2004)). El dominio de quinasa catalíticamente activo de JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2 humana se purificó a partir de extractos de células de insecto SF9 con un vector de expresión de baculovirus recombinante que codifica los dominios de quinasa JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2 humana (restos de aminoácido de JAK1 N852-D1154 de acuerdo con la numeración del número de acceso de la secuencia GenBank P23458, restos de aminoácido de JAK2 D812-G1132 de acuerdo con la numeración del número de acceso de la secuencia GenBank NP\_004963,1; restos de aminoácido de JAK3 S783-S1124 de acuerdo con la numeración del número de acceso de la secuencia GenBank P52333, y restos de aminoácido de TYK2 N873-C1187 de acuerdo con la numeración del número de acceso de la secuencia GenBank P29597). La actividad de los dominios de quinasa de JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2 se puede medir mediante diversos métodos directos e indirectos, incluyendo la cuantificación de la fosforilación de sustratos peptídicos derivados de la proteína JAK3 humana (Saltzman *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Commun. 246:627-633 (2004)). La actividad de los dominios de quinasa de JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2 se midió *in vitro* por monitorización de la fosforilación de péptidos derivados de JAK3 usando la tecnología Caliper LabChip.

### Ejemplo A

#### Protocolo de ensayo de inhibición de JAK2

La actividad del dominio de quinasa JAK2 aislada se midió por monitorización de la fosforilación de un péptido derivado de JAK3 (Val-Ala-Leu-Val-Asp-Gly-Tyr-Phe-Arg-Leu-Thr-Thr) marcado con fluorescencia en el extremo N-terminal con 5-carboxifluoresceína usando la tecnología Caliper LabChip (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA). Para determinar las constantes de inhibición ( $K_i$ ), los compuestos se diluyeron seriadamente en DMSO y se añadieron a 50  $\mu$ l de reacciones de quinasa que contenían enzima JAK2 purificada 0,2 nM, Hepes 100 mM a pH 7,2, Brij-35 al 0,015 %, sustrato peptídico 1,5  $\mu$ M, ATP 25  $\mu$ M, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 4 mM en una concentración final de DMSO de un 2 %. Las reacciones se incubaron a 22 °C en placas de microtitulación de polipropileno de 384 pocillos durante 30 minutos y a continuación se detuvieron mediante la adición de 25  $\mu$ l de una solución que contenía AEDT (Hepes 100 mM a pH 7,2, Brij-35 al 0,015 %, AEDT 150 mM), dando como resultado una concentración final de AEDT de 50 mM. Después de la finalización de la reacción de quinasa, la proporción del producto fosforilado se determinó como una fracción del sustrato peptídico total usando el Caliper LabChip 3000 de acuerdo con las especificaciones del fabricante. A continuación se determinaron los valores de  $K_i$  usando el modelo de unión ajustada de Morrison. Morrison, J.F., Biochim. Biophys. Acta. 185:269-296 (1969); William, J.W. y Morrison, J.F., Meth. Enzymol., 63:437-467 (1979).

### Ejemplo B

#### Protocolo de ensayo de inhibición de JAK1 y TYK2

La actividad del dominio de quinasa JAK1 o TYK2 aislada se midió por monitorización de la fosforilación de un péptido derivado de JAK3 (Val-Ala-Leu-Val-Asp-Gly-Tyr-Phe-Arg-Leu-Thr-Thr) marcado con fluorescencia en el extremo N-terminal con 5-carboxifluoresceína usando la tecnología Caliper LabChip (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA). Para determinar las constantes de inhibición ( $K_i$ ), los compuestos se diluyeron seriadamente en DMSO y se añadieron a 50  $\mu$ l de reacciones de quinasa que contenían enzima JAK1 1,5 nM, JAK2 0,2 nM purificada o TYK2 1 nM purificada, Hepes 100 mM a pH 7,2, Brij-35 al 0,015 %, sustrato peptídico 1,5  $\mu$ M, ATP 25  $\mu$ M, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 4 mM en una concentración final de DMSO de un 2 %. Las reacciones se incubaron a 22 °C en placas de microtitulación de polipropileno de 384 pocillos durante 30 minutos y a continuación se detuvieron mediante la



adición de 25 µl de una solución que contenía AEDT (Hepes 100 mM a pH 7,2, Brij-35 al 0,015 %, AEDT 150 mM), dando como resultado una concentración final de AEDT de 50 mM. Después de la finalización de la reacción de quinasa, la proporción del producto fosforilado se determinó como una fracción del sustrato peptídico total usando el Caliper LabChip 3000 de acuerdo con las especificaciones del fabricante. A continuación se determinaron los valores de  $K_i$  usando el modelo de unión ajustada de Morrison (Morrison, J.F., *Biochim. Biophys. Acta.* 185:269-296 (1969); William, J.W. y Morrison, J.F., *Meth. Enzymol.*, 63:437-467 (1979)).

### Ejemplo C

#### 10 Protocolo de ensayo de inhibición de JAK3

La actividad del dominio de quinasa JAK3 aislada se midió por monitorización de la fosforilación de un péptido derivado de JAK3 (Leu-Pro-Leu-Asp-Lys-Asp-Tyr-Tyr-Val-Val-Arg) marcado con fluorescencia en el extremo N-terminal con 5-carboxifluoresceína usando la tecnología Caliper LabChip (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA). Para determinar las constantes de inhibición ( $K_i$ ), los compuestos se diluyeron seriadamente en DMSO y se añadieron a 50 µl de reacciones de quinasa que contenían enzima JAK3 5 nM purificada, Hepes 100 mM a pH 7,2, Brij-35 al 0,015 %, sustrato peptídico 1,5 µM, ATP 5 µM,  $MgCl_2$  10 mM, DTT 4 mM en una concentración final de DMSO de un 2 %. Las reacciones se incubaron a 22 °C en placas de microtitulación de polipropileno de 384 pocillos durante 30 minutos y a continuación se detuvieron mediante la adición de 25 µl de una solución que contiene AEDT (Hepes 100 mM a pH 7,2, Brij-35 al 0,015 %, AEDT 150 mM), dando como resultado una concentración final de AEDT de 50 mM. Después de la finalización de la reacción de quinasa, la proporción del producto fosforilado se determinó como una fracción del sustrato peptídico total usando el Caliper LabChip 3000 de acuerdo con las especificaciones del fabricante. A continuación se determinaron los valores de  $K_i$  usando el modelo de unión ajustada de Morrison (Morrison, J.F., *Biochim. Biophys. Acta.* 185:269-296 (1969); William, J.W. y Morrison, J.F., *Meth. Enzymol.*, 63:437-467 (1979)).

### Ejemplo D

#### 30 Ensayos farmacológicos basados en células

Las actividades de los compuestos se determinaron en ensayos basados en células que se diseñaron para medir señalización o proliferación dependiente de JAK2. Los compuestos se diluyeron seriadamente en DMSO y se incubaron con células Set-2 (Colección Alemana de Microorganismos y Cultivos Celulares (DSMZ); Braunschweig, Alemania), que expresan la proteína mutante JAK2V617F, en placas de microtitulación de 96 pocillos durante 1 h a 37 °C en medio RPMI con una densidad celular final de 100.000 células por pocillo y una concentración final en DMSO de un 0,57 %. A continuación se midieron los efectos mediados por compuesto en la fosforilación de STAT5 en los lisados de las células incubadas usando la tecnología Meso Scale Discovery (MSD) (Gaithersburg, Mariland) de acuerdo con el protocolo del fabricante y se determinaron los valores de  $CE_{50}$ . Alternativamente, se añadieron compuestos en diluciones seriadas a placas de microtitulación de 384 pocillos en medio RPMI con suero bovino fetal al 10 % (Invitrogen Corp.; Carlsbad, CA) con una densidad celular final de 2500 células por pocillo y una concentración final en DMSO de un 0,3 % y se incubaron a 37 °C durante 72 horas. A continuación se determinó la viabilidad celular usando el Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente CellTiter-Glo® de acuerdo con el protocolo del fabricante (Promega; Madison, WI) y se determinaron los valores de  $CE_{50}$ .

45 Las actividades de los compuestos se determinaron en ensayos basados en células que se diseñaron para medir señalización dependiente de TYK2. Los compuestos se diluyeron seriadamente en DMSO y se incubaron con células NK92 (Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC); Manassas, VA) en placas de microtitulación de 96 pocillos en medio RPMI con una densidad celular final de 100.000 células por pocillo y una concentración final en DMSO de un 0,57 %. A continuación se añadió IL-12 recombinante humana (R&D systems; Minneapolis, MN) con una concentración final de 10 ng/ml a las placas de microtitulación que contenían las células NK92 y el compuesto y las placas se incubaron durante 1 h a 37 °C. A continuación se midieron los efectos mediados por compuesto en la fosforilación de STAT4 en los lisados de las células incubadas usando la tecnología Meso Scale Discovery (MSD) (Gaithersburg, Mariland) de acuerdo con el protocolo del fabricante y se determinaron los valores de  $CE_{50}$ .

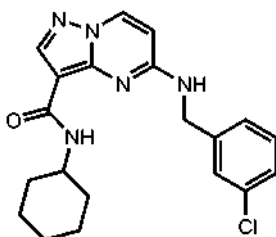
55 Las actividades de los compuestos se determinaron en ensayos basados en células que se diseñaron para medir señalización dependiente de JAK1 o JAK2. Los compuestos se diluyeron seriadamente en DMSO y se incubaron con células TF-1 (Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC); Manassas, VA) en placas de microtitulación de 384 pocillos en medio OptiMEM sin rojo fenol, FBS lavado con Carbón vegetal/Dextrano al 1 %, NEAA 0,1 mM, piruvato sódico 1 mM (Invitrogen Corp.; Carlsbad, CA) con una densidad celular final de 100.000 células por pocillo y una concentración final en DMSO de un 0,2 %. A continuación se añadieron IL-6 recombinante humana (R&D systems; Minneapolis, MN) o EPO (Invitrogen Corp.; Carlsbad, CA) con una concentración final de 30 ng/ml o 10 unidades/ml, respectivamente, a las placas de microtitulación que contenían las células TF-1 y el compuesto y las placas se incubaron durante 30 min a 37 °C. A continuación se midieron los efectos mediados por compuesto en la fosforilación de STAT3 o STAT5 en los lisados de las células incubadas en presencia de IL-6 o EPO, respectivamente, usando la tecnología Meso Scale Discovery (MSD) (Gaithersburg, Mariland) de acuerdo con el protocolo del fabricante y se determinaron los valores de  $CE_{50}$ .

**Ejemplos preparativos**

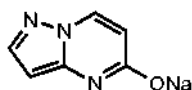
En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas se indican en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron en proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company  
 5 Lancaster, TCI o Maybridge, y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique la cosa.

Las reacciones que se exponen a continuación se realizaron generalmente a presión positiva de nitrógeno seco (a menos que se indique otra cosa) en disolventes anhidros.

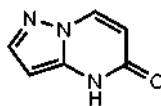
10 La cromatografía en columna se llevó a cabo en un sistema Combiflash (fabricante: Teledyne Isco) que tenía una columna de gel de sílice, mediante cromatografía ultrarrápida tradicional sobre gel de sílice o mediante cromatografía HPLC en fase inversa sobre una columna C-18 con acetonitrilo/agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,1 % (TFA) o ácido fórmico al 0,1 % como eluyente. Los espectros de RMN <sup>1</sup>H se registraron en un instrumento Bruker operando a 400 MHz o 500 MHz. Los espectros de RMN <sup>1</sup>H se obtuvieron en soluciones de  
 15 CDCl<sub>3</sub> o *d*<sub>6</sub>-DMSO (informados en ppm), usando tetrametilsilano como patrón de referencia (0,00 ppm). Cuando se informa multiplicidad de pico, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), a (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento (J), cuando se proporcionan, se informan en Hertz (Hz).

**Ejemplo 1**

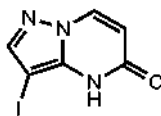
25 5-(3-clorobencilamino)-*N*-ciclohexilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida

pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-olato sódico

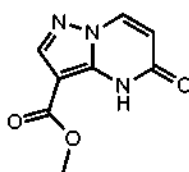
Una mezcla agitada mecánicamente de 3-aminopirazol (9,38 g, 0,11 mM, 1,0 equiv.), 1,3-dimetiluracilo (14,7 g, 0,11 mM, 1,0 equiv.) y etóxido sódico en etanol al 21 % (170 ml, 5,0 equiv.) se calentó a reflujo. Se formó un precipitado pesado en unos minutos. Después de calentar a reflujo durante 1 hora, el 1,3-dimetiluracilo ya no se pudo detectar más mediante cromatografía en capa fina (tlc) (diclorometano (diclorometano):MeOH 92:8). La mezcla de reacción se enfrió, se filtró, se lavó con etanol frío y se secó al vacío para obtener 13,47 g (95 %) de pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-olato sódico. LCMS (ESI) *m*+*H* = 136,0; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,0 (d, 1 H), 7,43 (d, 1 H),  
 35 5,65 (d, 1H), 5,37 (d, 1 H).

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

40 Se disolvió pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-olato sódico (13,47 g) en 500 ml de ácido acético y 100 ml de agua, se agitó durante 15 minutos y a continuación se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo se suspendió en 300 ml de diclorometano:metanol 9:1 y se filtró al vacío a través de gel de sílice para retirar el acetato sódico. El lecho de gel de sílice se lavó con 700 ml de solución adicional de diclorometano:metanol. La solución combinada de diclorometano:metanol se concentró hasta sequedad. El producto sólido se suspendió en hexano:diclorometano 1:1  
 45 y se filtró para producir 9,9 g (85 %) de pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5(4*H*)-ona. LCMS (ESI) *m*+*H* = 136,0; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 12,1 (s ancho intercambiable, 1 H), 8,47 (d, 1 H, *J* = 7,9), 7,75 (d, 1 H, *J* = 1,9), 5,94 (d, 1H, *J* = 7,5), 5,81 (d, 1 H, *J* = 1,7).

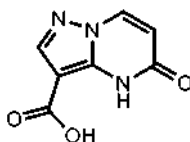
3-yodopirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4*H*)-ona

Se combinaron pirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4*H*)-ona (1,0 g, 7,4 mM, 1,0 equiv.) y N-yodosuccinimida (1,67 g, 7,4 mM, 1,0 equiv.) con 20 ml de DMF y se calentaron ligeramente. Se formó un precipitado pesado en unos minutos. La mezcla de reacción se agitó un período adicional de 1 h a temperatura ambiente y a continuación se enfrió en un baño de hielo y agua y se filtró. El sólido recogido se lavó con 20 ml de diclorometano y se secó al aire para obtener 1,66 g (86 %) de 3-yodopirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4*H*)-ona. LCMS (ESI) m+H = 262,2; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 12,1 (s, 1 H), 8,5 (d, 1 H, *J* = 7,6), 7,84 (s, 1 H), 6,01 (d, 1 H, *J* = 7,1).



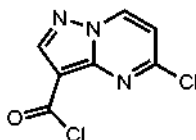
5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 3-yodopirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4*H*)-ona (1,5 g, 5,7 mM, 1,0 equiv.), acetato de paladio (0,27 g, 1,2 mM, 0,2 equiv.), trietilamina (2,3 ml, 17 mM, 3,0 equiv.) y 75 ml de metanol se agitó, se desgasificó dos veces al vacío (con una ruptura de nitrógeno) y a continuación se puso en atmósfera de monóxido de carbono con un globo. La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 5 horas. TLC (95:5 diclorometano:metanol) indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El residuo se recristalizó en agua y se filtró para tener 0,81 g (73 %) de 5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de metilo que tenía una pureza de un 97,6 % mediante HPLC. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11,0 (s a, 1 H), 8,58 (d, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 6,19 (d, 1 H), 3,80 (s, 3 H).



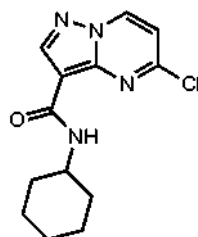
ácido 5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Una solución de 5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de metilo (0,75 g, 3,89 mM, 1,0 equiv.), hidróxido de litio (0,466 g, 19,4 mM, 5,0 equiv.) y 20 ml de agua se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. HPLC indicó que la reacción se había completado. Se añadió ácido acético (5 ml) y el sólido precipitado se recogió por filtración al vacío para obtener 0,65 g (93 %) de ácido 5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 12,5 (s a, 1 H), 11,3 (s a, 1 H), 8,57 (d, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 6,15 (d, 1 H).

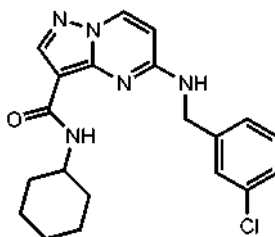


cloruro de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonilo

Una mezcla de ácido 5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (371 mg, 2,1 mM, 1,0 equiv.), oxiclورو de fósforo (20 ml) y N,N-diisopropiletilamina (1,2 ml, 6,9 mM, 3,3 equiv.) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano y se concentró de nuevo 3 veces. El residuo se repartió entre agua y diclorometano. La fase de diclorometano se secó con sulfato sódico, se filtró al vacío a través de un lecho de gel de sílice y se concentró para obtener 390 mg (87 %) de cloruro de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonilo en forma de un sólido de color amarillo que se usó inmediatamente sin purificación adicional.

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

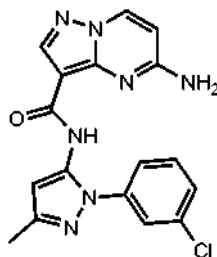
5 A una solución agitada de cloruro de 5-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carbonilo en bruto (200 mg, 0,9 mM, 1,0 equiv.) en 15 ml de diclorometano se añadió ciclohexilamina (400  $\mu$ l, 4,0 mM, 4 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y a continuación se inactivó con 0,4 ml de ácido acético. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y diclorometano. La fase de diclorometano se concentró, y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano:metanol 97:3) para producir 310 mg (100 %) de 5-cloro-*N*-ciclohexilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI)  $m+H = 279,1$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8,66 (s, 1 H), 8,65 (d, 1 H), 7,47 (d (ancho intercambiable) 1 H), 6,93 (d, 1 H), 4,08 (m, 1 H), 2,02 (m, 2 H), 1,80 (m, 2 H), 1,62 (m, 1 H), 1,40 (m, 5 H).

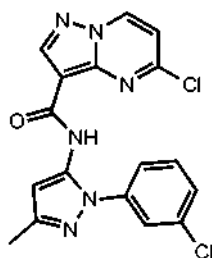
5-(3-clorobencilamino)-*N*-ciclohexilpirazolo [1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida

15 Una solución de 5-cloro-*N*-ciclohexilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida (28 mg, 0,09 mM, 1,0 equiv.), 3-clorobencilamina (28 mg, 0,18 mM, 2,0 equiv.), *N,N*-diisopropiletilamina (26 mg, 0,18 mM, 2,0 equiv.) y 2 ml de etanol se calentaron en un microondas a 120  $^{\circ}C$  durante 10 minutos. TLC (diclorometano:metanol 95:5) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió, el producto cristalino recogido por filtración se lavó con etanol frío y se secó al aire para producir 29,7 mg (77 %) de 5-(3-clorobencilamino)-*N*-ciclohexilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI)  $m+H = 384,2$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 8,61 (d y t solapado, 2 H), 8,06 (s, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 7,4-7,25 (m, 4 H), 6,49 (d, 1 H), 3,70 (m, 1 H), 1,75-1,5 (m, 5 H), 1,4-0,8 (m, 5 H).

## Ejemplo 2

25

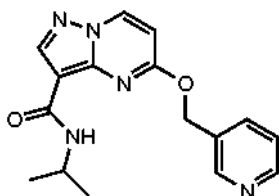
5-amino-*N*-(1-(3-clorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida

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

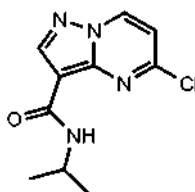
Una solución de cloruro de 5-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carbonilo (150 mg, 0,69 mM, 1,0 equiv.), 1-(3-clorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-5-amina (140 mg, 0,69 mM, 1,0 equiv, disponible en Enamina, Ltd, Cincinnati, OH N° de Cat EN300-02447), *N,N*-diisopropiletilamina (0,18 ml, 1,0 mM, 1,0 equiv.), y 15 ml de diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se repartió entre diclorometano y agua. La fase de diclorometano se secó sobre sulfato sódico y se filtró al vacío a través de gel de sílice. El lecho de gel de sílice se lavó con diclorometano:metanol 95:5. Los filtrados combinados se concentraron para obtener 250 mg (93 %) de 5-cloro-*N*-(1-(3-clorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida que tenía un 74 % pureza mediante HPLC y se puso sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m*+*H* = 387,2, (patrón isotópico con dos cloros).

Una mezcla de 5-cloro-*N*-(1-(3-clorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida de un 74 % de pureza (55 mg, 0,14 mM, 1,0 equiv.) y 3 ml de hidróxido de amonio concentrado se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 105 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y el producto precipitado se recogió por filtración para obtener 25 mg (48 %) de 5-amino-*N*-(1-(3-clorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida que se purificó por cromatografía en fase inversa en C-18 con acetonitrilo/agua (gradiente de 0 a 60, TFA al 0,1 %) y se liofilizó. LCMS (ESI) *m*+*H* = 368,3 (patrón isotópico con un cloro), RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9,94 (s, 1 H), 8,66 (d, 1 H), 8,20 (s, 1 H) 7,67 (s, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,49 (dd, 1 H), 7,44 (d, 1H), 6,89 (s a, 1 H), 6,40 (d y s solapados, 2 H), 2,26 (s, 3 H).

### Ejemplo 3

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

25

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

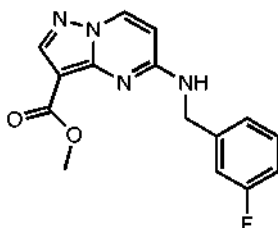
Una mezcla de ácido 5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxílico (2,0 g, 10 mM, 1,0 equiv.), 30 ml de oxiclورو de fósforo (300 mM, 30 equiv.) y *N,N*-diisopropiletilamina (8 ml, 40 mM, 4 equiv.) se calentó con agitación a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío. El aceite de color pardo se recogió en diclorometano y se añadió isopropilamina (3 ml, 30 mM, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó 5 minutos y a continuación se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se filtró al vacío a través de un lecho de gel de sílice. El filtrado se concentró y se enfrió y el producto cristalizado se recogió por filtración para obtener 2,31 g (90 %) de 5-cloro-*N*-isopropilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) *m*+*H* = 239,1 (patrón isotópico monoclorado) RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9,33 (d, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 4,09 (m, 1 H), 1,20 (d, 6 H).

A una solución desgasificada de 3-piridilcarbinol (17,6 mg, 0,16 mM, 1,5 equiv.) en 0,8 ml de DMF se añadió una solución uno molar de hexametildisilazida de litio (215 ul, 0,22 mM, 2,0 equiv.). Esta mezcla se agitó durante 10 minutos y a continuación se añadió gota a gota a una solución en agitación de 5-cloro-*N*-isopropilpirazolo[1,5-

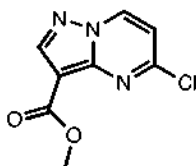
40

5 a]pirimidina-3-carboxamida (25,7 mg, 0,11 mM, 1,0 equiv.) en un ml de DMF. La mezcla de reacción se purificó usando HPLC en fase inversa (5 a 30 % de acetonitrilo/agua, ácido fórmico al 0,1 %) y el producto se liofilizó para obtener 22,7 mg (68 %) de *N*-isopropil-5-(piridin-3-ilmetoxi)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI)  $m+H = 312,2$ , RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9,09 (d, 1 H), 8,76 (d, 1 H), 8,59 (dd, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,45 (dd 2 H), 6,81 (d, 1 H), 5,61 (s, 1 H), 4,08 (m, 1 H), 1,19 (d, 6 H).

#### Ejemplo de Referencia 4



10 5-(3-fluorobencilamino)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxilato de metilo



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

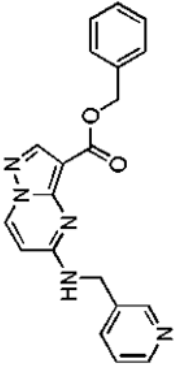
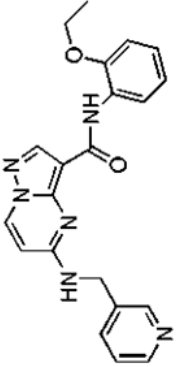
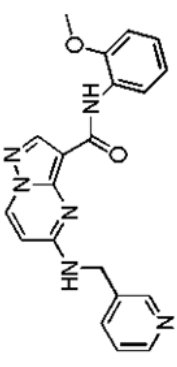
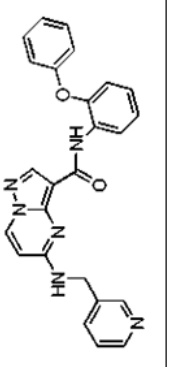
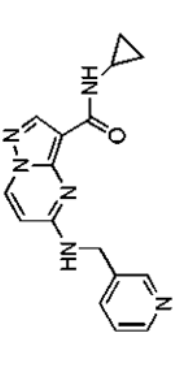
15 Una mezcla de ácido 5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxílico (151 mg, 0,84 mM, 1,0 equiv.), oxiclورو de fósforo (20 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (440  $\mu$ l, 2,5 mM, 3,0 equiv.), se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente durante una noche y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 20 ml de metanol, se agitó durante 30 minutos y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato

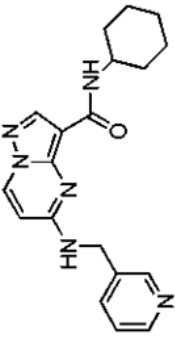
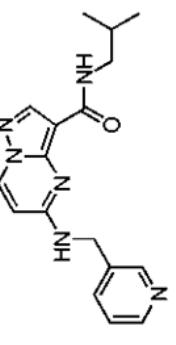
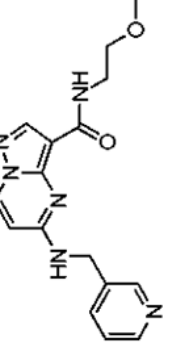
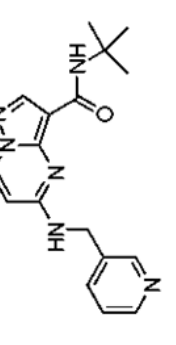
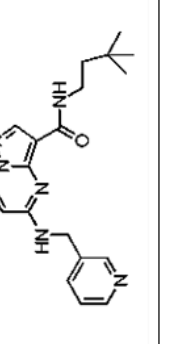
20 sódico, se filtró a través de un lecho de gel de sílice y se concentró para obtener 160 mg (90 %) de 5-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxilato de metilo. LCMS (ESI)  $m+H = 212,2$ , RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9,34 (d, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 3,83 (s, 3 H).

25 Una solución de 5-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxilato de metilo (240 mg, 1,1 mM, 1,0 equiv.), 3-fluorobencilamina (200  $\mu$ l, 2,0 mM, 2,0 equiv.), 30 ml de etanol y 400  $\mu$ l de *N,N*-diisopropiletilamina (2,0 mM, 2 equiv.) se combinó y se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se concentró y el producto se recogió por filtración y se lavó con etanol frío para obtener 271 mg (80 %) de 5-(3-fluorobencilamino)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxilato de metilo. LCMS (ESI)  $m+H = 301,2$ , RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,56 (d, 1 H), 8,41 (m 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,35 (m, 3 H), 7,08 (td, 1 H), 6,44 (d, 1 H), 4,61 (d, 2 H), 3,74 (s, 3 H).

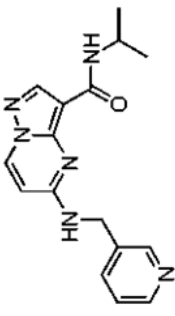
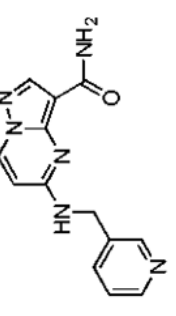
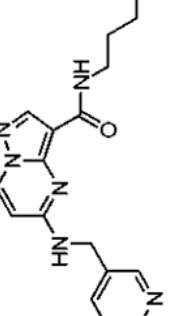
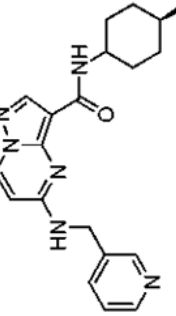
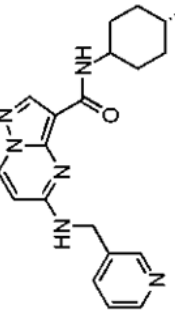
30 Los Ejemplos 5-221 mostrados en la Tabla 1 se prepararon de acuerdo con los métodos descritos anteriormente.

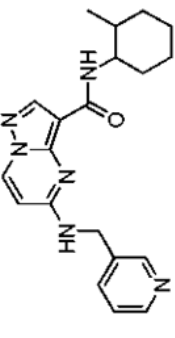
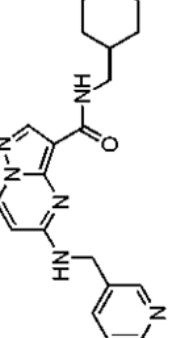
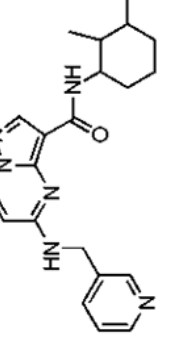
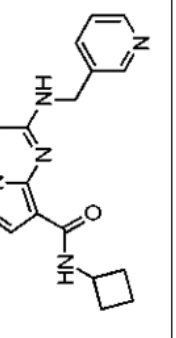
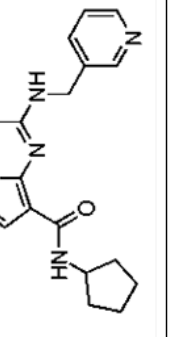
Tabla 1

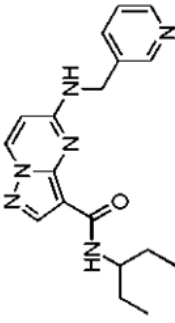
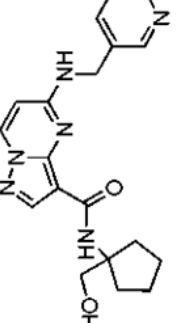
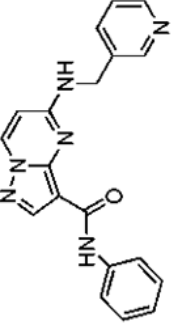
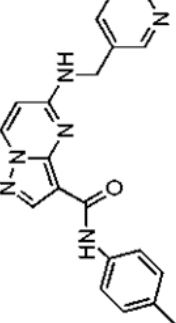
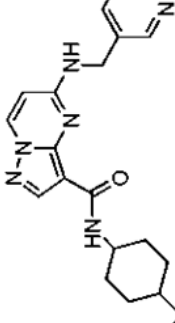
Ej. N°	Estructura	Nombre	CMS, M+H/1
5 (referencia)		5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de bencilo	360,2
6		N-(2-etoxifenil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	389,2
7		N-(2-metoxifenil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	375,1
8		N-(2-fenoxifenil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	437,1
9		N-ciclopropil-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	309,2

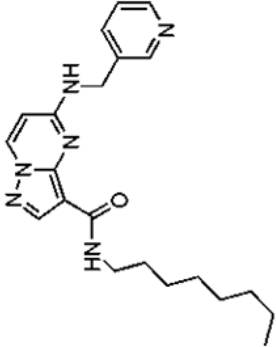
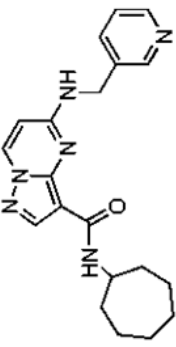
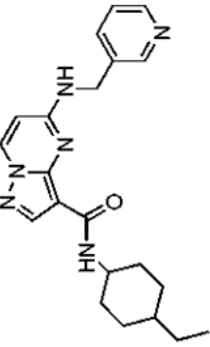
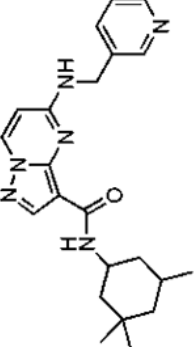
10		<p><i>N</i>-ciclohexil-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	351,2
11		<p><i>N</i>-isobutil-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	325,2
12		<p><i>N</i>-(2-metoxietil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	327,2
13		<p><i>N</i>-terc-butil-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	325,2
14		<p><i>N</i>-(3,3-dimetilbutil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	353,5

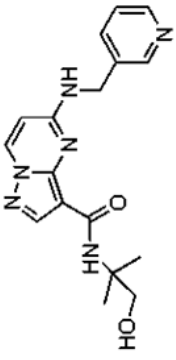
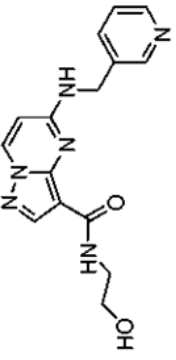
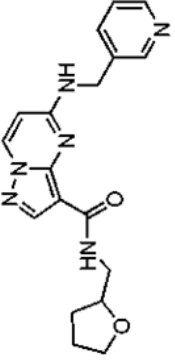
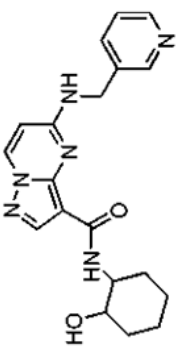
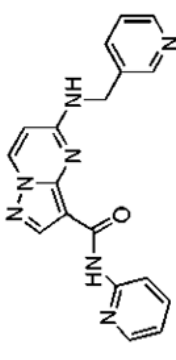


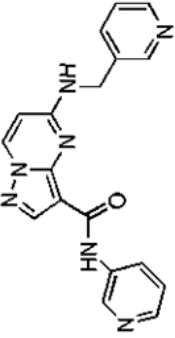
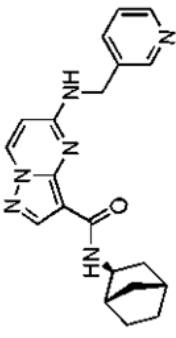
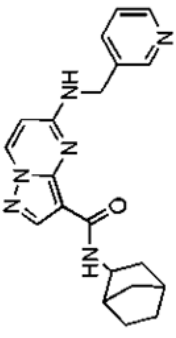
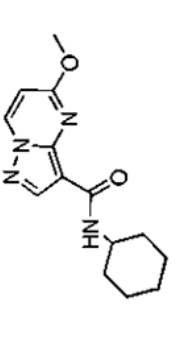
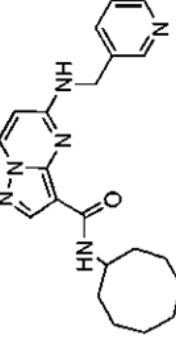
15		N-isopropil-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	311,2
16		5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	269,1
17		N-butil-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	325,2
18		N-(4-metilciclohexil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	365,3
19		N-(4-metilciclohexil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	365,3

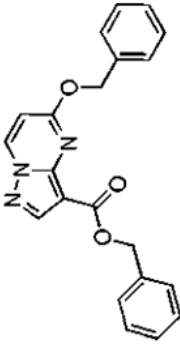
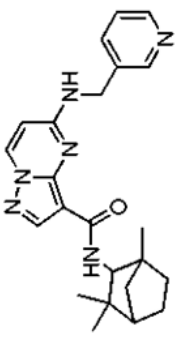
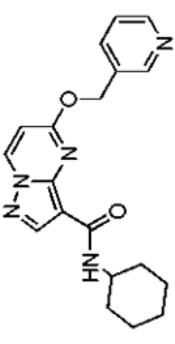
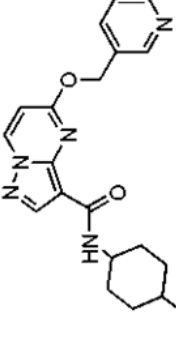
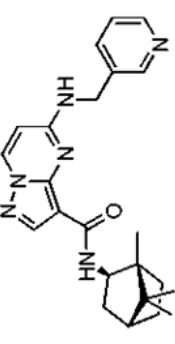
20		<p><i>N</i>-(2-metilciclohexil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	365,3
21		<p><i>N</i>-(ciclohexilmetil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	365,3
22		<p><i>N</i>-(2,3-dimetilciclohexil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	379,3
23		<p><i>N</i>-ciclobutil-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	323,2
24		<p><i>N</i>-ciclopentil-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	337,2

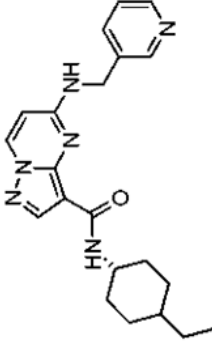
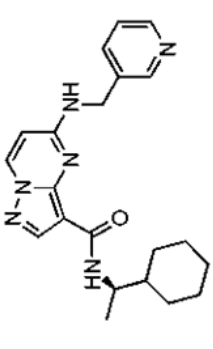
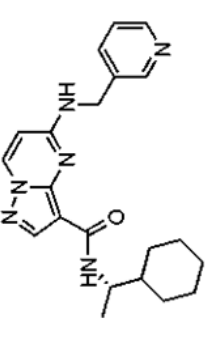
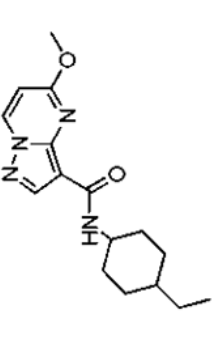
25		<p><i>N</i>-(pentan-3-yl)-5-(pyridin-3-ylmethylamino)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamida</p>	339,2
26		<p><i>N</i>-(1-(hidroximetil)ciclopentil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	367,2
27		<p><i>N</i>-fenil-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	345,2
28		<p>5-(piridin-3-ilmetilamino)-<i>N</i>-p-tolilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	359,2
29		<p><i>N</i>-(4-terc-butilciclohexil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	407,3

30		<p><i>N</i>-octil-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	381,3
31		<p><i>N</i>-cicloheptil-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	365,3
32		<p><i>N</i>-(4-etilciclohexil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	379,3
33		<p>5-(piridin-3-ilmetilamino)-<i>N</i>-(3,3,5-trimetilciclohexil)pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	393,3

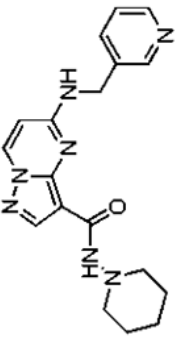
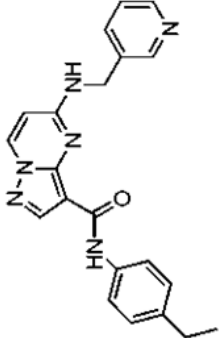
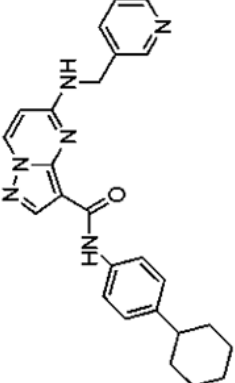
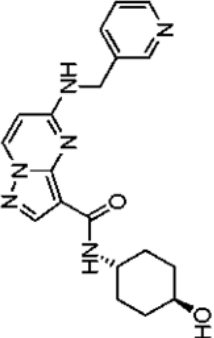
34		<p><i>N</i>-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	341,2
35		<p><i>N</i>-(2-hidroxietil)-5-(piridina-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	313,2
36		<p>5-(piridin-3-ilmetilamino)-<i>N</i>-((tetrahidrofurano-2-il)metil)pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	353,2
37		<p><i>N</i>-(2-hidroxiciclohexil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	367,3
38		<p><i>N</i>-(piridin-2-il)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	346,2

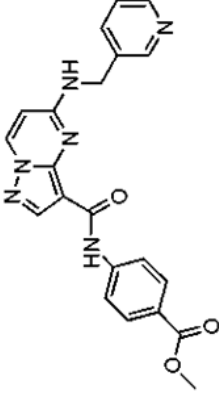
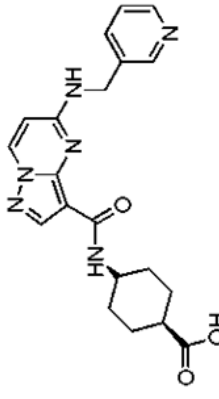
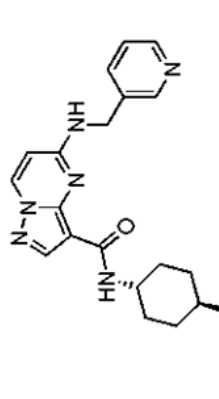
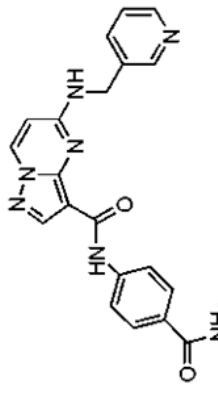
39		N-(piridin-3-il)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	346,3
40		N-((1S,2S,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	363,2
41		N-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	363,2
42		N-ciclohexil-5-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	275,2
43		N-ciclooctil-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	379,3

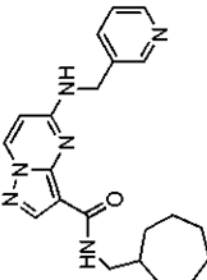
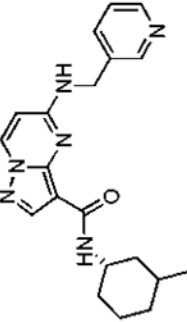
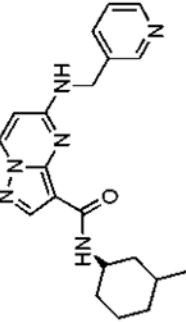
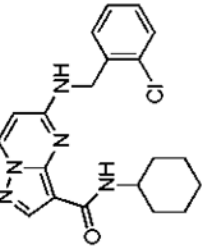
44 (referencia)		5-(benzoyloxy)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de bencilo	360,2
45		5-(piridin-3-ilmetilamino)-N-(1,3,3-trimetilbicio[2,2,1]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	405,4
46		N-ciclohexil-5-(piridin-3-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	352,2
47		N-(4-etilciclohexil)-5-(piridin-3-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	380,4
48		5-(piridin-3-ilmetilamino)-N-((1R,2R,4R)-1,7,7-trimetilbicio[2,2,1]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	405,3

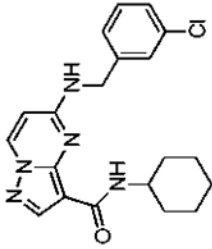
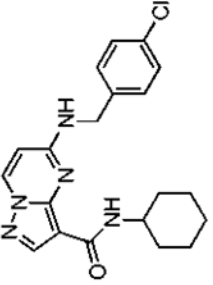
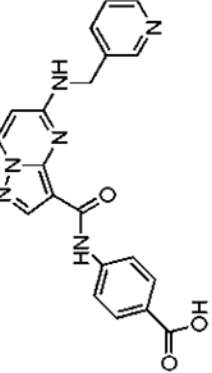
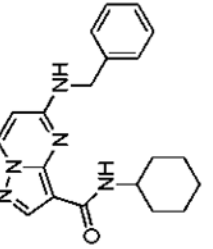
49		<p>N-(4-ethylciclohexil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	379,4
50		<p>(R)-N-(1-ciclohexiletil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	379,3
51		<p>(S)-N-(1-ciclohexiletil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	379,4
52		<p>N-(4-ethylciclohexil)-5-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	303,2

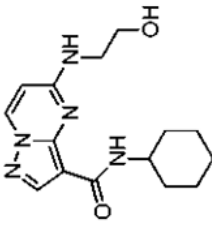
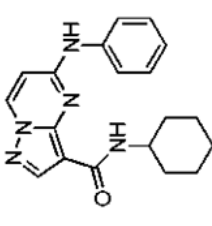
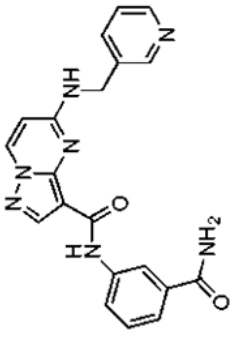
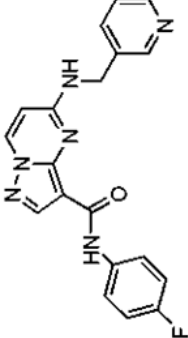


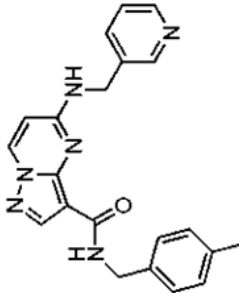
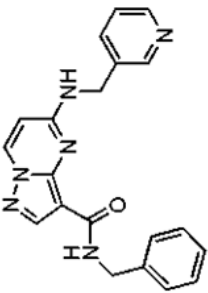
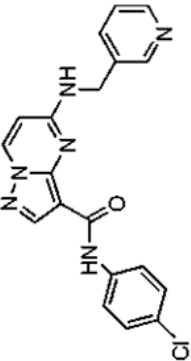
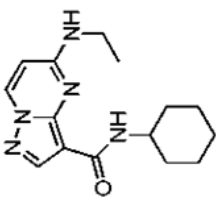
53		<p><i>N</i>-(piperidin-1-yl)-5-(pyridin-3-ylmethylamino)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamida</p>	352,2
54		<p><i>N</i>-(4-etilfenil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	373,2
55		<p><i>N</i>-(4-ciclohexilfenil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	427,2
56		<p><i>N</i>-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	367,2

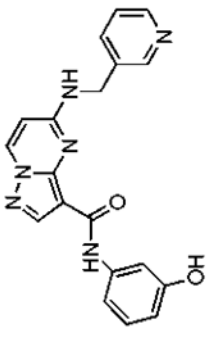
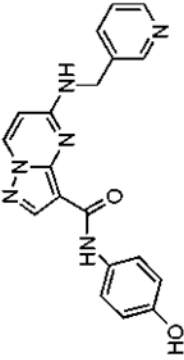
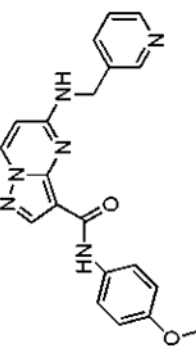
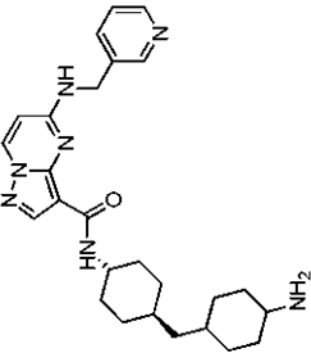
57		4-(5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)benzoato de metilo	403,2
58		ácido (1R,4R)-4-(5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)ciclohexano carboxílico	395,2
59		ácido (1R,4R)-4-(5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)ciclohexano carboxílico	395,2
60		N-(4-carbamoilfenil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	388,2

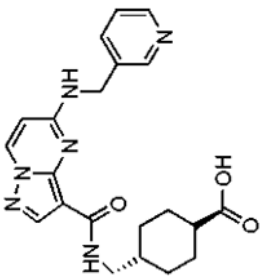
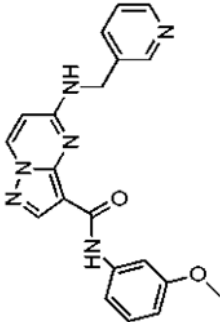
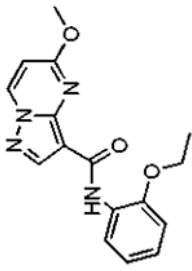
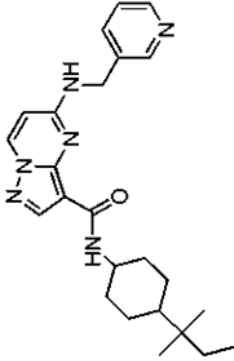
61		<p><i>N</i>-(cicloheptilmetil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	379,3
62		<p><i>N</i>-((1<i>S</i>)-3-metilciclohexil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	365,3
63		<p><i>N</i>-((1<i>S</i>)-3-metilciclohexil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	365,3
64		<p>5-(2-clorobencilamino)-<i>N</i>-ciclohexilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	384,2

65		5-(3-clorobencilamino)-N-ciclohexilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	384,2
66		5-(4-clorobencilamino)-N-ciclohexilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	384,2
67		ácido 4-(5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)benzoico	389,2
68		5-(bencilamino)-N-ciclohexilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	350,2

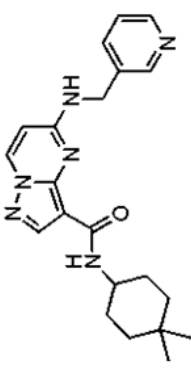
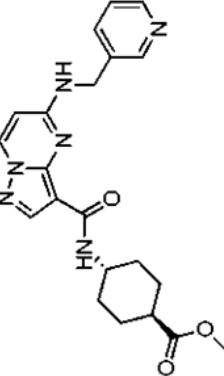
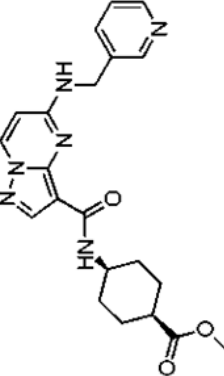
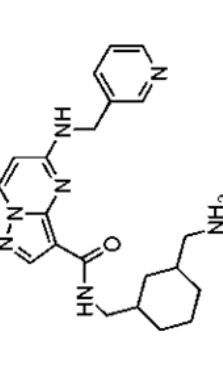
69		<p><i>N</i>-ciclohexil-5-(2-hidroxietilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	304,2
70		<p><i>N</i>-ciclohexil-5-(fenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	336,2
71		<p><i>N</i>-(3-carbamoilfenil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	388,2
72		<p><i>N</i>-(4-fluorofenil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	363,2

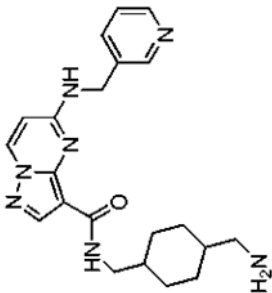
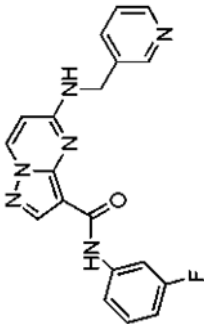
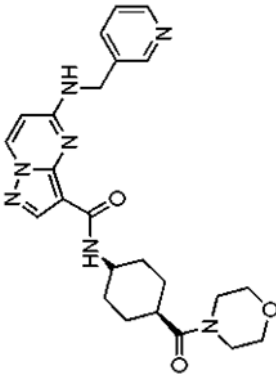
73		<p><i>N</i>-(4-metilbencil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	373,2
74		<p><i>N</i>-bencil-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	359,2
75		<p><i>N</i>-(4-clorofenil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	379,2
76		<p><i>N</i>-ciclohexil-5-(etilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	288,2

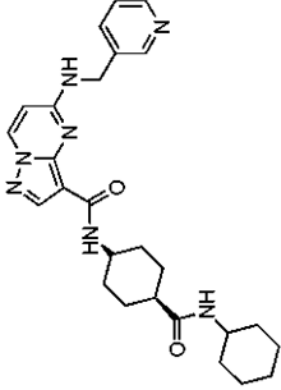
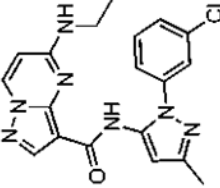
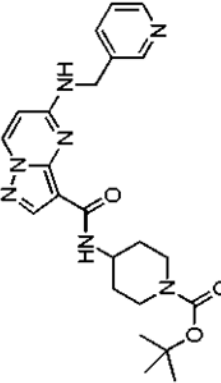
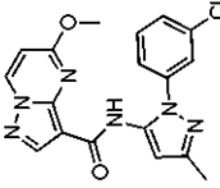
77		<p>N-(3-hidroxiifenil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	361,2
78		<p>N-(4-hidroxiifenil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	361,2
79		<p>N-(4-metoxifenil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	375,2
80		<p>N-((1R,4R)-4-((4-aminociclohexil)metil)ciclohexil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	462,3

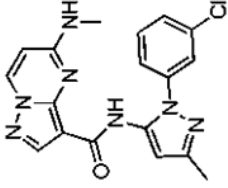
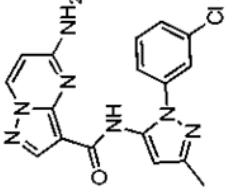
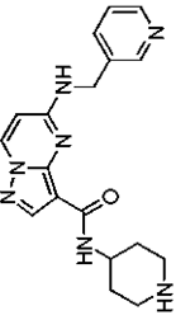
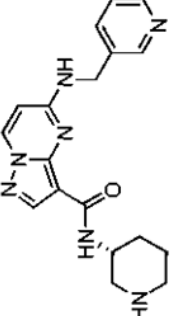
81		<p>ácido (1<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-((5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)metil)ciclohexano-carboxílico</p>	409,2
82		<p><i>N</i>-(3-metoxifenil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	375,2
83		<p><i>N</i>-(2-etoxifenil)-5-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	313,2
84		<p><i>N</i>-(4-terc-pentilciclohexil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	421,3

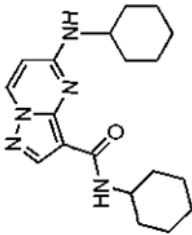
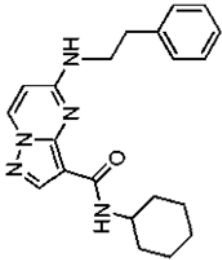
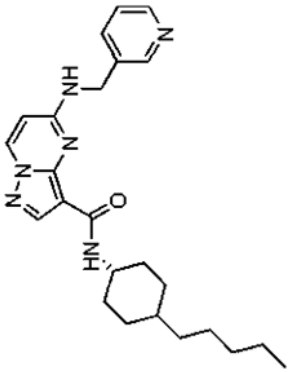


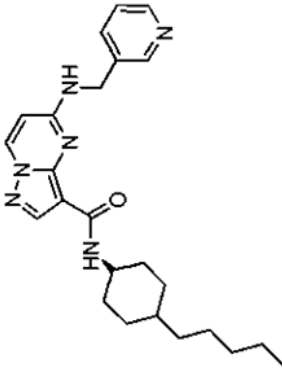
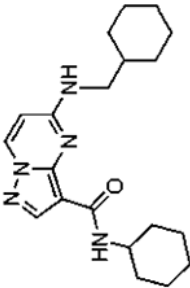
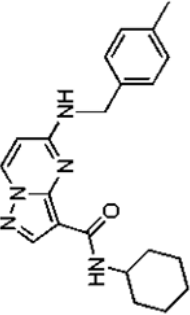
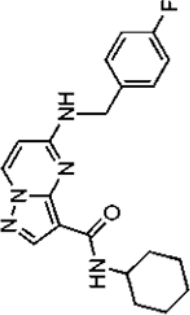
85		<p><i>N</i>-(4,4-dimetilciclohexil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	379,3
86		<p>(1<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)ciclohexanocarboxilato de metilo</p>	409,2
87		<p>(1<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)ciclohexa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

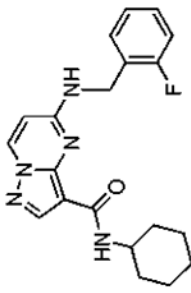
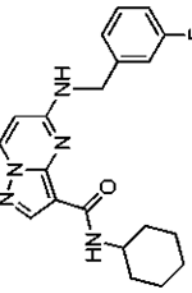
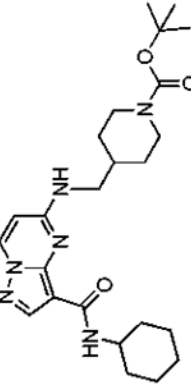
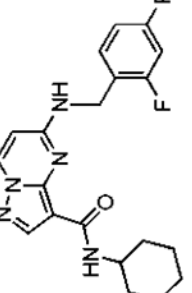
89		<p>N-((4-(aminometil)ciclohexil)metil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	394,0
90		<p>N-(3-fluorofenil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	363,2
91		<p>N-((1R,4R)-4-(morfolina-4-carbonil)ciclohexil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	464,2

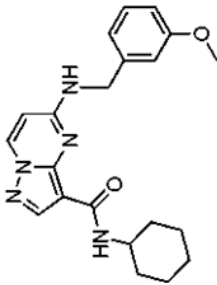
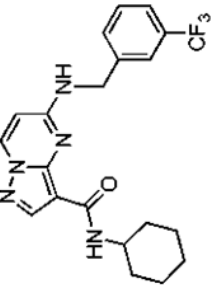
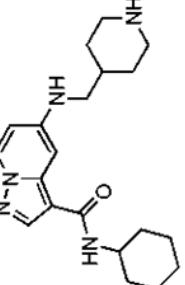
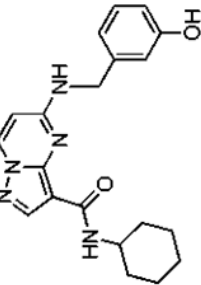
92		<p><i>N</i>-((1<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(ciclohexilcarbamoil)ciclohexil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	476,3
93		<p><i>N</i>-(1-(3-clorofenil)-3-metil-1<i>H</i>-pirazol-5-il)-5-(etilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	396,2
94		<p>4-(5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de <i>terc</i>-butilo</p>	452,3
95		<p><i>N</i>-(1-(3-clorofenil)-3-metil-1<i>H</i>-pirazol-5-il)-5-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	383,2

96		<p><i>N</i>-(1-(3-clorofenil)-3-metil-1<i>H</i>-pirazol-5-il)-5-(metilamino)pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	382.2
97		<p>5-amino-<i>N</i>-(1-(3-clorofenil)-3-metil-1<i>H</i>-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	368.2
98		<p><i>N</i>-(piperidin-4-il)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	352.2
99		<p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(piperidin-3-il)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	352.2

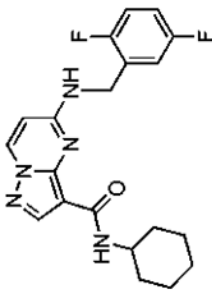
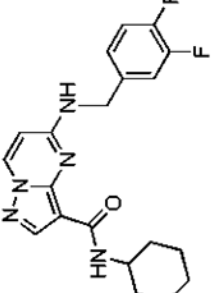
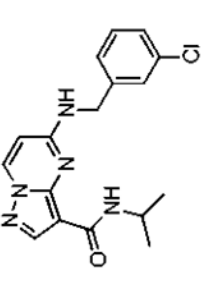
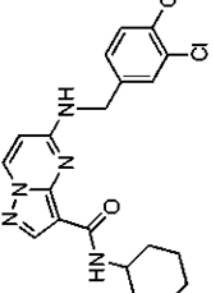
100		<p><i>N</i>-ciclohexil-5-(ciclohexilamino)pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	342,3
101		<p><i>N</i>-ciclohexil-5-(fenetilamino)pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	364,3
102		<p><i>N</i>-(4-pentilciclohexil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	421,3

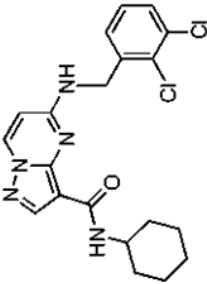
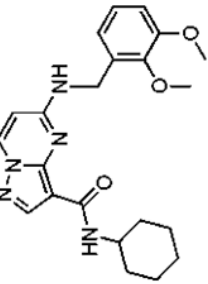
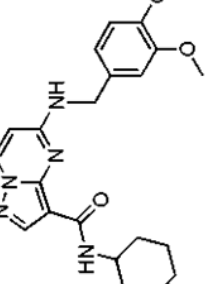
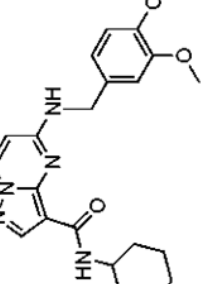
103		<p><i>N</i>-(4-pentilciclohexil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	421,3
104		<p><i>N</i>-ciclohexil-5-(ciclohexilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	356,3
105		<p><i>N</i>-ciclohexil-5-(4-metilbencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	364,3
106		<p><i>N</i>-ciclohexil-5-(4-fluorobencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	368,2

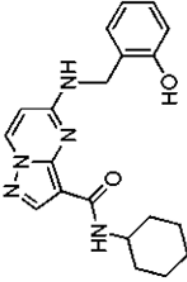
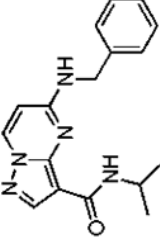
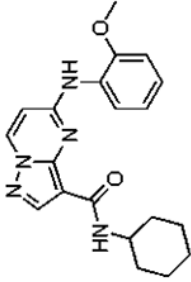
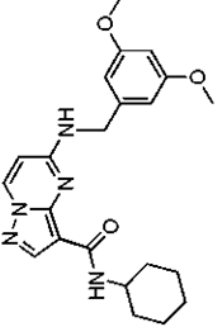
107		<p>N-ciclohexil-5-(2-fluorobencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	368,2
108		<p>N-ciclohexil-5-(3-fluorobencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	368,2
109		<p>4-((3-(ciclohexilcarbamoyl)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de <i>tert</i>-butilo</p>	457,3
110		<p>N-ciclohexil-5-(2,4-difluorobencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	386,2

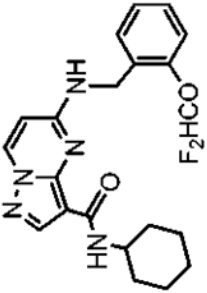
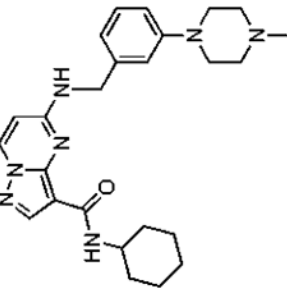
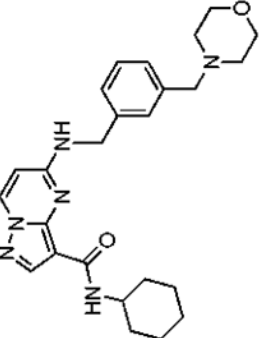
111		<p><i>N</i>-ciclohexil-5-(3-metoxibencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	380,3
112		<p><i>N</i>-ciclohexil-5-(3-(trifluorometil)bencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	418,2
113		<p><i>N</i>-ciclohexil-5-(4-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	357,3
114		<p><i>N</i>-ciclohexil-5-(3-hidroxibencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	366,2

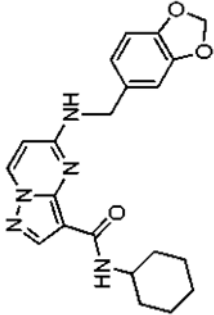
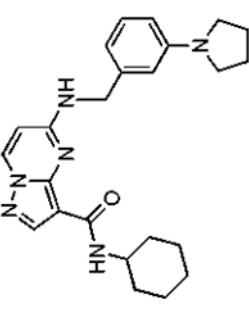
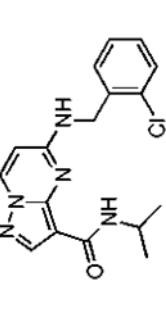
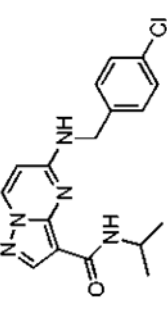


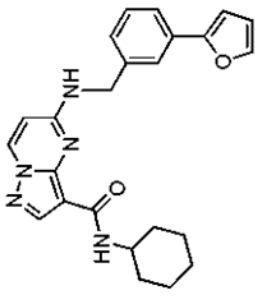
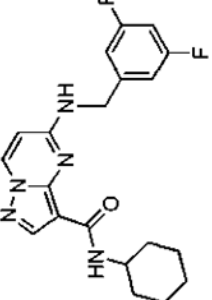
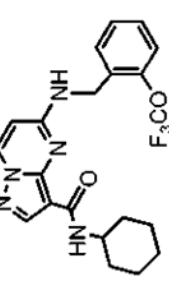
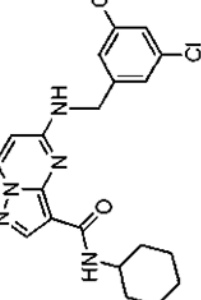
115		<p><i>N</i>-ciclohexil-5-(2,5-difluorobencilamino)pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	386,2
116		<p><i>N</i>-ciclohexil-5-(3,4-difluorobencilamino)pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	386,2
117		<p>5-(3-clorobencilamino)-<i>N</i>-isopropilpirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	344,2
118		<p><i>N</i>-ciclohexil-5-(3,4-diclorobencilamino)pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	418,1

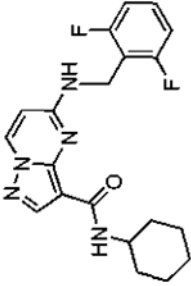
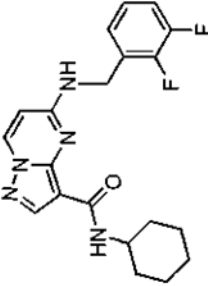
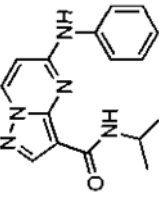
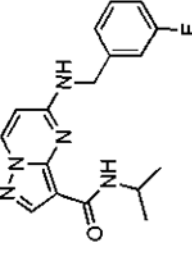
119		<p><i>N</i>-ciclohexil-5-(2,3-diclorobencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	418,1
120		<p><i>N</i>-ciclohexil-5-(2,3-dimetoxibencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	410,2
121		<p><i>N</i>-ciclohexil-5-(3,4-dimetoxibencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	410,2
122		<p><i>N</i>-ciclohexil-5-(4-hidroxi-3-metoxibencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	396,2

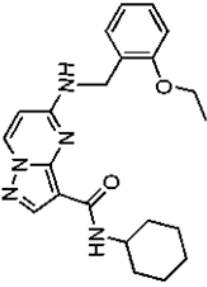
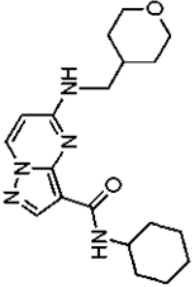
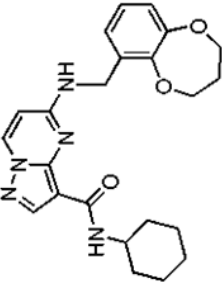
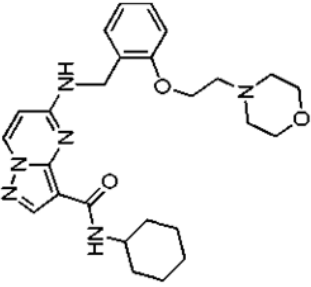
123		<p><i>N</i>-ciclohexil-5-(2-hidroxibencilamino)pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	366,2
124		<p>5-(bencilamino)-<i>N</i>-isopropilpirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	310,2
125		<p><i>N</i>-ciclohexil-5-(2-metoxifenilamino)pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	366,2
126		<p><i>N</i>-ciclohexil-5-(3,5-dimetoxibencilamino)pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	410,2

127		<p><i>N</i>-ciclohexil-5-(2-(difluorometoxi)pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	416,2
128		<p><i>N</i>-ciclohexil-5-(3-(4-metilpiperazin-1-il)bensilamino)pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	448,3
129		<p><i>N</i>-ciclohexil-5-(3-(morfolinometil)bensilamino)pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	449,3

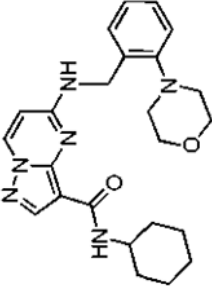
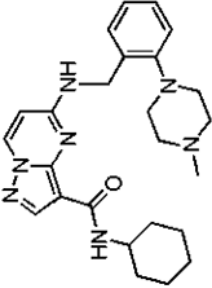
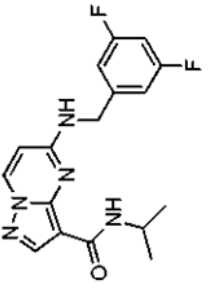
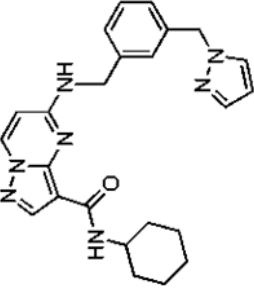
130		5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethylamino)-N-ciclohexilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	394,2
131		N-ciclohexil-5-(3-(pirrolidin-1-il)benzilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	419,3
132		5-(2-clorobencilamino)-N-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	344,2
133		5-(4-clorobencilamino)-N-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	344,2

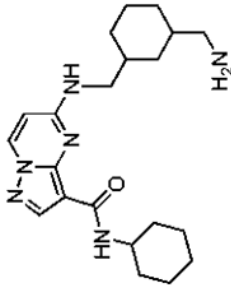
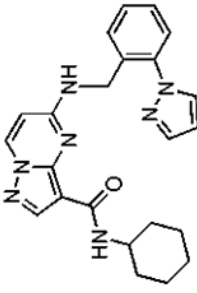
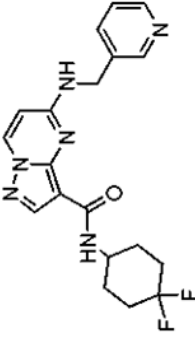
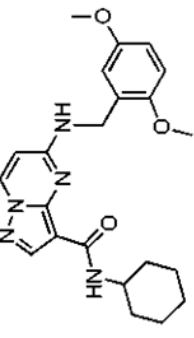
134		<p><i>N</i>-ciclohexil-5-(3-(furan-2-il)bencilamino)pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	416,2
135		<p><i>N</i>-ciclohexil-5-(3,5-difluorobencilamino)pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	386,2
136		<p><i>N</i>-ciclohexil-5-(2-(trifluorometoxi)bencilamino)pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	434,2
137		<p><i>N</i>-ciclohexil-5-(3,5-diclorobencilamino)pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	418,1

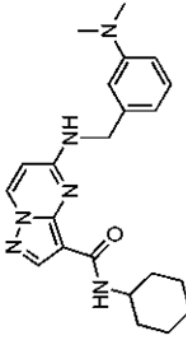
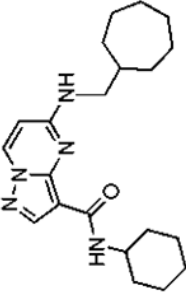
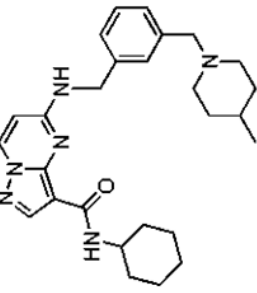
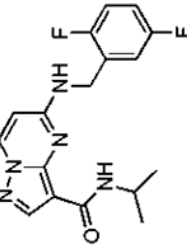
138		<p><i>N</i>-ciclohexil-5-(2,6-difluorobencilamino)pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	386,2
139		<p><i>N</i>-ciclohexil-5-(2,3-difluorobencilamino)pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	386,2
140		<p><i>N</i>-isopropil-5-(fenilamino)pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	296,2
141		<p>5-(3-fluorobencilamino)-<i>N</i>-isopropilpirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	328,2

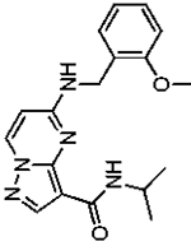
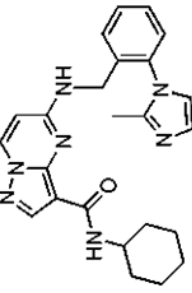
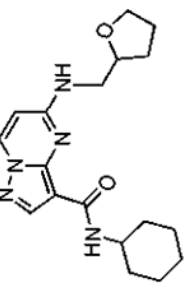
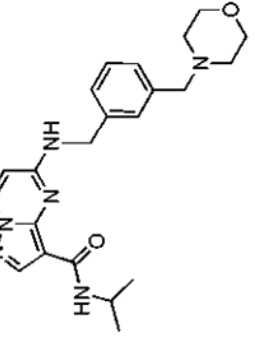
142		<p><i>N</i>-ciclohexil-5-(2-etoxibencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	394,3
143		<p><i>N</i>-ciclohexil-5-((tetrahydro-2<i>H</i>-piran-4-il)metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	358,3
144		<p><i>N</i>-ciclohexil-5-((3,4-dihidro-2<i>H</i>-benzo[<i>b</i>][1,4]dioxepin-6-il)metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	422,2
145		<p><i>N</i>-ciclohexil-5-(2-(2-morfolinoeto)encilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	479,3

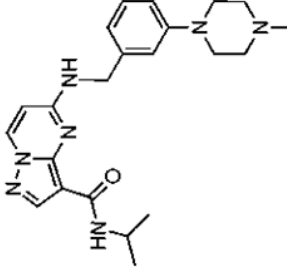
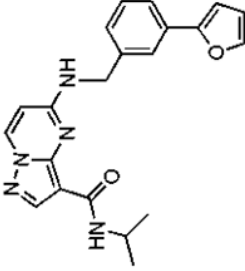
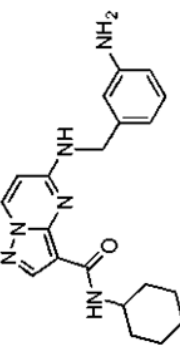


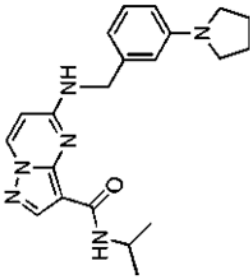
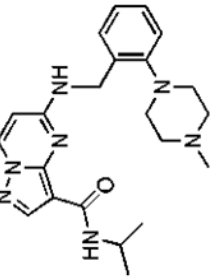
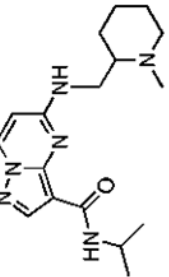
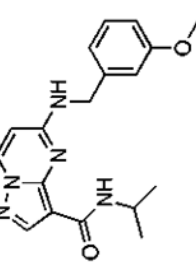
146		<p><i>N</i>-ciclohexil-5-(2-morfolinobencilamino)pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	435,3
147		<p><i>N</i>-ciclohexil-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilamino)pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	448,3
148		<p>5-(3,5-difluorobencilamino)-<i>N</i>-isopropilpirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	346,2
149		<p>5-(3-((1<i>H</i>-pirazol-1-il)metil)bencilamino)-<i>N</i>-ciclohexilpirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	430,2

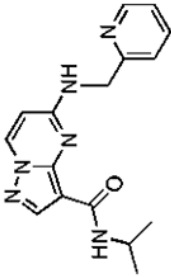
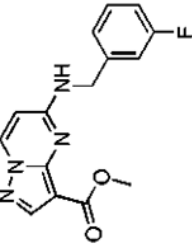
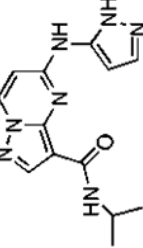
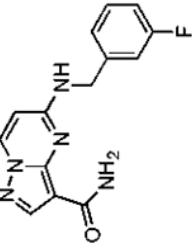
150		5-((3-(aminometil)ciclohexil)metilamino)-N-ciclohexilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	385.2
151		5-(2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzilamino)-N-ciclohexilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	416.2
152		N-(4,4-difluorociclohexil)-5-(piridin-3-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	387.1
153		N-ciclohexil-5-(2,5-dimetilbenzilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	410.2

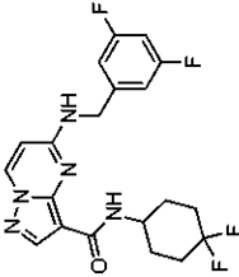
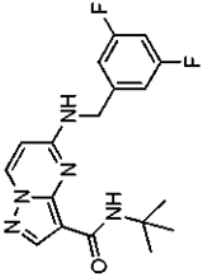
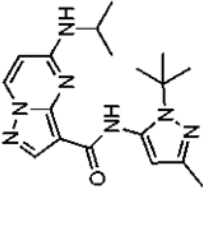
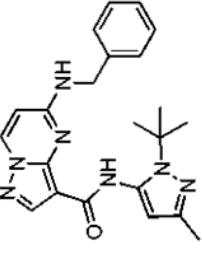
154		<p>N-ciclohexil-5-(3-(dimetilamino)benzilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	393,2
155		<p>5-cicloheptilmetilamino)-N-ciclohexilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	370,2
156		<p>N-ciclohexil-5-(3-((4-metilpiperidin-1-il)metil)benzilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	461,3
157		<p>5-(2,5-difluorobenzilamino)-N-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	346,1

158		<p><i>N</i>-isopropil-5-(2-metoxibencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	340,2
159		<p><i>N</i>-ciclohexil-5-(2-(2-metil-1<i>H</i>-imidazol-1-il)bencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	430,2
160		<p><i>N</i>-ciclohexil-5-((tetrahidrofurano-2-il)metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	344,2
161		<p><i>N</i>-isopropil-5-(3-(morfolinoetil)bencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	409,2

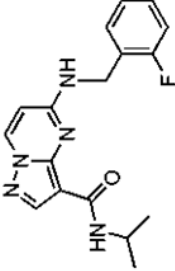
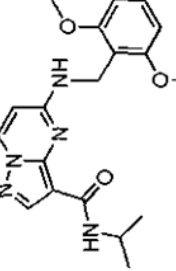
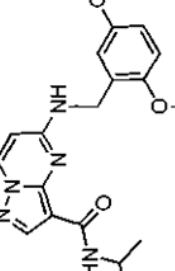
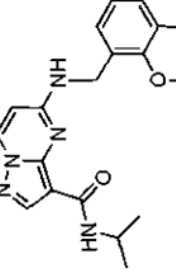
<p>162</p>		<p><i>N</i>-isopropil-5-(3-(4-metilpiperazin-1-il)benzilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p> <p>408,3</p>
<p>163</p>		<p>5-(3-(furan-2-il)benzilamino)-<i>N</i>-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p> <p>376,2</p>
<p>164</p>		<p>5-(3-aminobenzilamino)-<i>N</i>-ciclohexilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p> <p>365,2</p>

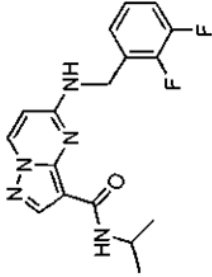
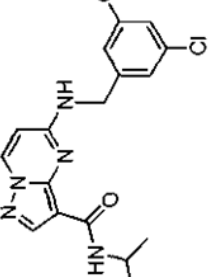
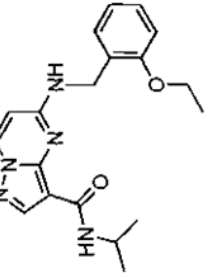
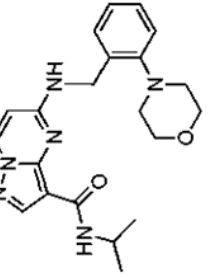
165		<p><i>N</i>-isopropil-5-(3-(pirrolidin-1-il)bensilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	379.2
166		<p><i>N</i>-isopropil-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)bensilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	408.2
167		<p><i>N</i>-isopropil-5-((1-metilpiperidin-2-il)metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	331.2
168		<p><i>N</i>-isopropil-5-(3-metoxibensilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	340.1

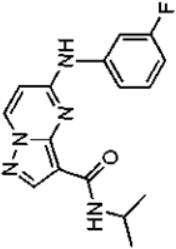
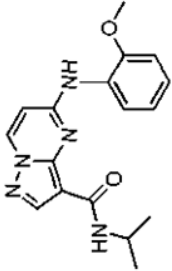
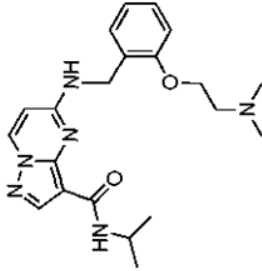
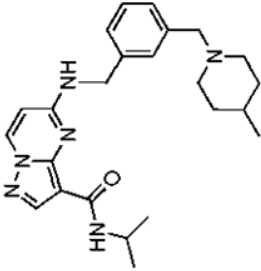
169		<p><i>N</i>-isopropil-5-(piridin-2-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	311,1
170 (referencia)		<p>5-(3-fluorobencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de metilo</p>	301,1
171		<p>5-(1<i>H</i>-pirazol-5-ilamino)-<i>N</i>-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	286,1
172		<p>5-(3-fluorobencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	286,1

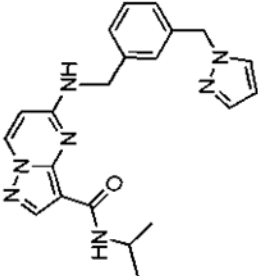
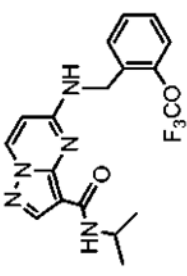
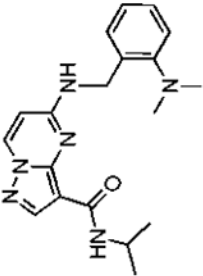
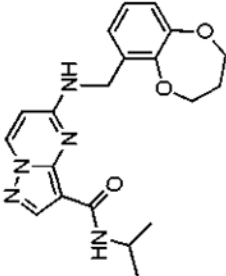
173		5-(3,5-difluorobenzylamino)-N-(4,4-difluorociclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	422,2
174		N-terc-butil-5-(3,5-difluorobenzilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	360,2
175		N-terc-butil-5-(3,5-difluorobenzilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	356,2
176		5-(benzilamino)-N-(1-terc-butil-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	404,2

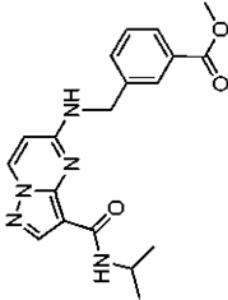
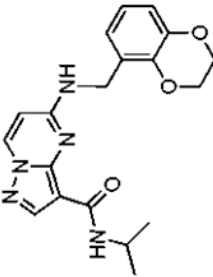
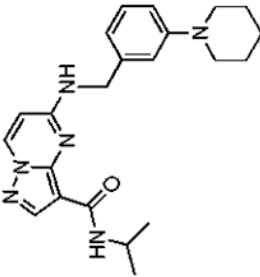


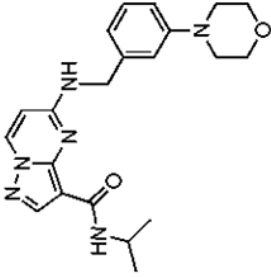
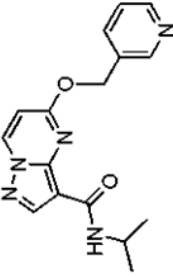
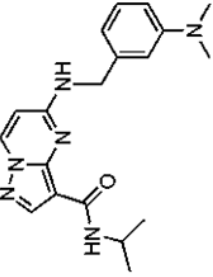
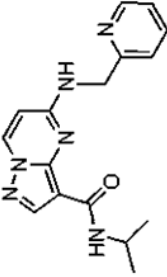
177		5-(2-fluorobencilamino)-N-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	328.1
178		5-(2,6-dimethoxybenzilamino)-N-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	370.2
179		5-(2,5-dimethoxybenzilamino)-N-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	370.2
180		5-(2,3-dimethoxybenzilamino)-N-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	370.2

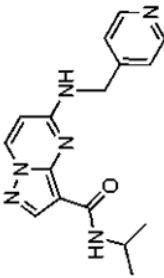
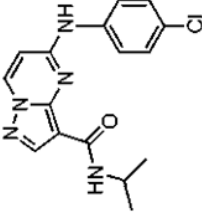
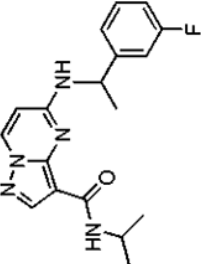
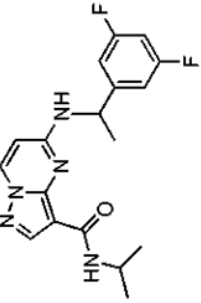
181		5-(2,3-difluorobencilamino)-N-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	346,1
182		5-(3,5-diclorobencilamino)-N-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	378,1
183		5-(2-etoxibencilamino)-N-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	354,2
184		N-isopropil-5-(2-morfolinobencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	395,2

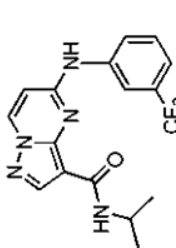
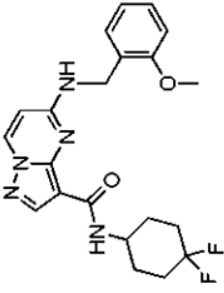
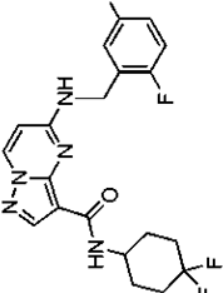
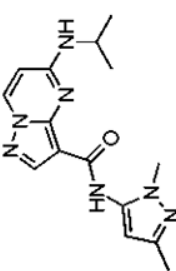
185		5-(3-fluorophenylamino)-N-isopropylpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	314,1
186		N-isopropil-5-(2-metoxifenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	326,1
187		5-(2-(dimetilamino)etoxi)benzilamino)-N-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	397,2
188		N-isopropil-5-(3-((4-metilpiperidin-1-il)metil)benzilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	421,2

189		5-(3-((1H-pirazol-1-yl)methyl)benzylamino)-N-isopropylpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	390,2
190		N-isopropil-5-(2-(trifluorometoxi)benzilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	394,1
191		5-(2-(dimetilamino)benzilamino)-N-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	353,2
192		5-(3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]dioxepin-6-il)metilamino)-N-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	382,2

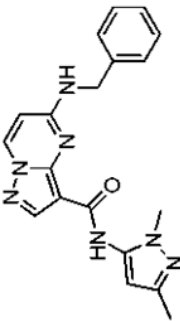
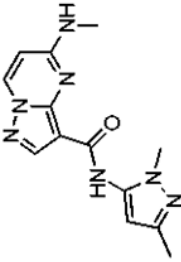
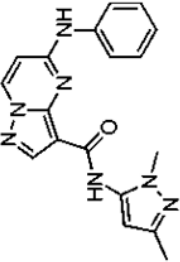
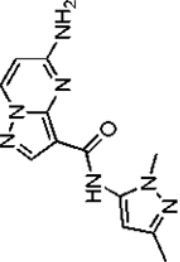
193		3-((3-(isopropilcarbamoi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilamino)metil)benzoato de metilo	368.2
194		5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)metilamino)-N-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	368.2
195		N-isopropil-5-(3-(piperidin-1-il)benzilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	393.2

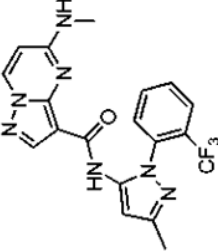
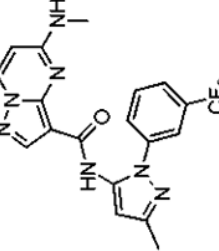
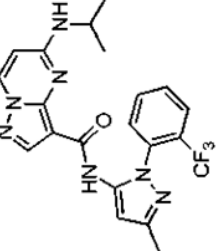
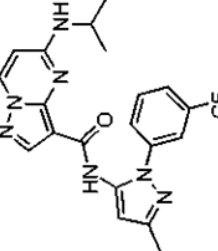
196		<p><i>N</i>-isopropil-5-(3-morfolinobencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	395,2
197		<p><i>N</i>-isopropil-5-(piridin-3-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	312,2
198		<p>5-(3-(dimetilamino)bencilamino)-<i>N</i>-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	353,2
199		<p><i>N</i>-isopropil-5-(piridin-2-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p>	311,2

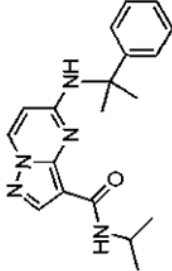
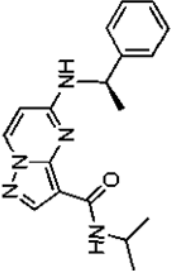
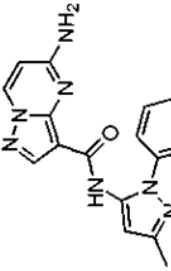
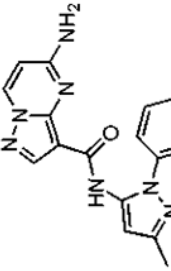
200		<p><i>N</i>-isopropil-5-(piridin-4-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p> <p>311.2</p>
201		<p>5-(4-clorofenilamino)-<i>N</i>-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p> <p>330.2</p>
202		<p>5-(1-(3-fluorofenil)etilamino)-<i>N</i>-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p> <p>342.2</p>
203		<p>5-(1-(3,5-difluorofenil)etilamino)-<i>N</i>-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida</p> <p>360.2</p>

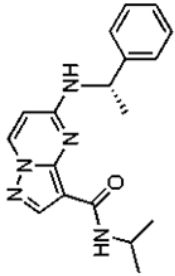
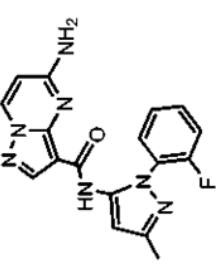
204		<p><i>N</i>-isopropil-5-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	364,2
205		<p><i>N</i>-(4,4-difluorociclohexil)-5-(2-metoxibencilamino)pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidina-3-carboxamida</p>	416,2
206		<p>5-(2,5-difluorobencilamino)-<i>N</i>-(4,4-difluorociclohexil)pirazolo[1,5-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



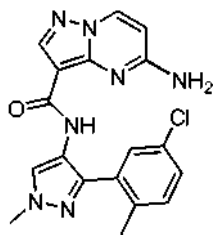
208		5-(benzylamino)- <i>N</i> -(1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidina-3-carboxamida	362,2
209		<i>N</i> -(1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-5-(metilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidina-3-carboxamida	286,1
210		<i>N</i> -(1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-5-(fenilamino)pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidina-3-carboxamida	348,2
211		5-amino- <i>N</i> -(1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidina-3-carboxamida	272,1

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

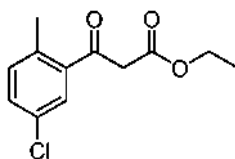
216		5-amino-N-(3-metil-1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	402,1
217		(S)-N-isopropil-5-(1-feniletilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	324,2
218		5-(isopropilamino)-N-(3-metil-1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	444,2
219		N-isopropil-5-(2-fenilpropan-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	338,2

220		(R)-N-isopropil-5-(1-fenilettilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	324,2
221		5-amino-N-(1-(2-fluorofenil)-3-metil-1H-pirazolo-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	353,1

## Ejemplo 222

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

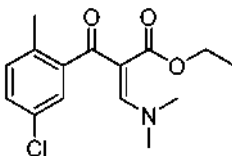
5



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

10 A una solución en agitación de ácido 5-cloro-2-metilbenzoico (4,85 g, 28,4 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadió *N,N*-carbonildiimidazol (4,87 g, 30,0 mmol, 1,06 equiv.). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se añadió a una suspensión de malonato de etilo potásico (11,61 g, 68,22 mmol, 2,40 equiv.) y cloruro de magnesio (3,27 g, 34,3 mmol, 1,21 equiv.) en tetrahidrofurano (50 ml). La suspensión resultante se calentó a 50 °C. Después de 10 horas, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La parte orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para proporcionar 8,07 g (118 %) de 3-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-oxopropanoato de etilo que se usó sin purificación. LCMS (ESI)  $m+H = 241,2$ .

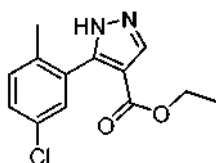
15



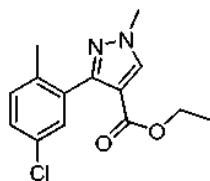
2-(5-Cloro-2-metilbenzoil)-3-(dimetilamino)acrilato de etilo

20 Una solución de 3-(5-cloro-2-metilfenil)-3-oxopropanoato de etilo (28,4 mmol) en 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (10,0 ml, 75,3 mmol, 2,6 equiv.) se calentó a 90 °C. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 80 % de acetato de etilo en diclorometano) para producir 2,87 g (34 %) de 2-(5-cloro-2-metilbenzoil)-3-(dimetilamino)acrilato de etilo. LCMS (ESI)  $m+H = 296,3$ .

25

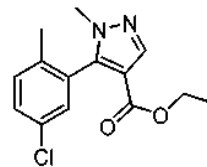
5-(5-Cloro-2-metilfenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

30 Una solución de 2-(5-cloro-2-metilbenzoil)-3-(dimetilamino)acrilato de etilo (2,87 g, 9,70 mmol) e hidrazina (0,50 ml, 16,0 mmol, 1,6 equiv.) en 30 ml de etanol se calentó a 70 °C durante 2 horas. A continuación se evaporaron el disolvente y el exceso de hidrazina para proporcionar 2,57 g (100 %) de 5-(5-cloro-2-metoxifenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo, que se usó sin purificación adicional. LCMS (ESI)  $m+H = 265,2$ .



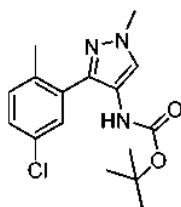
3-(5-Cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

y



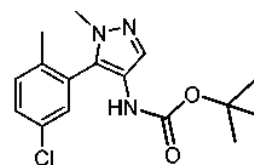
5-(5-Cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

- 5 Una solución de 5-(5-cloro-2-metilfenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (9,70 mmol), carbonato de cesio (3,83 g, 11,8 mmol, 1,2 equiv.) y yodometano (0,90 ml, 14,0 mmol, 1,5 equiv.) en *N,N*-dimetilformamida (35 ml) se calentó a 40 °C. Después de 7 horas, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La parte orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 40 % de acetato de etilo en diclorometano) para producir 2,18 g (81 %) de una mezcla 1:1 de productos regioisoméricos, 3-(5-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato y 5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo. LCMS (ESI)  $m+H = 279,2$ .



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

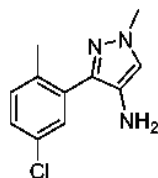
y



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

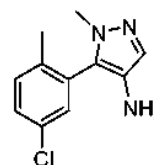
- 15 Una solución de 3-(5-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo y 5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (mezcla 1:1 de regioisómeros, 2,179 g, 7,818 mmol) e hidróxido sódico acuoso 1,0 M (14 ml, 20 mmol, 4 equiv.) en etanol (10 ml) se calentó a 50 °C durante 16 horas. Después de la evaporación del etanol, el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa resultante se acidificó a aproximadamente pH 2 con ácido fosfórico acuoso 1,0 M. Esta solución se extrajo con diclorometano (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron, y se concentraron para producir 1,936 g (99 %) de los correspondientes ácidos carboxílicos que se usaron en la siguiente etapa inmediatamente sin purificación adicional. LCMS (ESI)  $m+H = 251,1$ .

- 25 A una solución de los ácidos carboxílicos intermedios en dioxano (15 ml) se añadieron trietilamina (2,2 ml, 15,8 mmol, 4,1 equiv.) y azida difenilfosfónica (1,9 ml, 8,82 mmol, 2,3 equiv.). Después de 1 hora, la reacción se calentó a 90 °C y se añadió alcohol *t*-butílico (15 ml). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. La parte orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 50 % de acetato de etilo en diclorometano) para obtener 1,64 g (66 %) de una mezcla 1:1 de los productos regioisoméricos. LCMS (ESI)  $m+H = 322,2$ .



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

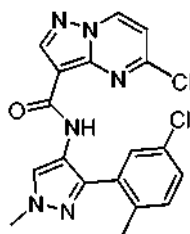
y



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

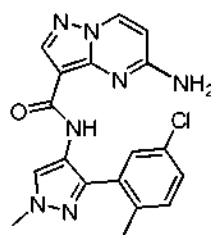
- 35 A una solución de 3-(5-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo y 5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (mezcla 1:1 de, 1,64 g, 5,09 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (10,0 ml, 40 mmol, 16 equiv, 4,0 M en 1,4-dioxano). Después de 16 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo sólido resultante se repartió entre diclorometano y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La parte acuosa se extrajo una vez más con diclorometano, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El producto en bruto se purificó y los regioisómeros se separaron por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 100 % de acetato

de etilo en diclorometano) para producir: 429,7 mg de 3-(5-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-amina. LCMS (ESI) m+H = 222,1; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,35 (d, J = 1,8, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,76 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), y 420,2 mg de 5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-amina. LCMS (ESI) m+H = 222,2; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,33 (dd, J = 8,3, 2,1, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,71 (s, 2H), 2,15 (s, 3H).



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

10 A una solución de 3-(5-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-amina (182,9 mg, 0,4826 mmol, 1,2 equiv.) en diclorometano (5 ml) se añadieron cloruro de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonilo (91,2 mg, 0,411 mmol, 1,0 equiv.) y trietilamina (0,30 ml, 2,2 mmol, 5,2 equiv.) a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para obtener 143,1 mg (87 %) de 5-cloro-N-(3-(5-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (ESI) m+H = 401,0.



20 5-Amino-N-(3-(5-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Se hizo burbujear amoníaco gaseoso a través de una suspensión enfriada en hielo de 5-cloro-N-(3-(5-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (143,1 mg, 0,3566 mmol) en 3,0 ml isopropanol durante 20 minutos. El recipiente de reacción se tapó y se calentó mediante irradiación de microondas a 110 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El producto en bruto se purificó por HPLC en fase inversa y se liofilizó para obtener 76,4 mg (56 %) de 5-amino-N-(3-(5-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) m+H = 382,1; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,34 (s, 1H), 8,63 (d, J = 7,6, 1H), 8,16 (d, J = 9,6, 2H), 7,41 (m, 3H), 6,37 (d, J = 7,6, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

### Ejemplo 223



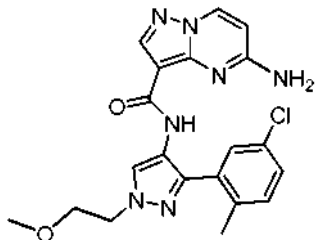
35 5-Amino-N-(5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Usando 5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-amina y siguiendo los procedimientos que se han descrito para el Ejemplo 222, se obtuvo el compuesto del título 5-amino-N-(5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-

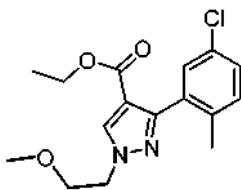
a]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI)  $m+H = 382,1$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,16 (s, 1H), 8,61 (d,  $J = 7,6$ , 1H), 8,13 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,50 (m 3H), 6,35 (d,  $J = 7,6$ , 1H), 3,60 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

### Ejemplo 224

5



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

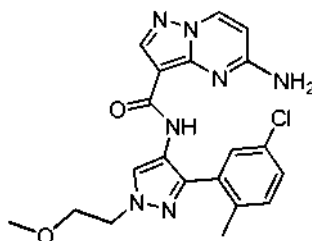


10

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

Una solución de 5-(5-cloro-2-metilfenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0,2286 g, 0,8636 mmol), carbonato de cesio (359,1 mg, 1,102 mmol, 1,276 equiv.) y 1-bromo-2-metoxietano en N,N-dimetilformamida (6 ml) se calentó a 50 °C. Después de 2,5 horas, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para producir 257,7 mg (92 %) de 3-(5-cloro-2-metilfenil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (ESI)  $m+H = 323,2$ .

15



20

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

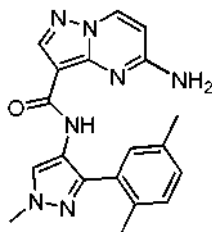
El compuesto del título se preparó usando 3-(5-cloro-2-metilfenil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo y siguiendo los procedimientos que se han descrito para el Ejemplo 222. LCMS (ESI)  $m+H = 426,2$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,34 (s, 1H), 8,63 (d,  $J = 7,5$ , 1H), 8,16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

25

30

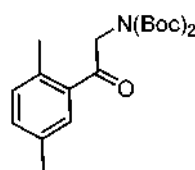


## Ejemplo 225



5

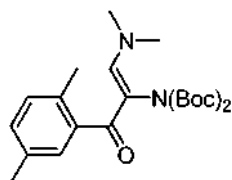
5-Amino-N-(3-(2,5-dimetilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



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

- 10 A un matraz secado al horno cargado con iminodicarboxilato de di-terc-butilo (2,566 g, 11,81 mmol, 1,10 equiv.) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se añadió hidruro sódico (0,586 g, 14,6 mmol, 1,37 equiv, 60 % en aceite mineral) a temperatura ambiente. Después de 1,5 horas, se añadió 2-bromo-1-(2,5-dimetilfenil)etanona (2,432 g, 10,71 mmol, 1,00 equiv.) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después de un periodo adicional de 1,5 horas, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La parte orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 40 % de acetato de etilo en heptanos) para obtener 3,01 g (77 %) de 2-(2,5-dimetilfenil)-2-oxoetiliminodicarbonato de di-terc-butilo. LCMS (ESI) m+Na = 386,2.

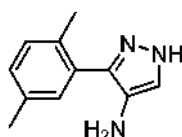
20



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

- 25 Una solución de 2-(2,5-dimetilfenil)-2-oxoetiliminodicarbonato de di-terc-butilo (3,0076 g, 8,2752 mmol, 1 equiv.) y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (6,0 ml, 45 mmol, 5,4 equiv.) se calentó a 70 °C durante 17 horas y a continuación 100 °C durante 24 horas. Después de la evaporación del exceso de 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 50 % de acetato de etilo en heptanos) para producir 1,305 g (38 %) de 1-(dimetilamino)-3-(2,5-dimetilfenil)-3-oxoprop-1-en-2-iliminodicarbonato de di-terc-butilo. LCMS (ESI) m+H = 419,3.

30

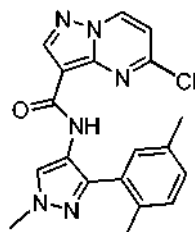


3-(2,5-Dimetilfenil)-1H-pirazol-4-amina

- 35 Se disolvieron 1-(dimetilamino)-3-(2,5-dimetilfenil)-3-oxoprop-1-en-2-iliminodicarbonato de di-terc-butilo (1,305 g, 3,118 mmol, 1,0 equiv.) e hidrazina (0,20 ml, 6,4 mmol, 2,0 equiv.) conjuntamente en etanol (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 1 hora y a continuación se evaporó hasta sequedad. El residuo sólido se disolvió en diclorometano (8 ml) y cloruro de hidrógeno (8,0 ml, 100 mmol, 40 equiv, 4,0 M en 1,4-dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se evaporaron el disolvente y el exceso de cloruro de hidrógeno, y el

producto en bruto se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y diclorometano. La fase acuosa se extrajo una vez con diclorometano, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para producir 605,4 mg (104 %) de 3-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-4-amina, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (ESI)  $m+H = 188,3$ .

5



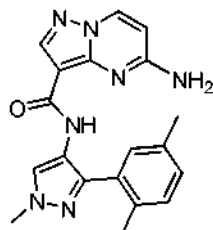
5-Cloro-N-(3-(2,5-dimetilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

10 A una solución de cloruro de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonilo (400,4 mg, 1,853 mmol, 1,16 equiv.) en diclorometano (6 ml) se añadieron 3-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-4-amina (300,0 mg, 1,602 mmol, 1,0 equiv.) y trietilamina (0,70 ml, 5,0 mmol, 3,1 equiv.) a temperatura ambiente. Después de 14 horas, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo una vez con diclorometano. Las partes orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron para producir 5-cloro-N-(3-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (ESI)  $m+H = 367,1$ .

15

A una solución del material en bruto anterior en N,N-dimetilformamida (12 ml) se añadieron carbonato de cesio (0,890 g, 2,73 mmol, 2,0 equiv.) y yoduro de metilo (0,135 ml, 2,17 mmol, 1,61 equiv.). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 40 °C. Después de 5 horas, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La parte orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (20 a 90 % de acetato de etilo en diclorometano) para obtener 45,5 mg (9 %) de 5-cloro-N-(3-(2,5-dimetilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI)  $m+H = 381,2$ .

25

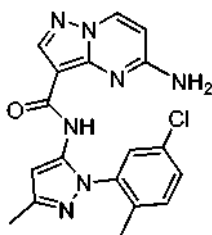


5-Amino-N-(3-(2,5 -dimetilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5 -a]pirimidina-3-carboxamida

30 Se hizo burbujear amoníaco gaseoso a través de una suspensión enfriada en hielo de 5-cloro-N-(3-(2,5-dimetilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (45,5 mg, 0,119 mmol) en etanol (3,0 ml) durante 20 minutos. El recipiente de reacción se tapó y se calentó a 100 °C mediante irradiación de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, y el producto en bruto se purificó por HPLC en fase inversa y se liofilizó para obtener 4,0 mg (9,3 %) de 5-amino-N-(3-(2,5-dimetilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI)  $m+H = 362,1$ ; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,47 (s, 1H), 8,62 (d,  $J = 7,5$ , 1H), 8,16 (d,  $J = 7,1$ , 2H), 7,30 (d,  $J = 8,2$ , 1H), 7,19 (d,  $J = 6,2$ , 2H), 6,36 (d,  $J = 7,6$ , 1H), 5,75 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

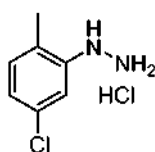
35

## Ejemplo 226



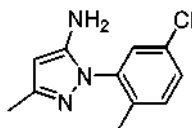
5-Amino-N-(1-(5-cloro-2-metilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

5



Clorhidrato de (5-cloro-2-metilfenil)hidrazina

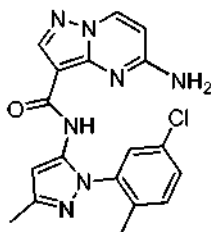
- 10 A una suspensión enfriada en hielo de 5-cloro-2-metilnilina (1,4362 g, 10,143 mmol, 1,00 equiv.) en agua (10 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (10 ml). A esta mezcla de reacción se añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (0,791 g, 11,5 mmol, 1,13 equiv.) en agua (5 ml) a 0 °C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se añadió lentamente a una solución enfriada en hielo en agitación de dihidrato de cloruro de estaño (5,88 g, 25,8 mmol, 2,55 equiv.) en ácido clorhídrico concentrado (8 ml). Se añadió agua según necesidad para mantener la agitación
- 15 mientras se formaban sólidos. La reacción se mantuvo a 0 °C durante 45 minutos. Los sólidos de color blanco se filtraron y se aclararon con éter dietílico (2 x 50 ml). Los sólidos se secaron al vacío para proporcionar 1,49 g (76 %) de clorhidrato de (5-cloro-2-metilfenil)hidrazina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 10,08 (s, 3H), 7,98 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 2,14 (s, 3H).



20

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

- A una solución de clorhidrato de (5-cloro-2-metilfenil)hidrazina (1,49 g, 7,72 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (8 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (4,0 ml, 20 mmol, 2 equiv, solución acuosa 5 M) y 3-aminocrotonitrilo (0,664 g, 8,09 mmol, 1,05 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas y a continuación se ajustó a pH neutro con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La solución resultante se extrajo dos veces con diclorometano, y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron para producir 1,41 g (82 %) de 1-(5-cloro-2-metilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-amina, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (ESI) m+H = 222,2; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7,39 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 2,04 (s y s solapados, 6H).
- 25
- 30



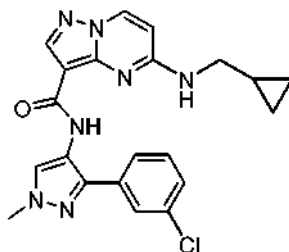
5-Amino-N-(1-(5-cloro-2-metilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

35

El compuesto del título se preparó usando 1-(5-cloro-2-metilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-amina y siguiendo los

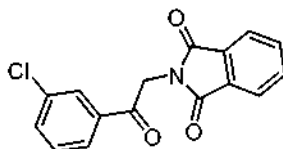
procedimientos que se han descrito para el Ejemplo 222. LCMS (ESI)  $m+H = 382,1$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,73 (s, 1H), 8,63 (d,  $J = 7,5$ , 1H), 8,18 (s, 1H), 7,58 - 7,45 (m, 3H), 6,41 (s, 1H), 6,37 (d,  $J = 7,6$ , 1H), 2,22 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

### 5 Ejemplo 227



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

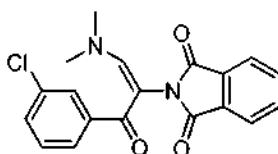
10



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

Una solución de 2-bromo-3'-cloroacetofenona (0,9271 g, 3,971 mmol, 1,0 equiv.) y ftalimida potásica (0,8129 g, 4,389 mmol, 1,1 equiv.) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) se calentó a 50 °C. Después de 1 hora, se retiró el disolvente por evaporación rotatoria. Los sólidos resultantes se trituraron con acetato de etilo y se filtraron. Los sólidos recogidos se secaron al vacío para producir 1,19 g (117 %) de 2-(2-(3-clorofenil)-2-oxoetil)isoindolina-1,3-diona, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,13 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,93 (m, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 5,29 (s, 2H).

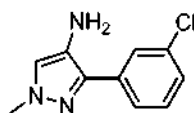
20



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

Una mezcla en agitación de 2-(2-(3-clorofenil)-2-oxoetil)isoindolina-1,3-diona (782,2 mg, 2,610 mmol, 1 equiv.) y 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (1,5 ml, 11 mmol, 4,3 equiv.) se calentó a 100 °C durante 18 horas. Se retiró del exceso de 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina por evaporación rotatoria. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (50 a 100 % de acetato de etilo en heptano) para producir 740 mg (80 %) de 2-(3-(3-clorofenil)-1-(dimetilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)isoindolina-1,3-diona. LCMS (ESI)  $m+H = 355,2$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,90 (d de d, 2H), 7,77 (d de d, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,37 (d y s solapados, 2H), 7,31 (t, 1H), 3,00 (s, 6H).

30

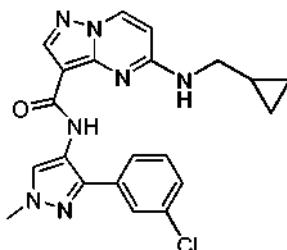


3-(3-Chlorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-amina

Una solución de 2-(3-(3-clorofenil)-1-(dimetilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)isoindolina-1,3-diona (2,30 g, 6,48 mmol, 1,0 equiv.) y *N*-metilhidrazina (1,4 ml, 26 mmol, 4,0 equiv.) en etanol (50 ml) se calentó a 80 °C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se concentró, y la mezcla en bruto resultante de regioisómeros se separó y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 80 % de acetato de etilo en diclorometano) para producir: 715,0 mg (53 %) de 3-(3-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-amina. LCMS (ESI)  $m+H = 208,2$ ; RMN  $^1H$

35

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,78 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,25 (solapado con CDCl<sub>3</sub>, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), y 274,6 mg (20 %) de 5-(3-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-amina. LCMS (ESI) m+H = 208,2; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,43 (t, 1H), 7,38 (d y s solapados, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 3,76 (s, 3H).



5

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

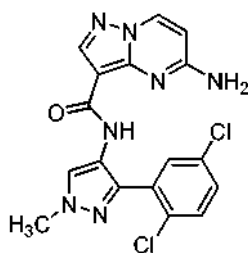
10 A una solución de cloruro de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonilo (0,166 g, 0,768 mmol) en diclorometano (8 ml) se añadieron 3-(3-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-amina (73,6 mg, 0,354 mmol) y trietilamina (0,20 ml, 1,4 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para producir 5-cloro-N-(3-(3-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (ESI) m+H = 387,1.

15

Una solución de la 5-cloro-N-(3-(3-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida anterior en bruto, ciclopropilmetilamina (0,1 ml, 1,0 mmol), y N,N-diisopropilmetilamina (0,20 ml, 1,1 mmol) en etanol (5 ml) se calentó a 120 °C por radiación de microondas. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, y el producto en bruto resultante se purificó por HPLC en fase inversa y se liofilizó para obtener 95,7 mg (64 %) de N-(3-(3-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(ciclopropilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. LCMS (ESI) m+H = 422,1; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 9,62 (s, 1H), 8,58 (d, J = 7,6, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (s, 2H), 7,75 - 7,59 (m, 2H), 7,46 (t, J = 7,8, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 1H), 6,41 (d, J = 7,6, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,62 - 2,54 (m, 2H), 0,76 (s, 1H), 0,38 - 0,24 (m, 2H), -0,14 (m, 2H).

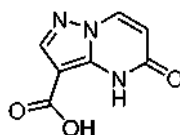
20

## 25 Ejemplo 228



[3-(2,5-Dicloro-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

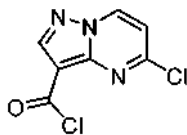
30



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

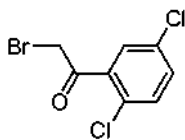
35 A una solución en agitación de ácido 5-amino-1H-pirazol-4-carboxílico (10,0 g, 71,4 mmol) en etanol (100 ml), se añadió etóxido sódico (17,0 g, 245 mmol) seguido de 1,3-dimetiluracilo (11,0 g, 78,6 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante una noche en una atmósfera de argón. La mezcla se vertió en hielo-agua, y la solución resultante se acidificó a aproximadamente pH 3-4 con HCl concentrado. La suspensión se agitó durante 2 horas y a continuación se filtró para proporcionar el compuesto intermedio, que se usó sin purificación adicional (10,0 g, 58 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,54 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1H), 6,11 (d, J = 7,2 Hz, 1 H).

40



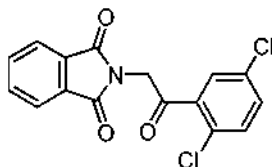
Cloruro de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonilo

- 5 Una suspensión de ácido 5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (9,5 g, 53,1 mmol) y diisopropiletilamina (17,1 g, 132,6 mmol) en oxiclورو de fósforo(V) (250 ml) se calentó a 130 °C en una atmósfera de argón durante 3,5 horas. La mezcla se concentró al vacío y se hizo pasar a través de una columna de gel de sílice (diclorometano) para proporcionar cloruro de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonilo en forma de un sólido (8,0 g, 70 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,72 (*d*, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 8,65 (*s*, 1 H), 7,17 (*d*, *J* = 7,6 Hz, 1H).



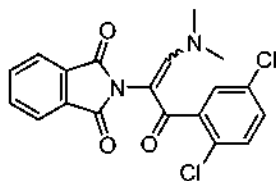
2-Bromo-1-(2,5-diclorofenil)etanona

- 15 A una solución enfriada en hielo de 2',5'-dicloroacetofenona (1,0 g, 5,0 mmol) en ácido acético (10 ml) se añadió HBr (~ 1 %) seguido de una solución de bromo (0,80 g, 5,0 mmol) en ácido acético (3 ml). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y a continuación se neutralizó con solución acuosa saturada de carbonato sódico. A continuación se añadió a la mezcla solución acuosa saturada de tiosulfato sódico. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida proporcionó 2-bromo-1-(2,5-diclorofenil)etanona en forma de un aceite (0,70 g, 50 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,54 (*d*, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 7,43 (*m*, 1 H), 7,40 (*m*, 1 H), 4,68 (*s*, 2 H).



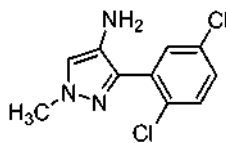
- 25 2-(2-(2,5-Diclorofenil)-2-oxoetil)isoindolina-1,3-diona

- 30 A una solución enfriada en hielo de 2-bromo-1-(2,5-diclorofenil)etanona (0,10 g, 0,37 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se añadió ftalimida potásica (76 mg, 0,41 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se vertió a continuación en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró. La recristalización con éter dietílico proporcionó 2-(2-(2,5-diclorofenil)-2-oxoetil)isoindolina-1,3-diona en forma de un sólido de color blanco (110 mg, 88 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,92-7,94 (*m*, 2 H), 7,78-7,80 (*m*, 2 H), 7,72 (*m*, 1 H), 7,45-7,46 (*m*, 2 H), 5,08 (*s*, 2 H).



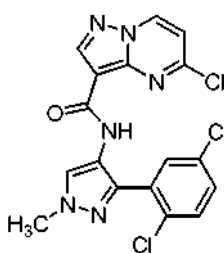
- 35 2-(3-(2,5-Diclorofenil)-1-(dimetilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)isoindolina-1,3-diona

- 40 Una solución de 2-(2-(2,5-diclorofenil)-2-oxoetil)isoindolina-1,3-diona (0,10 g, 0,30 mmol) en 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (8 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla resultante se concentró a continuación. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida proporcionó 2-(3-(2,5-diclorofenil)-1-(dimetilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)isoindolina-1,3-diona en forma de un sólido (0,90 g, 77 % de rendimiento).



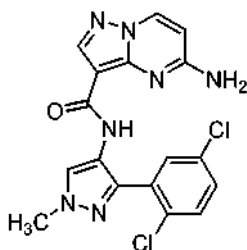
3-(2,5-Diclorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-amina

- 5 A una solución enfriada en hielo de 2-(3-(2,5-diclorofenil)-1-(dimetilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)isoindolina-1,3-diona (0,050 g, 0,13 mmol) en etanol (6 ml) se añadió solución acuosa al 40 % de metilhidrazina (45 mg, 0,39 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar 3-(2,5-diclorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-amina en forma de un sólido (12 mg, 38 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,50 (d, *J* = 3,6 Hz, 1 H), 7,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 2,98 (s, 2 H).



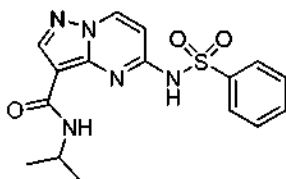
5-Cloro-N-(3-(2,5-diclorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

- 15 A una solución enfriada en hielo de 3-(2,5-diclorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-amina (121 mg, 0,50 mmol) y trietilamina (101 mg, 1,00 mmol) en diclorometano (15 ml) se añadió cloruro de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonilo (162 mg, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Los extractos orgánicos recogidos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron. La purificación por HPLC preparativa proporcionó 5-cloro-N-(3-(2,5-diclorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida en forma de un sólido (110 mg, 52 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 9,34 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 9,21 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,71 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,60 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H).



[3-(2,5-Dicloro-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

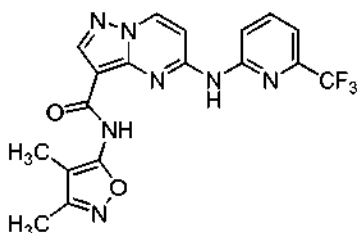
- 25 Una solución de 5-cloro-N-(3-(2,5-diclorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (110 mg, 0,26 mmol) en etanol saturado con amoníaco (4 ml) se calentó a 95 °C durante 30 minutos con irradiación de microondas. La mezcla se concentró. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida proporcionó [3-(2,5-dicloro-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico en forma de un sólido (80 mg, 77 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 9,37 (s, 1 H), 8,63 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 8,14-8,16 (m, 2 H), 7,70 (m, 1 H), 7,52-7,55 (m, 2 H), 6,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 3,91 (s, 3 H).

**Ejemplo 229**

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

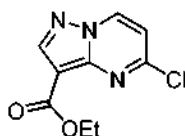
5 Una mezcla de 5-cloro-N-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (95,5 mg, 0,40 mmol, 1,0 equiv.), bencenosulfonamida (62,0 mg, 0,40 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (312 mg, 0,96 mmol, 2,4 equiv.) en 1,2-dimetoxietano (8 ml) se calentó a 85 °C durante 72 horas. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo resultante se disolvió en agua. El pH de la solución se ajustó a continuación a aproximadamente 5 mediante la adición de solución acuosa 1 M de HCl y se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente: 0 a 10 % de metanol en diclorometano) para proporcionar 57,0 mg (40 %) de isopropilamida del ácido 5-bencenosulfonilamino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico en forma de un sólido. LCMS (ESI) m+H = 360,3; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,2 (s, 1 H), 8,97 (d, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,01 (d, 2 H), 7,64 (m, 4 H), 6,64 (m, 1 H), 4,13 (m, 1 H), 1,21 (d, 6 H).

15

**Ejemplo 230**

(5-Metil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

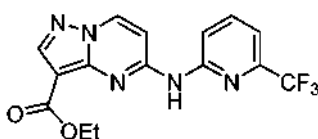
20



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

25 A una suspensión de éster de etilo del ácido 5-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (preparado de acuerdo con Gavrin, L.K. *et al.*, J. Org. Chem. 2007, 72, 1043-1046) (3,00 g, 14,5 mmol, 1 equiv.) en oxocloruro de fósforo (30 ml) se añadió diisopropiletilamina (2,00 ml, 11,6 mmol, 0,8 equiv.). La mezcla se calentó a 90 °C durante 4,5 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se inactivó cuidadosamente con hielo-agua y se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para obtener un sólido. La trituración (éter dietílico) proporcionó 2,38 g (73 %) de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo en forma de un sólido. LCMS (ESI) m+H = 226,2 (patrón isotópico monoclorado); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,63 (d, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 4,43 (c, 2 H), 1,42 (t, 3 H).

30



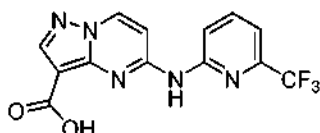
35

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

Un vial de microondas de 20 ml se cargó con 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (1,28 g,

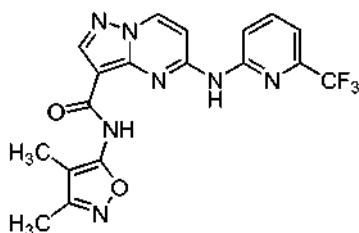


5,67 mmol, 1 equiv.), 2-amino-6-(trifluorometil)piridina (1,10 g, 6,81 mmol, 1,2 equiv.), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (132 mg, 0,22 mmol, 4 % en moles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (104 mg, 0,11 mmol, 2 % en moles), *tert*-butóxido sódico (652 mg, 6,81 mmol, 1,2 equiv.) y tolueno (12 ml). El vial se cerró herméticamente y los contenidos se desgasificaron, se purgaron con argón y a continuación se calentaron en un reactor de microondas a 140 °C durante 20 minutos. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de una capa de Celite®. El filtrado se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente: 0 a 20 % de acetato de etilo en diclorometano) para obtener 344 mg (17 %) de 5-(6-(trifluorometil)piridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color naranja. LCMS (ESI) m+H = 352,1; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11,06 (s, 1 H), 9,16 (d, 1 H), 8,94 (d, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,10 (t, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 4,31 (c, 2 H), 1,40 (t, 3 H).



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

15 Una mezcla de 5-(6-(trifluorometil)piridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (344 mg, 0,98 mmol, 1,0 equiv.), solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (1,50 ml, 3,0 equiv.) y etanol (15 ml) se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de un periodo de refrigeración, el precipitado se recogió por filtración, se lavó con etanol, y se secó al aire. El sólido resultante se suspendió en HCl 1,25 M en metanol (16 ml) y a continuación se concentró al vacío. El residuo se trituró (éter dietílico) para proporcionar 355 mg (rendimiento cuantitativo) de ácido 5-(6-(trifluorometil-piridin-2-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico que se usó sin purificación adicional. LCMS (ESI) m+H = 324,2; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11,03 (s, 1 H), 9,01 (d, 1 H), 8,95 (d, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,10-8,02 (m, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,16 (d, 1 H).

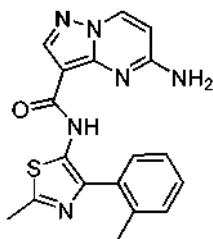


(5-Metil-isoxazol-3-il)-amida del ácido  
5-(6-(trifluorometil-piridin-2-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

30 Se añadió diisopropiletilamina (101 mg, 0,78 mmol, 0,8 equiv.) a una suspensión de ácido 5-(6-(trifluorometil-piridin-2-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (0,98 mmol, 1,0 equiv.) en oxiclورو de fósforo (6 ml) a 0 °C. A continuación, la mezcla se calentó a 90 °C durante 20 horas. Después de un periodo de refrigeración, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con diclorometano, y a continuación se concentró para producir el cloruro de ácido en bruto en forma de un sólido. La mitad de este material en bruto (se supuso que eran 0,49 mmol) se usó directamente en la siguiente etapa.

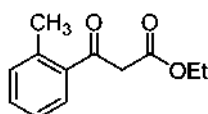
35 Una mezcla de cloruro de ácido (0,49 mmol, 1,0 equiv.) y 5-amino-3,4-dimetil-1,2-isoxazol (66,0 mg, 0,59 mmol, 1,2 equiv.) en piridina (4 ml) se calentó a 60 °C durante 90 minutos. Después de un periodo de refrigeración, el disolvente se retiró al vacío, y el residuo aislado se trituró (agua) y se volvió a triturar (metanol) y el sólido resultante se secó al vacío para obtener 56,3 mg (28 %) de (5-metil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-(trifluorometil-piridin-2-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico. LCMS (ESI) m+H = 418,1; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11,12 (s, 1 H), 10,04 (s, 1 H), 9,04 (d, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,41 (d, 1 H), 8,02 (t, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 2,19 (s, 3 H), 1,88 (s, 3 H).

## Ejemplo 231



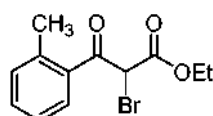
(2-Metil-4-o-tolil-tiazol-5-il)-amida del ácido  
5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

5



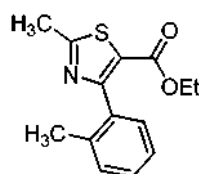
Éster de etilo del ácido 3-oxo-3-o-tolil-propiónico

- 10 A una suspensión agitada de hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 7,20 g, 180 mmol, 3,6 equiv.) en tolueno (300 ml) se añadió lentamente carbonato de dietilo (23,6 g, 200 mmol, 4,0 equiv.) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió 2-metil acetofenona (6,70 g, 50,0 mmol, 1,0 equiv.), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 horas. A continuación se añadió gota a gota ácido acético glacial (15 ml) durante 10 minutos, seguido de la adición cautelosa de agua enfiada en hielo (150 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente: 0 a 5 % de acetato de etilo en pentano) para proporcionar 7,94 g (77 %) de éster de etilo del ácido 3-oxo-3-o-tolil-propiónico en forma de un aceite (mezcla 4:1 de tautómeros ceto/enol). RMN <sup>1</sup>H (tautómero ceto) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,66 (s, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,30-7,25 (m, 2 H), 4,22-4,15 (m, 2 H), 3,96-3,94 (m, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 1,28-1,22 (m, 3 H).
- 15
- 20



Éster de etilo del ácido 2-bromo-3-oxo-3-o-tolil-propiónico

- 25 Se añadió gota a gota bromo (1,65 g, 10,3 mmol, 1,03 equiv.) a una solución en agitación de éster de etilo del ácido 3-oxo-3-o-tolil-propiónico (2,06 g, 10,0 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (25 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora y a continuación se diluyó con *tert*-butil metil éter (50 ml). La solución resultante se lavó secuencialmente con agua, solución acuosa de carbonato potásico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico recogido se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar 2,74 g (96 %) de éster de etilo del ácido 2-bromo-3-oxo-3-o-tolil-propiónico en forma de un residuo de color pardo oscuro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,66 (d, 1 H), 7,46-7,37 (m, 1 H), 7,28 (m, 2 H), 5,62 (s, 1 H), 4,29-4,22 (c, 2 H), 2,52 (s, 3 H), 1,28-1,19 (t, 3 H).
- 30

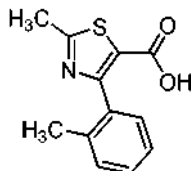


35

Éster de etilo del ácido 2-metil-4-o-tolil-tiazol-5-carboxílico

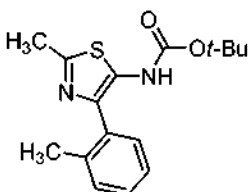
Una mezcla en agitación de éster de etilo del ácido 2-bromo-3-oxo-3-o-tolil-propiónico (2,74 g, 9,60 mmol, 1,0 equiv.) y tiacetamida (0,76 g, 10,1 mmol, 1,05 equiv.) en etanol (30 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla

enfriada se filtró y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se separó y a continuación se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico recogido se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente: 0 a 20 % de acetato de etilo en pentano) para proporcionar 0,84 g (34 %) de éster de etilo del ácido 2-metil-4-*o*-tolil-tiazol-5-carboxílico en forma de un aceite. LCMS (ESI)  $m+H = 261,9$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,31-7,18 (m, 4 H), 4,16 (c, 2 H), 2,76 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 1,14 (t, 3 H).



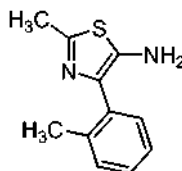
10 Ácido 2-metil-4-*o*-tolil-tiazol-5-carboxílico

Una mezcla de éster de etilo del ácido 2-metil-4-*o*-tolil-tiazol-5-carboxílico (0,84 g, 3,20 mmol, 1,0 equiv.) e hidróxido potásico (0,36 g, 6,40 mmol, 2,0 equiv.) en metanol acuoso al 50 % (10 ml) se calentó a 50 °C durante 5 horas. La mezcla se concentró, y el residuo se diluyó con agua y se acidificó a aproximadamente pH 1 mediante la adición de solución 6 N de HCl. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar 0,61 g (81 %) de ácido 2-metil-4-*o*-tolil-tiazol-5-carboxílico en forma de un sólido. LCMS (ESI)  $m+H = 234,0$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,32-7,17 (m, 4 H), 2,75 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H).



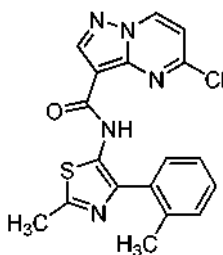
20 Éster de *tert*-butilo del ácido (2-metil-4-*o*-tolil-tiazol-5-il)-carbámico

Una mezcla de ácido 2-metil-4-*o*-tolil-tiazol-5-carboxílico (300 mg, 1,29 mmol, 1,0 equiv.), difenil fosforilazida (DPPA) (354 mg, 1,29 mmol, 1,0 equiv.), y trietilamina (130 mg, 1,29 mmol, 1,0 equiv.) en *tert*-butanol (10 ml) se calentó a 85 °C durante 4 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente: 2 a 25 % de acetato de etilo en pentano) para obtener 352 mg (90 %) de éster de *tert*-butilo del ácido (2-metil-4-*o*-tolil-tiazol-5-il)-carbámico en forma de un aceite. LCMS (ESI)  $m+H = 305,1$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,33-7,24 (m, 4 H), 6,58 (s, 1 H), 2,64 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 1,48 (s, 9 H).



2-Metil-4-*o*-tolil-tiazol-5-ilamina

35 Una solución de éster de *tert*-butilo del ácido (2-metil-4-*o*-tolil-tiazol-5-il)-carbámico (340 mg, 1,12 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (10 ml) se trató con ácido trifluoroacético (0,7 ml, 9,00 mmol, 8,0 equiv.) durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en diclorometano y se lavó secuencialmente con solución acuosa al 10 % de carbonato potásico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico recogido se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se hizo pasar a través de un cartucho SCX-2 de Isolute® (eluyendo con diclorometano, diclorometano/metanol (1:1) y amoníaco 2 M en metanol) para proporcionar 62,0 mg (27 %) de 2-metil-4-*o*-tolil-tiazol-5-ilamina en forma de un residuo de color pardo. LCMS (ESI)  $m+H = 205,0$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,33-7,18 (m, 4 H), 3,54-3,45 (a, 2 H), 2,58 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H).

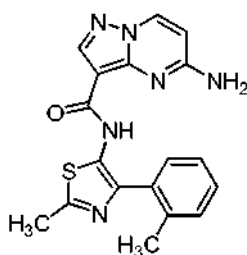


(2-Metil-4-o-tolil-tiazol-5-il)-amida del ácido  
5-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

5

A una solución enfriada en hielo de 2-metil-4-*o*-tolil-tiazol-5-ilamina (55,0 mg, 0,27 mmol, 1,0 equiv.) y diisopropiltilamina (52,0 mg, 0,41 mmol, 1,5 equiv.) en diclorometano (10 ml) se añadió una solución de cloruro de 5-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carbonilo (58,0 mg, 0,27 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente: 0 a 3% de metanol en diclorometano) proporcionó 74,0 mg (73 %) de (2-metil-4-*o*-tolil-tiazol-5-il)-amida del ácido 5-cloro-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxílico en forma de un sólido. LCMS (ESI)  $m+H = 384,0$  (patrón isotópico monoclorado); RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 9,73 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,63 (d, 1 H), 7,44-7,30 (m, 4 H), 6,93 (d, 1 H), 2,72 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H).

15



(2-Metil-4-o-tolil-tiazol-5-il)-amida del ácido  
5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

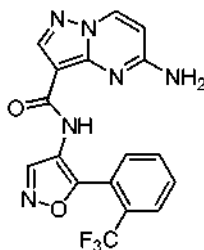
20

Una mezcla de (2-metil-4-*o*-tolil-tiazol-5-il)-amida del ácido 5-cloro-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxílico (74,0 mg, 0,19 mmol, 1,0 equiv.) y amoníaco 2 M en propan-2-ol (3 ml) se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 1 hora. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente: 0 a 5% de metanol en diclorometano) para proporcionar 11,0 mg (16 %) de (2-metil-4-*o*-tolil-tiazol-5-il)-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxílico. LCMS (ESI)  $m+H = 365,1$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 10,35 (s, 1 H), 8,66 (d, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 7,47-7,37 (m, 4 H), 6,38 (d, 1 H), 2,61 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H).

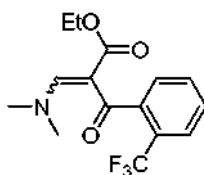
25

### Ejemplo 232

30



[5-(2-Trifluorometil-fenil)-isoxazol-4-il]-amida del ácido  
5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico



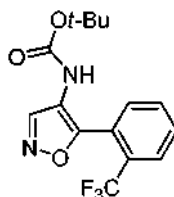
Éster de etilo del ácido 3-dimetilamino-2-(2-trifluorometil-benzoil)-acrílico

Una solución de éster de etilo del ácido 3-oxo-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico, preparado siguiendo un procedimiento análogo al que se indica en el Ejemplo 231, (3,14 g, 12,1 mmol, 1,0 equiv.) y 1,1-dimetilmetanamina (5,60 ml, 42,2 mmol, 3,5 equiv.) en N,N-dimetilformamida se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó y se lavó secuencialmente con agua (4 x) y cloruro sódico acuoso saturado. El extracto orgánico recogido se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para obtener 3,20 g (83 %) de éster de etilo del ácido 3-dimetilamino-2-(2-trifluorometil-benzoil)-acrílico en forma de un sólido ceroso de color naranja. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,86 (s, 1 H), 7,67-7,64 (m, 1 H), 7,51-7,41 (m, 2 H), 7,35 (d, 1 H), 3,81 (c, 2 H), 3,42-3,17 (m, 3 H), 3,11-2,93 (m, 3 H), 0,78-0,69 (t, 3 H).



Éster de etilo del ácido 5-(2-trifluorometil-fenil)-isoxazol-4-carboxílico

Una mezcla de éster de etilo del ácido 3-dimetilamino-2-(2-trifluorometil-benzoil)-acrílico (3,10 g, 9,80 mmol, 1,0 equiv.) y clorhidrato de hidroxilamina (683 mg, 9,80 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (25 ml) se calentó a reflujo durante 90 minutos. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo y se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente: 0 a 30 % de acetato de etilo en ciclohexano) proporcionó 1,43 g (51 %) de éster de etilo del ácido 5-(2-trifluorometilfenil)-isoxazol-4-carboxílico. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,38 (s, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 7,61-7,47 (m, 2 H), 7,27 (d, 1 H), 3,93 (a, 2 H), 0,87 (a, 3 H).

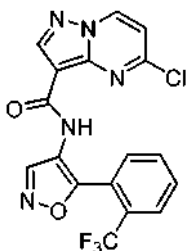


Éster de *terc*-butilo del ácido [5-(2-trifluorometil-fenil)-isoxazol-4-il]-carbámico

Una mezcla de éster de etilo del ácido 5-(2-trifluorometil-fenil)-isoxazol-4-carboxílico (1,43 g, 5,01 mmol, 1,0 equiv.), solución acuosa 6 M de HCl (34 ml) y ácido acético (20 ml) se calentaron a reflujo durante 5,5 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo y se separó. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró al vacío para obtener 745 mg (58 %) de ácido 5-(2-trifluorometil-fenil)-isoxazol-4-carboxílico en bruto que se usó sin purificación.

Una mezcla de ácido 5-(2-trifluorometil-fenil)-isoxazol-4-carboxílico (745 mg, 2,90 mmol, 1,0 equiv.) y cloruro de tionilo (8 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetona (8 ml), se enfrió con un baño de hielo y se añadió azida sódica (339 mg, 5,20 mmol, 1,8 equiv.). La mezcla se agitó durante 1 hora a esta temperatura, y a continuación 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la solución resultante se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico recogido se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en *terc*-butanol (8 ml) y se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente: 0 a 20 % de acetato de etilo en ciclohexano) proporcionó 345 mg (36 %)

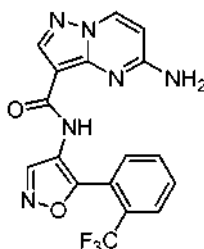
de éster de *tert*-butilo del ácido [5-(2-trifluorometil-fenil)-isoxazol-4-il]-carbámico. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,89 (s, 1 H), 7,88-7,84 (m, 1 H), 7,72-7,66 (m, 2 H), 7,54-7,49 (m, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 1,48 (s, 9 H).



5 [5-(2-Trifluorometil-fenil)-isoxazol-4-il]-amida del ácido  
5-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Una mezcla de éster de *tert*-butilo del ácido [5-(2-trifluorometil-fenil)-isoxazol-4-il]-carbámico (345 mg, 1,05 mmol, 1,0 equiv.), HCl 4 M en dioxano (2 ml) en 1,4-dioxano (3 ml) se calentó a 40 °C durante 20 horas. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se disolvió en diclorometano (12 ml) y se trató con diisopropiletamina (271 mg, 2,10 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla se enfrió con un baño de hielo, y se añadió gota a gota una solución de cloruro de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonilo (1,05 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (6 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se lavó secuencialmente con solución acuosa 1 M de HCl, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y agua. El extracto orgánico recogido se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se trituró (metanol), y el sólido aislado se lavó con metanol y éter dietílico antes de secarse al vacío para obtener 367 mg (86 %) de [5-(2-trifluorometil-fenil)-isoxazol-4-il]-amida del ácido 5-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico. LCMS (ESI) m+H = 408,0 (mono Cl); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9,50 (s, 1 H), 9,35 (d, 1 H), 9,22 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,03 (d, 1 H), 7,97-7,82 (m, 3 H), 7,38 (d, 1 H).

20

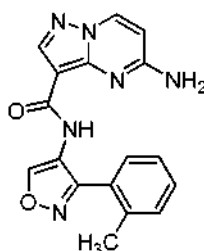


[5-(2-Trifluorometil-fenil)-isoxazol-4-il]-amida del ácido  
5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

25 Una mezcla de [5-(2-trifluorometil-fenil)-isoxazol-4-il]-amida del ácido 5-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (200 mg, 0,49 mmol, 1,0 equiv.) y amoníaco 2 M en propan-2-ol (4 ml) se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 40 minutos. El disolvente se retiró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente: 0 a 5 % de metanol en diclorometano) para proporcionar 58,6 mg (31 %) de [5-(2-trifluorometil-fenil)-isoxazol-4-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico. LCMS (ESI) m+H = 389,1; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9,60 (s, 1 H), 9,07 (s, 1 H), 8,63 (d, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 7,95-7,77 (m, 3 H), 7,70-6,60 (a, 2 H), 6,39 (d, 1 H).

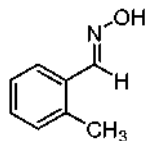
30

### Ejemplo 233



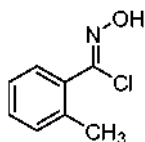
35

(3-o-Tolil-isoxazol-4-il)-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

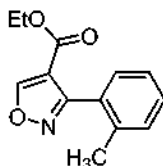


Oxima de 2-metil-benzaldehído

5 Una mezcla de o-tolualdehído (5,00 g, 41,6 mmol, 1,0 equiv.), clorhidrato de hidroxilamina (3,18 g, 45,8 mmol, 1,1 equiv.) y piridina (3,29 g, 41,6 mmol, 1,0 equiv.) en etanol (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El pH de la mezcla se ajustó a aproximadamente 1 mediante la adición de solución acuosa 1 M de HCl. La solución resultante se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos recogidos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para obtener un aceite (6,30 g), que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS (ESI) m+H+MeOH = 168,0; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,42 (s, 1 H), 7,70-7,63 (d, 1 H), 7,29-7,16 (m, 3 H), 2,43 (s, 3 H).

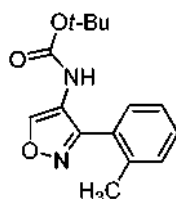
Cloruro de *N*-hidroxi-2-metilbencenocarboximidoilo

15 Se añadió *N*-clorosuccinimida (2,22 g, 16,6 mmol, 1,0 equiv.) a una solución en agitación de oxima de 2-metil-benzaldehído (2,25 g, 16,6 mmol, 1,0 equiv.) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) a temperatura ambiente. La agitación se continuó durante 2 horas y la reacción se interrumpió (hielo-agua). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con agua (6 x) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (2 x). A continuación, el extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para obtener 2,07 g (74 %) de cloruro de *N*-hidroxi-2-metilbencenocarboximidoilo en forma de un aceite de color verde. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,14 (s, 1 H), 7,48-7,44 (m, 1 H), 7,37-7,20 (m, 3 H), 2,43 (s, 3 H).



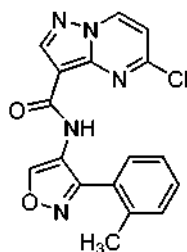
Éster del ácido 3-o-tolil-isoxazol-4-carboxílico

A una solución agitada de cloruro de *N*-hidroxi-2-metilbencenocarboximidoilo (2,07 g, 12,2 mmol, 1,0 equiv.) en éter dietílico (15 ml) se añadió gota a gota una solución de éster de etilo del ácido 3-pirrolidin-1-il-acrílico (preparada de acuerdo con el procedimiento que se describe en el documento de Patente de Estados Unidos N° 4.187.099) (2,06 g, 12,2 mmol, 1,0 equiv.) y trietilamina (1,48 g, 12,2 mmol, 1,0 equiv.) en éter dietílico (30 ml) durante 15 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se repartió entre agua y éter dietílico y se separó. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x), y los extractos de éter combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente: 0 a 20 % de acetato de etilo en ciclohexano) proporcionó 1,32 g (47 %) de éster de etilo del ácido 3-o-tolil-isoxazol-4-carboxílico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,02 (s, 1 H), 7,39-7,34 (m, 1 H), 7,32-7,24 (m, 3 H), 4,19 (c, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,17 (t, 3 H).

Éster de *tert*-butilo del ácido (3-o-tolil-isoxazol-4-il)-carbámico

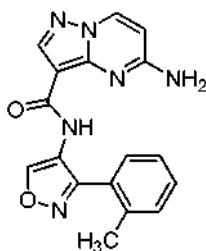
Una solución de éster de etilo del ácido 3-*o*-tolil-isoxazol-4-carboxílico (1,32 g, 5,71 mmol, 1,0 equiv.), solución acuosa 6 M de HCl (40 ml) y ácido acético (24 ml) se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo y se separó. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. A continuación, el extracto orgánico recogido se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para obtener 930 mg (80 %) de ácido 3-*o*-tolil-isoxazol-4-carboxílico en bruto que se usó sin purificación.

Una mezcla de ácido 3-*o*-tolil-isoxazol-4-carboxílico (930 mg, 4,58 mmol, 1,0 equiv.), azida difenilfosfónica (1,26 g, 4,58 mmol, 1,0 equiv.) y trietilamina (463 mg, 4,58 mmol, 1,0 equiv.) en *tert*-butanol (40 ml) se calentó a 85 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó secuencialmente con solución acuosa 1 M de HCl, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua, y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico recogido se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente: 0 a 15 % de acetato de etilo en ciclohexano) para proporcionar 943 mg (75 %) de éster de *tert*-butilo del ácido (3-*o*-tolil-isoxazol-4-il)-carbámico. LCMS (ESI)  $m+H = 275,0$ ; RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8,92 (s, 1 H), 7,47-7,29 (m, 4 H), 5,87 (s, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 1,48 (s, 9 H).



(3-*o*-Tolil-isoxazol-4-il)-amida del ácido 5-cloro-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxílico

Una mezcla de éster de *tert*-butilo del ácido (3-*o*-tolil-isoxazol-4-il)-carbámico (500 mg, 1,82 mmol, 1,0 equiv.), HCl 4 M en dioxano (4 ml) en 1,4-dioxano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas y a 40 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se disolvió en diclorometano (15 ml) y se trató con diisopropiletilamina (523 mg, 4,05 mmol, 2,2 equiv.). La mezcla se enfrió con un baño de hielo y se añadió gota a gota una solución de cloruro de 5-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carbonilo (1,82 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente después de la adición. Después de 65 horas, la solución se lavó secuencialmente con solución acuosa 1 M de HCl, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua, y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se trituró (metanol) para obtener 444 mg (70 %) de (3-*o*-tolil-isoxazol-4-il)-amida del ácido 5-cloro-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxílico. LCMS (ESI)  $m+H = 354,2$  (mono Cl); RMN  $^1H$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 9,47 (s, 1 H), 9,36 (d, 1 H), 9,11 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 7,53-7,40 (m, 4 H), 7,37 (d, 1 H), 2,31 (s, 3 H).

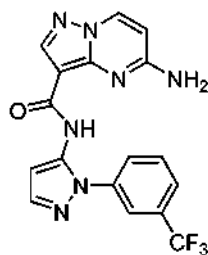


(3-*o*-Tolil-isoxazol-4-il)-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxílico

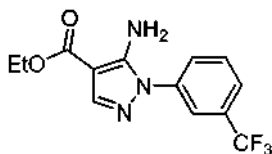
Una mezcla de (3-*o*-tolil-isoxazol-4-il)-amida del ácido 5-cloro-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxílico (200 mg, 0,57 mmol, 1,0 equiv.) y amoníaco 2 M en propan-2-ol (3 ml) se calentó en un vial cerrado herméticamente a 65 °C durante 18 horas y a continuación en un reactor de microondas a 100 °C durante 30 minutos. Después de un periodo de refrigeración, el precipitado resultante se aisló por filtración. Los sólidos se lavaron secuencialmente con propan-2-ol y éter dietílico, y se secaron al vacío a 55 °C para producir 153 mg (80 %) de (3-*o*-tolil-isoxazol-4-il)-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxílico en forma de un sólido. LCMS (ESI)  $m+H = 335,1$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 9,51 (s, 1 H), 9,34 (s, 1 H), 8,65 (d, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,58-7,44 (m, 4 H), 7,01 (a, 1 H), 6,39 (d, 1 H), 2,27 (s, 3 H).



## Ejemplo 234

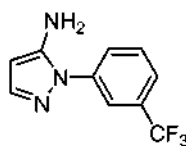


5 [2-(3-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico



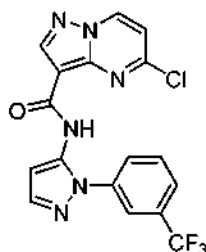
5-Amino-1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

- 10 A una solución de 2-ciano-3-etoxiacrilato de etilo (0,81 g, 4,8 mmol) en etanol (50 ml) se añadió 3-(trifluorometil)fenilhidrazina (0,85 g, 4,8 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 24 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar 0,94 g (rendimiento: 66 %), que se usó sin purificación adicional. MS (ESI)  $m/z$  :300,3.



- 15 1-(3-(Trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-amina

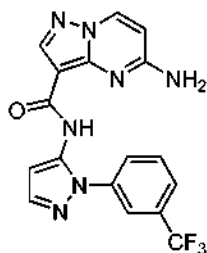
- 20 Una solución de 5-amino-1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0,9 g, 3 mmol) en dioxano (20 ml) saturado con HCl se calentó a 150 °C durante 5 horas en un tubo cerrado herméticamente. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua, y la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo / éter de petróleo 5:1) para proporcionar el producto (430 mg, 63 %). MS (ESI)  $m/z$  :228,1.



- 25 5-Cloro-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

- 30 A una solución en agitación de 1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-amina (200 mg, 0,88 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadieron cloruro de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonilo (215 mg, 1,0 mmol) y diisopropiletamina (130 mg, 1,0 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró para proporcionar 5-cloro-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida en bruto (210 mg, 58 % de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI)  $m/z$  :407,2.

35

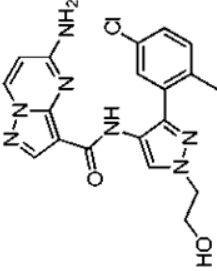
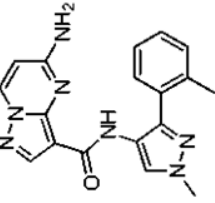
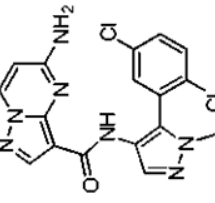
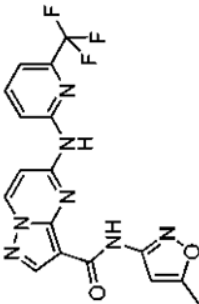


[2-(3-Trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido  
5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

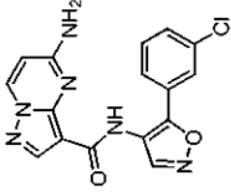
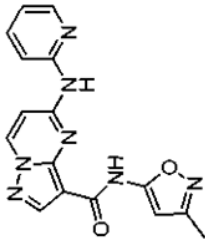
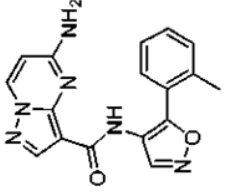
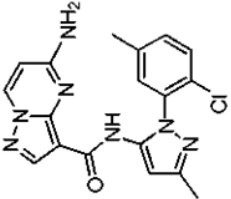
- 5 Una solución de 5-cloro-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (210 mg, 0,52 mmol) en etanol (20 ml) saturado con amoníaco se calentó a 100 °C durante una noche en un tubo cerrado herméticamente. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para proporcionar [2-(3-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (8 mg, rendimiento: 4 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz): δ 9,94 (s, 1 H), 8,62 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,49-7,69 (m, 8 H), 6,53 (s, 1 H), 6,37 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H). MS (ESI) *m/z* : 388,1
- 10

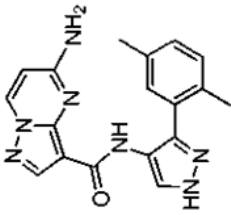
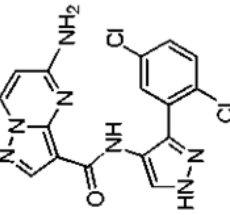
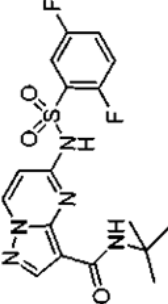
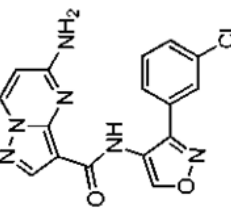
Los Ejemplos 235-452 que se muestran en la Tabla 2 se prepararon de acuerdo con los métodos anteriores.

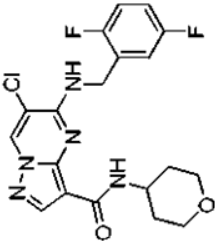
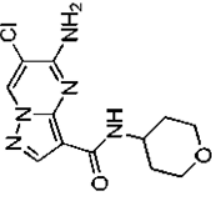
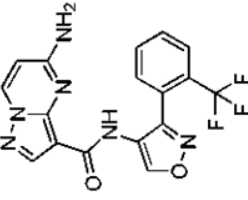
Tabla 2

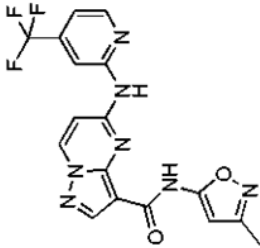
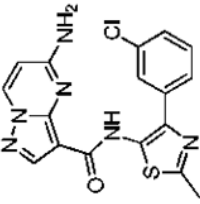
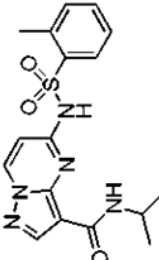
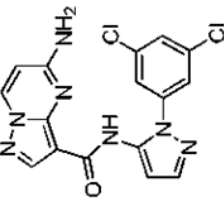
Ej. N°	Estructura	Nombre	LCMS (ESI) <i>m/z</i>
235		[3-(5-Cloro-2-metil-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	412.2
236		(1-Metil-3-orto-tolil-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	348.1
237		[5-(2,5-Dicloro-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	402.0
238		(5-Metil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	404.0



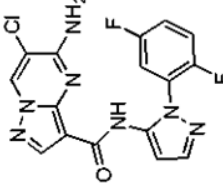
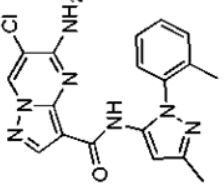
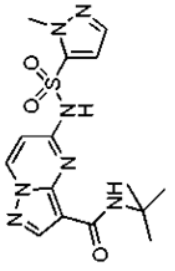
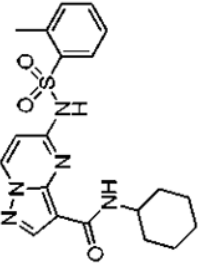
243		[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-4-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	355,1
244		(3-Metil-isoxazol-5-il)-amida del ácido 5-(piridin-2-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	336,2
245		(5-o-Tolil-isoxazol-4-il)-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	335,2
246		[2-(2-Cloro-5-metil-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	382,1

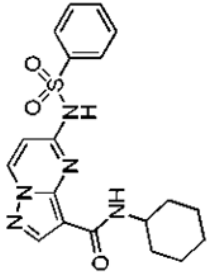
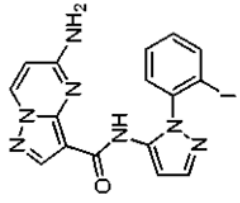
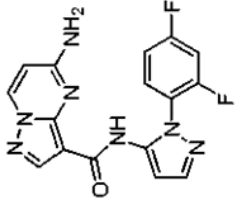
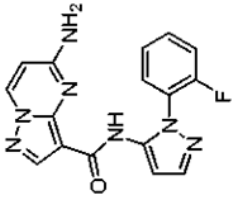
247		[3-(2,5-Dimetil-fenil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	348,1
248		[3-(2,5-Dicloro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	388,0
249		tert-Butilamida del ácido 5-(2,5-difluoro-bencenosulfonilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	410,1
250		[3-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-4-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	355,1

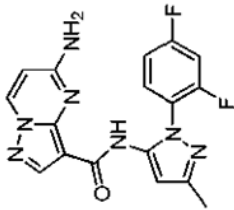
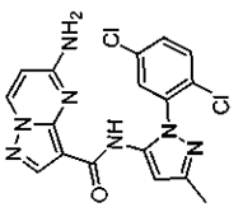
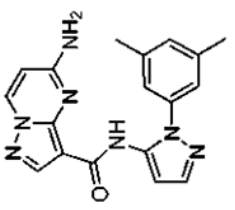
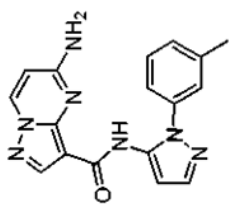
<p>251 (referencia)</p>		<p>(Tetrahydro-piran-4-yl)-amida del ácido 6-cloro-5-(2,5-difluoro-bencilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico</p>	<p>422,1</p>
<p>252 (referencia)</p>		<p>(Tetrahydro-piran-4-yl)-amida del ácido 5-amino-6-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico</p>	<p>296,1</p>
<p>253</p>		<p>[3-(2-Trifluorometil-fenil)-isoxazol-4-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico</p>	<p>389,1</p>

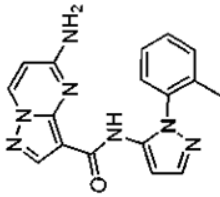
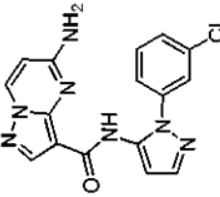
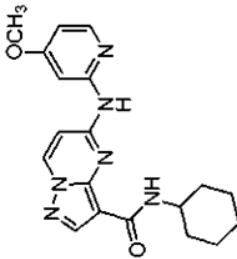
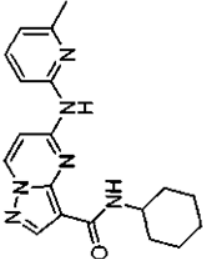
254		(3-Metil-isoxazol-5-il)-amida del ácido 5-(4-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-pirazolol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	404.1
255		[4-(3-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-5-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	385.1
256		Isopropilamida del ácido 5-(tolueno-2-sulfonilamino)-pirazolol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	374.1
257		[2-(3,5-Dicloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	388.1

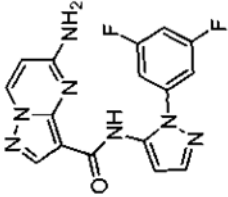
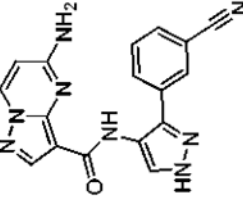
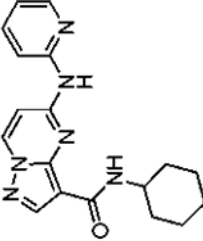
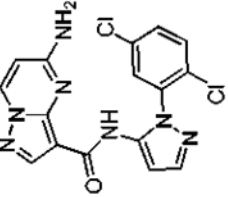


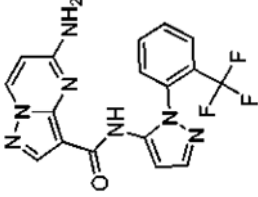
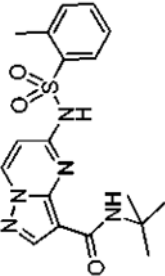
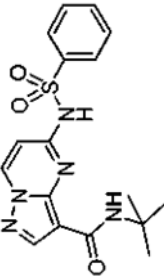
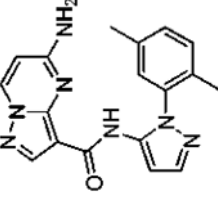
<p>258 (referencia)</p>		<p>[2-(2,5-Difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-6-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico</p>	
<p>259 (referencia)</p>		<p>(5-Metil-2-o-tolil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-amino-6-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico</p>	<p>382,0</p>
<p>260</p>		<p>terc-Butilamida del ácido 5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-sulfonilamino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico</p>	<p>378,1</p>
<p>261</p>		<p>Ciclohexilamida del ácido 5-(tolueno-2-sulfonilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico</p>	<p>414,1</p>

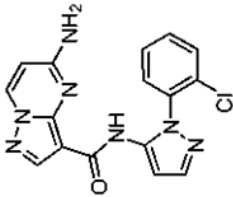
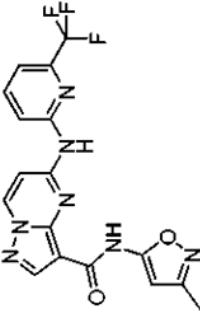
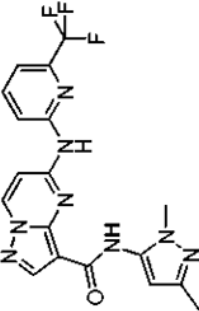
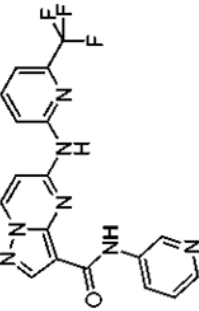
262		Ciclohexilamida del ácido 5-bencenosulfonilamino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	400.1
263		[2-(2-Yodo-fenil)-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	446.0
264		[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	355.7
265		[2-(2-Fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	338.2

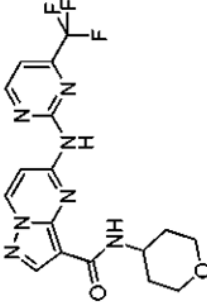
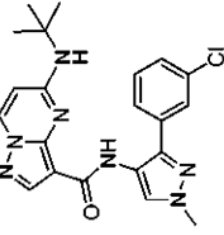
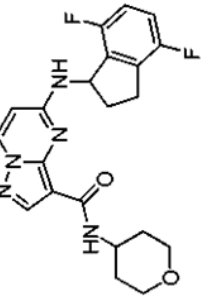
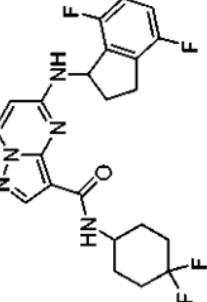
266		[2-(2,4-Difluoro-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	369,9
267		[2-(2,5-Dicloro-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	402,2
268		[2-(3,5-Dimetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	347,9
269		(2-m-Tolil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	333,9

270		(2-oxo-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	334,0
271		[2-(3-Cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	354,0
272		Ciclohexilamida del ácido 5-(4-metoxi-piridin-2-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	367,2
273		Ciclohexilamida del ácido 5-(6-metil-piridin-2-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	351,2

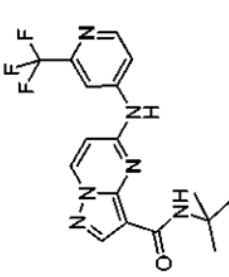
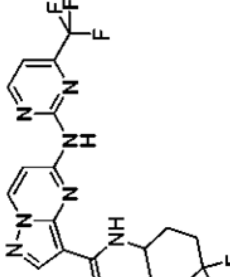
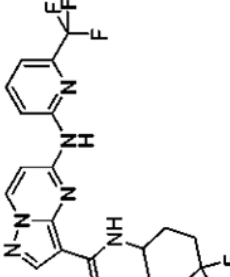
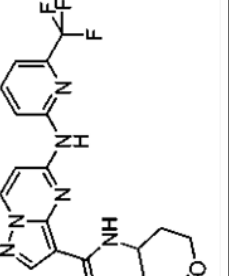
274		[2-(3,5-Difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	356,6
275		[3-(3-Ciano-fenil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	345,1
276		Ciclohexilamida del ácido 5-(piridin-2-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	337,2
277		[2-(2,5-Dicloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	388,0

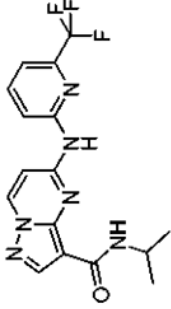
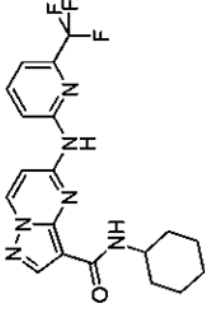
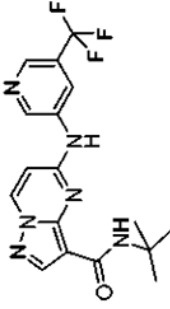
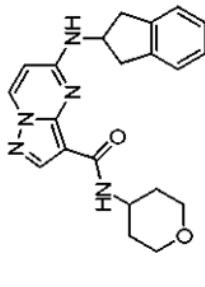
278		[2-(2-Trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilico	388,0
279		<i>terc</i> -Butilamida del ácido 5-(tolueno-2-sulfonilamino)pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxilico	388,2
280		<i>terc</i> -Butilamida del ácido 5-bencenosulfonilamino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilico	374,2
281		[2-(2,5-Dimetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilico	348,0

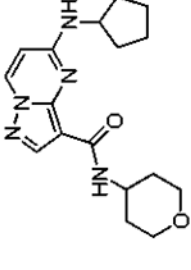
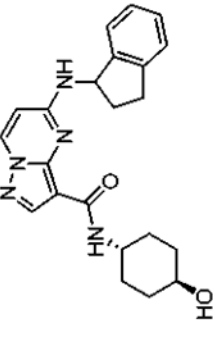
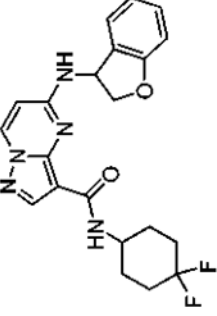
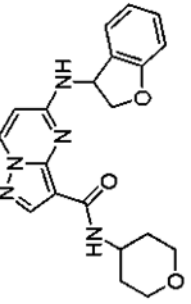
282		[2-(2-Cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	353,9
283		(3-Metil-isoxazol-5-il)-amida del ácido 5-(6-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	404,2
284		(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	417,2
285		Piridin-3-ilamida del ácido 5-(6-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	400,2

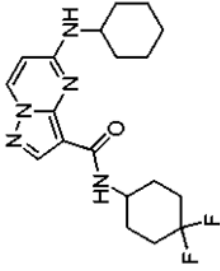
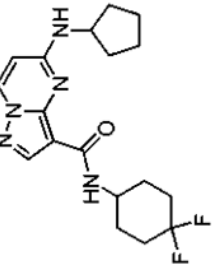
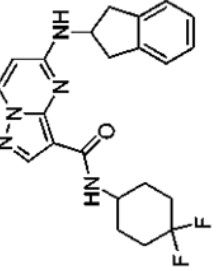
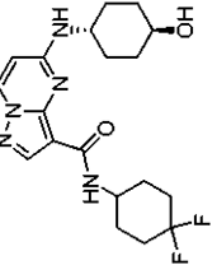
286		(Tetrahydro-piran-4-yl)-amida del ácido 5-(4-(trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilico	408,2
287		[3-(3-Cloro-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-terc-butilamino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilico	424,1
288		(Tetrahydro-piran-4-yl)-amida del ácido 5-(4,7-difluoro-indan-1-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilico	414,1
289		(4,4-Difluoro-ciclohexil)-amida del ácido 5-(4,7-difluoro-indan-1-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilico	448,1

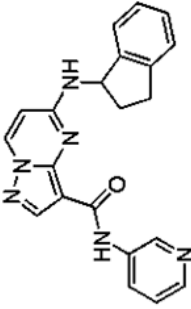
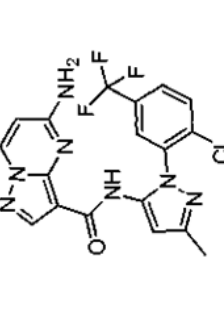
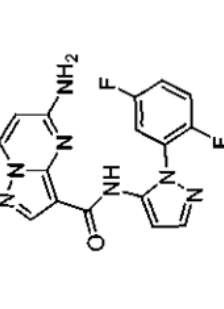
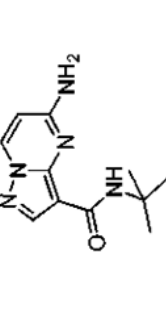


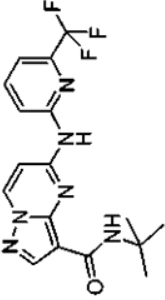
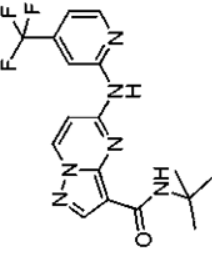
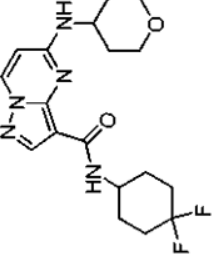
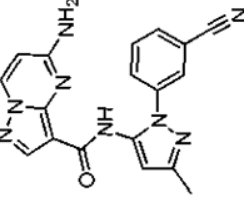
290		<p><i>tert</i>-Butilamida del ácido 5-(2-(trifluorometil-piridin-4-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilico</p>	379,2
291		<p>(4,4-Difluoro-ciclohexil)-amida del ácido 5-(4-(trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilico</p>	442.1
292		<p>(4,4-Difluoro-ciclohexil)-amida del ácido 5-(6-(trifluorometil-piridin-2-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilico</p>	441.1
293		<p>(Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 5-(6-(trifluorometil-piridin-2-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilico</p>	407.2

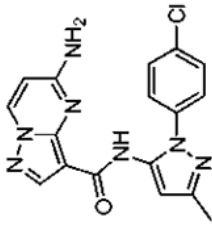
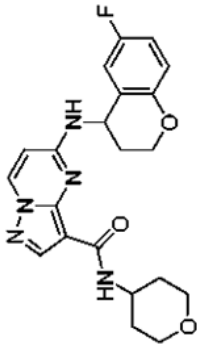
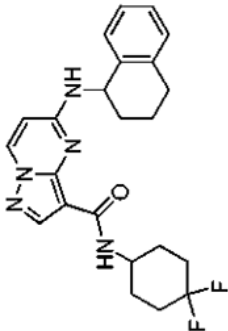
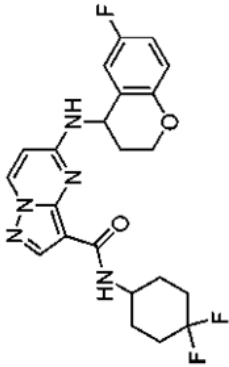
294		Isopropilamida del ácido 5-(6-(6-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	365.1
295		Ciclohexilamida del ácido 5-(6-(6-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	405.2
296		terc-Butilamida del ácido 5-(5-(5-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	379.2
297		(Tetrahidropiran-4-il)-amida del ácido 5-(indan-2-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	378.2

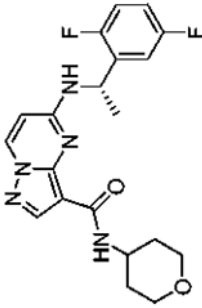
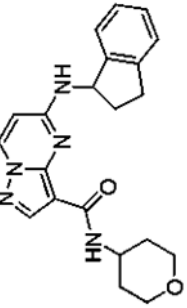
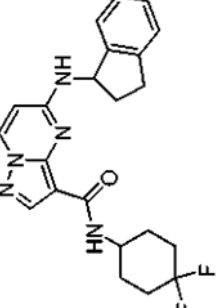
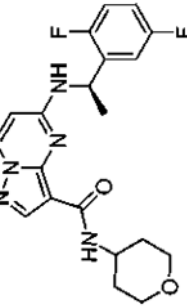
298		(Tetrahidropiran-4-il)-amida del ácido 5-ciclopentilamino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	330,1
299		(4-Hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-(indan-1-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	392,2
300		(4,4-Difluoro-ciclohexil)-amida del ácido 5-(2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	414,1
301		(Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 5-(2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	380,1

302		(4,4-Difluoro-ciclohexil)-amida del ácido 5-ciclohexilamino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	378,2
303		(4,4-Difluoro-ciclohexil)-amida del ácido 5-ciclopentilamino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	364,1
304		(4,4-Difluoro-ciclohexil)-amida del ácido 5-(indan-2-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	412,1
305		(4,4-Difluoro-ciclohexil)-amida del ácido 5-(4-hidroxi-ciclohexilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	394,2

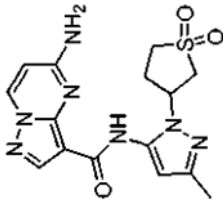
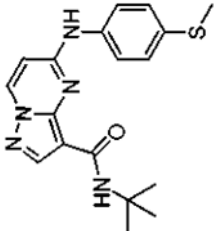
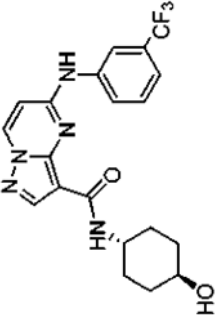
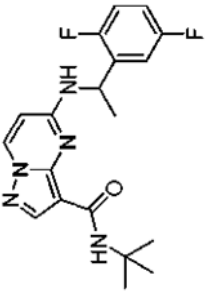
306		Piridin-3-ilamida del ácido 5-(indan-1-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	371,1
307		[2-(2-Cloro-5-trifluorometilfenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	436,0
308		[2-(2,5-Difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	356,0
309		<i>terc</i> -Butilamida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	234,3

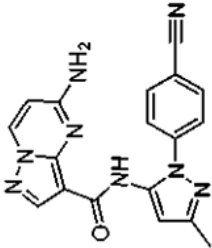
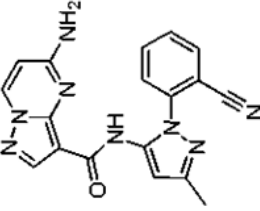
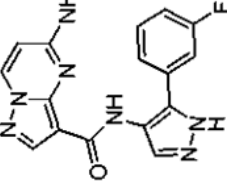
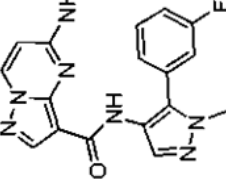
310		<p>terc-Butilamida del ácido 5-(6-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico</p>	379,2
311		<p>terc-Butilamida del ácido 5-(4-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico</p>	379,2
312		<p>(4,4-Difluoro-ciclohexil)-amida del ácido 5-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico</p>	380,1
313		<p>[2-(3-Ciano-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico</p>	359,1

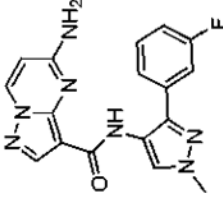
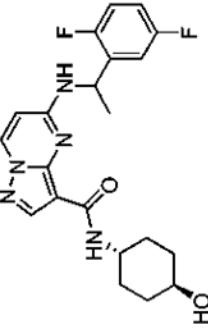
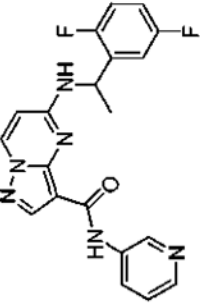
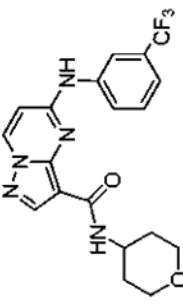
314		[2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	368,0
315		(Tetrahydro-piran-4-il)-amida del ácido 5-(6-fluoro-croman-4-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	412,1
316		(4,4-Difluoro-ciclohexil)-amida del ácido 5-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	426,2
317		(4,4-Difluoro-ciclohexil)-amida del ácido 5-(6-fluoro-croman-4-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	446,1

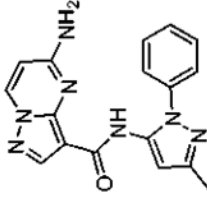
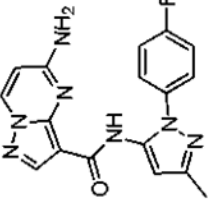
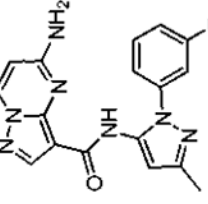
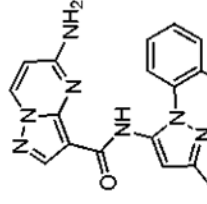
318		(Tetrahydro-piran-4-il)-amida del ácido 5-[(S)-1-(2,5-difluoro-fenil)-etilamino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	402,1
319		(Tetrahidropiran-4-il)-amida del ácido 5-(indan-1-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	378,1
320		(4,4-Difluoro-ciclohexil)-amida del ácido 5-(indan-1-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	412,2
321		(Tetrahydro-piran-4-il)-amida del ácido 5-[(R)-1-(2,5-difluoro-fenil)-etilamino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	402,1

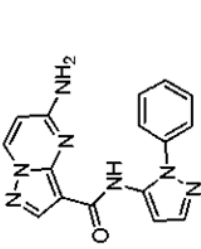
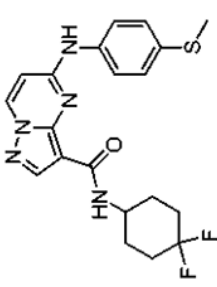
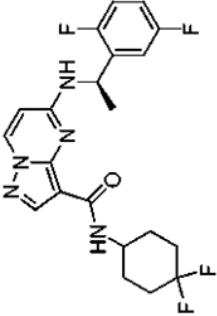
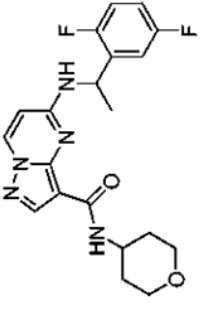


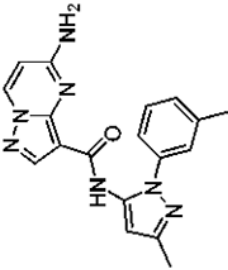
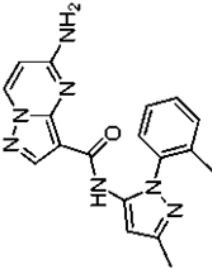
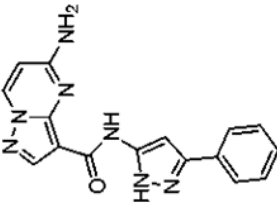
322		[2-(1,1-Dioxo-tetrahydro-1H-pyridin-3-yl)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	376,1
323		tert-Butilamida del ácido 5-(4-metilsulfanil-fenilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	356,1
324		(4-Hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-(3-trifluorometil-fenilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	420,1
325		tert-Butilamida del ácido 5-[1-(2,5-difluoro-fenil)-etilamino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	374,1

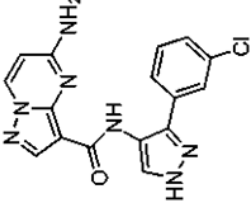
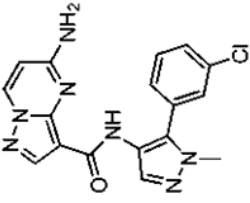
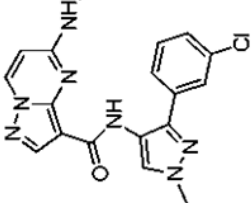
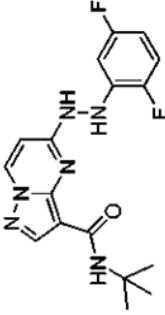
326		[2-(4-Ciano-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	359,0
327		[2-(2-Ciano-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	359,0
328		[5-(3-Fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	338,1
329		[5-(3-Fluoro-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	352,1

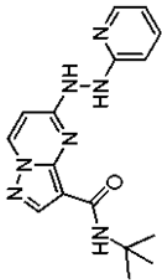
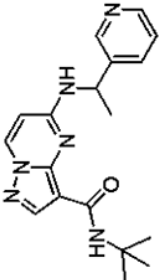
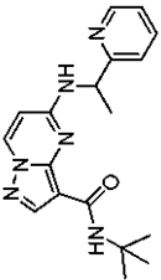
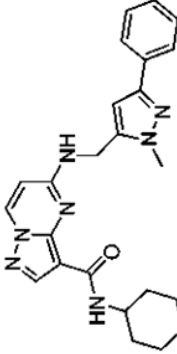
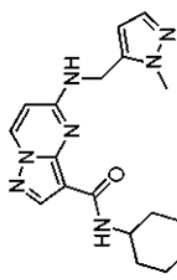
330		[3-(3-Fluoro-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	352,0
331		(4-Hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-[1-(2,5-difluoro-fenil)-etilamino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	416,2
332		Piridin-3-ilamida del ácido 5-[1-(2,5-difluoro-fenil)-etilamino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	395,1
333		(Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 5-(3-trifluorometil-fenilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	406,2

334		(5-Metil-2-fenil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	334,2
335		[2-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	352,2
336		[2-(3-Fluoro-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	352,2
337		[2-(2-Cloro-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	368,2

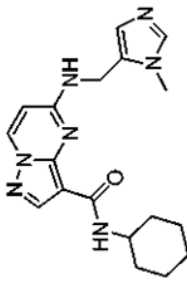
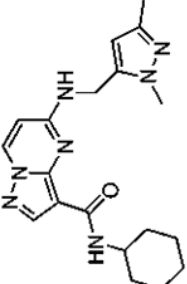
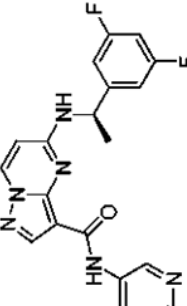
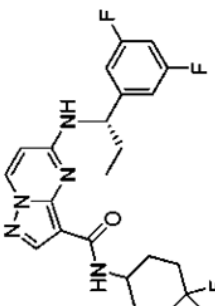
338		(2-Fenil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	320.1
339		(4,4-Difluoro-ciclohexil)-amida del ácido 5-(4-metilsulfanil-fenilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	418.1
340		(4,4-Difluoro-ciclohexil)-amida del ácido 5-[(R)-1-(2,5-difluoro-fenil)-etilamino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	436.1
341		(Tetrahydro-piran-4-il)-amida del ácido 5-[1-(2,5-difluoro-fenil)-etilamino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	402.1

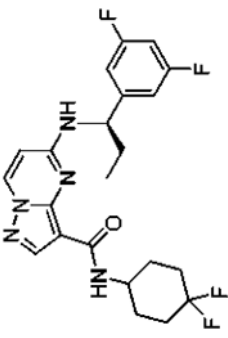
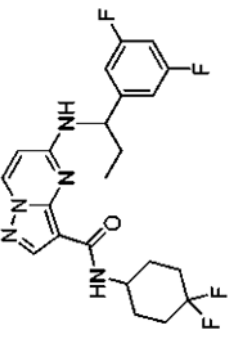
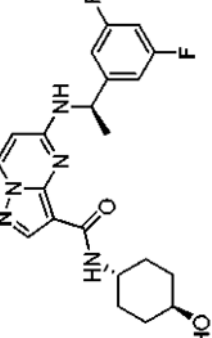
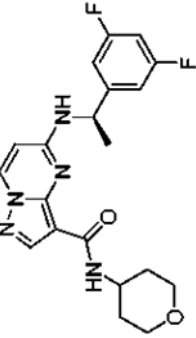
342		(5-Metil-2-m-tolil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	348,1
343		(5-Metil-2-o-tolil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	348,1
344		(5-Fenil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	320,1

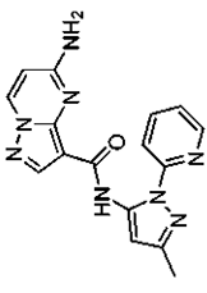
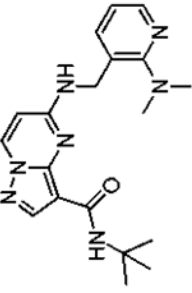
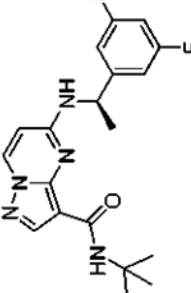
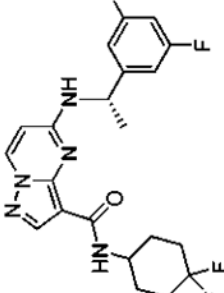
345		[3-(3-Cloro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	354,0
346		[5-(3-Cloro-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	348,1
347		[3-(3-Cloro-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	368,1
348		tert-Butilamida del ácido 5-[N'-(2,5-difluoro-fenil)-hidrazino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	361,1

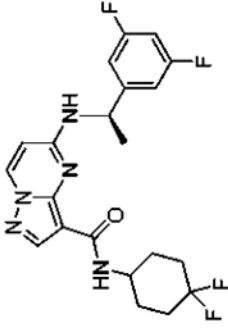
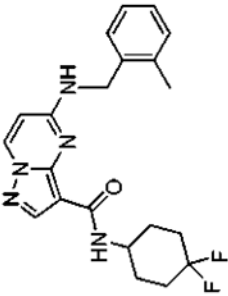
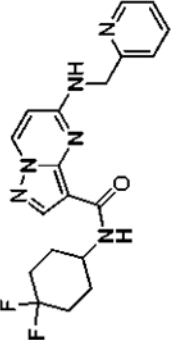
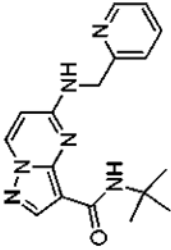
349		terc-Butilamida del ácido 5-(N-(1-piridin-2-il-hidrazino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilico)	326,1
350		terc-Butilamida del ácido 5-(1-(1-piridin-3-il-etilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilico)	339,2
351		terc-Butilamida del ácido 5-(1-(1-piridin-2-il-etilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilico)	339,1
352		Ciclohexilamida del ácido 5-[(2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-ilmetil)-amino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilico	430,2
353		Ciclohexilamida del ácido 5-[(2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-amino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilico	354,2

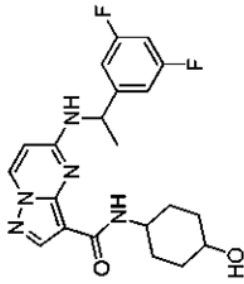
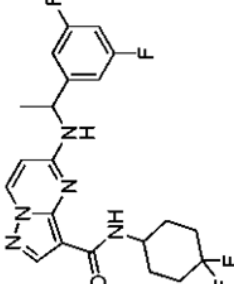
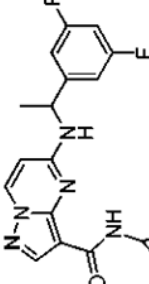
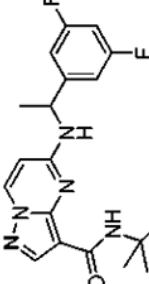


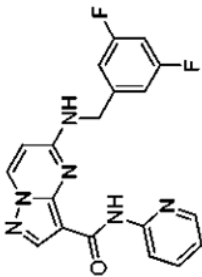
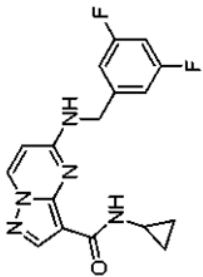
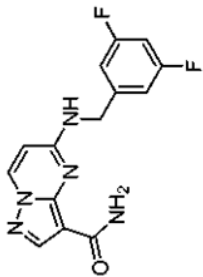
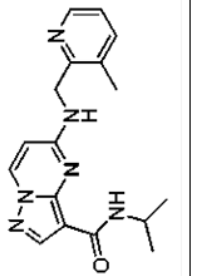
354		Ciclohexilamida del ácido 5-[(3-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-amino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	354,2
355		Ciclohexilamida del ácido 5-[(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-amino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	368,2
356		Piridin-3-ilamida del ácido 5-[(R)-1-(3,5-difluoro-fenil)-etilamino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	395,1
357		(4,4-Difluoro-ciclohexil)-amida del ácido 5-[(S)-1-(3,5-difluoro-fenil)-propilamino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	450,2

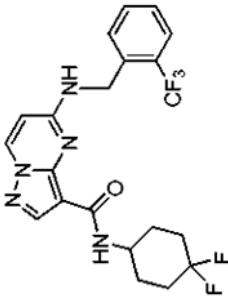
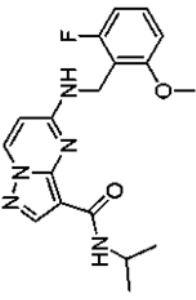
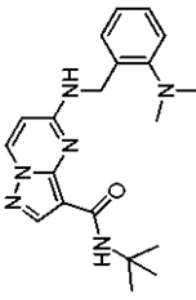
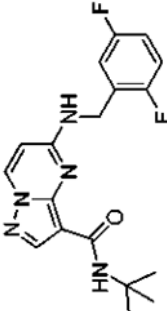
358		(4,4-Difluoro-ciclohexil)-amida del ácido 5-[(R)-1-(3,5-difluoro-fenil)-propilamino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	450,2
359		(4,4-Difluoro-ciclohexil)-amida del ácido 5-[(R)-1-(3,5-difluoro-fenil)-propilamino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	450,2
360		(4-Hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-[(R)-1-(3,5-difluoro-fenil)-etilamino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	416,2
361		(Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 5-[(R)-1-(3,5-difluoro-fenil)-etilamino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	402,2

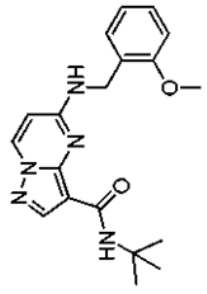
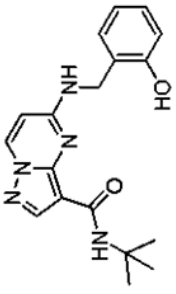
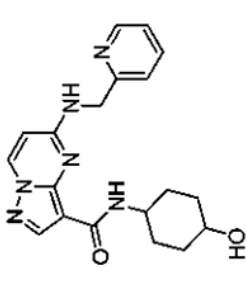
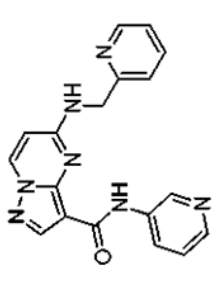
362		(5-Metil-2-piridin-2-il-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	335,1
363		tert-Butilamida del ácido 5-[(2-dimetilamino-piridin-3-ilmetil)-amino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	368,2
364		tert-Butilamida del ácido 5-[(R)-1-(3,5-difluoro-fenil)-etilamino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	374,2
365		(4,4-Difluoro-ciclohexil)-amida del ácido 5-[(S)-1-(3,5-difluoro-fenil)-etilamino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	436,1

366		(4,4-Difluoro-ciclohexil)-amida del ácido 5-[(R)-1-(3,5-difluoro-fenil)-etilamino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	436,1
367		(4,4-Difluoro-ciclohexil)-amida del ácido 5-(2-metil-bencilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	400,1
368		(4,4-Difluoro-ciclohexil)-amida del ácido 5-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	386,9
369		tert-Butilamida del ácido 5-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	224,9

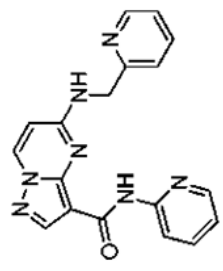
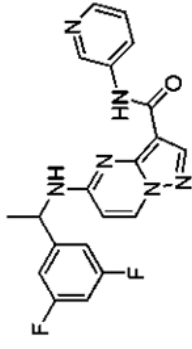
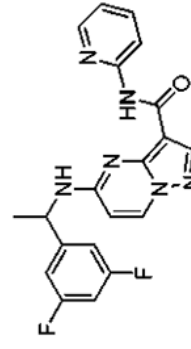
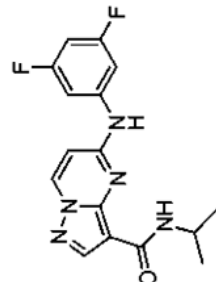
370		(4-Hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-[1-(3,5-difluoro-fenil)-etilamino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	416,2
371		(4,4-Difluoro-ciclohexil)-amida del ácido 5-[1-(3,5-difluoro-fenil)-etilamino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	436,0
372		Ciclopropilamida del ácido 5-[1-(3,5-difluoro-fenil)-etilamino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	358,0
373		tert-Butilamida del ácido 5-[1-(3,5-difluoro-fenil)-etilamino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	373,9

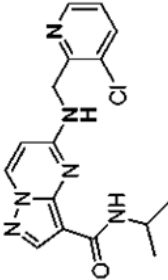
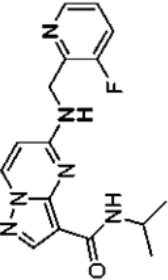
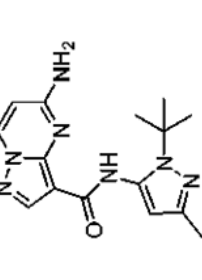
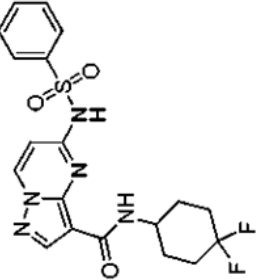
374		Piridin-2-itamida del ácido 5-(3,5-difluoro-bencilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	381,1
375		Ciclopropilamida del ácido 5-(3,5-difluoro-bencilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	343,9
376		Amida del ácido 5-(3,5-difluoro-bencilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	303,9
377		Isopropilamida del ácido 5-[(3-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	325,1

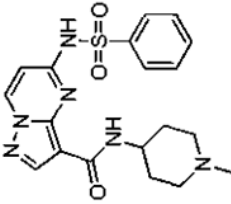
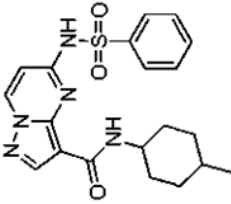
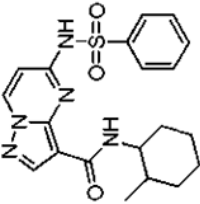
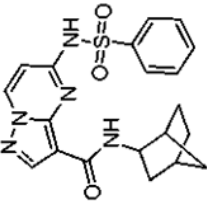
378		(4,4-Difluoro-ciclohexil)-amida del ácido 5-(2-(2-trifluorometil-bencilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilico	454,1
379		Isopropilamida del ácido 5-(2-fluoro-6-metoxi-bencilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilico	358,1
380		tert-Butilamida del ácido 5-(2-dimetilamino-bencilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilico	367,2
381		tert-Butilamida del ácido 5-(2,5-difluoro-bencilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilico	360,1

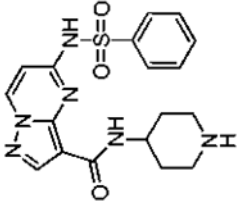
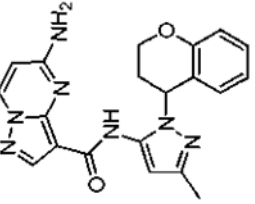
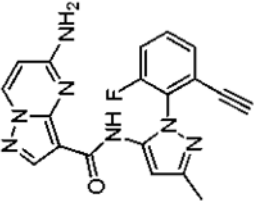
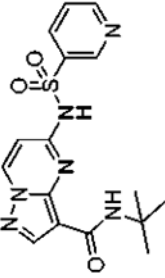
382		<p>terc-Butilamida del ácido 5-(2-metoxi-bencilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico</p>	354.2
383		<p>terc-Butilamida del ácido 5-(2-hidroxibencilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico</p>	340.1
384		<p>(4-Hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico</p>	367.1
385		<p>Piridin-3-ilamida del ácido 5-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico</p>	346.0

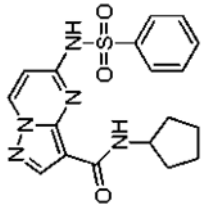
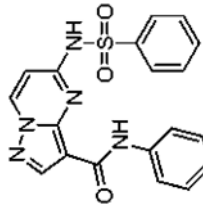
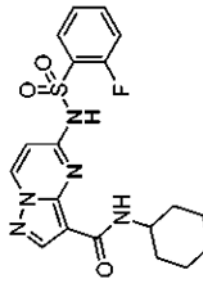
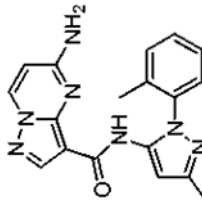


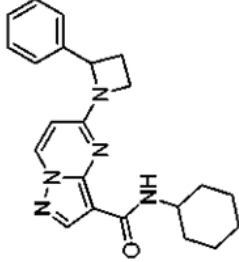
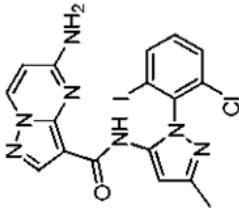
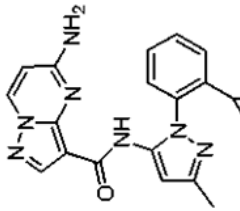
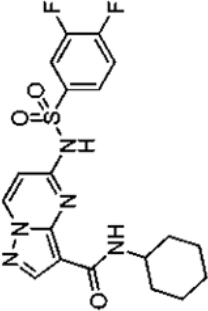
386		Piridin-2-ilamida del ácido 5-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	346,0
387		Piridin-3-ilamida del ácido 5-[1-(3,5-difluoro-fenil)-etilamino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	395,0
388		Piridin-2-ilamida del ácido 5-[1-(3,5-difluoro-fenil)-etilamino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	395,1
389		Isopropilamida del ácido 5-(3,5-difluoro-fenilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	332,0

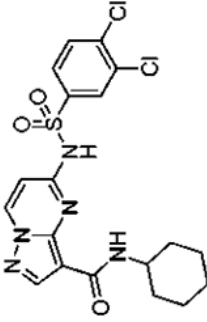
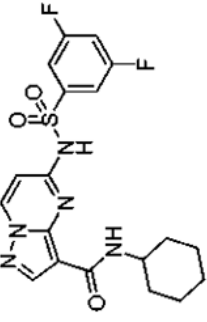
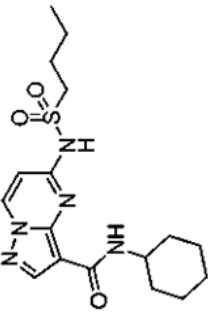
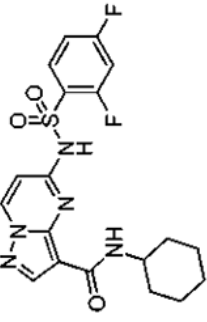
390		Isopropilamida del ácido 5-[(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-amino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	344,9
391		Isopropilamida del ácido 5-[(3-fluoro-piridin-2-ilmetil)-amino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	329,4
392		(2-terc-Butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	314,1
393		(4,4-Difluoro-ciclohexil)-amida del ácido 5-bencenosulfonilamino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	436,2

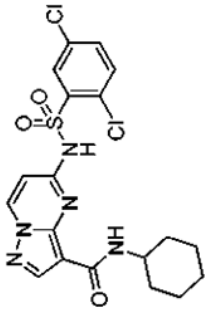
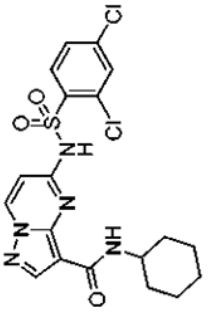
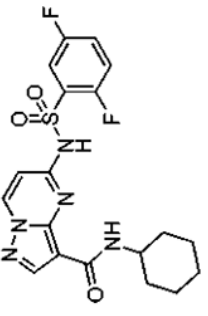
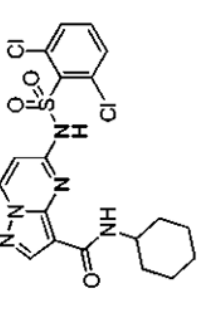
394		(1-Metil-piperidin-4-il)-amida del ácido 5-bencenosulfonilamino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	415,1
395		(4-Metilciclohexil)-amida del ácido 5-bencenosulfonilamino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	414,1
396		(2-Metilciclohexil)-amida del ácido 5-bencenosulfonilamino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	414,2
397		Bicyclo[2.2.1]hept-2-ilamida del ácido 5-bencenosulfonilamino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	412,2

398		Piperidin-4-ilamida del ácido 5-bencenosulfonilamino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	401,0
399		(2-Croman-4-il-5-metil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	389,8
400		[2-(2-Etínil-6-fluoro-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	376,1
401		tert-Butilamida del ácido 5-(piridina-3-sulfonilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	375,1

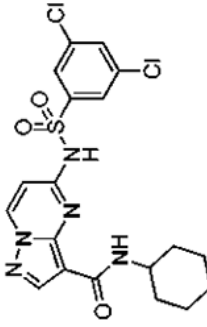
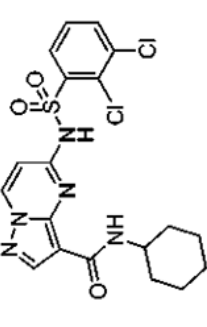
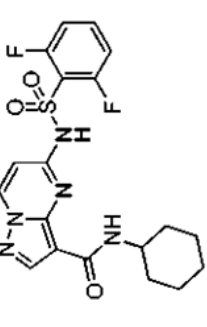
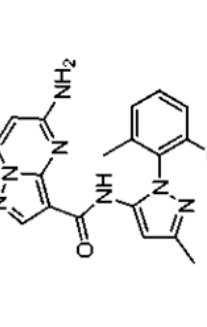
402		Ciclopentilamida del ácido 5-bencenosulfonfylamino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	385,8
403		Fenilamida del ácido 5-bencenosulfonfylamino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	393,7
404		Ciclohexilamida del ácido 5-(2-fluoro-bencenosulfonfylamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	418,1
405		[2-(2-Etínil-6-metil-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	372,0

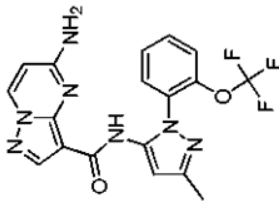
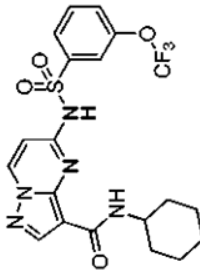
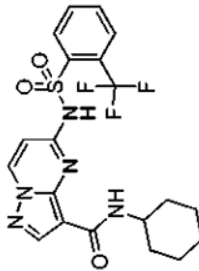
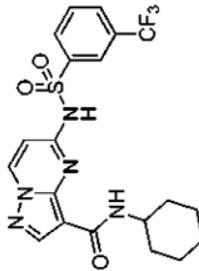
406		Ciclohexilamida del ácido 5-(2-fenil-azetidín-1-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	376,2
407		[2-(2-Cloro-6-yodo-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	493,7
408		[2-(2-Ciclopropil-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	373,8
409		Ciclohexilamida del ácido 5-(3,4-difluoro-bencenosulfonilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	436,1

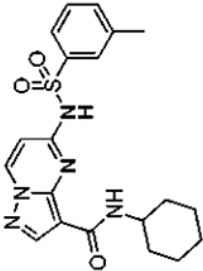
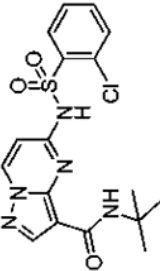
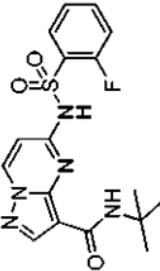
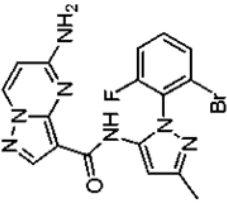
410		Ciclohexilamida del ácido 5-(3,4-diclorobencenosulfonilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	468,0
411		Ciclohexilamida del ácido 5-(3,5-difluorobencenosulfonilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	436,1
412		Ciclohexilamida del ácido 5-(butano-1-sulfonilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	380,1
413		Ciclohexilamida del ácido 5-(2,4-difluorobencenosulfonilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	436,1

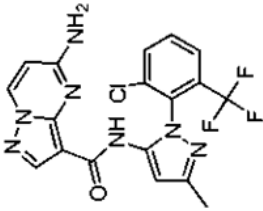
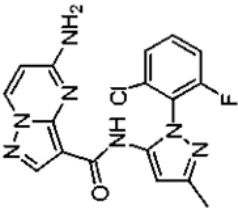
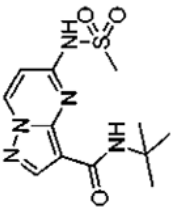
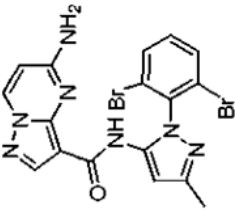
414		Ciclohexilamida del ácido 5-(2,5-dicloro-bencenosulfonfylamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	468,0
415		Ciclohexilamida del ácido 5-(2,4-diclorobencenosulfonfylamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	468,0
416		Ciclohexilamida del ácido 5-(2,5-difluorobencenosulfonfylamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	436,1
417		Ciclohexilamida del ácido 5-(2,6-diclorobencenosulfonfylamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	468,0

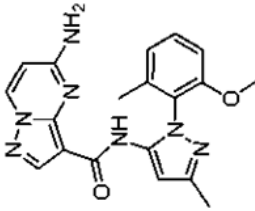
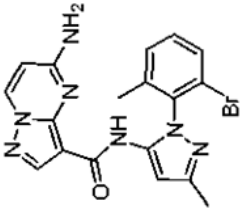
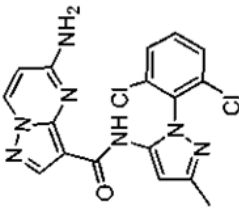


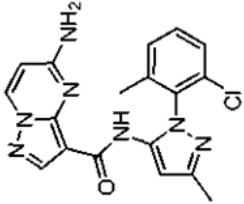
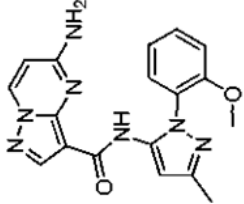
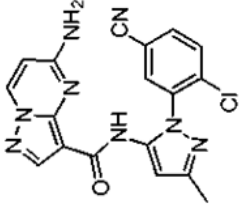
418		Ciclohexilamida del ácido 5-(3,5-diclorobencenosulfonilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	468,0
419		Ciclohexilamida del ácido 5-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	468,0
420		Ciclohexilamida del ácido 5-(2,6-difluorobencenosulfonilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	436,1
421		[2-(2-Fluoro-6-metil-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	366,1

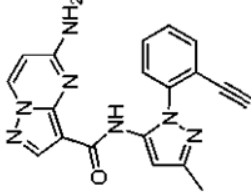
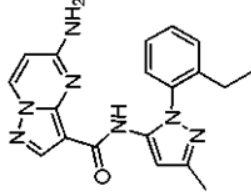
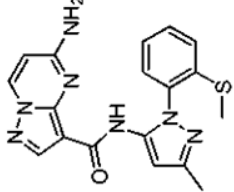
422		[5-Metil-2-(2-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	418,1
423		Ciclohexilamida del ácido 5-(3-(3-trifluorometilbencenosulfonilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	484,1
424		Ciclohexilamida del ácido 5-(2-(2-trifluorometilbencenosulfonilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	468,1
425		Ciclohexilamida del ácido 5-(3-(3-trifluorometilbencenosulfonilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	468,1

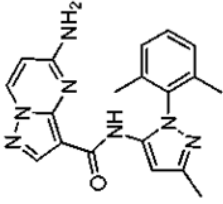
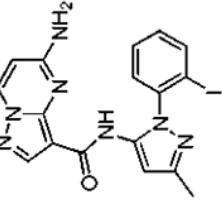
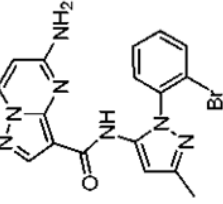
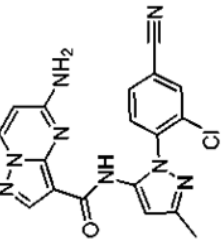
426		Ciclohexilamida del ácido 5-(tolueno-3-sulfonilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	414,1
427		tert-Butilamida del ácido 5-(2-clorobencenosulfonilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	408,0
428		tert-Butilamida del ácido 5-(2-fluorobencenosulfonilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico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

430		[2-(2-Cloro-6-trifluorometil-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	436,1
431		[2-(2-Cloro-6-fluoro-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	386,1
432		<i>tert</i> -Butilamida del ácido 5-metanosulfonilamino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	312,1
433		[2-(2,6-Dibromo-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	491,7

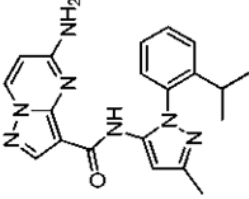
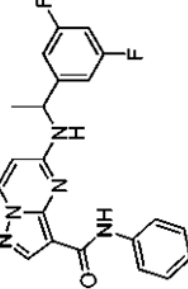
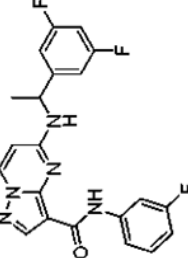
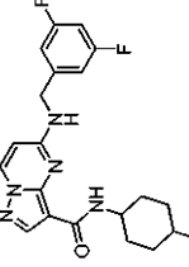
434		[2-(2-Metoxi-6-metilfenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	378.2
435		[2-(2-Bromo-6-metilfenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	425.8
436		[2-(2,6-Dicloro-6-metilfenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	402.1

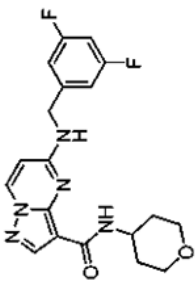
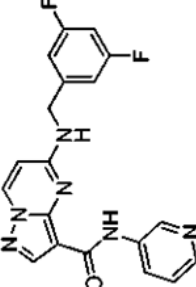
437		[2-(2-Chloro-6-metil-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	382,1
438		[2-(2-Metoxi-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	364,0
439		[2-(2-Chloro-5-ciano-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	393,2

440		[2-(2-Etilil-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	358,0
441		[2-(2-Etil-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	362,2
442		[5-Metil-2-(2-metilsulfanil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	380,1

443		[2-(2,6-Dimetil-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	362,2
444		[2-(2-Yodo-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	460,1
445		[2-(2-Bromo-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	412,1
446		[2-(2-Cloro-4-ciano-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	393,0



447		[2-(2-Isopropil-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-amino-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	376,3
448		5-(1-(3,5-Difluorofenil)etilamino)-N-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	394,1
449		5-(1-(3,5-Difluorofenil)etilamino)-N-(3-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	412,1
450		5-(3,5-Difluorobencilamino)-N-(4-hidroxiciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	402,2

451	 <p>The structure shows a pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. At the 3-position, there is a carboxamide group (-C(=O)NH-) attached to a tetrahydro-2H-pyran ring. At the 5-position, there is a benzylamino group (-CH2-C6H3(F)2-NH-), where the benzene ring has fluorine atoms at the 3 and 5 positions.</p>	5-(3,5-Difluorobenzylamino)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	387,9
452	 <p>The structure shows a pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. At the 3-position, there is a carboxamide group (-C(=O)NH-) attached to a pyridine ring. At the 5-position, there is a benzylamino group (-CH2-C6H3(F)2-NH-), where the benzene ring has fluorine atoms at the 3 and 5 positions.</p>	5-(3,5-Difluorobenzilamino)-N-(piridin-3-yl)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	380,9

Los compuestos de los Ejemplos 1-452 se sometieron a ensayo para su capacidad de inhibir la actividad de una quinasa JAK. Se descubrió que compuestos de los Ejemplos 1-452 tienen un valor de  $K_i$  de menos de aproximadamente 1  $\mu\text{M}$  en los ensayos de actividad de quinasa JAK (véanse, por ejemplo, los Ejemplos A-C). Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de quinasa JAK.

5 La siguiente Tabla 3 muestra los datos de actividad enzimática ( $K_i$ ) para ciertos compuestos de la presente invención procesados en los ensayos anteriores (Ejemplos A-C).

**Tabla 3**

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

10 La siguiente Tabla 4 muestra ciertos datos de actividad farmacológica celular ( $\text{CE}_{50}$ ) para compuestos de la presente invención procesados en los ensayos celulares anteriores (Ejemplo D).

**Tabla 4**

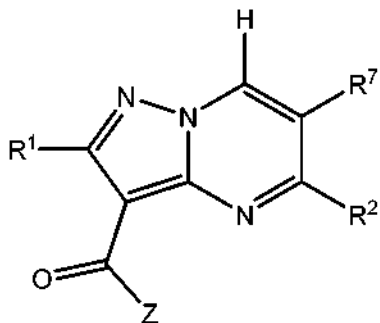
Ejemplo	pSTAT5 SET2	EPO pSTAT5 TF1	IL6-pSTAT3 TF1	IL12-pSTAT4 NK92
240	0,365 $\mu\text{M}$	0,735 $\mu\text{M}$	1,6 $\mu\text{M}$	0,579 $\mu\text{M}$
231	0,0802 $\mu\text{M}$	0,23 $\mu\text{M}$	0,371 $\mu\text{M}$	3,3 $\mu\text{M}$
225	0,0128 $\mu\text{M}$	0,0404 $\mu\text{M}$	0,13 $\mu\text{M}$	0,119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

15 Aunque la invención se ha descrito e ilustrado con un cierto grado de particularidad, se entiende que la presente divulgación se ha realizado únicamente a modo de ejemplo, y que los expertos en la materia pueden recurrir a numerosos cambios en la combinación y la disposición de las partes sin apartarse de la invención, según se define mediante las reivindicaciones.

20

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de Fórmula Ia:



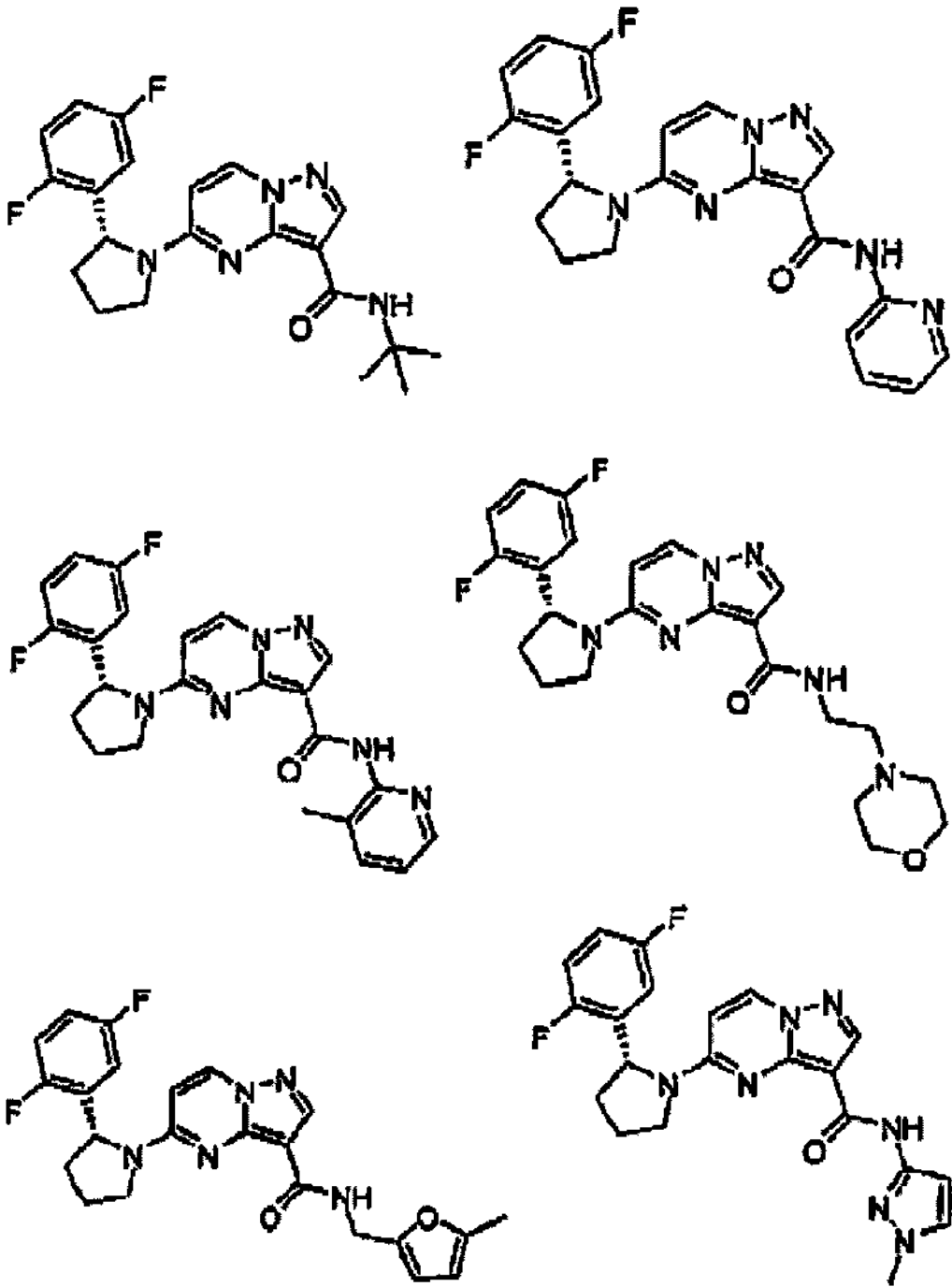
Ia

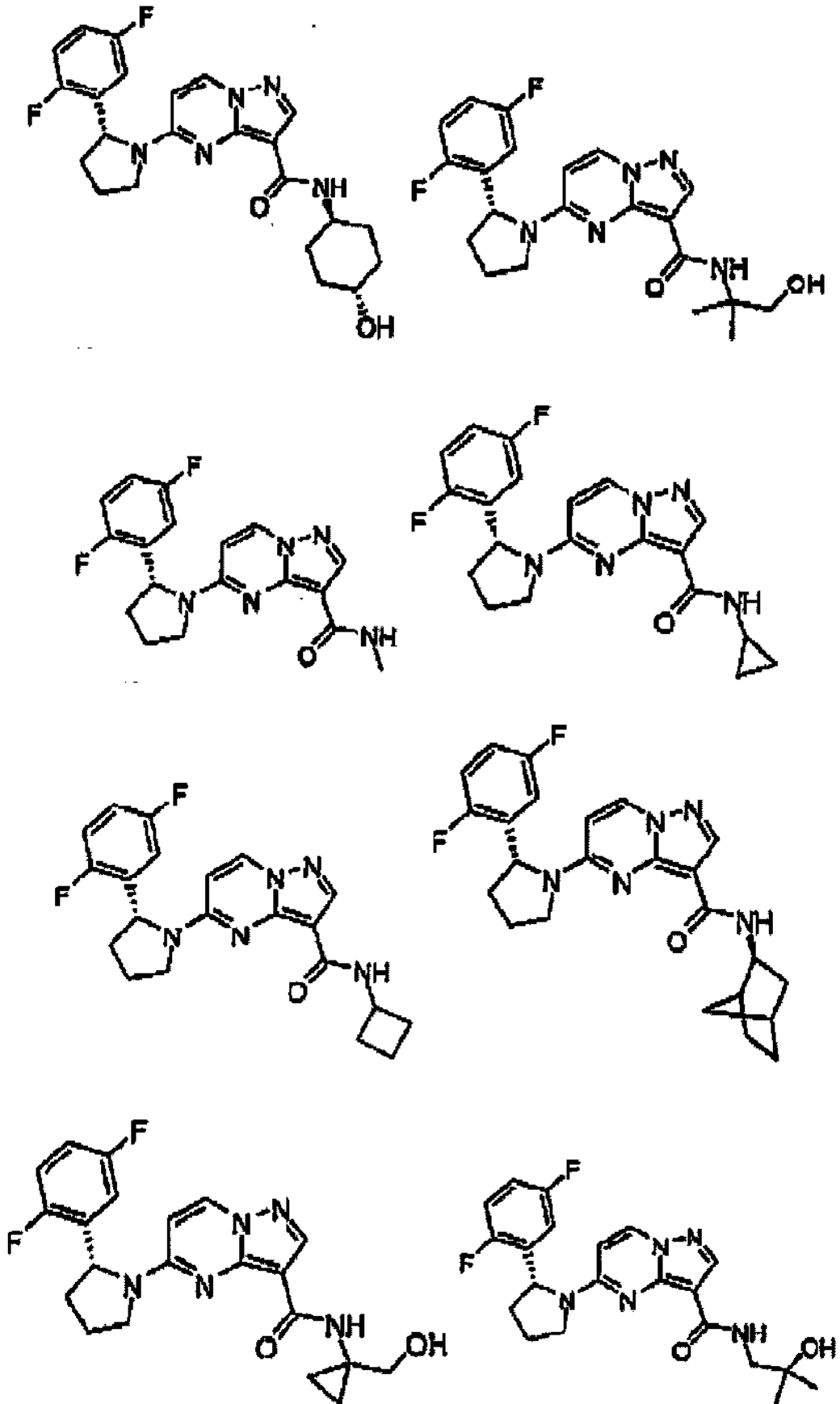
5

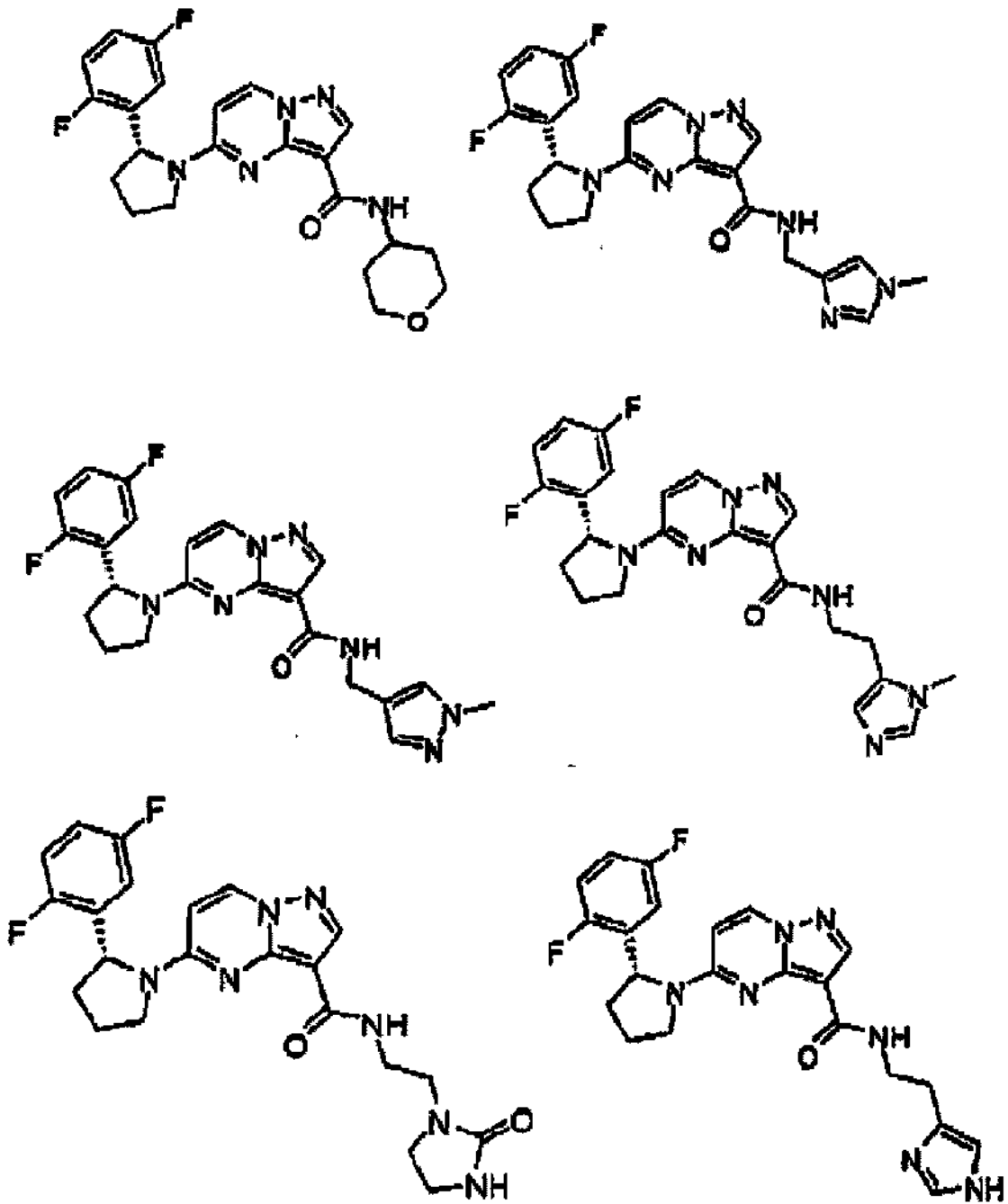
enantiómeros, diastereómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

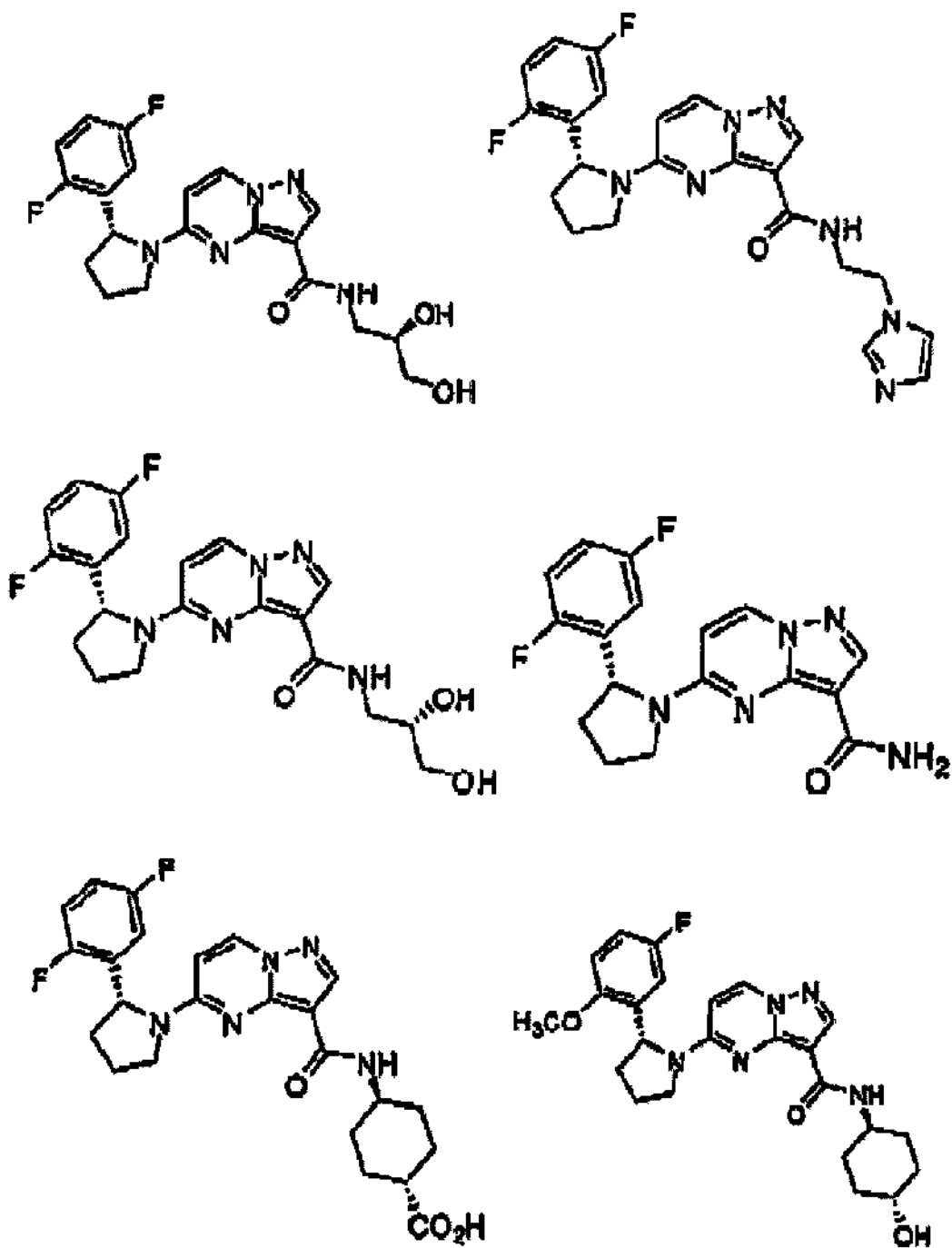
- 10 R<sup>1</sup> es H;  
 R<sup>2</sup> es -OR<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>NR<sup>12</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>S(O)R<sup>4</sup> o -NR<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>;  
 R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, en donde dichos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con oxo, F, OR<sup>a</sup> o NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;  
 R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), en donde dichos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con R<sup>8</sup>, y dichos arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R<sup>9</sup>; o  
 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> opcionalmente sustituido con R<sup>13</sup>;  
 Z es -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;  
 20 R<sup>5</sup> es H;  
 R<sup>6</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub>), en donde dichos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con R<sup>10</sup>, y dichos arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R<sup>11</sup>;  
 25 R<sup>7</sup> es H;  
 R<sup>8</sup> es independientemente oxo, halo, OR<sup>a</sup> o NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;  
 R<sup>9</sup> es independientemente oxo, -CN, -CF<sub>3</sub>, halo, -C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)OR<sup>a</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)SR<sup>a</sup>, -O[C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>]<sub>1-3</sub>O-, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con oxo o F, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con oxo o F, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> opcionalmente sustituido con halo, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)arilo C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con halo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> opcionalmente sustituido con halo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 R<sup>10</sup> es independientemente oxo, halo, OR<sup>a</sup> o NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;  
 R<sup>11</sup> es independientemente oxo, -CN, -CF<sub>3</sub>, halo, -O[C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>]<sub>1-3</sub>O-, -C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)OR<sup>a</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con oxo o F, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> opcionalmente sustituido con halo, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> opcionalmente sustituido con halo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -CF<sub>3</sub>, halo, -CN, -OR<sup>a</sup> o -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, o -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con oxo, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o F;  
 40 R<sup>12</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 R<sup>13</sup> es oxo, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, arilo C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o heterociclilo C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>; en donde dichos arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)OR<sup>c</sup>, oxo, halo o NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;  
 R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son independientemente H, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o heterociclilo C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>; en donde dichos alquilo, arilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)OR<sup>c</sup>, oxo, halo, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> o heterociclilo C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>; o  
 R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> junto con el átomo al que están unidos forman un heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido con oxo, F, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -C(O)OR<sup>a</sup>; y  
 R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o fenilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo y fenilo están opcionalmente sustituidos con halo, CH<sub>3</sub> OH, NH<sub>2</sub>, C(O)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); con la condición de que el compuesto de Fórmula Ia no es uno seleccionado entre:

50

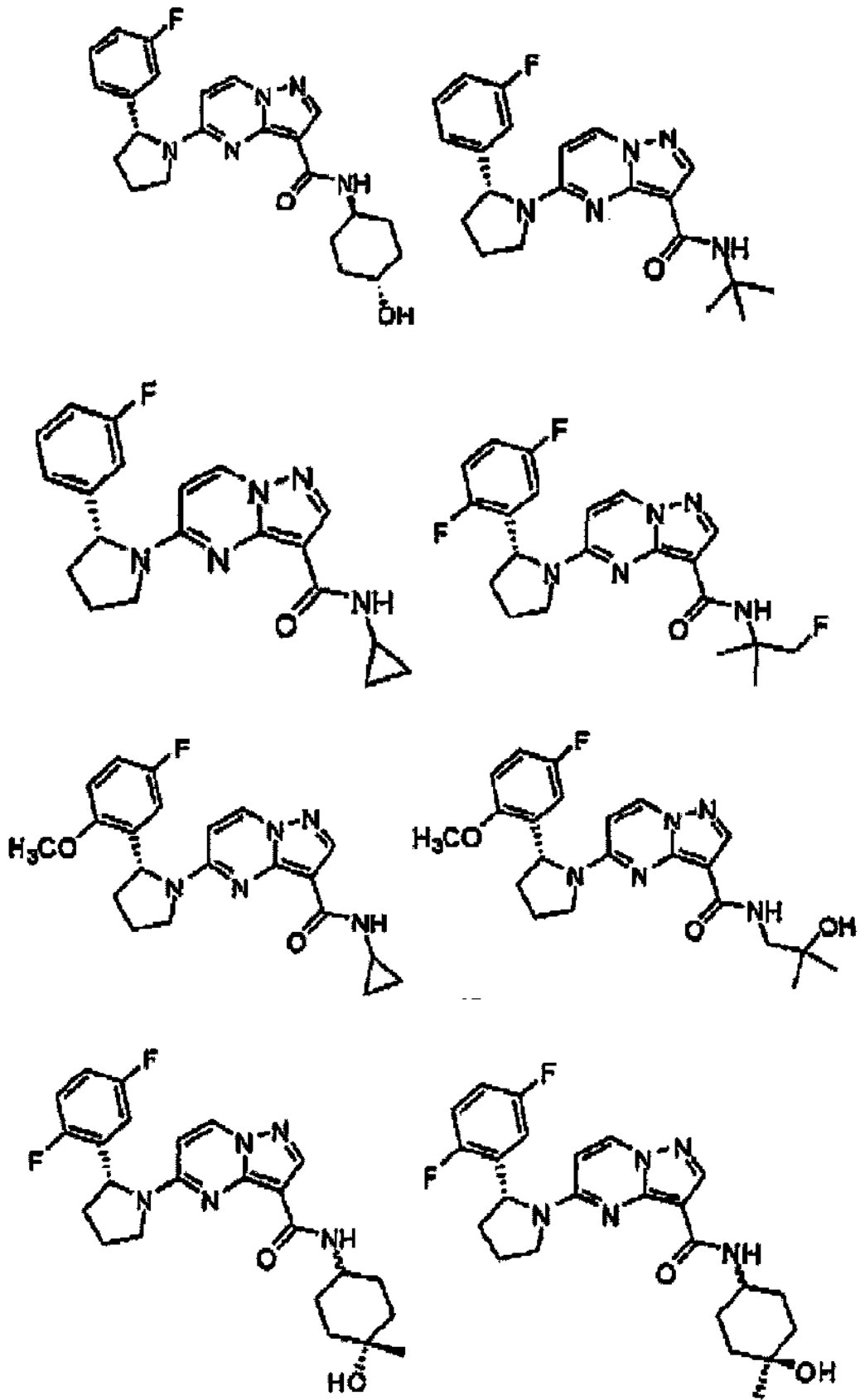


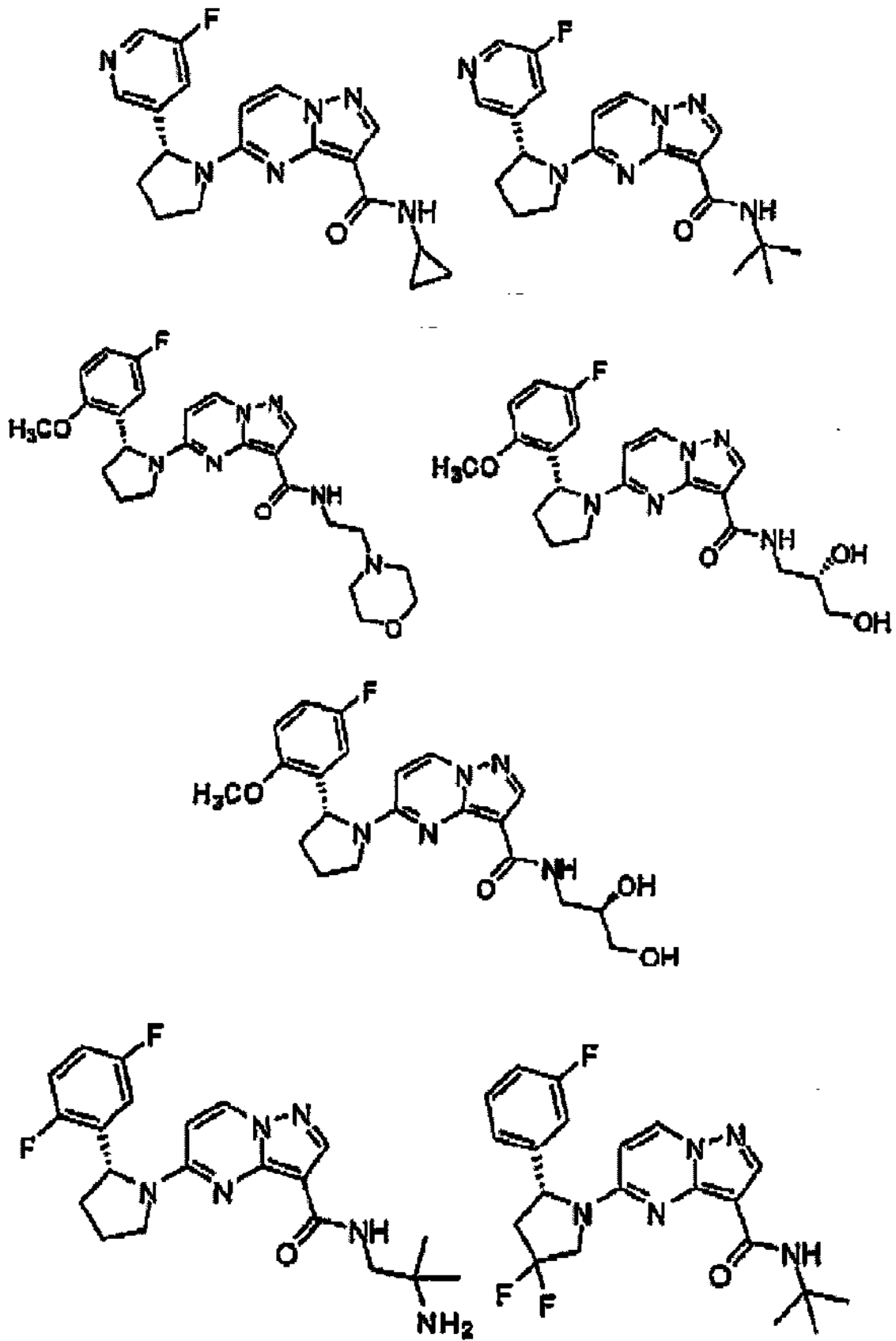


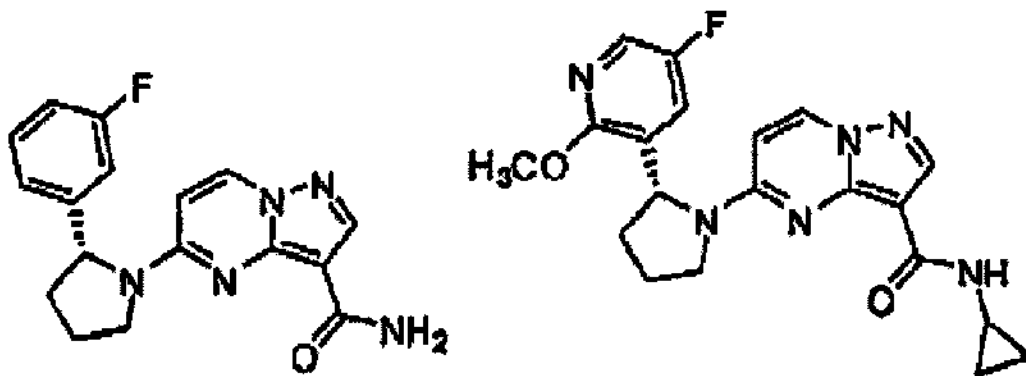
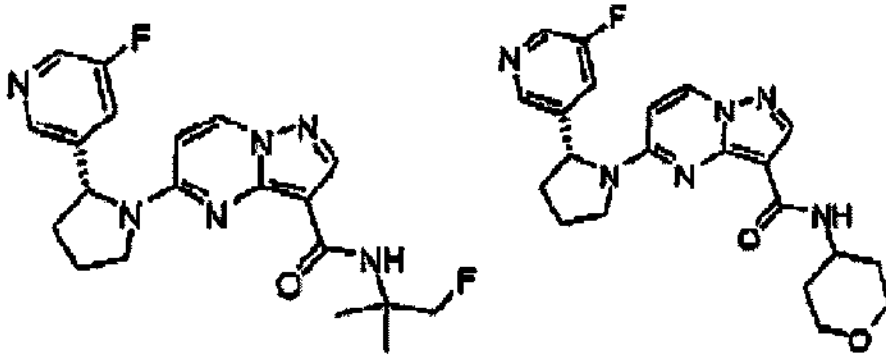
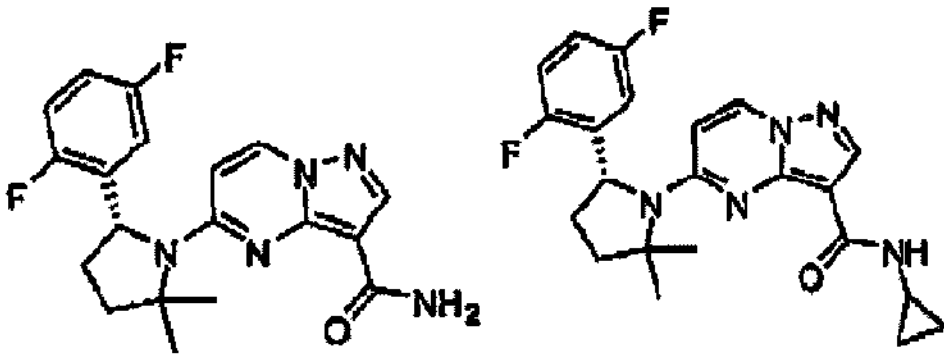
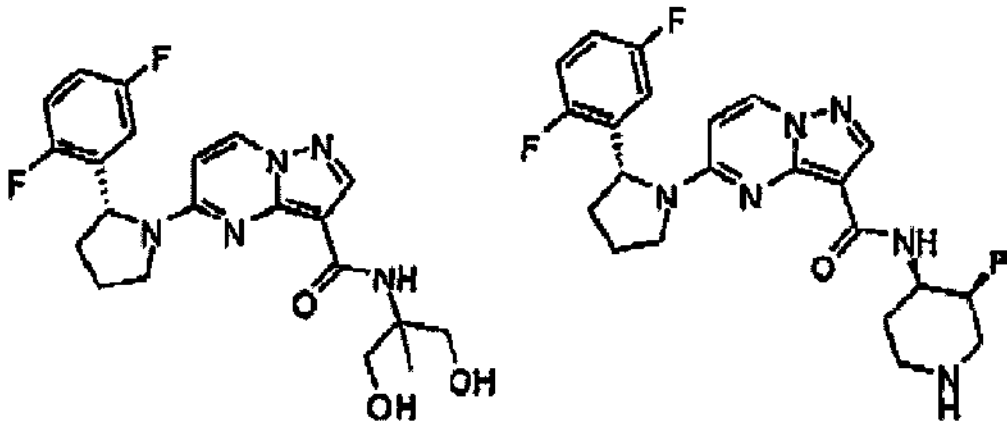


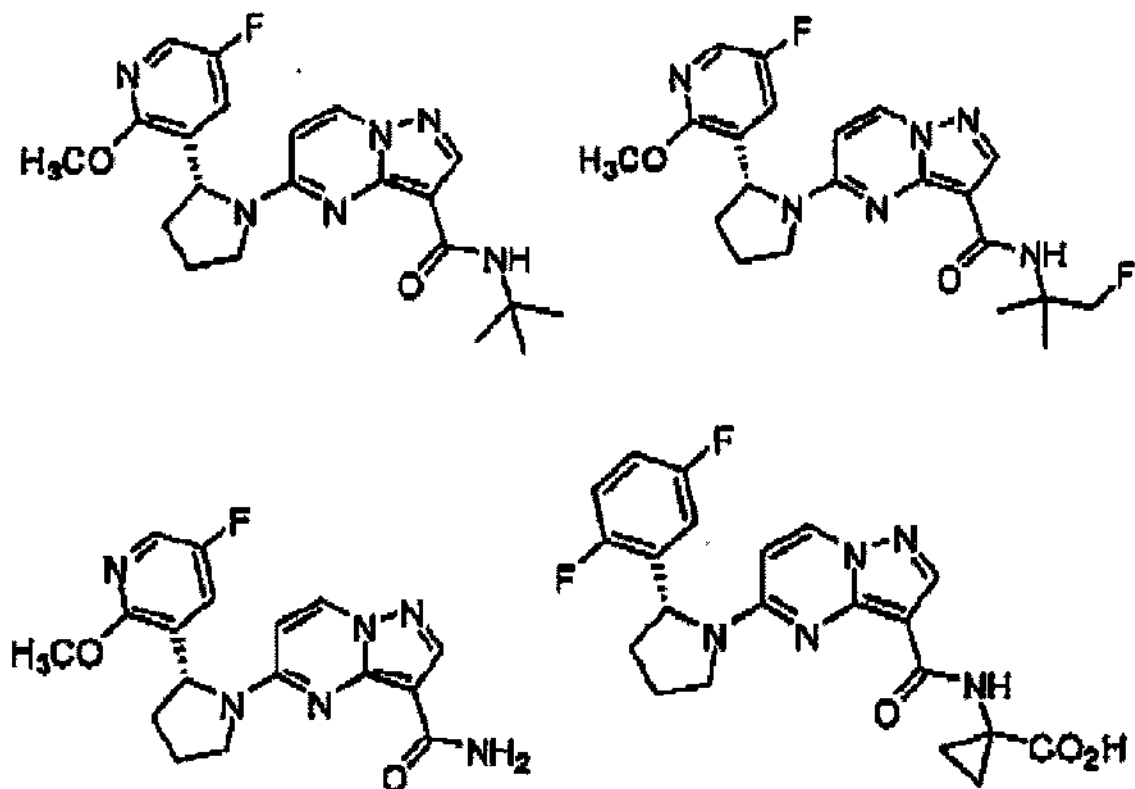




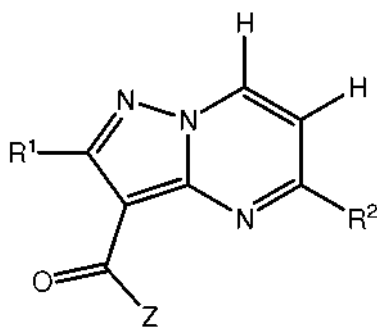








2. Compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre la Fórmula I:



I

5

enantiómeros, diastereómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

- 10 R<sup>1</sup> es H;  
R<sup>2</sup> es -OR<sup>4</sup> o -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>;  
R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, en donde dichos alquilo, alquenilo y alquinilo están  
opcionalmente sustituidos con oxo, F, OR<sup>a</sup> o NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;  
R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-  
15 C<sub>5</sub>)(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub>), en donde dichos alquilo,  
alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con oxo, F, OR<sup>a</sup> o NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, y dichos arilo, cicloalquilo,  
heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con
- 20 oxo, -CN, -CF<sub>3</sub>, halo, -C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)OR<sup>a</sup>, -  
O[C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>]<sub>1-3</sub>O-  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con oxo o F,  
-(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> opcionalmente sustituido con halo, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o

-(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> opcionalmente sustituido con halo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido con oxo, F, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -C(O)OR<sup>a</sup>;

Z es -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

R<sup>5</sup> es H;

R<sup>6</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub>), en donde dichos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con oxo, F, OR<sup>a</sup> o NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, y dichos arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con

oxo, -CN, -CF<sub>3</sub>, halo, -O[C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>]<sub>1-3</sub>O-, -C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)OR<sup>a</sup>,

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con oxo o F,

-(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> opcionalmente sustituido con halo, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

-(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> opcionalmente sustituido con halo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

-(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, halo, -CN, -OR<sup>a</sup> o -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, o

-(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con oxo, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o F;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son independientemente H, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o heterociclilo C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>; en donde dichos alquilo, arilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)OR<sup>c</sup>, oxo, halo, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> o heterociclilo C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>; o

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> junto con el átomo al que están unidos forman un heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido con oxo, F, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -C(O)OR<sup>a</sup>; y

R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o fenilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo y fenilo están opcionalmente sustituidos con halo, CH<sub>3</sub> OH, NH<sub>2</sub>, C(O)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

3. El compuesto de las reivindicaciones 1-2, en el que R<sup>2</sup> es -NHR<sup>4</sup>.

4. El compuesto de las reivindicaciones 1-3, en el que R<sup>2</sup> es -NH<sub>2</sub>.

5. El compuesto de las reivindicaciones 1 y 3, en el que R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con R<sup>8</sup>, y dichos arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R<sup>9</sup>.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> opcionalmente sustituido con R<sup>13</sup>.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>2</sup> es -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>.

8. El compuesto de las reivindicaciones 1 y 7, en el que R<sup>4</sup> es -(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) opcionalmente sustituido con R<sup>9</sup>.

9. El compuesto de las reivindicaciones 1 y 3-9, en el que R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>), -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub>), en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con R<sup>10</sup>, y dichos arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R<sup>11</sup>.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>2</sup> es -NR<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>; R<sup>3</sup> es H; y R<sup>4</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> y halo; y R<sup>6</sup> es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, y en donde R<sup>6</sup> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre oxo, halo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>2</sup> es -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>; R<sup>3</sup> es H; R<sup>6</sup> es pirazolilo sustituido con fenilo y además está opcionalmente sustituido con metilo, y en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre metilo, halo, metoxi, ciano, trifluorometilo, hidroxilo y trifluorometoxi.

12. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y un excipiente, un adyuvante o un vehículo farmacéuticamente aceptables.

13. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para su uso en un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad o una afección sensibles a la inhibición de la actividad de una quinasa JAK en un paciente, en el que la enfermedad o la afección se seleccionan entre cáncer, apoplejía, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad viral, enfermedades autoinmunes, aterosclerosis, reestenosis, psoriasis, trastornos alérgicos, inflamación, trastornos neurológicos, una enfermedad relacionada con hormonas, afecciones asociadas con trasplantes de órganos,

trastornos de inmunodeficiencia, trastornos óseos destructivos, trastornos proliferativos, enfermedades infecciosas, afecciones asociadas con muerte celular, agregación de plaquetas inducida por trombina, enfermedad hepática, afecciones inmunes patológicas que implican la activación de linfocitos T, trastornos del SNC o un trastorno mieloproliferativo.

5

14. Compuesto de las reivindicaciones 1-12, para su uso en terapia.