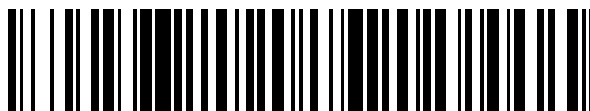


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 072**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12	(2006.01) C07D 417/14	(2006.01)
C07D 403/14	(2006.01) C07D 471/08	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01) C07D 491/056	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01) C07D 491/107	(2006.01)
C07D 491/08	(2006.01) C07D 495/08	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	
C07D 407/12	(2006.01)	
C07D 407/14	(2006.01)	
C07D 409/12	(2006.01)	
C07D 409/14	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.08.2014** **PCT/IN2014/000515**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.02.2015** **WO2015019365**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.08.2014** **E 14793899 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.01.2017** **EP 3030561**

54 Título: **N-Cianometilamidas como inhibidores de la quinasa Janus**

30 Prioridad:

07.08.2013 IN MM26112013

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

20.06.2017

73 Titular/es:

CADILA HEALTHCARE LIMITED (100.0%)
Zydus Tower Satellite Cross Roads
Ahmedabad 380 015 Gujarat, IN

72 Inventor/es:

DESAI, RANJIT, C.;
DESAI, JIGAR y
PATEL, PANKAJ

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 618 072 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

N-Cianometilamidas como inhibidores de la quinasa Janus

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (1) que son inhibidores de Janus quinasa (JAK), una familia de tirosina quinasas que están implicadas en las enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades proliferativas, alergias, rechazo de trasplantes, enfermedades que implican el deterioro del recambio del cartílago, malformaciones congénitas del cartílago y/o enfermedades asociadas con la hipersecreción de IL6 o los interferones. En particular, el compuesto de la invención inhibe a las sub familias JAK1 y/o JAK2 y/o JAK3. La presente invención también proporciona métodos para la producción de los compuestos de la invención, las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención, sus formas tautómeras, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Antecedentes de la invención

Las proteínas quinasas (PK) regulan diversos procesos biológicos, incluyendo el crecimiento celular, la supervivencia, la diferenciación, la formación de órganos, la morfogénesis, la neovascularización, la reparación de tejidos, y la regeneración. Las proteínas quinasas también desempeñan papeles especializados en una serie de enfermedades humanas como el rechazo de trasplantes, la artritis reumatoide, la psoriasis, la esclerosis lateral amiotrófica y la esclerosis múltiple, así como en tumores malignos sólidos y hematológicos tales como las leucemias y los linfomas. Las citoquinas influyen en la diferenciación celular, la proliferación y la activación, y pueden modular respuestas tanto pro-inflamatorias como anti-inflamatorias para permitir que el huésped reaccione apropiadamente a los patógenos. Las respuestas inmunes estimuladas por citoquinas e inflamatorias contribuyen a la patogénesis de las enfermedades: patologías tales como la inmunodeficiencia combinada severa (SCID) se derivan de la supresión del sistema inmune, mientras que una respuesta inflamatoria/inmune hiperactiva o inapropiada contribuye a la patología de las enfermedades autoinmunes (por ejemplo, asma, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis, miocarditis), y enfermedades tales como la esclerodermia y la osteoartritis (Ortmann, RA, T. Cheng, et al. (2000) Arthritis Res 2 (1): 16-32). La señalización de una amplia gama de citoquinas implica la familia de quinasas Janus (JAK) de proteína tirosina quinasas y transductores de señal y activadores de la transcripción (STAT). La Janus quinasa (JAK) son una familia de tirosina quinasas no receptoras intracelulares, que van desde 120 hasta 140 kDa, que transduce señales mediadas por citocinas a través de la vía JAK-STAT. La familia JAK desempeña un papel en la regulación dependiente de citoquinas de la proliferación y función de las células implicadas en la respuesta inmune. Actualmente, hay cuatro miembros de la familia JAK conocidas en mamíferos: JAK 1, JAK 2, JAK 3 y TYK 2. JAK 1, JAK 2 y TYK 2 se expresan de manera ubicua, mientras que JAK 3 se expresa en los linajes mieloides y linfoides.

Vandeghinste et al. (documento WO 2005/124342) descubrió la JAK1 como un objetivo cuya inhibición podría tener relevancia terapéutica para varias enfermedades, incluyendo la OA. La inactivación del gen JAK1 en ratones demostró que JAK1 desempeña funciones esenciales y no redundantes durante el desarrollo.

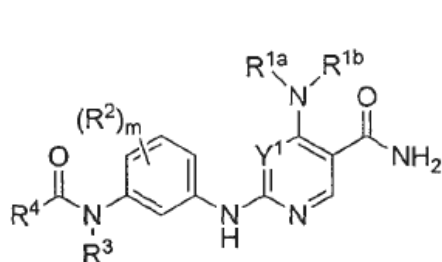
JAK2 es una proteína tirosina quinasa citoplasmática que cataliza la transferencia del grupo gamma-fosfato de la adenosina trifosfato a los grupos hidroxilos de residuos de tirosina específicos en las moléculas de transducción de señales. JAK2 media la señalización corriente abajo de los receptores de citoquinas después de la autofosforilación inducida por ligando tanto del receptor como de la enzima. Los principales efectores corriente abajo de JAK2 son una familia de factores de transcripción conocidos como transductores de señales y activadores de las proteínas de transcripción (STAT). Los estudios han revelado una asociación entre una mutación activadora de JAK2 (JAK2V617F) y los trastornos mieloproliferativos. Los trastornos mieloproliferativos, un subgrupo de neoplasias mieloides malignas, son enfermedades clonales de las células madre que se caracterizan por una expansión de los granulocitos maduros morfológicamente, eritroides, los megacariocitos, o las células del linaje de los monocitos. Los trastornos mieloproliferativos (MPD) incluyen policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE), metaplasia mieloide con mielofibrosis (MMM), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), síndrome hipereosinofílico (SHE), leucemia mielomonocítica juvenil (JMML) y la enfermedad sistémica de los mastocitos (SMCD). Se ha sugerido que las anomalías en los mecanismos de la transducción de señales, incluyendo la activación constitutiva de proteínas tirosina quinasas, inician MPD. Los embriones de ratón Jak2 ^{-/-} son anémicos y mueren alrededor del día 12,5 postcoitum debido a la ausencia de la eritropoyesis definitiva.

JAK3 se asocia con la cadena gamma común de los receptores extracelulares para las siguientes interleuquinas: IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15. Una deficiencia de JAK3 está asociada con un fenotipo inmune comprometido (SCID) tanto en roedores como en seres humanos. El fenotipo SCID de los mamíferos JAK3 ^{-/-} y la expresión específica de células linfoides de JAK3 son dos atributos favorables de una diana para un supresor inmune. Los datos sugieren que los inhibidores de JAK3 podrían impedir la activación de células T y prevenir el rechazo de injertos después de una cirugía de trasplante, o proporcionar un beneficio terapéutico a pacientes que padecen trastornos autoinmunes. Una característica importante de JAK3 es que se asocia específicamente con la cadena gamma del receptor de citoquinas común que es un componente común de los receptores para IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15. A diferencia de los otros miembros de la familia JAK que están más ampliamente expresados en muchos tejidos de los mamíferos, la expresión de JAK3 parece estar limitada principalmente a las membranas endoplásmicas de las células

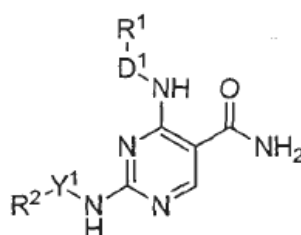
hematopoyéticas. JAK3 es validado por la genética del ratón y humana como un objetivo de supresión inmune (O'Shea J. et al. (2004)). Los inhibidores de JAK3 se llevaron con éxito al desarrollo clínico, inicialmente para el rechazo del trasplante de órganos, pero más tarde también en otras indicaciones inmuno-inflamatorias tales como la artritis reumatoide (RA), la psoriasis y la enfermedad de Crohn.

- 5 El bloqueo de la transducción de señales a nivel de las quinasas JAK es prometedor para el desarrollo de tratamientos para los cánceres humanos y la artritis. La inhibición de las quinasas JAK también se prevé que tendrá beneficios terapéuticos en pacientes que sufren de trastornos del sistema inmune de la piel tales como la psoriasis, y la sensibilización de la piel. En vista de las numerosas condiciones que se contemplan que son beneficiosas del tratamiento que implica la modulación de las vías de JAK es inmediatamente evidente que los nuevos compuestos que modulan las vías de JAK y los métodos de uso de estos compuestos deben proporcionar un beneficio terapéutico sustancial a una amplia variedad de pacientes.
- 10

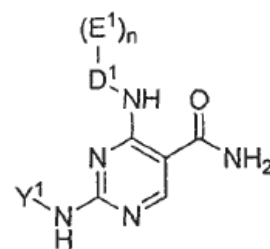
Las solicitudes de patente de Portola (documentos WO 2010/129802, WO 2009/145856, WO 2009/136995, etc.) describen una clase de compuestos de pirimidina como tirosina quinasas del bazo (SYK) o inhibidores de JAK.



WO 2011/129802

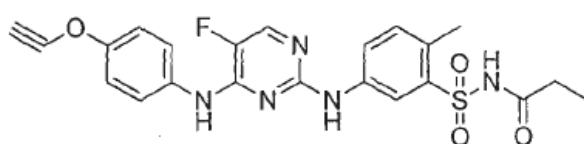


WO 2009/145856

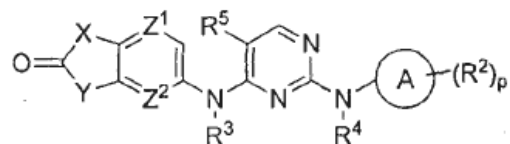


WO 2009/136995

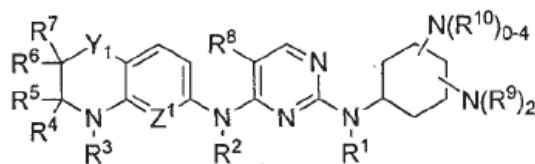
- 15 Rigel ha presentado una serie de solicitudes de patente (documentos WO 2011/017178, WO 2010/085684, WO 2010/078369, WO 2010/075558 y WO 2010/039518, etc.) reivindicando una clase de pirimidina de compuestos como moduladores útiles de las vías JAK o como inhibidores de quinasas JAK, particularmente JAK-2, JAK-3, o ambos.



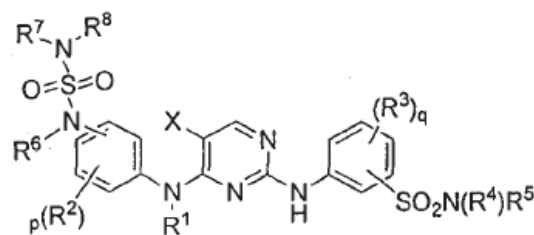
WO 2011/017178



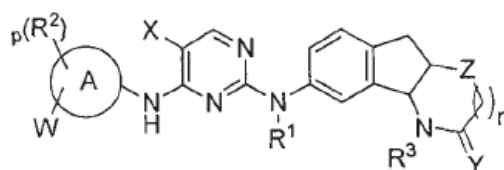
WO 2010/085684



WO 2010/078369

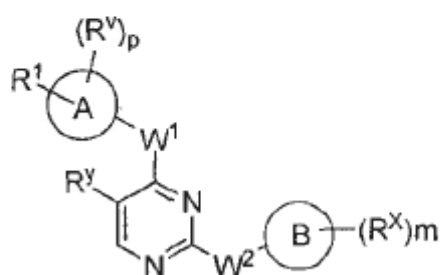
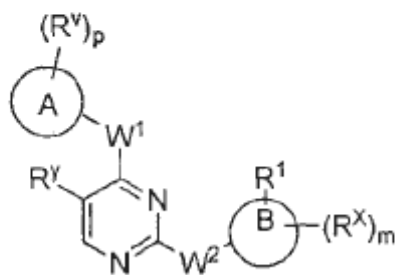
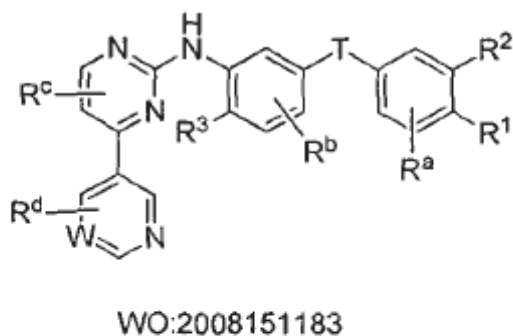
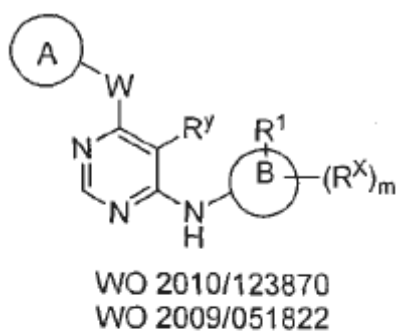


WO 2010/075558

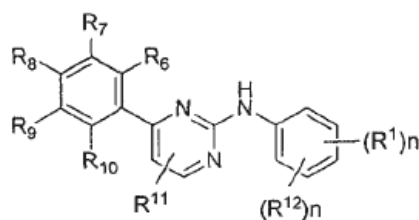
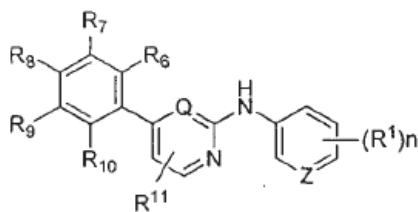


WO 2010/039518

- 20 Avila Therapeutics publicó una clase de compuestos de pirimidina como inhibidores de la proteína quinasa (documentos WO 2010123870, WO 2009/158571, WO 2009/051822 y WO 2008/151183).

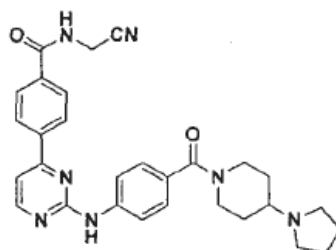
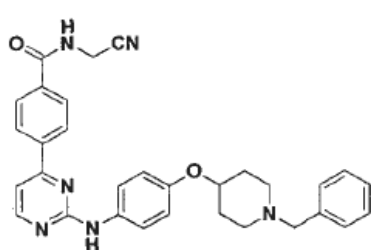


Cytopia Research Pvt. Ltd publicó una clase de compuestos de fenil amino pirimidina como inhibidores de proteína quinasa incluyendo JAK (documentos WO 2008109943, WO 2009029998).



5

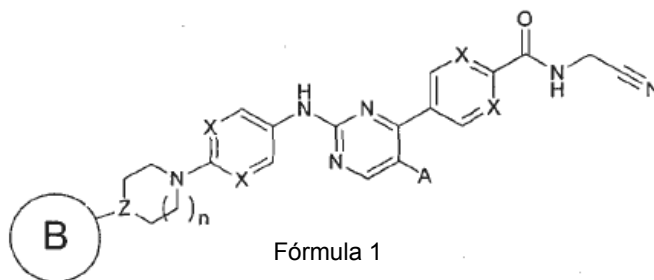
CYTOPIA publicó los siguientes dos compuestos en su solicitud de patente WO 2008109943. La inhibición in vitro de JAK 2 y JAK-3 publicada para los compuestos 2 es menor que 1 μ M y menor que 20 μ M, respectivamente.



10 Sin embargo, ninguno de estos compuestos han llegado al mercado y teniendo en cuenta el enorme potencial insatisfecho de tales moléculas, hay una necesidad de desarrollar compuestos que modulen las enzimas JAK en una manera terapéuticamente eficaz. Describimos en este documento a continuación estas nuevas moléculas.

Sumario de la invención

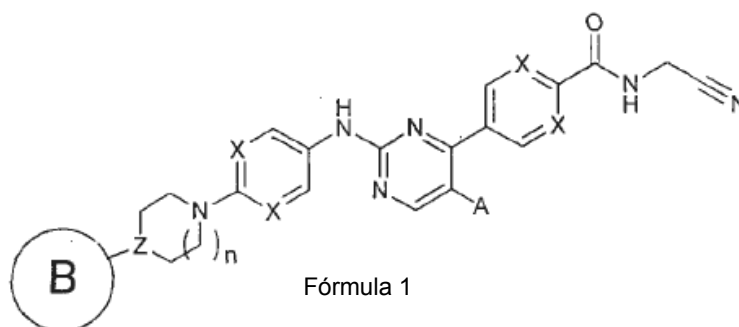
La presente invención describe un grupo de nuevos compuestos como inhibidores de JAK útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades proliferativas, alergias, rechazo de trasplantes, enfermedades que implican deterioro del recambio de cartílago, malformaciones del cartílago congénitas, y/o enfermedades asociadas con la hipersecreción de IL6 o los interferones. Los nuevos compuestos se definen por la fórmula general (1) siguiente:



Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento del cuerpo humano o animal, mediante la regulación de Janus quinasa (JAK). Los compuestos de esta invención son por lo tanto adecuados para el tratamiento de otras enfermedades relacionadas autoinmunes.

Realizaciones de la presente invención

El objetivo principal de la presente invención, por lo tanto, es proporcionar nuevos compuestos de fórmula general (1), nuevos compuestos intermedios que intervienen en su síntesis, sus sales farmacéuticamente aceptables, y composiciones farmacéuticas que los contienen o sus mezclas como agentes terapéuticos.



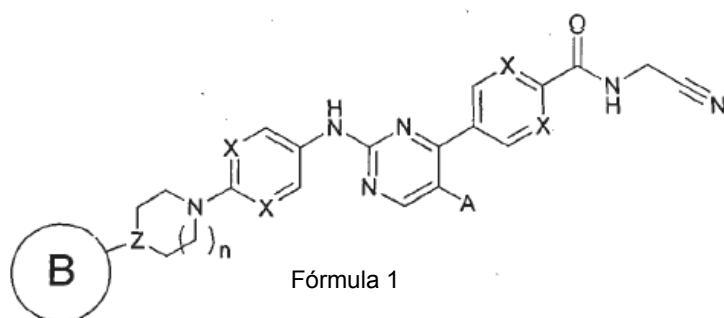
En una realización se proporcionan procesos para la preparación de nuevos compuestos de fórmula general (1), nuevos compuestos intermedios que intervienen en su síntesis, sus sales farmacéuticamente aceptables, y composiciones farmacéuticas que los contienen.

En otra realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula general (1), sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprenden vehículos farmacéuticamente aceptables, disolventes, diluyentes, excipientes y otros medios empleados normalmente en su fabricación.

En una realización adicional se proporcionan los nuevos compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades proliferativas, alergias, rechazo de trasplantes, enfermedades que implican deterioro del recambio de cartílago, malformaciones del cartílago congénitas, y/o enfermedades asociadas con la hipersecreción de IL6 o los interferones, en las que la quinasa JAK tiene una función patológica.

Descripción detallada de la invención

Los nuevos compuestos de la presente invención se definen por la fórmula general (I) a continuación.



en donde

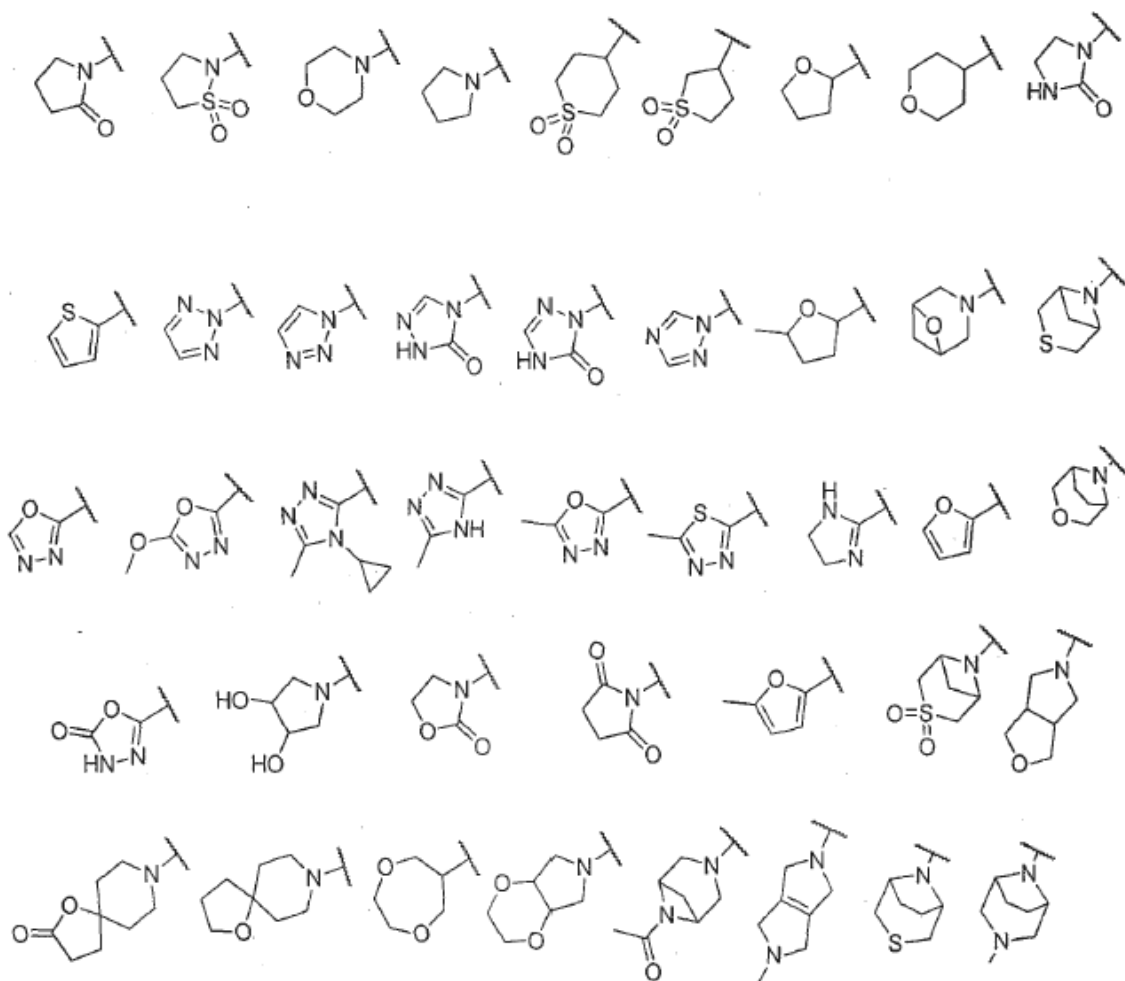
X en cada aparición se selecciona independientemente de N o CH;

Z en cada aparición se selecciona independientemente de N o CH;

5 'n' se selecciona entre 0, 1.

A se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, CF₃, CN, CON(R₁)₂, O-alquilo C₁₋₄

El Anillo B se selecciona entre los siguientes sistemas de anillos



el anillo B puede, en su caso, estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre H, OH, CN, NH₂, halógeno, oxo, OCF₃, CF₃, alquilo C₁-C₆, O-alquilo C₁-C₆, (CH₂)₁₋₆-O-alquilo C₁-C₆, (O-(CH₂)₀₋₄-O-alquilo C₁-C₆, C(O)NH-alquilo C₁-C₆, NHC(O)-alquilo C₁-C₆, S(O)₀₋₂-alquilo C₁-C₆, (CH₂)₁₋₆-N(R)_{1,2}, (CH₂)₁₋₆NHC(=O)OR₁, (CH₂)₁₋₆NHC(=O)R₁, C(=O)OR₁, C(=O)R₁, (CH₂)₁₋₄C(=O)NHR₁, (CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₄Ar₁,

(CH₂)₀₋₄NH(CH₂)₀₋₄Ar₁, (CH₂)₀₋₄Ar₁, (CH₂)₀₋₄C(O)(CH₂)₀₋₄Ar₁, (CH₂)₀₋₄C(=O)O(CH₂)₀₋₄Ar₁, (CH₂)₀₋₄C(=O)NR₁(CH₂)₀₋₄Ar₁; El término Ar₁ en cada aparición se selecciona independientemente de arilo sustituido o no sustituido o un anillo heterocíclico sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de OH, CN, NH₂, halógeno, OCF₃, CF₃, alquilo C₁-C₆, O-alquilo C₁-C₆, (CH₂)₁₋₆O-alquilo C₁-C₆, O-(CH₂)₀₋₄O-alquilo C₁-C₆, C(O)NH-alquilo C₁-C₆, NHC(O)-alquilo C₁-C₆, S(O)₀₋₂-alquilo C₁-C₆, (CH₂)₁₋₆N(R₁)₂, (CH₂)₁₋₆NHC(=O)OR₁, (CH₂)₁₋₆NHC(=O)R₁, C(=O)OR₁ o -C(=O)R₁, CH₂(CH₂)₀₋₄C(=O)NHR₁,

R₁ en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno, grupos alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇;

Los sustituyentes adecuados en su caso si no se definen específicamente en otra parte, incluyen, pero no se limitan a los siguientes radicales, solos o en combinación con otros radicales: grupos hidroxilo, oxo, halo, tio, nitro, amino, alquilo, alcoxi, haloalquilo o haloalcoxi;

En una realización adicional los grupos radicales descritos anteriormente se pueden seleccionar de:

- El grupo "alquilo", se utiliza ya sea solo o en combinación con otros radicales, denota un radical lineal o ramificado que contiene de uno a seis átomos de carbono, seleccionado de metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, amilo, t-amilo, n-pentilo, n-hexilo, y similares;

- El término "halo" o "halógeno" usado en el presente documento, solo o en combinación con otros radicales, tales como "haloalquilo", "perhaloalquilo" se refiere a un fluoro, cloro, bromo o yodo. El término "haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se define anteriormente, sustituido con uno o más halógenos; tales como fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, metilo mono o polihalo sustituido, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo. El término "haloalcoxi" se refiere a un haloalquilo, como se define anteriormente, unido directamente a un átomo de oxígeno, tal como grupos fluorometoxi, clorometoxi, fluoroetoxi, cloroetoxi y similares.

- El término "arilo" se refiere a sistemas de anillos aromáticos mono- y poli-carbocíclicos, en el que los anillos carbocíclicos individuales en los sistemas de poli anillos están fusionados o unidos entre sí a través de un enlace sencillo. Los grupos arilo adecuados incluyen fenilo, naftilo y bifenilo.

- El término "sustituido", como se usa en este documento, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo designado se sustituye con una selección del grupo indicado, a condición de que la valencia normal del átomo designado no se exceda y que la sustitución de como resultado un compuesto estable.

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden presentarse como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. La presente invención pretende abarcar todas dichas formas isoméricas de los compuestos de fórmula (I), ya sea como especies individuales o mezclas de los mismos.

Algunos de los compuestos descritos en este documento contienen dobles enlaces olefínicos, y salvo que se especifique lo contrario, se pretende que se incluyan tanto los isómeros geométricos E como Z.

Algunos de los compuestos descritos en este documento pueden existir con diferentes puntos de unión del hidrógeno, referidos como tautómeros. Un ejemplo de este tipo puede ser una cetona y su forma enol conocido como tautómeros ceto-enol. Los tautómeros individuales, así como la mezcla de los mismos están abarcados por los compuestos de fórmula (I).

Lista de abreviaturas

DMF: dimetilformamida

DCM: diclorometano

EDAC.HCl: hidrocloreuro de N-(3-dimetil aminopropil) N 'etil carbodiimida,

HOBt: 1-Hidroxibenzotriazol

TFA: ácido trifluoroacético

DCC: dicitlohexilcarbodiimida

DIPEA: diisopropil etil amina

EtOAc: acetato de etilo

h: hora(s)

min: minuto(s)

T_{Ret}: tiempo de retención

HCl: ácido clorhídrico

TA: temperatura ambiente [25-30°C]

BINAP: (±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno

5 DPPF: complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloruro paladio con DCM

Pd₂(dba)₃: tris(dibencilidenoacetona) dipaladio

(PPh₃)₂PdCl₂: dicloruro de Bis(trifenilfosfina)paladio (II)

Detalles del instrumento

El espectro de masas se registró en un LC-MS 2010-A de Shimadzu.

10 La pureza UPLC se determinó mediante el uso del instrumento Waters Sequipy.

Columna UPLC: BEH C18 (2,1X100 mm) 1,7μ

Fase móvil: 0,05% de TFA en agua: gradiente de ACN.

Caudal: 1,0 ml/min.

Longitud de onda: UV a 220 nm.

15 Pureza HPLC se determinó utilizando un instrumento Agilent-1100.

Columna HPLC J'Sphera ODS 150 * 4,6 mm,

Caudal 1,0 ml/min @ 220 min

Espectro de RMN: Bruker Avanc 400 mHz

Los compuestos particularmente útiles de la presente invención se seleccionan de

20 N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;

N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il) piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;

N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-morfolinopiperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;

4-(2-((4-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida ;

4-(2-((4-(4-(1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;

25 4-(2-((4-([1,3'-bipirrolidin]-1'-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;

N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopian-4-il)piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;

N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(furan-2-il)piperidin-1-il) fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;

N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(1,1 -dioxidotetrahidrotiofen-3-il)piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;

N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;

30 N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(tiofen-2-il) piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;

N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(2-oxooxazolidin-3-il) piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;

N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(tetrahidrofuran-2-il) piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;

N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(5-metilfuran-2-il) piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;

N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il) piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;

35 N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(5-metiltetrahidrofurano-2-il) piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;

4-(2-((4-(4-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;

N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(2-oxoimidazolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;

- 4- (2-((4-(4-(1,3,4-oxadiazol-2-il) piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
- 4-2-((4-(4-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(ciano metil)benzamida;
- 4-2-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
- N-(cianometil)-4-2-((4-(4-(5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- 5 N-(cianometil)-4-2-((4-(4-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- 4- (2-((4-(4-(1-oxa-8-aza-espiro[4.5]decan-8-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
- N-(cianometil)-4-2-((4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- N-(cianometil)-4-2-((4-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- 10 N-(cianometil)-4-2-((4-(4-(tetrahidro-2H-[1,4]-dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- N-(cianometil)-4-2-((4-(4-(2-oxo-1-oxa-8-aza-espiro[4.5]decan-8-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- N-(cianometil)-4-2-((4-(4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- N-(cianometil)-4-2-((4-(4-(4-ciclopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- N-(cianometil)-4-2-((4-(4-(5-metoxi-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- 15 4-2-((4-(4-(1,4-dioxepan-6-il)piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
- N-(cianometil)-4-2-((4-(4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) piperazin-1-ilo)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida ;
- N- (cianometil) 4- (2-((4-(4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) piperidin-1-ilo)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida ;
- N-(cianometil)-4-2-((4-(3-(tetrahidro-2H-[1,4]-dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-il)pirrolidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- 20 N-(cianometil)-4-2-((4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- N- (cianometil)-4-2-((4-(4-(3,4-dihidropirrolidin-1-il) piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- 4- (2-((4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il) piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
- 4-2-((4-(4-(6-acetil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
- 25 N-(cianometil)-4-(5-metil-2-((4-(4-morfolinopiperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- N-(cianometil)-4-(5-metil-2-((4-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-benzamida;
- 4-2-((4-(4-(1-oxa-8-aza-espiro[4.5]decan-8-il)piperidin-1-il)fenil)amino)-5-metilpirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
- N-(cianometil)-4-(5-metil-2-((4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- 30 N-(cianometil)-4-(5-fluoro-2-((4-(4-morfolinopiperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- 4-(5-cloro-2-((4-(4-morfolinopiperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
- N-(cianometil)-4-(5-fluoro-2-((4-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il) fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- 4-(5-cloro-2-((4-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
- 35 4-2-((4-(4-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piperidin-1-il)fenil)amino)-5-metilpirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
- 4-2-((4-(4-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piperidin-1-il)fenil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
- 4-2-((4-(4-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piperidin-1-il)fenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;

N-(cianometil)-4-(5-metil-2-((4-(4-(tetrahidro-2H-[1,4]-dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;

N-(cianometil)-4-(5-fluoro-2-((4-(4-(tetrahidro-2H-[1,4]-dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;

5 4-(5-cloro-2-((4-(4-(tetrahidro-2H-[1,4]-dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;

N-(cianometil)-4-(5-fluoro-2-((4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;

4-(5-cloro-2-((4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;

N-(cianometil)-4-(5-metil-2-((4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;

10 N-(cianometil)-4-(5-fluoro-2-((4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;

4-(5-cloro-2-((4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;

4-(2-((4-(4-(3-tia-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;

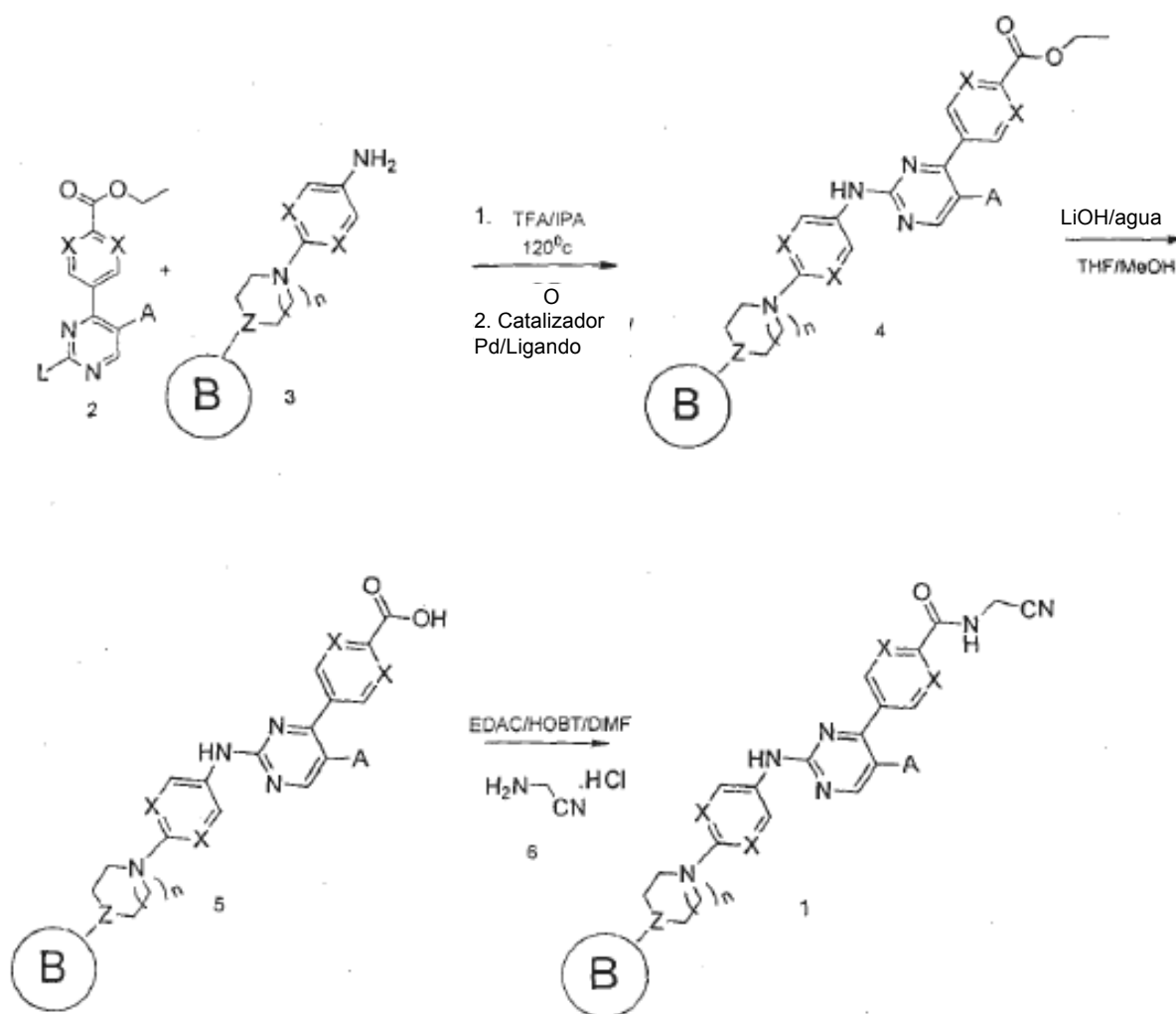
4-(2-((4-(4-(3-tia-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)piperidin-1-il)fenil)amino)-5-metilpirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;

15 4-(2-((4-(4-(3-tia-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)piperidin-1-il)fenil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;

4-(2-((4-(4-(3-tia-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)piperidin-1-il)fenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;

20 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar usando los métodos descritos a continuación, junto con las técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica, o variaciones de los mismos como apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos contemplados incluyen, pero no se limitan a los descritos a continuación, en donde todos los símbolos son como se definen anteriormente.

Procedimiento general 1:



El derivado de éster de fórmula [4] se puede sintetizar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula [2], donde 'L' es un grupo saliente adecuado seleccionado de Cl, Br, I, o SOCH_3 y similares, y derivados de amina adecuados de fórmula [3] en presencia de un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido p-tolueno sulfónico o bases tales como carbonato potásico, diisopropil etil amina, tri etil amina y similares en disolventes tales como alcohol isopropílico, dimetilsulfóxido, dimetilformamida o dioxano y similares a una temperatura de 25-150°C. Alternativo para el grupo sensible a los ácidos unido al derivado de amina [3], el derivado de éster se puede preparar mediante acoplamiento del compuesto de fórmula [2] con un derivado de amina [3] usando un catalizador como DPPF, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ y al igual en presencia del ligando BINAP y al igual en disolvente DMF, DMA, dioxano y similares a una temperatura de 80-150°C.

La hidrólisis del derivado de éster [4] con bases tales como hidróxido de sodio, hidróxido de litio en disolvente(s) tales como agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano o combinación de los mismos a una temperatura de 25-100°C produce el derivado de ácido de fórmula [5]. El derivado de acetonitrilo de fórmula [6] puede sintetizarse por reacción de amino acetonitrilo [6] con un derivado de ácido de fórmula [5] con agentes de activación de grupos carboxilo adecuados tales como hidrocloreuro de N-(3-dimetil aminopropil)-N'-etil carbodiimida (EDAC.HCl), diciclohexil carbodiimida y similares en presencia de un aditivo 1-hidroxi benzotriazol (HOBT) y una base como trietilamina o diisopropiletilamina (DIEA) y similares en un disolvente(s) como dimetilformamida o diclorometano y similares, a una temperatura de 0-25°C.

El compuesto de fórmula [2] se puede sintetizar según los procedimientos generales conocidos en la técnica, por ejemplo, como se menciona en el documento WO2008109943 junto con las variaciones adecuadas que son bien conocidas para las personas expertas. El derivado de amina [3] puede sintetizarse por diversos métodos conocidos por los expertos en la técnica, tal como los siguientes procedimientos establecidos en referencias tales como Fieser y Reactivos de Fieser para la síntesis orgánica; Wiley & Sons: Nueva York, volúmenes 1-21; R. C. LaRock, Comprehensive Organic Transformations, 2ª edición Wiley-VCH, Nueva York, 1999; Comprehensive Organic

Synthesis, B. Trost e I. Fleming (Eds.) Vol. 1-9 Pergamon, Oxford, 1991; Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A. R. Katritzky y C. W. Rees (Eds), Pergamon, Oxford 1984, vol. 1-9; Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A. R. Katritzky y C. W. Rees (Eds), Pergamon, Oxford 1996, vol. 1-11; y Organic Reactions, Wiley & Sons: Nueva York, 1991, Volúmenes 1-40, por nombrar algunos de los procesos conocidos en la bibliografía.

- 5 Las sales farmacéuticamente aceptables que forman una parte de esta invención se pueden preparar por tratamiento del compuesto de fórmula (1) con ácidos apropiados en disolventes adecuados por los procesos conocidos en la técnica.

El bloque de construcción del éster [2] se sintetizó según el procedimiento descrito a continuación.

Éster	Nombre químico
Éster 1	4-(2-cloropirimidin-4-il)benzoato de etilo
Éster 2	4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)benzoato de etilo
Éster 3	4-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)benzoato de etilo
Éster 4	4-(2-cloro-5-cloropirimidin-4-il)benzoato de etilo

- 10 Síntesis del bloque de construcción de éster

Ester 1: Preparación de 4-(2-cloropirimidin-4-il)benzoato de metilo.

- 15 A una solución de 2,4-dicloropirimidina [70 g, 470 mmol] en DMF [600 ml] se añadió $(PPh_3)_2PdCl_2$ [9,9 g, 14 mmol] y la mezcla se calentó a 90°C durante 1 h. A esto, se añadió ácido (4-(etoxicarbonil)fenil)borónico [91 g, 470 mmol] y la mezcla se calentó a 90°C durante 0,5 h adicional. Una solución de bicarbonato de potasio [282 g, 2,8 mol] en 200 ml de agua se añadió a la mezcla de reacción y se agitó durante 0,5 horas a 90°C. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se inactivó en agua [500 ml] enfriada en hielo. El sólido blanquecino obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó bajo vacío para obtener el compuesto del título. [45 g, 37%].

Ester 2: Preparación de 4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il) benzoato de metilo.

- 20 Preparado similar al procedimiento descrito en el Éster 1, pero utilizando 2,4-dicloro-5-metilpirimidina como material de partida.

Ester 3: Preparación de 4-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)benzoato de etilo.

Preparado similar al procedimiento descrito en el Éster 1, pero utilizando 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina como material de partida.

Ester 4: Preparación de 4-(2-cloro-5-cloropirimidin-4-il)benzoato de etilo.

- 25 Preparado similar al procedimiento descrito en el Éster 1, pero usando 2,4,5-tricloropirimidina como material de partida.

Los bloques de construcción de amina [3] se sintetizaron según el procedimiento descrito a continuación:

Amina 1	1-(1-(4-Aminofenil)piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona
Amina 2	1,1-Dióxido 2-(1-(4-aminofenil)piperidin-4-il)isotiazolidina
Amina 3	4-(4-Morfolinopiperidin-1-il)anilina
Amina 4	4-(4-(1H-1,2,4-Triazol-1-il)piperidin-1-il)anilina
Amina 5	4-(4-(1H-Pirazol-1-il)piperidin-1-il)anilina
Amina 6	4-([1,3'-Bipirrolidin]-1'-il)anilina
Amina 7	1,1-Dióxido 4-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-tioplan
Amina 8	4-(4-(Furan-2-il)piperidin-1-il)anilina

Amina 9	1,1-Dióxido 3-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)tetrahidrotiofeno
Amina 10	1-(1-(4-Aminofenil)piperidin-4-il)pirrolidina-2,5-diona
Amina 11	4-(4-(Tiofen-2-il)piperidin-1-il)anilina
Amina 12	3-(1-(4-Aminofenil)piperidin-4-il)oxazolidin-2-ona
Amina 13	4-(4-(Tetrahidrofuran-2-il)piperidin-1-il)anilina
Amina 14	4-(4-(5-Metilfuran-2-il)piperidin-1-il)anilina
Amina 15	4-(4-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)anilina
Amina 16	4-(4-(5-Metiltetrahidrofuran-2-il)piperidin-1-il)anilina
Amina 17	4-(4-(6-Oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piperidin-1-il)anilina
Amina 18	1-(1-(4-Aminofenil)piperidin-4-il)imidazolidin-2-ona
Amina 19	4-(4-(1,3,4-Oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)anilina
Amina 20	4-(4-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)piperidin-1-il)anilina
Amina 21	4-(4-(1H-1,2,3-Triazol-1-il)piperidin-1-il)anilina
Amina 22	4-(1-(4-Aminofenil)piperidin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona
Amina 23	1-(1-(4-Aminofenil)piperidin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona
Amina 24	4-(4-(1-Oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)piperidin-1-il)anilina
Amina 25	4-(4-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)anilina
Amina 26	4-(4-(5-Metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperidin-1-il)anilina
Amina 27	4-(4-(Tetrahidro-2H-[1,4]dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-il)piperidin-1-il)anilina
Amina 28	8-(1-(4-Aminofenil)piperidin-4-il)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-2-ona
Amina 29	5-(1-(4-Aminofenil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
Amina 30	4-(4-(4-Ciclopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il)anilina
Amina 31	4-(4-(5-Metoxi-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)anilina
Amina 32	4-(4-(1,4-Dioxepan-6-il)piperazin-1-il)anilina
Amina 33	4-(4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)piperazin-1-il)anilina
Amina 34	4-(4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)anilina
Amina 35	4-(3-(Tetrahidro-2H-[1,4]dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-il)pirrolidin-1-il)anilina
Amina 36	4-(4-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperazin-1-il)anilina
Amina 37	1-(1-(4-Aminofenil)piperidin-4-il)pirrolidina-3,4-diol
Amina 38	4-(4-(3-Oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)piperidin-1-il)anilina
Amina 39	1-(3-(1-(4-Aminofenil)piperidin-4-il)-3,6-diazabicyclo [3.1.1]heptan-6-il)etanona

Síntesis del bloque de construcción de Amina

Amina 1: 1-(1-(4-aminofenil) piperidin-4-il) pirrolidin-2-ona.

Paso 1: Preparación de 1-(1-(4-nitrofenil) piperidin-4-il) pirrolidin-2-ona

Se disolvió 1-(piperidin-4-il) pirrolidin-2-ona (1,8 g, 10,7 mmol) [OPRD 2007, 11, 482-486] en DMF (10,0 ml) a ta. A esto se añadió K₂CO₃ (2,96 g, 21,40 mmol) a temperatura ambiente seguido de 1-fluoro-4-nitrobenceno (1,5 ml, 10,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80-90°C durante 4 h. Después de la terminación de la mezcla de reacción se inactivó en agua. El sólido amarillo obtenido se filtró y lavó con agua, se secó al vacío para obtener el compuesto deseado (2,5 g, 81%) como un sólido amarillo.

Paso 2: Preparación de 1-(1-(4-aminofenil)piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona

En una botella de 500 ml de hidrogenación se añadió -(1-(4-nitrofenil) piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona [2,5 g, 8,6 mmol] en etanol (50 ml). A esto, se añadió Pd/C al 10% (0,372 g, 3,50 mmol) y la botella se colocó en un aparato de hidrogenación Parr a 50 psi (0,34 MPa) durante 8 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se filtró a través de un lecho fluidizado, se lavó con metanol y los volátiles orgánicos se eliminaron por destilación a vacío para dar la amina del título 1 (1,7 g, 76%) como un sólido marrón.

Amina 2: 1,1-dióxido de 2-(1-(4-aminofenil) piperidin-4-il)isotiazolidina.

Preparado similar al procedimiento descrito en la amina 1 pero utilizando el 1,1-dióxido de 2-(piperidin-4-il)isotiazolidina [Ref.: JMC, 53 (9), 3517-3531, 2010].

Amina 3: 4-(4-Morfolinopiperidin-1-il) anilina.

Preparado similar al procedimiento descrito en la amina 1, pero utilizando 4-(piperidin-4-il)morfolina [Ref.: BMCL 22 (9), 3.157-3.162, 2012].

Amina 4: 4-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il) piperidin-1-il)anilina

Preparado similar al procedimiento descrito en la amina 1, pero utilizando 4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piperidina [Ref.: documento WO2008060621].

Amina 5: 4-(4-(1H-pirazol-1-il) piperidin-1-il) anilina

Preparado similar al procedimiento descrito en la amina 1, pero utilizando 4-(1H-pirazol-1-il)piperidina [Ref.: documento WO2013010453].

Amina 6: 4-([1,3'-Bipirrolidin]-1'-il)anilina

Preparado similar al procedimiento descrito en amina 1 pero usando 1,3'- bipirrolidina [Ref.: documento WO2004039780].

Amina 7: 1,1-dióxido de 4-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)tetrahydro-2H-tiopyrano

Preparado similar al procedimiento descrito en la amina 1, pero utilizando 1,1-dióxido de 4-(piperazin-1-il)tetrahydro-2H-tiopyrano [Ref.: documento WO20070072847].

Amina 8: 4-(4-(furan-2-il)piperidin-1-il)anilina

Preparado similar al procedimiento descrito en la amina 1, pero utilizando 4-(furano-2-il)piperidina [Ref.: documento WO 9737979].

Amina 9: 1,1-dióxido de 3-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)tetrahidrotiofeno.

Preparado similar al procedimiento descrito en la amina 1, pero utilizando 1,1-dióxido de 3-(piperazin-1-il)tetrahidrotiofeno [Ref.: documento de EE.UU. 20080045517].

Amina 10: 1-(1-(4-aminofenil) piperidin-4-il)pirrolidina-2,5-diona.

Preparado similar al procedimiento descrito en la amina 1 pero utilizando 1-(piperidin-4-il)pirrolidina-2,5-diona.

Amina 11: 4-(4-(tiofen-2-il) piperidin-1-il)anilina.

Preparado similar al procedimiento descrito en la amina 1, pero utilizando 4-(tiofen-2-il) piperidina [Ref.: documento WO 9737979].

Amina 12: 3-(1-(4-aminofenil)piperidin-4-il)oxazolidin-2-ona.

Preparado similar al procedimiento descrito en la amina 1, pero utilizando 3-(piperidin-4-il)oxazolidin-2-ona [Ref.: Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 51, 144, 4150-69].

Amina 13: 4-(4-(tetrahydrofuran-2-il) piperidin-1-il)anilina.

Preparado similar al procedimiento descrito en la amina 1, pero utilizando 4-(tetrahidrofuran-2-il)piperidina [Ref.: documento WO 9737979].

Amina 14: 4-(4-(5-metilfuran-2-il)piperidin-1-il) anilina.

- 5 Preparado similar al procedimiento descrito en la amina 1, pero usando 4-(5-metilfurano-2-il) piperidina [Ref.: documento WO 9737979].

Amina 15: 4-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il) piperazin-1-il) anilina.

Preparado similar al procedimiento descrito en la amina 1 pero utilizando 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina.

Amina 16: 4-(4-(5-metiltetrahidrofurano-2-il) piperidin-1-il) anilina.

- 10 Preparado similar al procedimiento descrito en la amina 1, pero usando 4-(5-metiltetrahidrofurano-2-il) piperidina [Ref.: documento WO 9737979].

Amina 17: 4-(4-(6-Oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piperidin-1-il)aniline.

Preparado similar al procedimiento descrito en la amina 1, pero utilizando 3-(piperidin-4-il)-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano [Ref.: Synthesis 2011, 16, 2619-2624].

Amina 18: 1-(1-(4-aminofenil)piperidin-4-il)imidazolidin-2-ona.

- 15 Preparado similar al procedimiento descrito en la amina 1 pero utilizando 1-(piperidin-4-il) imidazolidin-2-ona.

Amina 19: 4-(4-(1,3,4-oxadiazol-2-il) piperidin-1-il) anilina.

Preparado similar al procedimiento descrito en la amina 1 pero utilizando 2-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol [Ref.: Journal of Med. Chem. 51, 15, 4.430-4.448, 2008].

Amina 20: 4-(4-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piperidin-1-il) anilina.

- 20 Preparado similar al procedimiento descrito en la amina 1, pero utilizando 4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piperidina [Ref.: Tetrahedron Letters 53, 6842-52, 2012].

Amina 21: 4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il) piperidin-1-il) anilina.

Preparado similar al procedimiento descrito en la amina 1, pero utilizando 4-(1H-1,2,3-triazol-1-il) piperidina [Ref.: Tetrahedron Letters 53, 6842-52, 2012].

- 25 Amina 22: 4-(1-(4-aminofenil)piperidin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)ona.

Preparado similar al procedimiento descrito en la amina 1, pero utilizando 4-(piperidin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona [Ref.: documento WO 2009039257].

Amina 23: 1-(1-(4-aminofenil)piperidin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)ona.

- 30 Preparado similar al procedimiento descrito en la amina 1, pero utilizando 8-(piperidin-4-il)-1-oxa-8-aza-espiro [4.5] decano [Ref.: BMCL 12, 1759, 2002].

Amina 24: 4-(4-(1-Oxa-8-aza-espiro[4.5]decan-8-il)piperidin-1-il)anilina.

Preparado similar al procedimiento descrito en la amina 1, pero utilizando 8-(piperidin-4-il)-1-oxa-8-aza-espiro [4.5] decano [Ref.: BMCL 12, 1759, 2002].

Amina 25: 4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) piperidin-1-il)anilina.

- 35 Preparado similar al procedimiento descrito en amina 1 pero utilizando 2-metil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol [Ref.: Journal of Medicinal Chemistry 51, 15, 4430-4448, 2008].

Amina 26: 4-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il) piperidin-1-il)anilina.

Preparado similar al procedimiento descrito en la amina 1 pero utilizando 2-metil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol [Ref.: Org. Lett. 2006, 8, 1625-28].

- 40 Amina 27: 4-(4-(tetrahidro-2H-[1,4]-dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-il)piperidin-1-il)anilina.

Preparado similar al procedimiento descrito en la amina 1 pero usando 6-(piperidin-4-il)hexahidro-2H-[1,4]-dioxino [2,3-c]pirrol [Ref.: Synthesis 1995, 795-800].

Amina 28: 8-(1-(4-aminofenil) piperidin-4-il)-1-oxa-8-aza-espiro[4.5]decan-2-ona.

Preparado similar al procedimiento descrito en la amina 1, pero utilizando 8-(piperidin-4-il)-1-oxa-8-aza-espiro [4.5] decan-2-ona [Ref.: documento WO 0187838, BMCL 12, 1759, 2002].

Amina 29: 5-(1-(4-aminofenil) piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona.

- 5 Preparado similar al procedimiento descrito en la amina 1, pero utilizando 5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona [Ref.: documento WO 2013093940].

Amina 30: 4-(4-(4-ciclopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il) piperidin-1-il)anilina.

Preparado similar al procedimiento descrito en la amina 1, pero usando 4-(4-ciclopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il) piperidina [Ref.: BMCL 21, 5684-87, 2011].

- 10 Amina 31: 4-(4-(5-metoxi-1,3,4-oxadiazol-2-il) piperidin-1-il) anilina.

Preparado similar al procedimiento descrito en la amina 1 pero utilizando 2-metoxi-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol [Ref.: patente de EE.UU. 20020111358].

Amina 32: 4-(4-(1,4-dioxepan-6-il) piperazin-1-il) anilina.

- 15 Preparado similar al procedimiento descrito en la amina 1, pero usando 1-(1,4-dioxepan-6-il) piperazina [Ref.: documento WO 20101139717].

Amina 33: 4-(4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) piperazin-1-il) anilina.

Preparado similar al procedimiento descrito en la amina 1 pero utilizando 1-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) piperazina [Ref.: documento WO 2002036562].

Amina 34: 4-(4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)anilina.

- 20 Preparado similar al procedimiento descrito en la amina 1 pero usando 4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) piperidina [Ref.: BMCL 21, 2244-51, 2011].

Amina 35: 4-(3-(tetrahidro-2H-[1,4]-dioxino [2,3-c] pirrol-6(3H)-il) pirrolidin-1-il)anilina.

Preparado similar al procedimiento descrito en la amina 1, pero utilizando 6-(pirrolidin-3-il) hexahidro-2H-[1,4]-dioxino [2,3-c]pirrol [Ref.: Synthesis 795-800, 1995].

- 25 Amina 36: 4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) piperazin-1-il) anilina.

Preparado similar al procedimiento descrito en la amina 1 pero utilizando 2-metil-5-(piperazin-1-il)-1,3,4-oxadiazol.

Amina 37: 1-(1-(4-aminofenil)piperidin-4-il)pirrolidina-3,4-diol.

Preparado similar al procedimiento descrito en la amina 1, pero usando 1-(piperidin-4-il) pirrolidina-3,4-diol.

Amina 38: 4-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)piperidin-1-il)anilina.

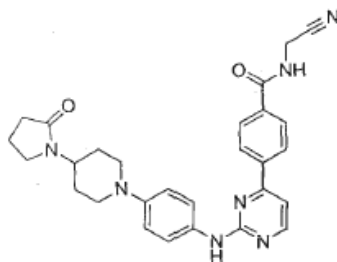
- 30 Preparado similar al procedimiento descrito en la amina 1, pero utilizando 8-(piperidin-4-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano [Ref.: documento WO2005108402].

Amina 39: 1-(3-(1-(4-aminofenil)piperidin-4-il)-3,6-diazabicyclo [3.1.1] heptan-6-il)etanona.

Preparado similar al procedimiento descrito en la amina 1 pero utilizando 1-(3-(piperidin-4-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1] heptan-6-il) etanona [Ref.: documento WO2011120854].

- 35 La invención se ejemplifica adicionalmente mediante los siguientes ejemplos a continuación, que proporciona algunas de las diversas realizaciones preferidas de la presente invención. Estos ejemplos se proporcionan meramente como realizaciones representativas y no se debe interpretar que limitan el alcance de la invención de ninguna manera.

- 40 Ejemplo 1: Preparación de N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida.



Paso 1: Preparación del 4-(2-((4-(4-(2-oxopirrolidin-1-il) piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il) benzoato de etilo.

A una solución de 4-(2-cloropirimidin-4-il) benzoato de etilo (7,09 g, 27,0 mmol) en alcohol isopropílico [100 ml] se añadió 1-(1-(4-aminofenil)piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona (7,0 g, 27,0 mmol). A esto se añadió ácido trifluoroacético (4,62 g, 40,0 mmol) y la mezcla se calentó a 120°C en un tubo sellado durante 16 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se inactivó en agua, se basificó con solución de amoníaco y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó a presión reducida para dar un compuesto sólido blanco bruto. La purificación del producto bruto se realizó por cromatografía en columna (SiO₂, hexano al 30% de EtOAc en hexano) para obtener el compuesto sólido (10,7 g, 82%). El compuesto del título se caracterizó por análisis espectral. ESI-MS: 486,2 (M + H)⁺.

Paso 2: Preparación de 4-(2-((4-(4-(2-oxopirrolidin-1-il) piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il) benzoico.

Se disolvió 4-(2-((4-(4-(2-oxopirrolidin-1-il) piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzoato de etilo (25,0 g, 51,5 mmol) en 3:1 de metanol/THF (100 ml). A esto se añadió hidróxido de litio (9,86 g, 412 mmol) en agua (25 ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 h, se enfrió, se concentró y se acidificó con HCl diluido. El precipitado oscuro se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para dar el compuesto del título (20,0 g, 85%). El compuesto del título se caracterizó por análisis espectral ESI-MS: 458,2 (M + H)⁺.

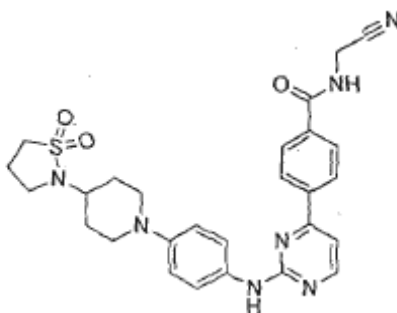
Paso 3: N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(2-oxopirrolidin-1-il) piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida

A una solución de ácido 4-(2-((4-(4-(2-oxopirrolidin-1-il) piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il) benzoico [20,0 g, 43,7 mmol] en 200 ml de DMF, se añadió HOBt [8,03 g, 52,5 mmol]. A esta mezcla de reacción se añadió EDAC.HCl [10,06 g, 52,5 mmol], clorhidrato de 2-aminoacetoniitrilo [8,09 g, 87 mmol] y trietilamina [26,5 g, 262 mmol] en atmósfera de N₂ a 0-5°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto semi sólido. La purificación del producto bruto se realizó por cromatografía en columna (SiO₂, CHCl₃ al 4% de MeOH en CHCl₃) para obtener el compuesto sólido amarillo (600 mg, 46%). ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 9,47 (s, 1H), 9,33 (1H, t, J = 5,8 Hz), 8,53 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,26 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,02 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,39 (1H, d, J = 5,2 Hz), 6,94 (2H, d, J = 9,2 Hz), 4,35 (2H, d, J = 5,6 Hz), 3,88 (1H, m), 3,68 - 3,66 (2H, m), 3,44 (2H, m), 2,71 - 2,66 (2H, m), 2,25 - 2,13 (2H, m), 1,93-1,89 (2H, m), 1,80-1,76 (2H, m), 1,63-1,61 (2H, m).

ESI-MS: (M)⁺: 496,05. UPLC t_{ret}: 2,57 min.

Varios compuestos de la presente invención se prepararon siguiendo los procedimientos descritos anteriormente junto con las modificaciones adecuadas, alteraciones, etc., que están dentro del alcance de cualquier persona experta.

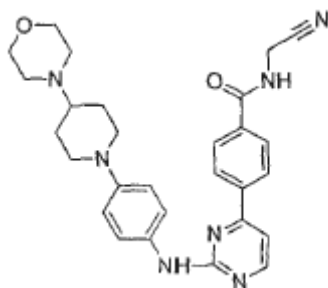
Ejemplo 2: Preparación de N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(1,1-dioxido isotiazolidin-2-il)piperidina-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida.



Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando el éster 1 y la amina 2 como materiales de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 9,47 (1H, s), 9,33 (1H, t, J = 5,2 Hz), 8,53 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,26 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,01 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,64 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,40 (1H, d, J = 5,2 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,8 Hz), 4,35 (2H, d, J = 5,6 Hz), 3,64 (2H, d, J = 13,2 Hz), 3,42-3,17 (4H, m), 2,67-2,66 (3H, m), 2,30 a 2,10 (2H, m), 1,85-1,70 (4H, m). ESI-MS: 531,90 (M + H)⁺. UPLC t_{ret}: 2,73 min.

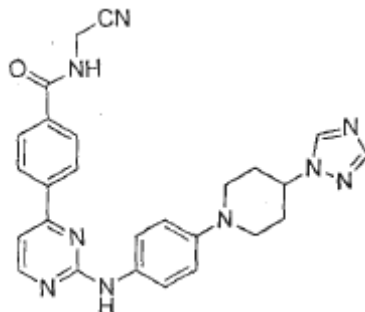
Ejemplo 3: Preparación de N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-morfolinopiperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida.



Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando el éster 1 y la amina 3 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo.

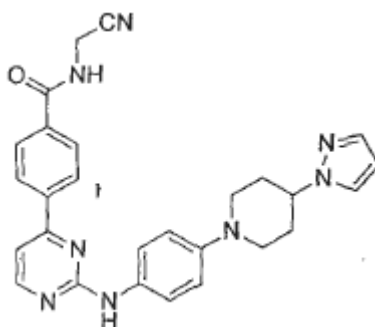
¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 9,47 (1H, s), 9,33 (1H, t, J = 5,2 Hz), 8,53 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,26 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,02 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,44 (1H, d, J = 5,2 Hz), 6,92 (2H, d, J = 9,2 Hz), 4,35 (2H, d, J = 5,6 Hz), 3,65-3,56 (6H, m), 2,73-2,52 (2H, m), 2,50-2,47 (4H, m), 2,23 (1H, t, J = 3,6 Hz), 1,87-1,85 (2H, m), 1,52-1,45 (2H, m). ESI-MS: = 514,20 (M + NH₄)⁺. UPLC t_{ret}: 2,37 min.

Ejemplo 4: Preparación de 4-(2-((4-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida.



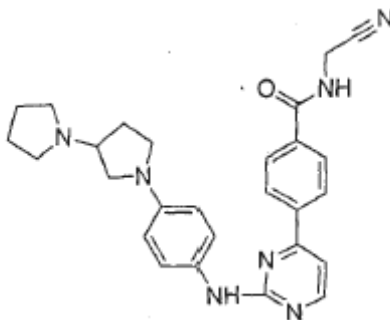
Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando el éster 1 y la amina 4 como materiales de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 9,51 (1H, s), 9,35 (1H, t, J = 5,2 Hz), 8,61 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,28 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,02 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,91 (1H, s), 7,65 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,41 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,0 (2H, d, J = 8,8 Hz), 4,4 (1H, m), 4,35 (1H, d, J = 5,6 Hz), 3,74-3,71 (2H, m), 2,9-2,8 (2H, m), 2,3-2,1 (4H, m). ESI-MS: 480,20 (M + H)⁺. UPLC t_{ret}: 2,56 min

Ejemplo 5: Preparación de 4-(2-((4-(4-(1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida.



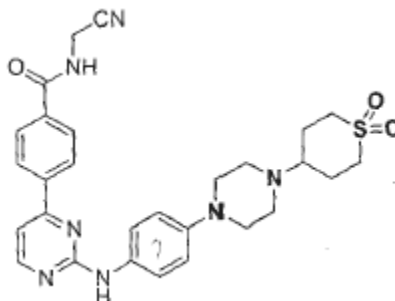
Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando el éster 1 y la amina 5 como materiales de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 9,50 (1H, s), 9,34 (1H, t, J = 5,2 Hz), 8,54 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,27 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,02 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,81 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,66 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,45 (1H, d, J = 4 Hz), 7,40 (1H, d, J = 5,2 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,24 (1H, t, J = 2 Hz), 4,36-4,33 (3H, m), 3,71-3,74 (2H, m), 2,85-2,78 (2H, m), 2,04 -2,10 (4H, m). ESI-MS: 479,35 (M + H)⁺. UPLC t_{ret}: 2,83 min.

Ejemplo 6: Preparación de 4-(2-((4-([1,3'-Bipirrolidin]-1'-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida.



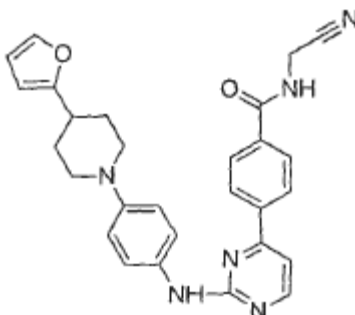
Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando el éster 1 y la amina 6 como materiales de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo oscuro. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 9,32 (2H, t, J=5,2 Hz), 9,30 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,25 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,01 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,35 (1H, d, J = 5,2 Hz), 6,53 (2H, d, J = 9,2 Hz), 4,35 (2H, d, J = 5,2 Hz), 3,41-3,43 (1H, m), 3,32-3,26 (2H, m), 3,09-3,05 (1H, m), 2,85-2,81 (1H, m), 2,70-2,69 (4H, m), 2,16-2,14 (1H, m), 1,92-1,85 (1H, m), 1,75-1,70 (4H, m). ESI-MS: 468,12 (M + H)⁺. UPLC t_{ret}: 2,56 min.

Ejemplo 7: Preparación de N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)piperazi-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida.



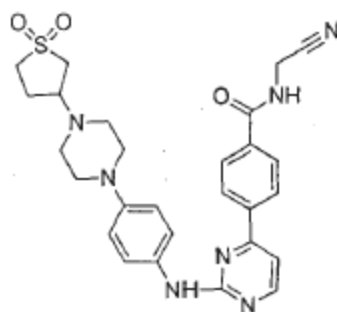
Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando el éster 1 y la amina 7 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 9,48 (1H, s), 9,33 (1H, t, J = 5,6 Hz), 8,53 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,26 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,02 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,40 (1H, d, J = 5,2 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 4,35 (2H, d, J = 5,6 Hz), 3,08 (8H, m), 2,67-2,66 (4H, m), 2,04 (4H, m). ESI-MS: 545,95 (M + H)⁺. UPLC t_{ret}: 2,51 min.

Ejemplo 8: Preparación de N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(furan-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida.



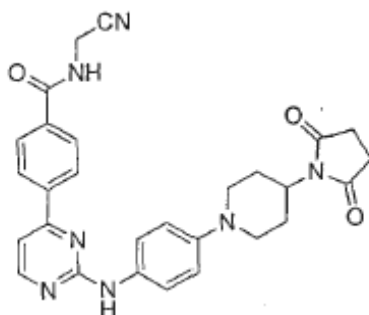
Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando el éster 1 y la amina 8 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 9,43 (1H, s), 9,33 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 8,53 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,02 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,65 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,53 (1H, t, $J = 1,6$ Hz), 7,39 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 6,95 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 6,38-6,36 (1H, m), 6,13 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 4,35 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 3,65-3,62 (2H, m), 2,78-2,74 (3H, m), 2,10-1,97 (2H, m), 1,82-1,62 (2H, m). ESI-MS: 479,3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$. UPLC t_{ret} : 3,24 min.

Ejemplo 9: Preparación de N-(cianometil)-4-(2-((4-(1,1-dioxidotetrahidro-tiofen-3-il)piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida.



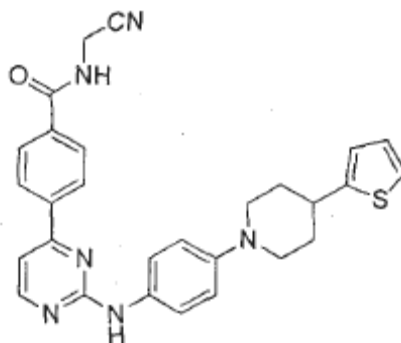
Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando el éster 1 y la amina 9 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 9,48 (1H, s), 9,33 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 8,53 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,26 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,02 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,65 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,39 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 6,92 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 4,32 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 3,40-3,35 (1H, m), 3,28-3,25 (2H, m), 3,12-3,07 (5H, m), 3,04-2,97 (1H, m), 2,68-2,58 (4H, m), 2,36-2,32 (1H, m), 2,02-1,97 (1H, m). ESI-MS: 532,08 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$. t_{ret} UPLC; 2,52 min.

Ejemplo 10: Preparación de N-(cianometil)-4-(2-((4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida.



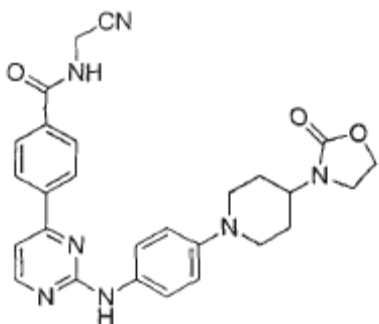
Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando el éster 1 y la amina 10 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 9,49 (1H, s), 9,34 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 8,53 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,26 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,02 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,63 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,40 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 6,93 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 4,35 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 3,99 (1H, m), 3,68 (2H, m), 2,63-2,69 (2H, m), 2,52 (4H, s), 2,32-2,43 (2H, m), 1,56-1,59 (2H, m). ESI-MS: 510,35 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Ejemplo 11: Preparación de N-(cianometil)-4-(2-((4-(tiofen-2-il) piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida.



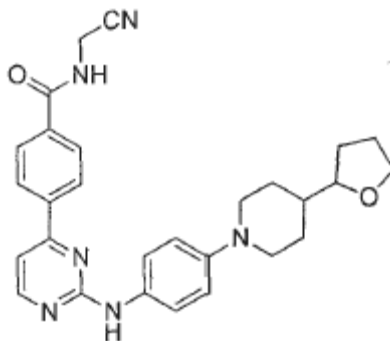
Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando el éster 1 y la amina 11 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color marrón. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 9,49 (1H, s), 9,34 (1H, t, J = 5,6 Hz), 8,54 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,27 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,02 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,65 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,40 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,35 (1H, d, J = 5,2 Hz), 6,98-6,93 (4H, m), 4,36 (2H, d, J = 5,2 Hz), 3,70 (2H, d, J = 12,4 Hz), 3,11-2,97 (1H, m), 2,77-2,72 (2H, m), 2,07-2,03 (2H, d, J = 12,8 Hz), 1,77-1,73 (2H, m). ESI-MS: 495,25 (M + H) $^+$. UPLC t_{ret} : 3,39 min.

Ejemplo 12: Preparación de N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(2-oxooxazolidin-3-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida.



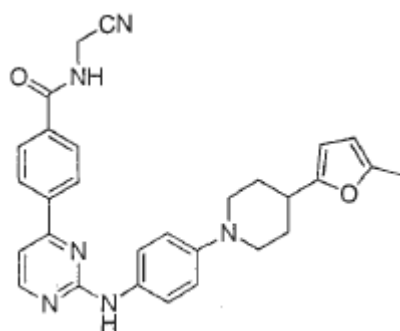
Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando el éster 1 y la amina 12 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 10,04 (1H, s), 9,41 (1H, t, J = 5,2 Hz), 8,64 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,28 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,03 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,65 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,40 (1H, d, J = 5,2 Hz), 6,96 (2H, d, J = 9,2 Hz), 4,35 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,26 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,71-3,63 (3H, m), 3,53 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,73-2,67 (2H, m), 1,80-1,74 (4H, m). ESI-MS: 498,30 (M + H) $^+$. UPLC t_{ret} : 2,58 min.

Ejemplo 13: Preparación de N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(tetrahydrofuran-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida.



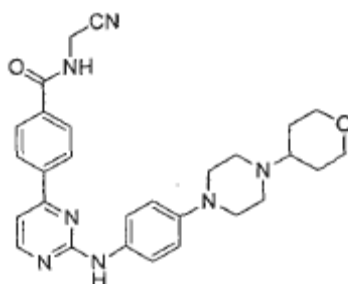
Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando el éster 1 y la amina 13 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 9,46 (1H, s), 9,35 (1H, t, J = 5,6 Hz), 8,53 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,26 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,02 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,63 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,40 (1H, d, J = 5,2 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 4,35 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,75-3,63 (1H, m), 3,61-3,51 (3H, m), 3,49-3,32 (1H, m), 2,50-2,49 (2H, m), 1,92-1,89 (2H, m), 1,88-1,86 (2H, m), 1,84-1,78 (1H, m), 1,64-1,61 (1H, m), 1,52-1,48 (3H, m). ESI-MS: 483,20 (M + H) $^+$. UPLC t_{ret} : 2,88 min.

Ejemplo 14: Preparación de N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(5-metilfuran-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida.



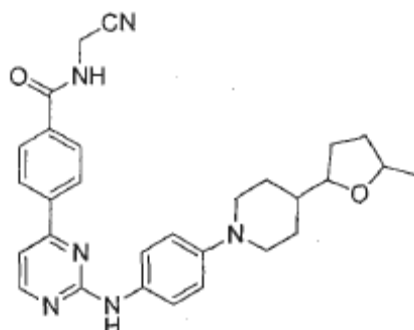
Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando el éster 1 y la amina 14 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 9,48 (1H, s), 9,34 (1H, t, J = 4,8 Hz), 8,54 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,27 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,03 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,40 (1H, d, J = 5,2 Hz), 6,95 (2H, d, J = 9,2 Hz), 5,96 (2H, t, J = 2,8 Hz), 4,36 (2H, d, J = 5,6 Hz), 2,67-2,60 (2H, m), 2,76-2,67 (3H, m), 2,33 (3H, s), 2,01-1,98 (2H, m), 1,72-1,65 (2H, m). ESI-MS: 493,20 (M + H) $^+$. UPLC t_{ret} : 3,42 min.

Ejemplo 15: Preparación de N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(tetrahidro-2H-pirano-4-il) piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida.



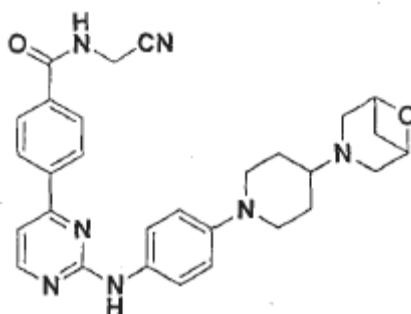
Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando el éster 1 y la amina 15 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 9,46 (s, 1H), 9,33 (1H, t, J = 5,6 Hz), 8,52 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,25 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,01 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,39 (1H, d, J = 5,2 Hz), 6,92 (2H, d, J = 9,2 Hz), 4,34 (2H, d, J = 5,6 Hz), 3,88-3,91 (2H, m), 3,29 (2H, m), 3,07 (4H, m), 2,63 (4H, m), 2,49 (1H, m), 1,73 (2H, m), 1,41 (2H, m). ESI-MS: 498,25 (M + H) $^+$. UPLC t_{ret} : 2,52 min.

Ejemplo 16: Preparación de N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(5-metiltetrahidrofuran-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida.



Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando el éster 1 y la amina 16 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 9,44 (1H, s), 9,32 (1H, s ancho), 8,51 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,24 (2H, d, J = 8 Hz), 7,9 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,38 (1H, d, J = 6 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,34 (2H, d, J = 5,2 Hz), 3,91-3,82 (1H, m), 3,61-3,58 (2H, m), 3,53-3,51 (1H, m), 1,95-1,75 (4H, m), 1,7-1,62 (2H, m), 1,58-1,27 (4H, m), 1,31-1,11 (3H, m). ESI-MS: 497,20 (M + H) $^+$. UPLC t_{ret} : 3,10 min.

Ejemplo 17: Preparación de 4-(2-((4-(4-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il) piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida.



Etapa I: Preparación de 4-(2-((4-(4-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il) piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il) benzoato de etilo.

Se colocó 4-(2-cloropirimidin-4-il) benzoato de etilo [4,37 g, 16,64 mmol] en un matraz de fondo redondo seguido de DMA [60 ml]. A esto, se añadieron 4-(4-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il) piperidin-1-il)anilina (amina 17) [3,5 g, 12,80 mmol], carbonato de cesio [6,26 g, 19,20 mmol], BINAP [1,19 g, 1,92 mmol] y dicloruro de bis trifenil fosfite Pd (II) [1,34 g, 1,92 mmol] a 25°C en atmósfera de N₂. La mezcla se calentó a 90°C durante 16 h. Después de la terminación de la mezcla de reacción se inactivó en agua, el compuesto se extrajo con acetato de etilo (50 ml X 4), Se combinaron las capas orgánicas y se lavaron con agua y solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo claro. El compuesto del título se caracterizó por análisis espectral. ESI-MS: 500,30 (M + H)⁺.

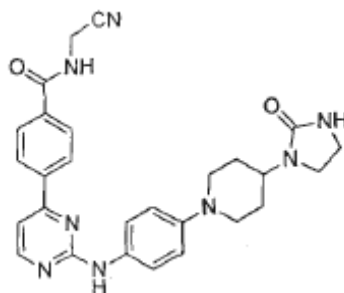
Paso II: Preparación del ácido 4-(2-((4-(4-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1] heptan-3-il) piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il) benzoico.

El ácido 4-(2-((4-(4-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il) piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzoico se preparó siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 Etapa II utilizando 4-(2-((4-(4-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il) piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il) benzoato de etilo.

Paso III. Preparación de 4-(2-((4-(4-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il) piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida.

La 4-(2-((4-(4-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il) piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida se sintetizó siguiendo el método descrito en el Ejemplo 1 paso II usando el ácido 4-(2-((4-(4-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1] heptan-3-il) piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il) benzoico. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color verde. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 9,47 (s, 1H), 9,33 (1H, t, J = 5,2 Hz), 8,53 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,26 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,32 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,63 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,39 (1H, d, J = 5,2 Hz), 6,93 (2H, d, J = 9,2 Hz), 4,44-4,43 (2H, m), 4,35 (2H, d, J = 5,2 Hz), 3,62-3,59 (2H, m), 3,05-3,03 (2H, m), 2,83-2,81 (1H, m), 2,74-2,69 (3H, m), 2,66 (2H, m), 2,32 (1H, m), 1,96-1,93 (2H, m), 1,59-1,56 (2H, m). ESI-MS: 510,15 (M + H)⁺. UPLC t_{ret}: 2,35 min.

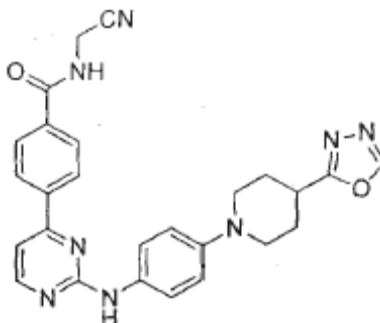
Ejemplo 18: Preparación de N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(2-oxoimidazolidin-1-il) piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il) benzamida.



Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 17 pero usando el éster 1 y la amina 18 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 9,47 (1H, s), 9,43 (1H, s ancho), 8,53 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,26 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,02 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,40 (1H, d, J = 4,8 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,26 (1H, s), 4,36 (2H, d, J = 4,8 Hz),

3,58-3,68 (3H, m), 3,21-3,23 (2H, m), 2,64-2,70 (2H, m), 1,70-1,78 (2H, m), 1,61-1,64 (2H, m). ESI-MS: 497,40 (M + H)⁺. UPLC t_{ret}: 2,48 min.

Ejemplo 19: Preparación de 4-(2-((4-(4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida.

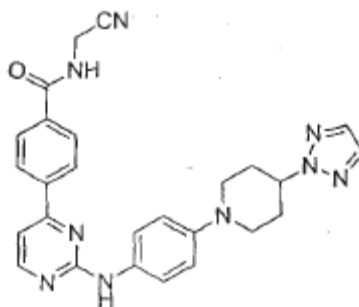


5

Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando el éster 1 y la amina 19 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 9,47 (1H, s), 9,34 (1H, t, J = 5,2 Hz), 9,16 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,26 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,02 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,40 (1H, d, J = 5,2 Hz), 6,98 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,35 (2H, d, J = 5,2 Hz), 3,63-3,60 (2H, s), 3,14-3,19 (1H, m), 2,83-2,80 (2H, m), 2,13-2,19 (2H, m), 1,88-1,85 (2H, m). ESI-MS: 481,05 (M + H)⁺. UPLC t_{ret}: 2,52 min.

10

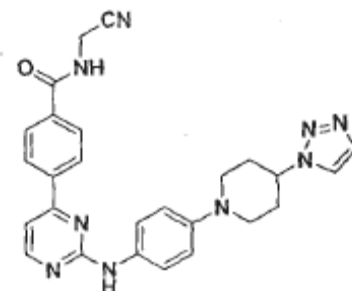
Ejemplo 20: Preparación de 4-(2-((4-(4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida.



15 Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 17 pero usando el éster 1 y la amina 20 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 9,50 (1H, s), 9,34 (1H, t, J = 5,6 Hz), 8,55 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,28 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,03 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,80 (2H, s), 7,67 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,41 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,00 (2H, d, J = 9,2 Hz), 4,70 (1H, m), 4,36 (2H, d, J = 5,2 Hz), 3,71-3,68 (2H, m), 2,94-2,88 (2H, m), 2,11-2,18 (4H, m). ESI-MS: 479,85 (M + H)⁺. UPLC t_{ret}: 2,85 min.

20

Ejemplo 21: Preparación de 4-(2-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida.

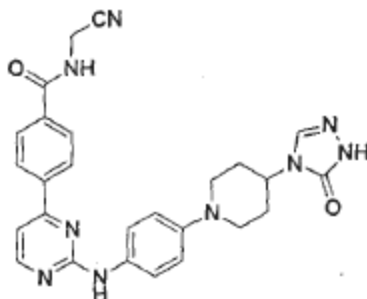


25 Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando el éster 1 y la amina 21 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 9,5 (1H, s), 9,34 (1H, t, J = 5,2 Hz), 8,55 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,28 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,27 (1H, s), 8,03 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,80 (1H, s), 7,67 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,41 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,00 (2H, d, J = 9,2 Hz), 4,70-4,67 (1H,

25

m), 4,36 (2H, d, J = 5,2 Hz), 3,75-3,72 (2H, m), 2,88-2,94 (2H, m), 2,11-2,18 (4H, m). ESI-MS: 479,85 (M + H)⁺. UPLC t_{ret}: 2,85 min.

Ejemplo 22: Preparación de N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida.

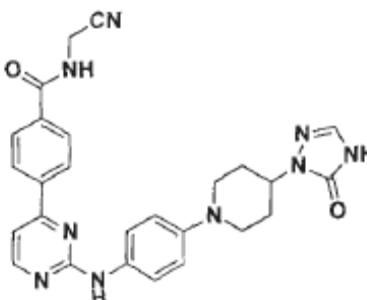


5

Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando el éster 1 y la amina 22 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 13,28 (1H, s) 9,48 (1H, s), 9,33 (1H, t, J = 5,2 Hz), 8,54 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,27- 8,22 (3H, m) 8,00 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,40 (1H, d, J = 5,2 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,8 Hz), 4,74-4,73 (1H, m), 4,35 (2H, d, J = 8,8 Hz), 3,42-3,31 (2H, m), 3,00-2,95 (2H, m), 2,10-2,08 (2H, m), 1,80-1,77 (2H, m). ESI-MS: 518,18 (M + Na)⁺. UPLC t_{ret}: 2,49 min

10

Ejemplo 23: Preparación de N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida.

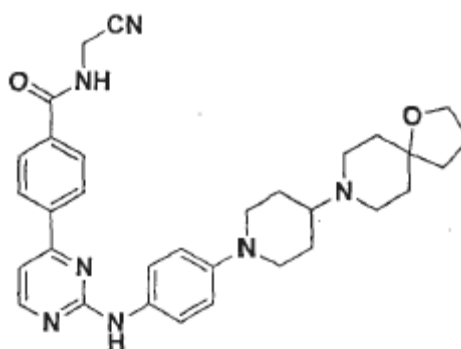


15

Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando el éster 1 y la amina 23 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 11,65 (1H, s) 9,50 (1H, s), 9,34 (1H, t, J = 5,2 Hz), 8,54 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,27- 8,22 (3H, m) 8,00 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,4 (1H, d, J = 5,2 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,8 Hz), 4,74- 4,73 (1H, m), 4,35 (2H, d, J = 8,8 Hz), 3,42-3,31 (2H, m), 3,00-2,95 (2H, m), 2,10-2,08 (2H, m), 1,80-1,77 (2H, m). ESI-MS: 518,18 (M + Na)⁺. UPLC t_{ret}: 2,49 min.

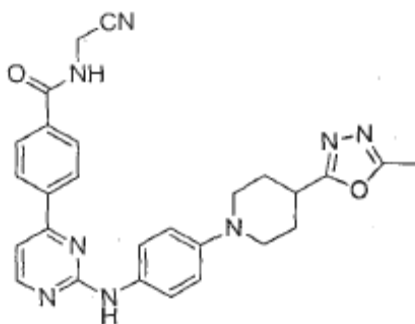
20

Ejemplo 24: Preparación de 4-(2-((4-(4-(1-oxa-8-aza-espiro[4.5]decan-8-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida.



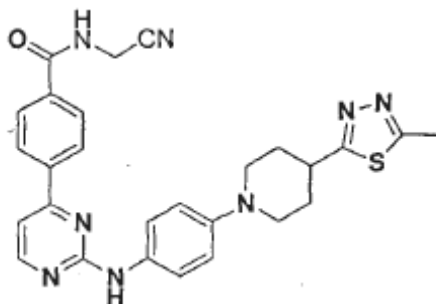
Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando el éster 1 y la amina 24 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 9,44 (1H, s), 9,32 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,25 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,99 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,62 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,39 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 6,91 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 4,33 (2H, t, $J = 5,2$ Hz), 3,68-3,65 (4H, m), 2,57-2,48 (6H, m), 1,81-1,79 (4H, m), 1,61-1,59 (3H, m), 1,51-1,49 (6H, m). ESI-MS: 552,20 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$. UPLC t_{ret} : 2,63 min.

Ejemplo 25: Preparación de N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida.



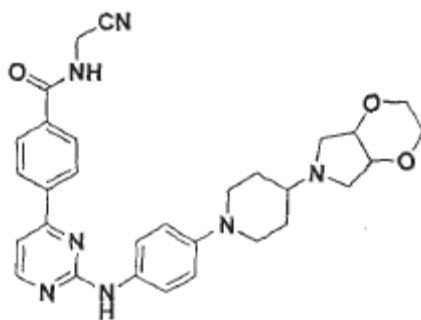
Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 17 pero usando el éster 1 y la amina 25 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 9,48 (s, 1H); 9,33 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 8,53 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,26 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,00 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,65 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,40 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 6,95 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 4,35 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 3,63-3,59 (2H, m), 3,09-3,07 (2H, m), 2,85-2,80 (2H, m), 2,49 (2H, s), 2,09-2,06 (2H, m), 1,85-1,82 (2H, m). ESI-MS: 495,25 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$. UPLC t_{ret} : 2,65 min.

Ejemplo 26: Preparación de N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida.



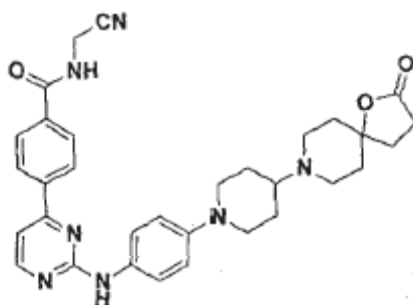
Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 17 pero usando el éster 1 y la amina 26 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 9,49 (1H, s), 9,42 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 8,52 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,25 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,01 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,64 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,39 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 6,95 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 4,34 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 3,65 (1H, d, $J = 12,4$ Hz), 3,29-3,26 (1H, m), 2,79 (2H, t, $J = 10$ Hz), 2,69 (3H, s), 2,14-2,11 (2H, m), 1,85-1,82 (2H, m). ESI-MS: 511,50 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$. UPLC t_{ret} : 2,71 min.

Ejemplo 27: Preparación de N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(tetrahidro-2H-[1,4]dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida.



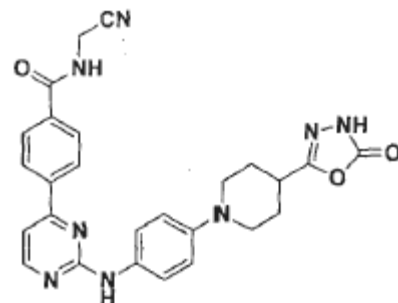
Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando el éster 1 y la amina 27 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 9,46 (1H, s), 9,33 (1H, t, J = 5,6 Hz), 8,52 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,25 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,01 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,61 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,39 (1H, d, J = 5,2 Hz), 6,90 (2H, d, J = 9,2 Hz), 4,34 (2H, d, J = 5,6 Hz), 3,91-3,97 (2H, m), 3,68-2,65 (2H, in), 3,45-2,57 (4H, m), 2,87-2,84 (2H, m), 2,66-2,64 (2H, m), 2,63-2,53 (3H, m), 1,90-1,88 (2H, m), 1,55-1,53 (2H, m). ESI-MS: 540,35 (M + H) $^+$. UPLC t_{ret} : 2,46 min.

Ejemplo 28: Preparación de N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(2-oxo-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida.



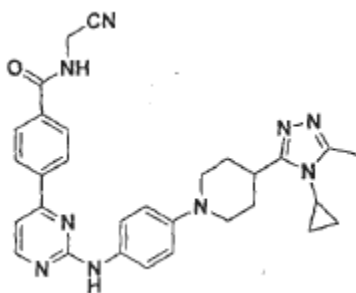
Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando el éster 1 y la amina 28 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 9,46 (1H, s), 9,33 (1H, t, J = 5,2 Hz), 8,52 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,26 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,00 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,61 (2H, d, J = 9,2), 7,38 (1H, d, J = 5,2 Hz), 6,80 (2H, d, J = 9,2 Hz), 4,34 (2H, d, J = 5,6 Hz), 3,70-3,66 (2H, m), 2,50-2,49 (7H, m), 2,33-2,32 (2H, m), 1,99-1,95 (2H, m), 1,85 -1,77 (4H, m), 1,62-1,52 (2H, m), 1,51-1,47 (2H, m). ESI-MS: 566,22 (M + H) $^+$. UPLC t_{ret} : 2,50 min.

Ejemplo 29: Preparación de N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida.



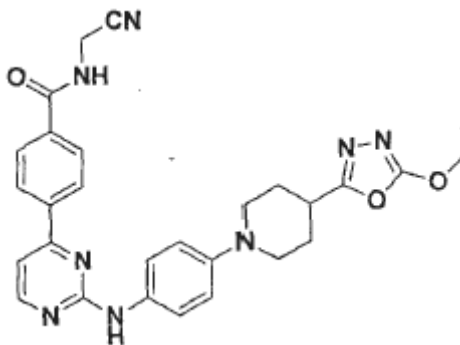
Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 17 pero usando el éster 1 y la amina 29 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 12,10 (1H, s), 9,48 (1H, s), 9,33 (1H, t, J = 5,6 Hz), 8,53 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,26 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,02 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,64 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,40 (1H, d, J = 5,2 Hz), 6,95 (2H, d, J = 9,2 Hz), 4,35 (2H, d, J = 5,2 Hz), 3,60-3,57 (2H, m), 2,80-2,74 (3H, m), 2,00-1,98 (2H, m), 1,74-1,71 (2H, m). ESI-MS: 497,10 (M + H) $^+$. UPLC t_{ret} : 2,67 min.

Ejemplo 30: Preparación de N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(4-ciclopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida.



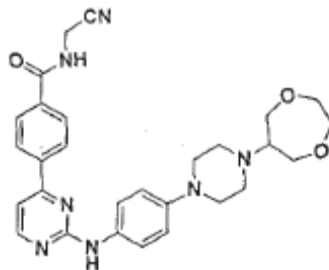
Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando el éster 1 y la amina 30 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 9,48 (1H, s), 9,33 (1H, t, J = 5,2 Hz), 8,53 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,26 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,02 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,65 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,40 (1H, d, J = 5,2 Hz), 6,97 (2H, d, J = 9,2 Hz), 4,35 (2H, d, J = 5,6 Hz), 3,72-3,69 (2H, m), 3,17-3,13 (1H, m), 3,00-3,02 (1H, m), 2,77-2,66 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,04-2,01 (2H, m), 1,86-1,84 (2H, m), 1,10-1,09 (2H, m), 1,0-0,98 (2H, m). ESI-MS: 543,30 (M + H) $^+$. UPLC t_{ret} : 2,59 min.

Ejemplo 31: Preparación de N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(5-metoxi-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida.



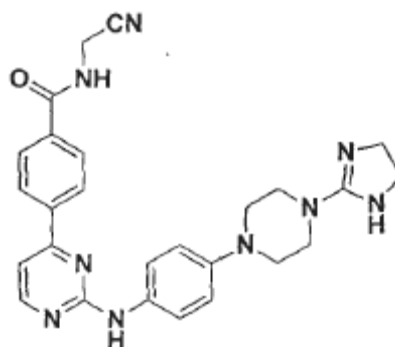
Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando el éster 1 y la amina 31 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 9,48 (1H, s), 9,33 (1H, t, J = 5,6 Hz), 8,53 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,26 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,02 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,40 (1H, d, J = 5,2 Hz), 6,94 (2H, d, J = 9,2 Hz), 4,35 (2H, d, J = 5,2 Hz), 3,62-3,58 (2H, m), 3,28 (3H, s), 2,83-2,66 (3H, m), 2,01-1,98 (2H, m), 1,74-1,72 (2H, m). ESI-MS: 511,25 (M + H) $^+$. UPLC t_{ret} : 2,83 min.

Ejemplo 32: Preparación de 4-(2-((4-(4-(1,4-dioxepan-6-il)piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida.



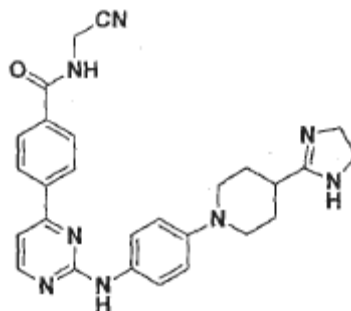
Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando el éster 1 y la amina 32 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 9,47 (1H, s), 9,32 (1H, t, J = 5,2 Hz), 8,52 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,25 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,00 (2H, d, J = 8 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,38 (1H, d, J = 5,2 Hz), 6,90 (2H, d, J = 9,2 Hz), 4,34 (2H, d, J = 5,2 Hz), 3,82-3,80 (4H, m), 3,56-3,60 (4H, m), 3,02-3,09 (4H, m), 2,71-2,73 (4H, m). ESI-MS: 514,15 (M + H) $^+$. UPLC t_{ret} : 2,66 min.

Ejemplo 33: Preparación de N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida.



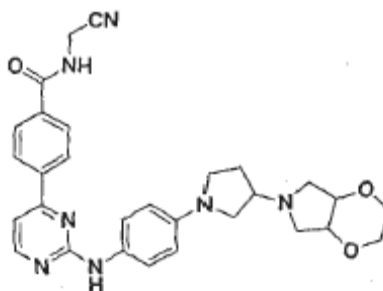
Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando el éster 1 y la amina 33 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 9,52 (1H, s), 9,37 (1H, t, $J = 4$ Hz), 8,54-8,53 (3H, m), 8,26 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,02 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,68 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,41 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,09-7,07 (2H, m), 4,34 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 3,66 (4H, s), 3,59-3,57 (4H, m), 3,19-3,15 (4H, m). ESI-MS: 482,05 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$. UPLC t_{ret} : 2,60 min.

Ejemplo 34: Preparación de N-(cianometil)-4-(2-((4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida.



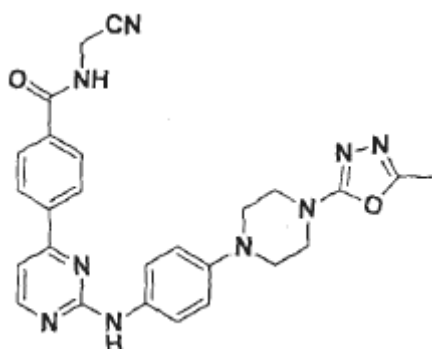
Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando el éster 1 y la amina 34 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 9,48 (1H, s), 9,33 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 8,53 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,26 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,00 (d, $J = 8,4$ Hz), 7,65 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,40 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 6,95 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 4,35 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,35 (2H, m), 3,63-3,59 (2H, m), 3,09-3,07 (2H, m), 2,85-2,80 (2H, m), 2,49 (3H, s), 2,09-2,06 (2H, m), 1,85-1,82 (2H, m). ESI-MS: 495,25 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$. UPLC t_{ret} : 2,28 min.

Ejemplo 35: Preparación de N-(cianometil)-4-(2-((4-(3-(tetrahydro-2H-[1,4]dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-il)pirrolidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida.



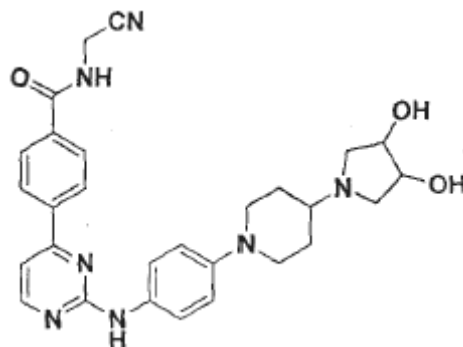
Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando el éster 1 y la amina 35 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 9,33-9,29 (2H, m), 8,48 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,25 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,05 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,55 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,34 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 6,51 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 4,34 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,01-4,03 (2H, m), 3,71-3,72 (2H, m), 3,62-3,57 (1H, m), 3,45-3,47 (1H, m), 3,22-3,19 (2H, m), 3,01-3,08 (2H, m), 2,94-2,90 (2H, m), 2,86-2,89 (2H, m), 2,09-2,10 (2H, m), 1,82-1,90 (1H, m). ESI-MS: 526,35 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$. UPLC t_{ret} : 2,60 min.

Ejemplo 36: Preparación de N-(cianometil)-4-(2-((4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida.



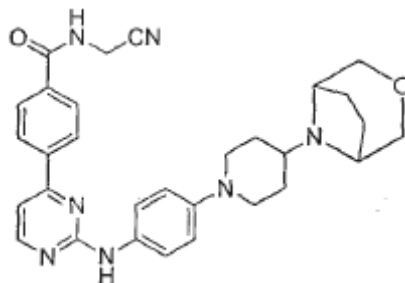
Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando el éster 1 y la amina 36 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 9,50 (1H, s), 9,32 (1H, t, J = 5,2 Hz), 8,53 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,25 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,01 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,67 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,40 (1H, d, J = 5,2 Hz), 6,95 (2H, d, J = 9,2 Hz), 4,34 (2H, d, J = 5,2 Hz), 3,52-3,50 (4H, m), 3,19-1,16 (4H, m), 2,32 (3H, s). ESI-MS: 496,25 (M + H) $^+$. UPLC: 2,93 min.

Ejemplo 37: Preparación de N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(3,4-dihidroxi pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida.



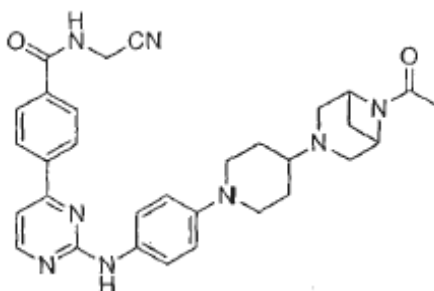
Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando el éster 1 y la amina 37 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 9,54 (1H, s), 9,40 (1H, t, J = 5,2 Hz), 8,54 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,26 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,04 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,69 (2H, d, J = 8 Hz), 7,42 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,09-7,07 (2H, m), 4,34 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,22-4,01 (2H, m), 3,73-3,65 (6H, m), 2,8-2,69 (2H, m), 2,13-2,11 (2H, m), 1,63 (1H, m), 1,9-1,68 (2H, m), 1,28-1,22 (2H, m). ESI-MS: 514,15 (M + H) $^+$. UPLC t_{ret} : 2,34 min.

Ejemplo 38: Preparación de 4-(2-((4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida.



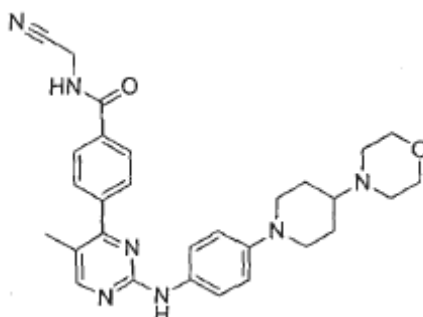
Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 17 pero usando el éster 1 y la amina 38 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 9,48 (1H, s), 9,36 (1H, t, J = 5,2 Hz), 8,53 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,27 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,03 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,66 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,41 (1H, d, J = 4,8 Hz), 6,98 (2H, d, J = 9,2 Hz), 4,35 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,20 (2H, m), 3,89 (1H, m), 3,80 (2H, m), 3,71 (2H, m), 2,66 (1H, m), 2,03-1,96 (4H, m), 2,01 (3H, m), 1,68 (2H, m). ESI-MS: 524,25 (M + H) $^+$. UPLC t_{ret} : 2,48 min.

Ejemplo 39: Preparación de 4-(2-((4-(4-(6-acetil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida.



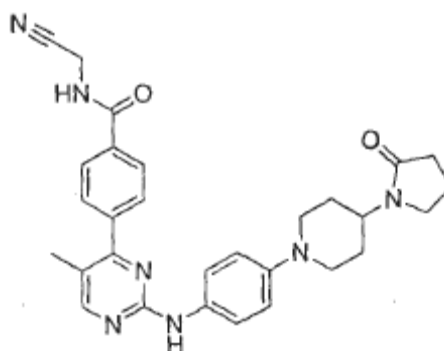
Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 17 pero usando el éster 1 y la amina 39 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 9,44 (s, 1H), 9,32 (t, 1H, $J = 5,2$ Hz), 8,52 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 8,25 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 8,01 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,61 (d, 2H, $J = 9,2$ Hz), 7,38 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 6,90 (d, 2H, $J = 9,2$ Hz), 4,34 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 3,73-3,76 (m, 1H), 3,61-3,62 (m, 2H), 3,40-3,49 (m, 4H), 3,34-3,38 (m, 1H), 2,69-2,78 (m, 3H), 2,31-2,34 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,22-1,38 (m, 3H). ESI-MS: 551,25 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$. UPLC t_{ret} : 2,38 min.

Ejemplo 40: Preparación de N-(cianometil)-4-(5-metil-2-((4-(4-morfolinopiperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida.



Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando el éster 2 y la amina 3 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 9,30 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 8,36 (s, 1H), 7,98 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,77 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,57 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 6,85 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 4,34 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 3,57-3,60 (m, 6H), 2,54 -2,59 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,82-1,85 (m, 2H), 1,47-1,49 (m, 2H). ESI-MS: 512,25 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$. UPLC t_{ret} : 2,50 min.

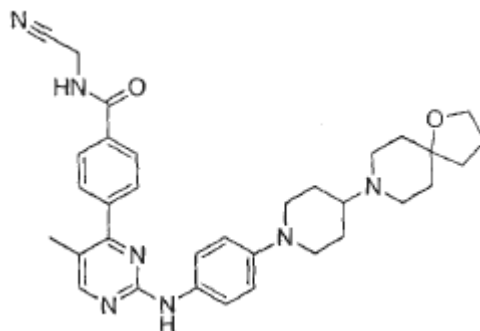
Ejemplo 41: Preparación de N-(cianometil)-4-(5-metil-2-((4-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida.



Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando el éster 2 y la amina 1 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 9,32 (s ancho, 2H), 8,38 (s ancho, 1H), 7,99 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz), 7,77 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,59 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz), 6,88 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 4,34 (d, 2H, $J = 4,8$ Hz), 3,85 (m, 1H), 3,61-3,63 (m, 2H), 2,61-2,65 (m, 2H), 2,22-2,24

(m, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,88-1,92 (m, 3H), 1,72-1,81 (m, 2H), 1,61-1,67 (m, 2H). ESI-MS: 510,20 (M + H)⁺. UPLC t_{ret}: 2,71 min.

Ejemplo 42: Preparación de 4-(2-((4-(4-(1-oxa-8-aza-espiro[4.5]decan-8-il)piperidin-1-il)fenil)amino)-5-metilpirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida

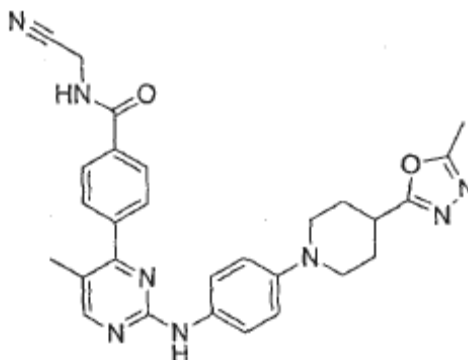


5

Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando el éster 2 y la amina 24 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 9,43 (1H, s), 9,30 (1H, t, J = 5,6 Hz), 8,37 (1H, s), 8,00 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,77 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,60 (2H, d, J = 9,2 Hz), 6,89 (2H, d, J = 9,2 Hz), 4,35 (2H, d, J = 5,6 Hz), 3,77-3,70 (4H, m), 3,42-3,40 (2H, m), 3,06-3,03 (2H, m), 2,66-2,59 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,11-2,08 (2H, m), 1,91-1,85 (2H, m), 1,80-1,69 (6H, m). ESI-MS: 566,22 (M + H)⁺. UPLC t_{ret}: 2,80 min.

10

Ejemplo 43: Preparación de N-(cianometil)-4-(5-metil-2-((4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida.

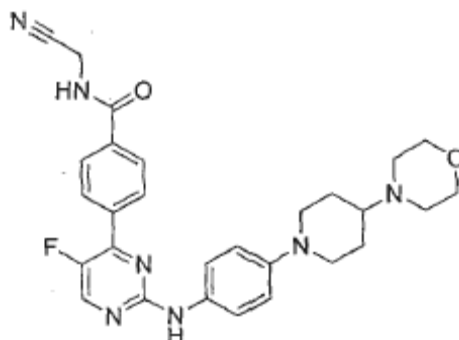


15

Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 17 pero usando el éster 2 y la amina 25 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 9,30-9,32 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,99 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,77 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,60 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,89 (d, 2H, J = 9,2 Hz), 4,34 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 3,55-3,58 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 2,75-2,82 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,03-2,07 (m, 2H), 1,80-1,83 (m, 2H). ESI-MS: 509,10 (M + H)⁺. UPLC t_{ret}: 2,86 min.

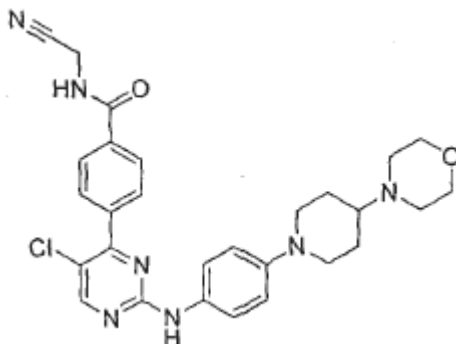
20

Ejemplo 44: Preparación de N-(cianometil)-4-(5-fluoro-2-((4-(4-morfolinopiperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida.



Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando el éster 3 y la amina 3 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 9,30 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 8,36 (s, 1H), 7,98 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,77 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,57 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,85 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,34 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 3,57-3,60 (m, 6H), 2,54 -2,59 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,82-1,85 (m, 2H), 1,47-1,49 (m, 2H). ESI-MS: 512,25 (M + H) $^+$. UPLC t_{ret} : 2,50 min.

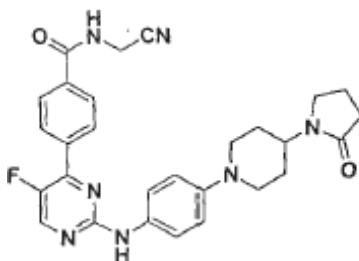
Ejemplo 45: Preparación de 4-(5-cloro-2-((4-(4-morfolinopiperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida.



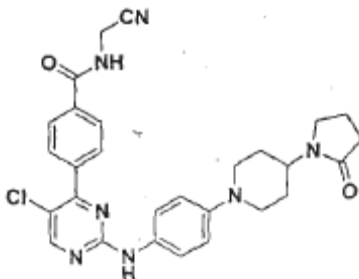
Preparado similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero usando el éster 4 y la amina 3 como material de partida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 9,70 (s, 1H), 9,33 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 8,57 (s, 1H), 8,00 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,90 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,53 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,88 (d, 2H, J = 9,2 Hz), 4,35 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 3,53-3,63 (m, 6H), 2,56-2,62 (m, 2H), 2,49-2,50 (m, 4H), 2,10-2,23 (m, 1H), 1,83-1,86 (m, 2H), 1,47-1,49 (m, 2H). ESI-MS: 532,20 (M + H) $^+$. UPLC t_{ret} : 2,75 min.

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar siguiendo el mismo procedimiento que se describió anteriormente y se considera que están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

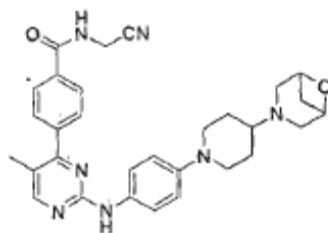
N-(cianometil)-4-(5-fluoro-2-((4-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida.



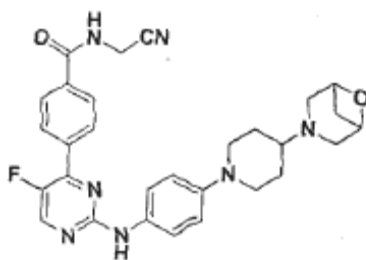
4-(5-cloro-2-((4-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida.



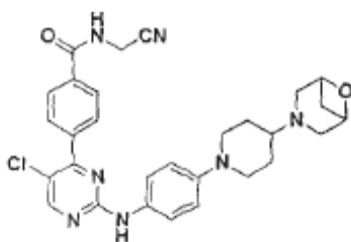
4-(2-((4-(4-(6-Oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piperidin-1-il)fenil)amino)-5-metilpirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida



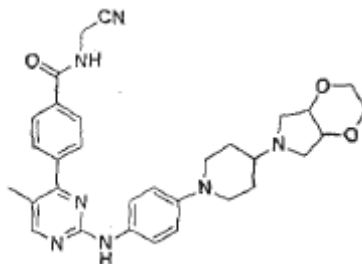
4-(2-((4-(4-(6-Oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)piperidin-1-yl)fenil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida.



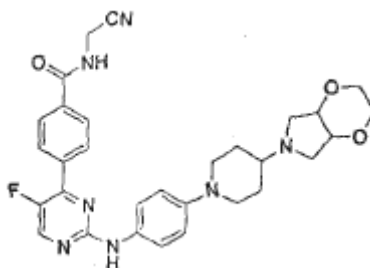
5 4-(2-((4-(4-(6-Oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)piperidin-1-yl)fenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida.



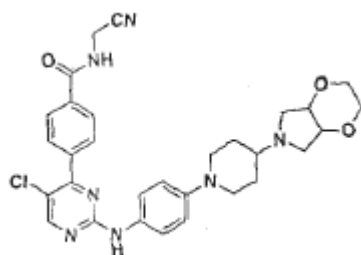
N-(Cianometil)-4-(5-metil-2-((4-(4-(tetrahidro-2H-[1,4]-dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-il)piperidin-1-yl)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida.



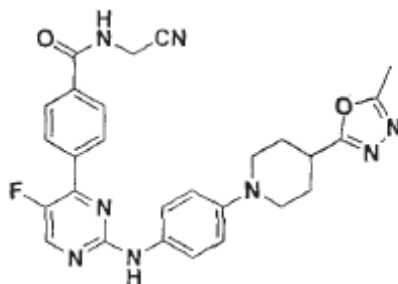
10 N-(Cianometil)-4-(5-fluoro-2-((4-(4-(tetrahidro-2H-[1,4]-dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-il)piperidin-1-yl)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida.



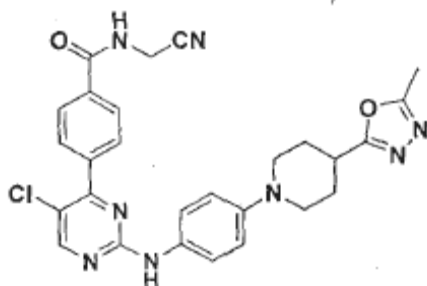
15 4-(5-Cloro-2-((4-(4-(tetrahidro-2H-[1,4]-dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-il)piperidin-1-yl)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida.



N-(Cianometil)-4-(5-fluoro-2-((4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida.

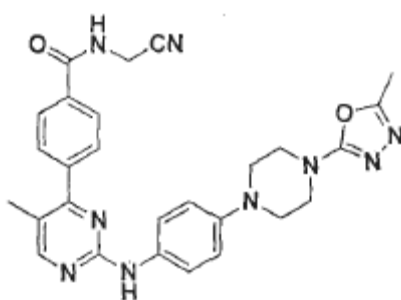


4-(5-Cloro-2-((4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida.

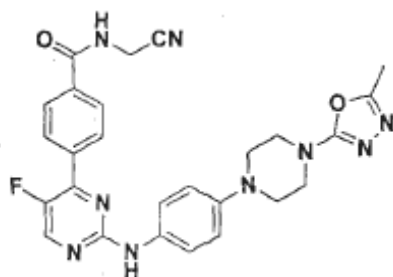


5

N-(Cianometil)-4-(5-metil-2-((4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida.

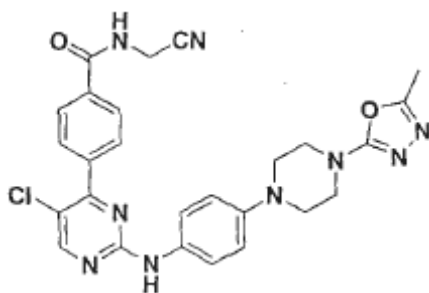


N-(Cianometil)-4-(5-fluoro-2-((4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida

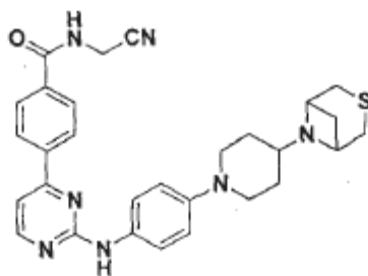


10

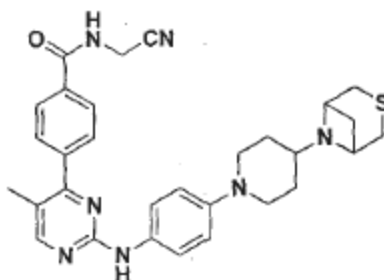
4-(5-Cloro-2-((4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida.



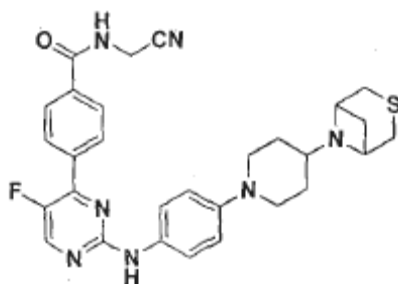
4-(2-((4-(4-(3-Tia-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-yl)piperidin-1-yl)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida.



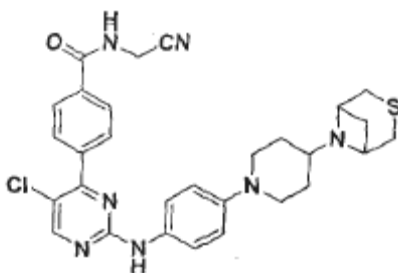
5 4-(2-((4-(4-(3-Tia-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-yl)piperidin-1-yl)fenil)amino)-5-metilpirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida



4-(2-((4-(4-(3-Tia-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-yl)piperidin-1-yl)fenil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida



10 4-(2-((4-(4-(3-Tia-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-yl)piperidin-1-yl)fenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida.



Se apreciará que en cualquiera de las reacciones mencionadas anteriormente cualquier grupo reactivo en la molécula sustrato puede estar protegido, de acuerdo con la práctica química convencional. Los grupos protectores adecuados en cualquiera de las reacciones mencionadas anteriormente son los utilizados convencionalmente en la técnica. Los métodos de formación y eliminación de tales grupos protectores son aquellos métodos convencionales apropiados para la molécula protegida. La referencia T. W. Greene y P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc, 1999, 3ª Ed., 201-245, junto con las referencias en el mismo proporciona dichos métodos convencionales.

Los nuevos compuestos de la presente invención pueden formularse en composiciones farmacéuticamente aceptables adecuadas mediante la combinación con excipientes adecuados mediante las técnicas, los procesos y las concentraciones que son bien conocidas.

Los compuestos de fórmula (1) o las composiciones farmacéuticas que los contienen son útiles como inhibidores de renina adecuados para los seres humanos y otros animales de sangre caliente, y se pueden administrar ya sea por administración oral, tópica o parenteral.

La composición farmacéutica se proporciona empleando técnicas convencionales. Preferiblemente, la composición está en forma de dosificación unitaria que contiene una cantidad eficaz del componente activo, es decir, los compuestos de fórmula (1) de acuerdo con esta invención.

La cantidad de componente activo, es decir, los compuestos de fórmula (1) de acuerdo con esta invención, en la composición farmacéutica y la forma de dosificación unitaria de las mismas puede variar o ajustarse ampliamente dependiendo del método de aplicación particular, la potencia del compuesto particular y la concentración deseada.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar solos o en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos que un médico experto puede identificar fácilmente. Dicho otro agente terapéutico puede seleccionarse dependiendo del tipo de enfermedad a tratar, la gravedad, otros medicamentos que esté tomando el paciente, etc. Así, por ejemplo, para el tratamiento de la artritis reumatoide, se pueden usar uno o más DMARD en combinación con los compuestos de la presente invención.

Actividad biológica:

Estudio in vitro

Evaluación de la inhibición de JAK.

Fueron seleccionados NCE utilizando el ensayo de quinasa JAK in vitro (1, 2 y 3) en la plataforma de ADP Glo (Promega). Una cantidad fija de JAK recombinante humana purificada (25 ng de JAK1 y 10 ng de JAK2 y JAK3 por reacción, de Life Technologies Ltd) se incubaron con una concentración creciente de NCE en tampón de reacción 1xquinasa (Tris-Cl 40 mM, pH 7,5, MgCl₂ 20 mM, 0,1 mg/ml de BSA y DTT 50 µM). La reacción enzimática se inició mediante la adición de un cóctel de sustrato que contenía 50µM de ATP (concentración final) y 5 µg para JAK1 y 2,5 µg para JAK2 y JAK3 de polyGln₄Tyr₁ (Signal Chem) en un total de 25 µl de reacción en una placa de 96 pocillos. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 1 h.

Después de 1 h de incubación se añadió un volumen igual (25 µl por reacción) de ADP Glo y se incubó a temperatura ambiente durante 40 min.

Esto fue seguido por la adición de reactivo de detección de quinasa (50 µl por reacción) y la incubación a temperatura ambiente durante 30 min. Por último, se leyó la placa de luminiscencia a un tiempo de integración de 500 milisegundos por pocillo.

Los datos se representan poniendo la enzima sin conjunto de inhibidor como la actividad de 100% de quinasa. Los valores de IC₅₀ se calcularon utilizando el software Graph Pad Prism.

Ejemplo N°.	JAK-1 IC ₅₀ (nM)	JAK-2 IC ₅₀ (nM)	JAK-3 IC ₅₀ (nM)
1	12,1	5,6	72

2	5,1	4	51
3	11,7	6,6	62,3
4	21	17	66
6	16	19	155
7	14	12	62
9	14	8	40
12	25	18	78
15	16	11	88
17	13	8	69
18	9	11	50
19	10	7	40
24	5	5	23
25	12	8	48
27	10	5	49
28	11	6	55
29	15	21	56
31	20	17	74
33	20	11	54
34	13	20	124
35	15	21	138
36	9,2	6,7	46,9
38	1,5	4,3	ND
39	8,8	5	50,7
40	1,3	2,8	32
41	0,6	2,5	10,7
42	2,5	4,3	59
43	1,2	2,6	52,3
44	6,7	4,9	16,6

* ND: No determinado

De los datos in vitro es evidente que los compuestos sintetizados tienen una potencia nanomolar contra JAK-1, JAK-2 y JAK-3. También el compuesto sintetizado mostró selectividad frente a JAK-1 y JAK-2. Por lo tanto, estos compuestos pueden ser utilizados como agente potencial para el tratamiento de cánceres humanos, artritis y trastornos del sistema inmune de la piel, tales como la psoriasis.

Estudio in vivo

Artritis de polímeros del polisacárido de peptidoglicano (PGPS).

Se cebaron ratas hembras Sprague Dawley con una inyección intra-articular de 20 µl de PGPS a 0,5 mg/ml de ramnosa en el tobillo derecho. A las 2 semanas se midieron los diámetros de los tobillos con pletismómetro y las ratas fueron asignadas en grupos de distribución similar a los diámetros iniciales de la articulación. Las ratas

recibieron luego su primera dosis del compuesto 1 h seguido después por una inyección i.v. de 0,5 ml de PGPS (0,5 mg/ml de ramnosa) en la vena de la cola. Los compuestos se dosificaron a 10 mg/kg y los diámetros de los tobillos fueron medidos durante 3 días [es decir, los días 15,16, 17]. Los valores se indican para el día 16.

Ejemplo N°.	% de reducción en la inflamación de la pata a una dosis de 10 mg/Kg
1	51
3	56
4	52
17	57
24	41
25	63
29	43

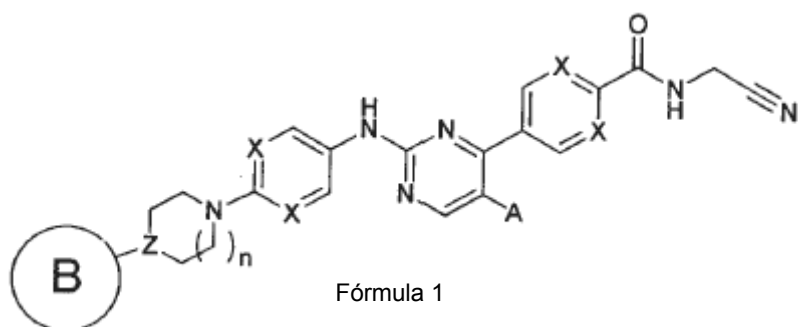
5 Inducción y evaluación de la artritis (artritis inducida por colágeno).

Se inyectaron a ratones DBA1j macho (de 8 a 12 semanas de edad) colágeno II nativo tipo bovino (Chondrex, Redmond, WA) mezclado con adyuvante completo de Freund y se inyectó s.c. los días 0 y 21 en la base de la cola (200 µg de colágeno de tipo II en 100 µl de emulsión). Los animales fueron observados para determinar la puntuación clínica y fueron asignados en diferentes grupos con puntuación similares. Los ratones fueron dosificados a continuación, y se determinaron las puntuaciones clínicas durante 3 semanas. Se determinó el grado de artritis basado en una puntuación clínica de 0-4 por pata y se suman para las cuatro patas. Uno pocos de los compuestos sintetizados mostraron actividad a una dosis de BID de 10 mg/kg.

Los compuestos de la presente invención son adecuados como inhibidores de JAK y son útiles para el tratamiento de condiciones inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades proliferativas, alergia, y rechazo de trasplantes, enfermedades que implican el deterioro del recambio del cartílago, malformaciones del cartílago congénitas, y/o enfermedades asociadas con la hipersecreción de IL6 o interferones.

REIVINDICACIONES

1. El compuesto que tiene la estructura de fórmula general (I):



o sus sales farmacéuticamente aceptables;

5 donde

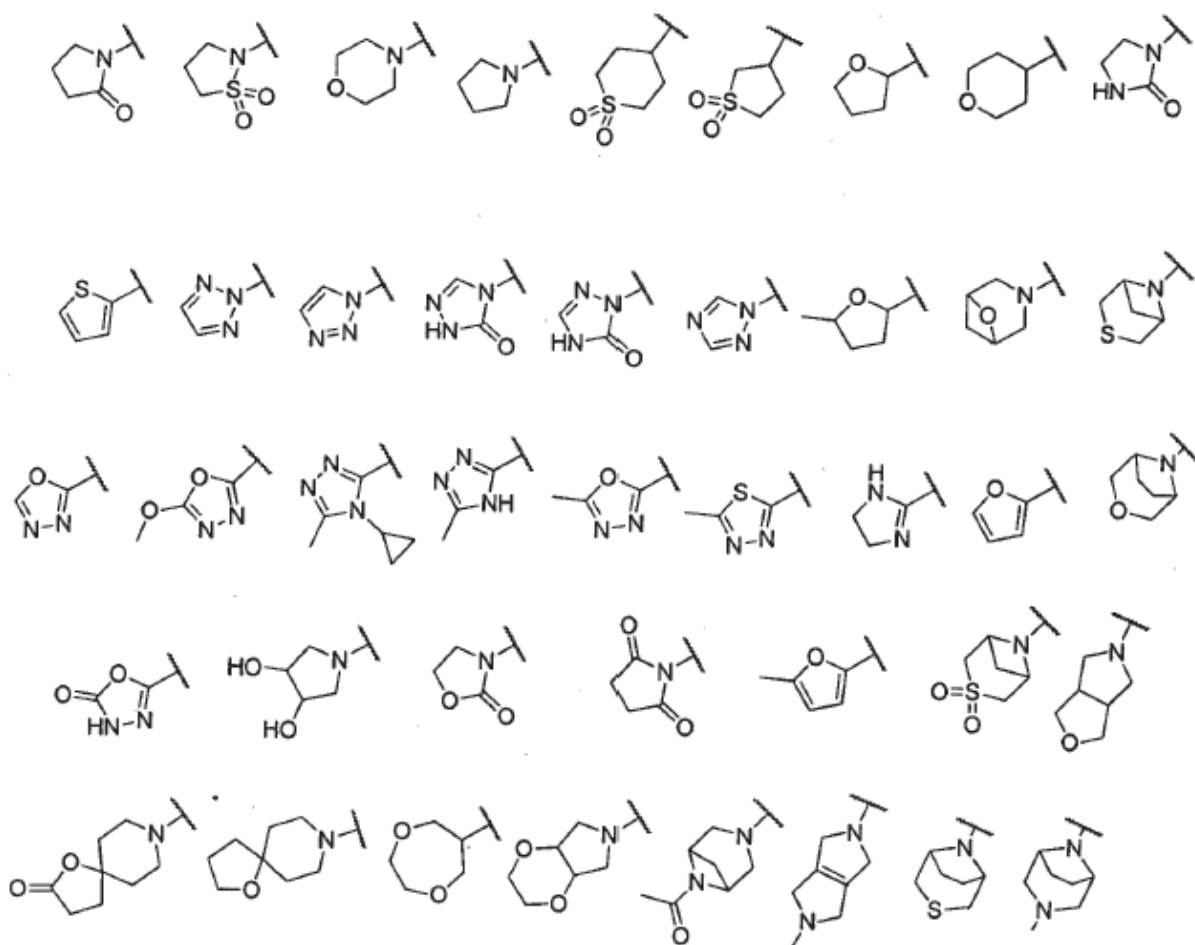
X en cada aparición se selecciona independientemente de N o CH;

Z en cada aparición se selecciona independientemente de N o CH;

n se selecciona entre 0, 1.

A se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, CF₃, CN, CON(R₁)₂, O-alquilo C₁₋₄

10 El Anillo B se selecciona entre los siguientes sistemas de anillos, cada uno de los cuales puede estar sustituido:

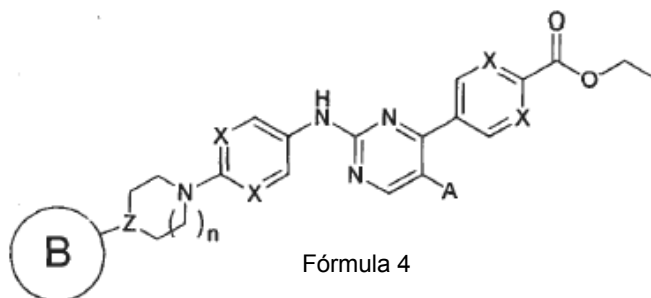


2. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los sustituyentes en el anillo B, cuando sea aplicable, se seleccionan independientemente de H, OH, CN, NH₂, halógeno, oxo, OCF₃, CF₃, alquilo C₁-C₆, O-alquilo C₁-C₆, (CH₂)₁₋₆-O-alquilo C₁-C₆, O-(CH₂)₀₋₄-O-alquilo C₁-C₆, C(O)NH-alquilo C₁-C₆, NHC(O)-alquilo C₁-C₆, S(O)₀₋₂-alquilo C₁-C₆, (CH₂)₁₋₆-N(R₁)₂, (CH₂)₁₋₆NHC(=O)OR₁, (CH₂)₁₋₆NHC(=O)R₁, C(=O)OR₁, C(=O)R₁, (CH₂)₁₋₄C(=O)NHR₁, (CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₄Ar₁, (CH₂)₀₋₄NH(CH₂)₀₋₄Ar₁, (CH₂)₀₋₄Ar₁, (CH₂)₀₋₄C(O)(CH₂)₀₋₄Ar₁, (CH₂)₀₋₄C(=O)O(CH₂)₀₋₄Ar₁, (CH₂)₀₋₄C(=O)NR₁(CH₂)₀₋₄Ar₁.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y 2, en el que R₁ en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, grupos cicloalquilo C₃-C₇.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que Ar₁ en cada iteración se selecciona independientemente de anillo sustituido o no sustituido o un anillo heterocíclico sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes.
5. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 4, en el que los sustituyentes en Ar₁ se seleccionan independientemente del grupo que comprende OH, CN, NH₂, halógeno, OCF₃, CF₃, alquilo C₁-C₆, O-alquilo C₁-C₆, (CH₂)₁₋₆O-alquilo C₁-C₆, O-(CH₂)₀₋₄O-alquilo C₁-C₆, C(O)NH-alquilo C₁-C₆, NHC(O)-alquilo C₁-C₆, S(O)₀₋₂-alquilo C₁-C₆, (CH₂)₁₋₆N(R₁)₂, (CH₂)₁₋₆NHC(=O)OR₁, (CH₂)₁₋₆NHC(=O)R₁, C(=O)OR₁ o -C(=O)R₁, CH₂(CH₂)₀₋₄C(=O)NHR₁.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:
- N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-morfolinopiperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- 4-(2-((4-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
- 4-(2-((4-(4-(1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
- 4-(2-((4-([1,3'-bipirrolidin]-1'-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
- N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tioplan-4-il)piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(furan-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(tiofen-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(2-oxooxazolidin-3-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(tetrahydrofuran-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(5-metilfuran-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(5-metiltetrahydrofurano-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- 4-(2-((4-(4-(6-Oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
- N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(2-oxoimidazolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- 4-(2-((4-(4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
- 4-(2-((4-(4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(ciano metil)benzamida;
- 4-(2-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(ciano metilo)benzamida;
- N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- 4-(2-((4-(4-(1-oxa-8-aza-espiro[4.5]decan-8-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
- N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;

- N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(tetrahidro-2H-[1,4]-dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(2-oxo-1-oxa-8-aza-espiro[4.5]decan-8-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- 5 N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(4-ciclopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(5-metoxi-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- 4-(2-((4-(4-(1,4-dioxepan-6-il)piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
- N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- 10 N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- N-(cianometil)-4-(2-((4-(3-(tetrahidro-2H-[1,4]-dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-il)pirrolidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- 15 4-(2-((4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
- 4-(2-((4-(4-(6-acetil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
- N-(cianometil)-4-(5-metil-2-((4-(4-morfolinopiperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- N-(cianometil)-4-(5-metil-2-((4-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida
- 20 4-(2-((4-(4-(1-oxa-8-aza-espiro[4.5]decan-8-il)piperidin-1-il)fenil)amino)-5-metilpirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
- N-(cianometil)-4-(5-metil-2-((4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- N-(cianometil)-4-(5-fluoro-2-((4-(4-morfolinopiperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- 4-(5-cloro-2-((4-(4-morfolinopiperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
- 25 N-(cianometil)-4-(5-fluoro-2-((4-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- 4-(5-cloro-2-((4-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
- 4-(2-((4-(4-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piperidin-1-il)fenil)amino)-5-metilpirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
- 30 4-(2-((4-(4-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piperidin-1-il)fenil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
- (2-((4-(4-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piperidin-1-il)fenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
- N-(cianometil)-4-(5-metil-2-((4-(4-(tetrahidro-2H-[1,4]-dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- 35 N-(cianometil)-4-(5-fluoro-2-((4-(4-(tetrahidro-2H-[1,4]-dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- 4-(5-cloro-2-((4-(4-(tetrahidro-2H-[1,4]-dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
- N-(cianometil)-4-(5-fluoro-2-((4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- 40 4-(5-cloro-2-((4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
- N-(cianometil)-4-(5-metil-2-((4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;

- N-(cianometil)-4-(5-fluoro-2-((4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
 4-(5-cloro-2-((4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
 4-(2-((4-(4-(3-tia-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
 4-(2-((4-(4-(3-tia-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)piperidin-1-il)fenil)amino)-5-metilpirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
 4-(2-((4-(4-(3-tia-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)piperidin-1-il)fenil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
 4-(2-((4-(4-(3-tia-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)piperidin-1-il)fenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida.
7. El compuesto como se reivindica en cualquier reivindicación precedente seleccionado del grupo que consiste en:
- N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(2-oxopirrolidin-1-il) piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
 N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
 N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-morfolinopiperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
 4-(2-((4-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il) piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
 4-(2-((4-(4-(1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
 4-(2-((4-([1,3'-bipirrolidin]-1'-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
 N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
 N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(furan-2-il) piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
 N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
 N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(tiofen-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
 N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(2-oxooxazolidin-3-il) piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
 N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(tetrahydrofuran-2-il) piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
 N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(5-metilfuran-2-il) piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
 N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(5-metiltetrahydrofurano-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
 4-(2-((4-(4-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
 N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(2-oxoimidazolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
 4-(2-((4-(4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
- 4-(2-((4-(4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(ciano metil)benzamida;
 4-(2-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
 N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il) piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
 N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(5 oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
 4-(2-((4-(4-(1-oxa-8-aza-espiro[4.5]decan-8-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
- N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
 N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
 N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(tetrahidro-2H-[1,4]-dioxino[2,3-c]pirrol[6(3H)-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;

- N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(2-oxo-1-oxa-8-aza-espiro[4.5]decan-8-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
 N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
 N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(4-ciclopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
 N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(5-metoxi-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- 5 4-(2-((4-(4-(1,4-dioxepan-6-il) piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
 N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
 N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
 N-(cianometil)-4-(2-((4-(3-(tetrahidro-2H-[1,4]-dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-il)pirrolidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
- 10 N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
 N-(cianometil)-4-(2-((4-(4-(3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
 4-(2-((4-(4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
 4-(2-((4-(4-(6-acetil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
- 15 N-(cianometil)-4-(5-metil-2-((4-(4-morfolinopiperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
 N-(cianometil)-4-(5-metil-2-((4-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il) fenil)amino)pirimidin-4-il)-benzamida;
 4-(2-((4-(4-(1-oxa-8-aza-espiro[4.5]decan-8-il)piperidin-1-il)fenil)amino)-5-metilpirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
 N-(cianometil)-4-(5-metil-2-((4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) piperidin-1-il) fenil) amino) pirimidin-4-il)benzamida;
- 20 N-(cianometil)-4-(5-fluoro-2-((4-(4-morfolinopiperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida;
 4-(5-cloro-2-((4-(4-morfolinopiperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N-(cianometil)benzamida;
8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores y opcionalmente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, diluyentes o excipientes.
- 25 9. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para uso en el tratamiento de condiciones inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades proliferativas, alergia y rechazo de trasplantes, enfermedades que implican el deterioro del recambio del cartílago, malformaciones del cartílago congénitas, y/o enfermedades asociadas con la hipersecreción de IL6 o interferones, en donde la quinasa JAK tiene una función patológica.
- 30 10. La composición farmacéutica que comprende los compuestos de la fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1, junto con excipientes adecuados, adecuada para el tratamiento de condiciones inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades proliferativas, alergias y rechazo de trasplantes, enfermedades que implican deterioros del recambio del cartílago, malformaciones del cartílago congénitas, y/o enfermedades asociadas con la hipersecreción de IL6 o interferones.
- 35 11. Un intermedio de fórmula 4:



en el que B, Z, X, n y A son como se define en la reivindicación 1.