Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDU
INVENT

10-10171

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN DIVISIONAL

TITULO: COMPUESTOS DE PIRAZOL Y SU USO COMO INHIBIDORES RAF

SOLICITANTE: PFIZER INC

DIRECCIÓN: 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, E. U. A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 01 de Febrero de 2010

991

Fs 01-03-2010

No Exh

P2010/000013

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-010171- -00000-0000
Fecha: 2010-02-01 17:01:14 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 480

PETITORIO - FORMULARIO
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2010/000013**

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: PFIZER INC
Dirección 235 East 42nd Street, New York, NY 10017
Nacionalidad o Domicilio: E.U.A
Lugar de Constitución: E.U.A
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/IB2008/001952 Fecha Julio 21, 2008

Publicación Internacional No. WO 2009/016460 Fecha Febrero 5, 2009

(6) **Título (54)** **COMPUESTOS DE PIRAZOL Y USO COMO INHIBIDORES RAF**

Clasificación Internacional (51) C07D 401/14, C07D 403/14, C07D 471/04, C07D 487/04, A61K 31/4439, A61K 31/506, A61P 35/00

Prioridad
SI [X] **NO** [ ]

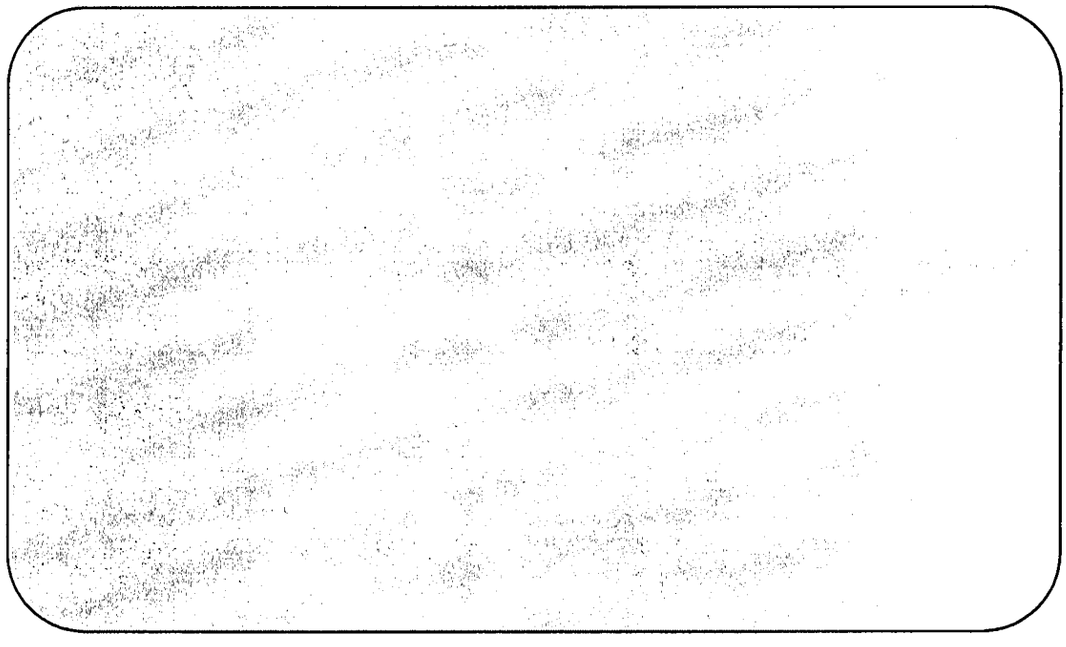
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Agosto 1, 2007	60/953,235
US	Julio 11, 2008	61/080,054

(9) **Comprobante de pago No.** 10-6256 **Fecha** Enero 27, 2010

(10) **ANEXOS**

X	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
X	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
X	Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple. Ver Exp. Nº 07-051.365
	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
	Declaraciones.
X	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
X	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
	Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
	Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
	De ser el caso, copia del contrato de acceso.
	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
	Arte final 12 x 12.
	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
	De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
X	Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS P. OLARTE FIRMA:

C.C. 75.082.747 Etá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENTORES

PCT/IB2008/001952

1. Jingrong Jean CUI,
Agouron Pharmaceuticals, Inc. a Pfizer Company,
10777 Science Center Drive, San Diego,
California 92121,
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

2. Judith Gail DEAL,
Agouron Pharmaceuticals, Inc. a Pfizer Company,
10777 Science Center Drive, San Diego,
California 92121,
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

3. Danlin GU,
Agouron Pharmaceuticals, Inc. a Pfizer Company,
10777 Science Center Drive, San Diego,
California 92121,
Estados Unidos de America
Nacionalidad: China

4. Chuangxing GUO,
Agouron Pharmaceuticals, Inc. a Pfizer Company,
10777 Science Center Drive, San Diego,
California 92121,
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

5. Mary Catherine JOHNSON,
Agouron Pharmaceuticals, Inc. a Pfizer Company,
10777 Science Center Drive, San Diego,
California 92121,
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

6. Robert Steven KANIA,
Agouron Pharmaceuticals, Inc. a Pfizer Company,
10777 Science Center Drive, San Diego,
California 92121,
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

7. Susan Elizabeth KEPHART,
Agouron Pharmaceuticals, Inc. a Pfizer Company,
10777 Science Center Drive, San Diego,
California 92121,
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

8. Maria Angelica LINTON,
Agouron Pharmaceuticals, Inc. a Pfizer Company,
10777 Science Center Drive, San Diego,
California 92121,
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

9. Indrawan James MCALPINE,
Agouron Pharmaceuticals, Inc. a Pfizer Company,
10777 Science Center Drive, San Diego,
California 92121,
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

10. Mason Alan PAIRISH,
Agouron Pharmaceuticals, Inc. a Pfizer Company,
10777 Science Center Drive, San Diego,
California 92121,
Estados Unidos de America
Nacionalidad: China

11. Cynthia Louise PALMER,
Agouron Pharmaceuticals, Inc. a Pfizer Company,
10777 Science Center Drive, San Diego,
California 92121,
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 6,256
FECHA : ENERO 27 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-010171- -00000-0000
Fecha: 2010-02-01 17:01:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 480

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105821940	27/01/2010	3,927,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL : $	554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

6

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

PFIZER INC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejercía funciones de Asistente General Consejero de Patentes la Compañía Pfizer Inc., con sede en Nueva York, Nueva York, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
   Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADÓ

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210434
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlen Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

Pfizer Inc.

domiciliado en

235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma: _____

Date/Fecha: July 14, 2003

City,Country/Ciudad,País: New York, USA

[redacted]

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

8

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003
The undersigned Notary Public certifies:

1. That J. Trevor Lumb

of legal age and domiciled in New York, U.S.A.
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Assistant General Patent Counsel of Pfizer Inc.

3. That Pfizer Inc.,
having its principal place of business located in New York, New York, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Esher In Surrey
This 14th Day Of July 2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
   Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

   This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by / a été signé par: **K Greenwood**

3. Acting in the capacity of / agissant en qualité de: **Notary Public**

4. Bears the seal/stamp of / est revêtu du sceau/timbre de: **The Said Notary Public**

5. at London/à Londres — Certified/Attesté

6. the/le **17 July 2003**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs / par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No: **G210434**

9. Stamp: / timbre:

10. Signature: **R. Bawden**

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE LONDON

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
5 February 2009 (05.02.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/016460 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IB2008/001952

(22) International Filing Date: 21 July 2008 (21.07.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/953,235 1 August 2007 (01.08.2007) US
61/080,054 11 July 2008 (11.07.2008) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **PFIZER INC.** [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **CUI, Jingrong Jean** [US/US]; Agouron Pharmaceuticals Inc., A Pfizer Company, 10777 Science Center Drive, San Diego, California 92121 (US). **DEAL, Judith Gail** [US/US]; Agouron Pharmaceuticals, Inc., A Pfizer Company, 10777 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US). **GU, Danlin** [CN/US]; Agouron Pharmaceuticals, Inc., A Pfizer Company, 10777 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US). **GUO, Chuangxing** [US/US]; Agouron Pharmaceuticals, Inc., A Pfizer Company, 10777 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US). **JOHNSON, Mary Catherine** [US/US]; Agouron Pharmaceuticals, Inc., A Pfizer Company, 10777 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US). **KANIA, Robert Steven** [US/US]; Agouron Pharmaceuticals, Inc., A Pfizer Company, 10777 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US). **KEPHART, Susan Elizabeth** [US/US]; Agouron Pharmaceuticals, Inc., A Pfizer Company, 10777 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US). **LINTON, Maria Angelica** [US/US]; Agouron Pharmaceuticals, Inc., A Pfizer Company, 10777 Science Center Drive, San Diego, CA 92121. **MCAPLINE, Indrawan James** [US/US]; Agouron Pharmaceuticals, Inc., A Pfizer Company, 10777 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US). **PAIRISH, Mason Alan** [CN/US]; Agouron Pharmaceuticals, Inc., A Pfizer Company, 10777 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US). **PALMER, Cynthia Louise** [US/US]; Agouron Pharmaceuticals, Inc., A Pfizer Company, 10777 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US).

(74) Agents: **FULLER, Grover, F.** et al.; Pfizer Inc., 150 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).

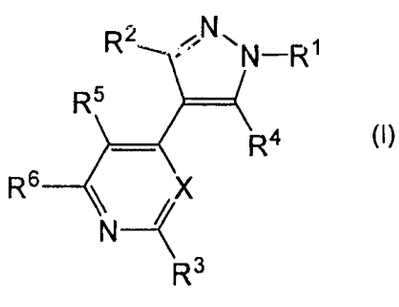
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BF, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

(88) Date of publication of the international search report:
26 March 2009

(54) Title: PYRAZOLE COMPOUNDS AND THEIR USE AS RAF INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: The present invention is directed to compounds of Formula (I) and to pharmaceutically acceptable salts thereof, their synthesis, and their use as Raf inhibitors.

WO 2009/016460 A3

PYRAZOLE COMPOUNDS

This application claims the benefit of U. S. Provisional Application No. 60/953,235 filed August 1, 2007, and U. S. Provisional Application No. 61/080,054 filed July 11, 2008, the contents of which are hereby incorporated by reference in their entireties.

Field of the Invention

The present invention is directed to compounds, their synthesis, and their use as modulators or inhibitors of the Raf enzyme. The compounds of the present invention are useful for modulating (e.g. inhibiting) Raf activity and for treating diseases or conditions mediated by Raf, such as for example, disease states associated with abnormal cell growth such as cancer.

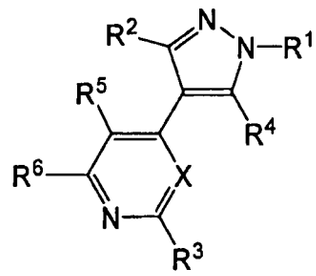
Background

The "Erk pathway" is an intracellular signal transduction pathway used by nearly all types of human cells to translate extracellular signals to cellular decisions, including proliferation, differentiation, senescence, or apoptosis (Wellbrock et al., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 11:875-885 (2004)). One of the invariant components of this pathway is the Ras GTPase, which receives signals from membrane receptors and activates the Raf protein kinases, which activate the Mek protein kinases, which in turn activate the Erk protein kinases. Activated Erk kinases phosphorylate a number of nuclear and cytoplasmic targets to initiate various cellular decisions. The biological importance of Raf in the Erk pathway is underscored by the finding that mutated forms of Raf are associated with certain human malignancies (see e.g. Monia et al., *Nature Medicine* 2:668-675 (1996); Davies et al., *Nature* 417:949-954 (2002)). Three distinct genes have been identified in mammals that encode Raf proteins; a-Raf, b-Raf and c-Raf (also known as Raf-1) and isoformic variants that result from differential splicing of mRNA are known (Chong et al., *EMBO J.* 20:3716-3727 (2001)). The Erk pathway is mutationally activated in a number of human cancers, most often by mutation of the Ras or b-Raf genes. Mutations in Ras and b-Raf genes generally occur in the same tumor types, including cancers of the colon, lung and pancreas and melanoma, but are usually mutually exclusive. This suggests that activation of either Ras or Raf is sufficient for pathway activation and cancer progression.

Since tumor cells frequently become dependent, or 'addicted' to one or two key signaling pathways for their survival (see, e.g. Jonkers et al., *Cancer Cell.* 6:535-538 (2004)), the Erk pathway represents a highly attractive target for drug intervention to treat cancer. Protein kinases in general are considered desirable targets for drug therapy, as evidenced by recent successes in targeting growth factor receptor and intracellular tyrosine kinases. Inhibitors of Mek have shown promise in clinical trials, however, there is ample evidence to indicate Mek-independent Raf signaling that may also contribute to cancer progression (Wellbrock et al, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 11:875-885 (2004)). Therefore, targeting Raf kinases promises an alternative and complementary approach to treating tumors in which Ras or Raf genes are mutated.

Summary

In one embodiment, the present invention is a compound of Formula (I)



(I)

wherein:

X is N or CR^7;

R^1 is H, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{14} aryl, C_2-C_9 cycloheteroalkyl, or C_2-C_9 heteroaryl, wherein each of said C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{14} aryl, C_2-C_9 cycloheteroalkyl, and C_2-C_9 heteroaryl is optionally substituted with one or more R^8;

R^2 is C_2-C_9 cycloheteroalkyl or C_5-C_{14} heteroaryl, wherein each of said C_2-C_9 cycloheteroalkyl and C_5-C_{14} heteroaryl is optionally substituted with one or more R^8;

R^3 is H or $-NR^9R^{10}$;

R^4, R^5, R^6, R^7 are each independently H, $-NR^9R^{10}$, -CN, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-NO_2$, $-SR^9$, $-OR^9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{14} aryl, C_2-C_9 cycloheteroalkyl, or C_2-C_9 heteroaryl wherein each of said C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{14} aryl, C_2-C_9 cycloheteroalkyl, or C_2-C_9 heteroaryl is optionally substituted with one or more R^8;

each R^8 is independently –OH, fluorine, chlorine, bromine, cyano, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)N(R^9R^{10})$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-NO_2$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{14} aryl, C_2-C_9 cycloheteroalkyl, C_2-C_9 heteroaryl, or $-(CH_2)_nC(O)R^9$, wherein each of said C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{14} aryl, C_2-C_9 cycloheteroalkyl, and C_2-C_9 heteroaryl is optionally substituted with one or more R^{11};

R^9 and R^{10} are each independently H, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{14} aryl, C_2-C_9 cycloheteroalkyl, or C_2-C_9 heteroaryl, wherein each of said C_1-C_6 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{14} aryl, C_2-C_9 cycloheteroalkyl, and C_2-C_9 heteroaryl is optionally substituted with at least one R^{11}; or R^9 and R^{10} taken together with the nitrogen to which they are attached combine to form a 4-7 membered ring optionally substituted with one or more R^{11};

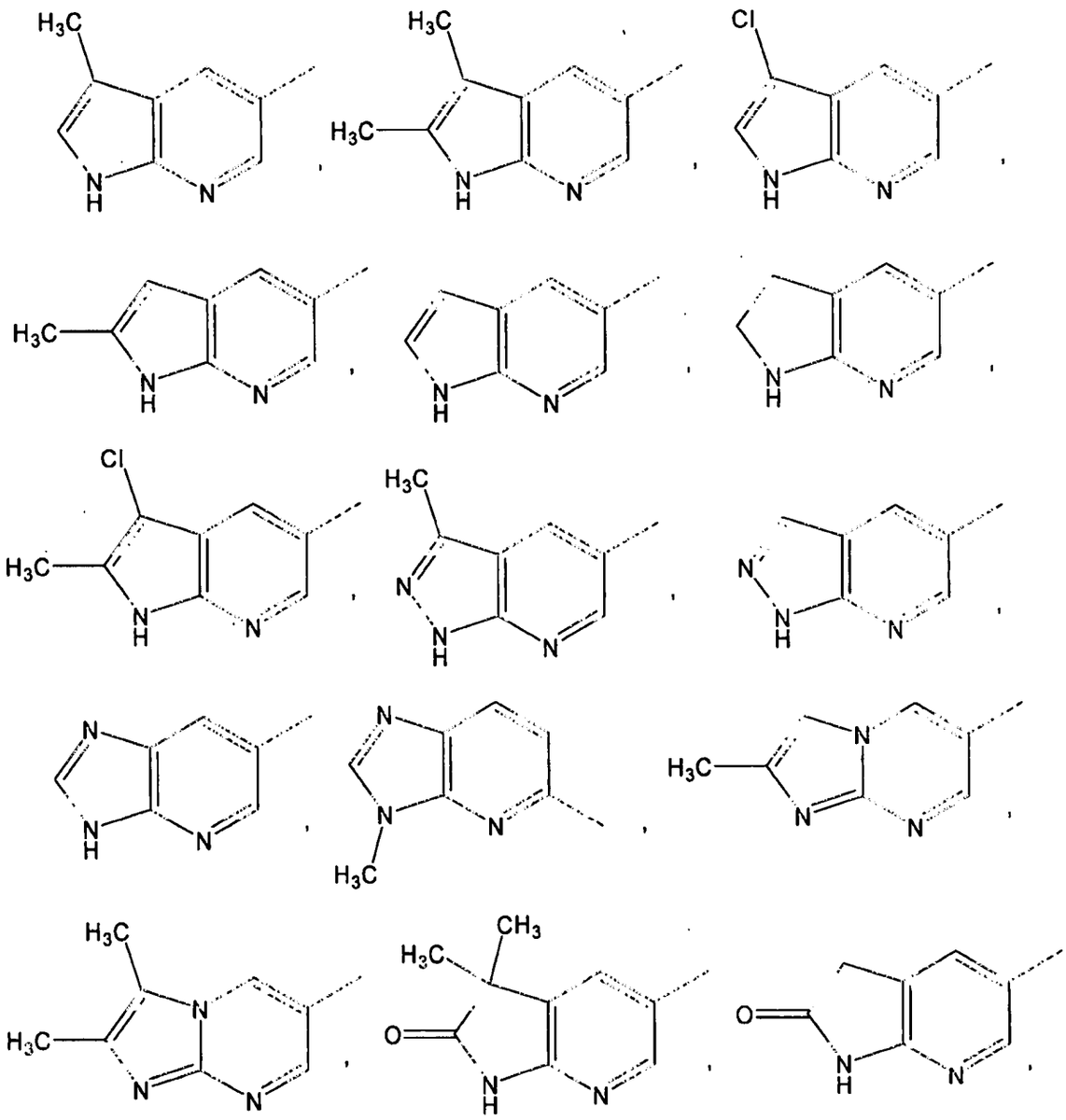
each R^{11} is independently fluorine, chlorine, bromine, -OH, cyano, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_{11} heteroalkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, -O-(C_3-C_8 cycloalkyl), -S-(C_3-C_8 cycloalkyl), C_6-C_{14} aryl, -O-(C_6-C_{14} aryl), -S-(C_6-C_{14} aryl), C_2-C_9 cycloheteroalkyl, and C_2-C_9 heteroaryl, wherein each of C_3-C_8 cycloalkyl, -O-(C_3-C_8 cycloalkyl), -S-(C_3-C_8 cycloalkyl), C_6-C_{14} aryl, -O-(C_6-C_{14} aryl), -S-(C_6-C_{14} aryl), C_2-C_9 cycloheteroalkyl, and C_2-C_9 heteroaryl, is optionally substituted with one or more group selected from fluorine, chlorine, bromine, -OH, cyano, and C_1-C_6 alkyl;

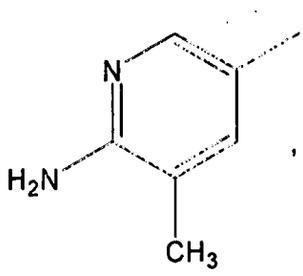
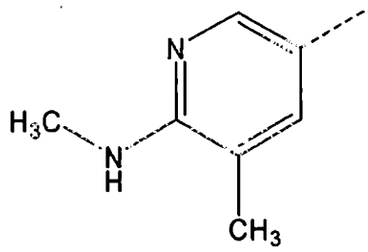
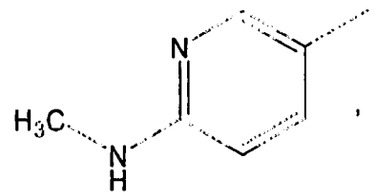
n is 0, 1, 2, 3, or 4;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

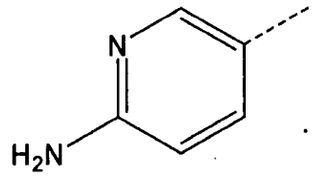
In one aspect of this embodiment, X is N. In another aspect of this embodiment, X is CR^7. In a further aspect, R^4 is H. In a further aspect of this embodiment, R^5 is H. In a further aspect of this embodiment, R^6 is H. I still a further aspect of this embodiment, R^4, R^5, and R^6 are H. In a further aspect of this embodiment, R^1 is C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one or more R^8. In a further aspect of this embodiment, R^1 is C_1-C_6 alkyl substituted with at least one R^8. In a further aspect of this embodiment, R^1 is selected from methyl, isopropyl, (3-methyloxetan-3-yl)methyl, 2,2-difluoroethyl, and acetonitrile. In another aspect of this embodiment, R^3 is $-NR^9R^{10}$.

In another aspect of this embodiment, R^2 is selected from the group consisting of

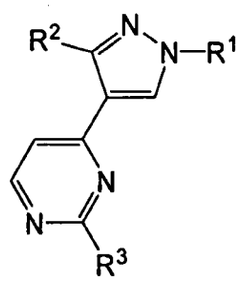


and



In a further embodiment, the invention is a compound of Formula (Ia) having the following structure:



(Ia)

wherein:

R^1 is C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one or more R^8;

R^2 is C_2-C_9 cycloheteroalkyl or C_5-C_{14} heteroaryl, wherein each of said C_3-C_{12} cycloheteroalkyl and C_2-C_9 heteroaryl is optionally substituted with one or more R^8;

R^3 is H or $-NR^9R^{10}$;

each R^8 is independently –OH, fluorine, chlorine, bromine, cyano, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)N(R^9R^{10})$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{14} aryl, C_2-C_9 cycloheteroalkyl, C_2-C_9 heteroaryl, or $-(CH_2)_nC(O)R^9$, wherein each of said C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{14} aryl, C_2-C_9 cycloheteroalkyl, and C_2-C_9 heteroaryl is optionally substituted with one or more R^{11};

R^9 and R^{10} are each independently H, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{14} aryl, C_2-C_9 cycloheteroalkyl, or C_5-C_9 heteroaryl, wherein each of said C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{14} aryl, C_2-C_9 cycloheteroalkyl, and C_2-C_9 heteroaryl are optionally substituted with at least one R^{11}; or R^9 and R^{10} taken together with the nitrogen to which they are attached combine to form a 4-7 membered ring optionally substituted with one or more R^{11};

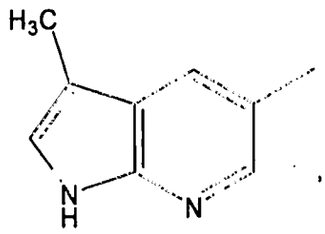
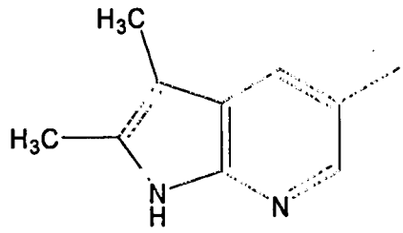
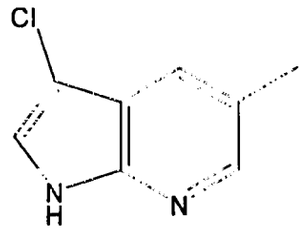
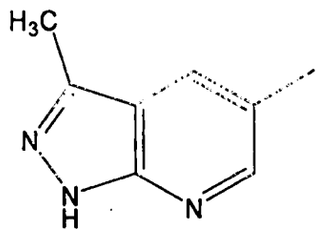
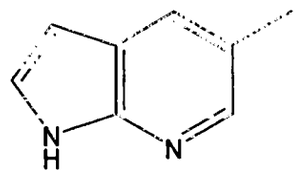
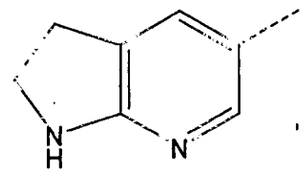
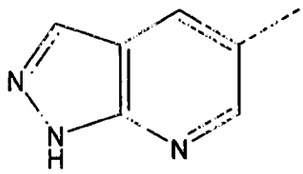
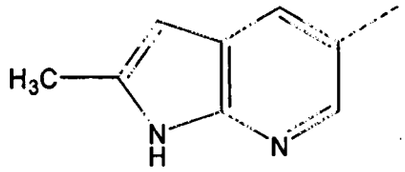
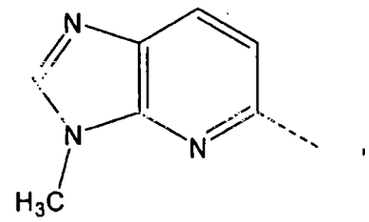
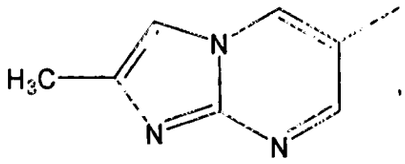
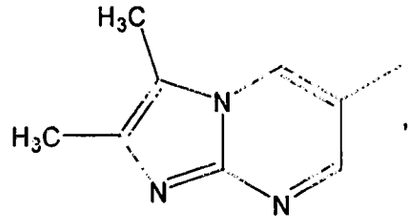
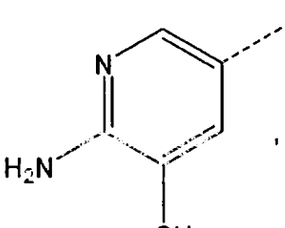
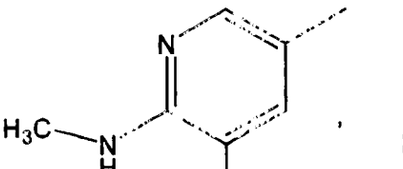
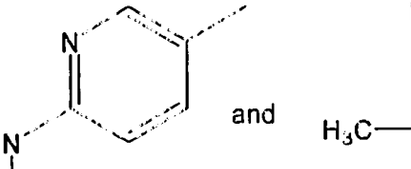
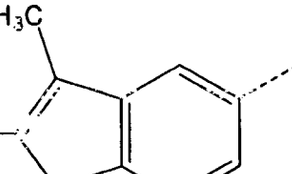
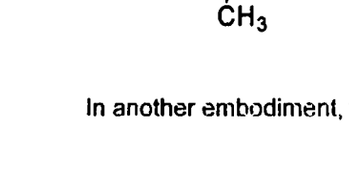
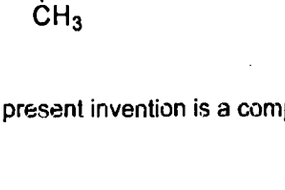
each R^{11} is independently fluorine, chlorine, bromine, -OH, cyano, C_1-C_8 alkyl, C_1-C_{11} heteroalkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, -O-(C_3-C_8 cycloalkyl), -S-(C_3-C_8 cycloalkyl), C_6-C_{14} aryl, -O-(C_6-C_{14} aryl), -S-(C_6-C_{14} aryl), C_2-C_9 cycloheteroalkyl, and C_2-C_9 heteroaryl, wherein each of C_3-C_8 cycloalkyl, -O-(C_3-C_8 cycloalkyl), -S-

(C_3-C_8 cycloalkyl), C_6-C_{14} aryl, -O-(C_6-C_{14} aryl), -S-(C_6-C_{14} aryl), C_2-C_9 cycloheteroalkyl, and C_2-C_9 heteroaryl, is optionally substituted with one or more group selected from fluorine, chlorine, bromine, -OH, cyano, and C_1-C_6 alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

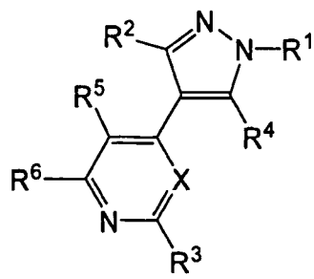
In one aspect of this embodiment, R^1 is selected from methyl, isopropyl, (3-methyloxetan-3-yl)methyl, 2,2-difluoroethyl, and acetonitrile. In another aspect of this embodiment, R^3 is -NR^9R^{10}.

In another aspect of this embodiment, R^2 is selected from the group consisting of


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

and

.

In another embodiment, the present invention is a compound of Formula (II)



(II)

wherein:

X is N or CR^7;

R^1 is H, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{14} aryl, C_2-C_9 cycloheteroalkyl, or C_2-C_9 heteroaryl, wherein each of said C_1-C_6 alkyl, C_2-C_3 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{14} aryl, C_2-C_9 cycloheteroalkyl, and C_2-C_9 heteroaryl is optionally substituted with one or more R^8;

R^2 is C_2-C_9 cycloheteroalkyl or C_2-C_9 heteroaryl, wherein each of said C_2-C_9 cycloheteroalkyl and C_5-C_{14} heteroaryl is optionally substituted with one or more R^8; or optionally where R^2 is C_2-C_9 heteroaryl, the hydrogen atoms on any 2 adjacent ring atoms may combine to form a 5-7 membered cycloalkyl optionally substituted by one or more R^8, a 5-7 membered cycloheteroalkyl optionally substituted by one or more R^8, or a 5-7 membered heteroaryl optionally substituted by one or more R^8;

R^3 is H or $-NR^9R^{10}$; or where X is CR^7, R^3 may combine with R^7 to form a 5-7 membered heteroaryl optionally substituted by one or more R^8, 5-7 membered cycloheteroalkyl optionally substituted by one or more R^8, phenyl optionally substituted by one or more R^8, or 5-7 membered cycloalkyl optionally substituted by one or more R^8;

R^4, R^5, R^6, R^7 are each independently H, $-NR^{11}R^{12}$, -CN, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NO_2$, $-SR^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-OR^{11}$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{14} aryl, C_2-C_9 cycloheteroalkyl, or C_2-C_9 heteroaryl wherein each of said C_1-C_6 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{14} aryl, C_2-C_9 cycloheteroalkyl, or C_2-C_9 heteroaryl is optionally substituted with one or more R^8;

each R^8 is independently $-OR^{11}$, fluorine, chlorine, bromine, oxo, cyano, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)N(R^{13}R^{14})$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-NO_2$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{14} aryl, C_2-C_9 cycloheteroalkyl, C_2-C_9 heteroaryl, or $-(CH_2)_nC(O)R^{11}$, wherein each of said C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{14} aryl, C_2-C_9 cycloheteroalkyl, and C_2-C_9 heteroaryl is optionally substituted with one or more R^{11};

R^9 and R^{10} are each independently H, $-C(O)N(R^{13}R^{14})$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{14} aryl, C_2-C_9 cycloheteroalkyl, or C_2-C_9 heteroaryl, wherein each of said C_1-C_6 alkyl, C_2-C_3 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{14} aryl, C_2-C_9 cycloheteroalkyl, and C_2-C_9 heteroaryl is optionally substituted with at least one R^{11}; or R^9 and R^{10} taken together with the nitrogen to which they are attached combine to form a 4-7 membered cycloheteroalkyl ring optionally substituted with one or more R^{11};

each R^{11} and R^{12} is independently fluorine, chlorine, bromine, -OH, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-OR^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)N(R^{13}R^{14})$, cyano, C_1-C_8 alkyl, C_1-C_{11} heteroalkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, -O-(C_3-C_8 cycloalkyl), -S-(C_3-C_8 cycloalkyl), C_6-C_{14} aryl, -O-(C_6-C_{14} aryl), -S-(C_6-C_{14} aryl), C_2-C_9 cycloheteroalkyl, and C_2-C_9 heteroaryl, wherein each of C_3-C_8 cycloalkyl, -O-(C_3-C_8 cycloalkyl), -S-(C_3-C_8 cycloalkyl), C_6-C_{14} aryl, -O-(C_6-C_{14} aryl), -S-(C_6-C_{14} aryl), C_2-C_9 cycloheteroalkyl, and C_2-C_9 heteroaryl, is optionally substituted with one or more R^{13};

each R^{13} and R^{14} is independently H, oxo, C_1-C_8 alkyl, C_1-C_{11} heteroalkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, -O-(C_3-C_8 cycloalkyl), -S-(C_3-C_8 cycloalkyl), C_6-C_{14} aryl, -O-(C_6-C_{14} aryl), -S-(C_6-C_{14} aryl), C_2-C_9 cycloheteroalkyl, and C_2-C_9 heteroaryl, wherein each of C_3-C_8 cycloalkyl, -O-(C_3-C_8 cycloalkyl), -S-(C_3-C_8 cycloalkyl), C_6-C_{14} aryl, -O-(C_6-C_{14} aryl), -S-(C_6-C_{14} aryl), C_2-C_9 cycloheteroalkyl, and C_2-C_9 heteroaryl, is optionally substituted with one or more group selected from fluorine, chlorine, bromine, -OH, cyano, and C_1-C_6 alkyl;

n is 0, 1, 2, 3, or 4;

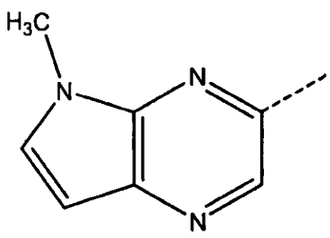
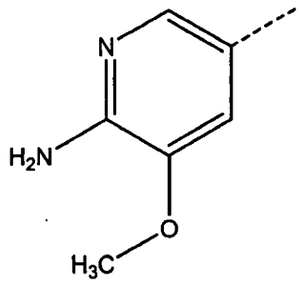
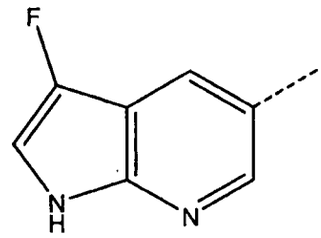
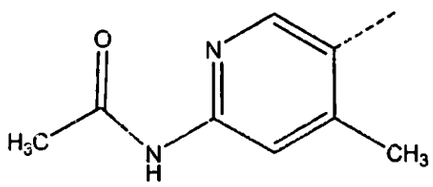
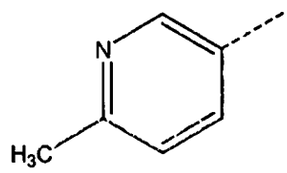
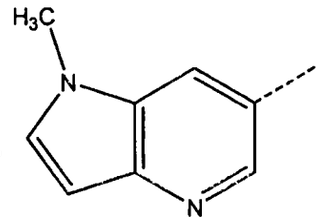
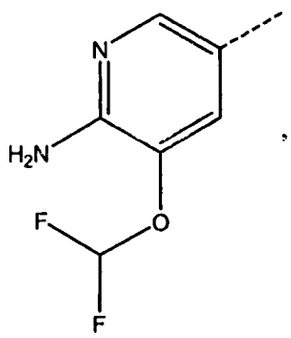
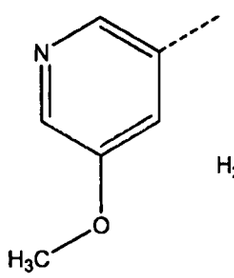
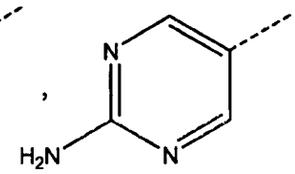
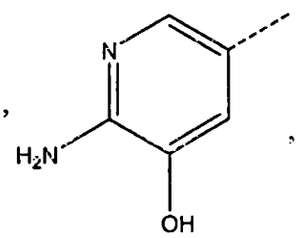
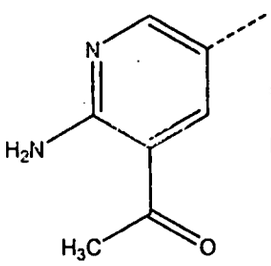
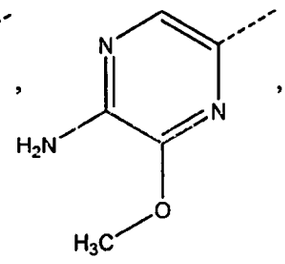
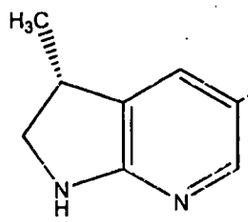
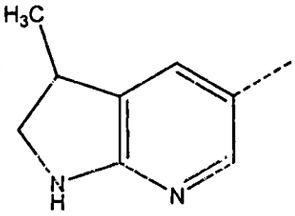
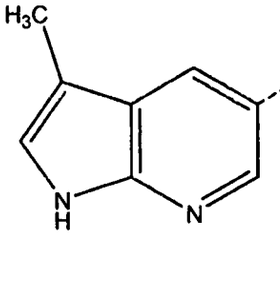
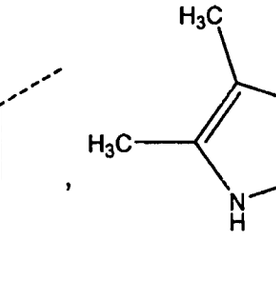
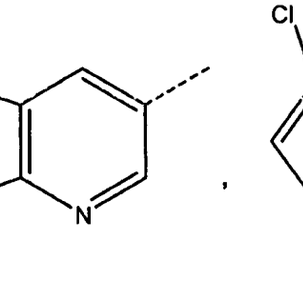
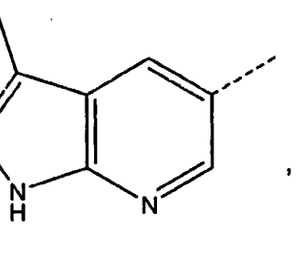
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In one aspect of this embodiment, X is N, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In another aspect of this embodiment, X is CR^7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In a further aspect, R^4 is H, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In a further aspect of this embodiment, R^5 is H, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In a further aspect of this embodiment, R^6 is H, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In still a further aspect of this embodiment, R^4, R^5, and R^6 are H, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In a further aspect of this embodiment, R^1 is C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one or more R^8, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In a further aspect of this embodiment, R^1 is C_1-C_6 alkyl substituted with at least one R^8, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In one aspect of this embodiment, R^1 is selected from methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, 2,2-difluoroethyl, cyanomethyl, difluorocyclobutanyl, (3-methyloxetan-3-yl)methyl, 1,1-dimethyl-2-hydroxyethyl, 1-methyl-1-cyanoethyl, difluoromethyl, tert-butyl, 3-hydroxypropan-2-yl, piperidinyl, N-acetyl-piperidinyl, H, tetrahydro-2H-pyranyl, tetrahydrofuranyl, 4-cyanophenyl, cis-fluorocyclobutanyl, trans-fluorocyclobutanyl, oxetanyl, and N-methyl-piperidinyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further aspect of this embodiment, R^1 is selected from methyl, isopropyl, (3-methyloxetan-3-yl)methyl, 2,2-difluoroethyl, and acetonitrile, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In another aspect of this embodiment, R^3 is $-NR^9R^{10}$, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another aspect of this embodiment, R^2 is selected from the group consisting of


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

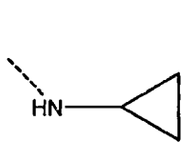
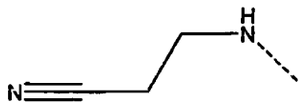
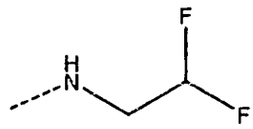
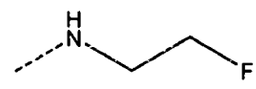
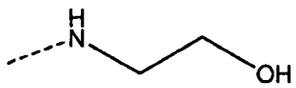
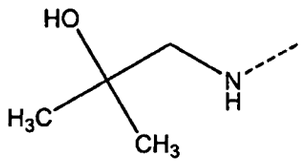
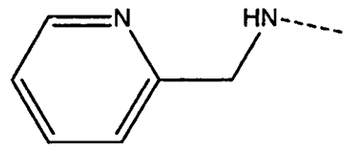
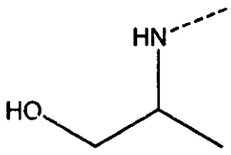
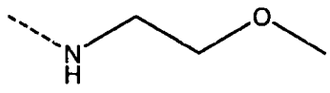
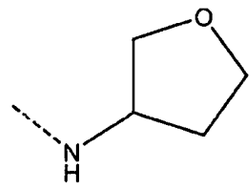
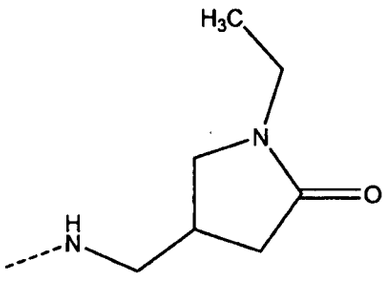
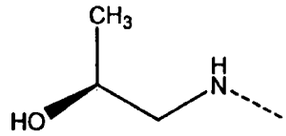
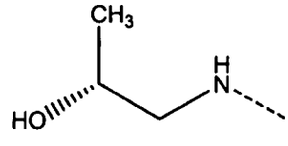
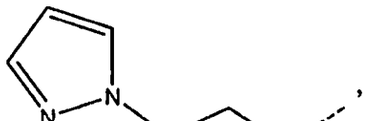
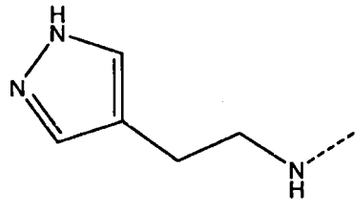
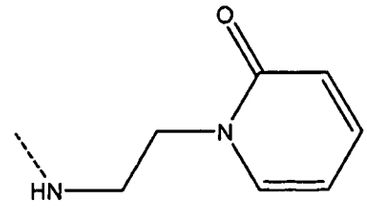
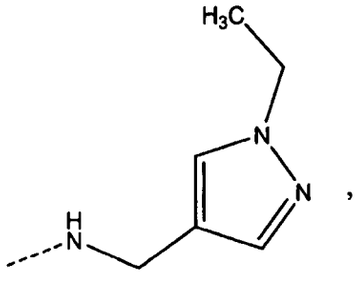
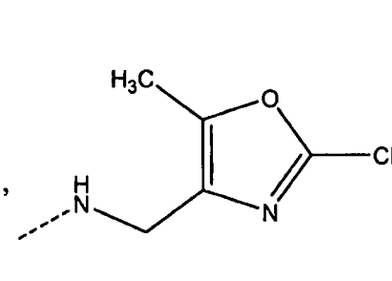
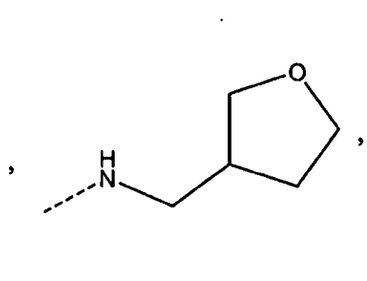
,

5

and

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another aspect of this embodiment, R^3 is $-NR^9R^{10}$. In another aspect of this embodiment, R^3 is NH_2, H,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
5

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

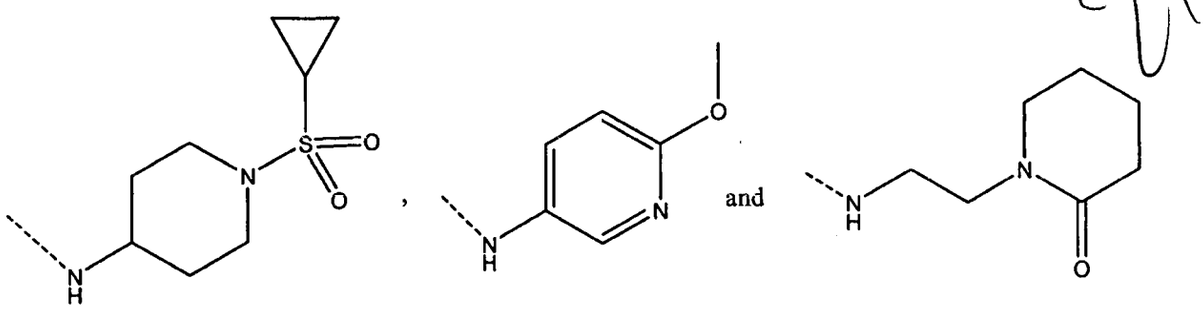
,

,

,

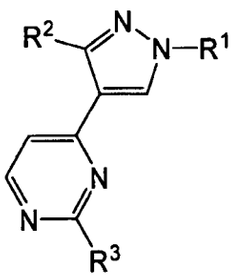
,

,



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further embodiment, the invention is a compound of Formula (IIa) having the following structure:



(IIa)

wherein:

R^1 is C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one or more R^8;

R^2 is C_2-C_9 cycloheteroalkyl or C_5-C_{14} heteroaryl, wherein each of said C_2-C_{12} cycloheteroalkyl and C_2-C_9 heteroaryl is optionally substituted with one or more R^8;

R^3 is H or $-NR^9R^{10}$;

each R^8 is independently $-OR^{11}$, fluorine, chlorine, bromine, oxo, cyano, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)N(R^{13}R^{14})$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-NO_2$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{14} aryl, C_2-C_9 cycloheteroalkyl, C_2-C_9 heteroaryl, or $-(CH_2)_nC(O)R^9$, wherein each of said C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{14} aryl, C_2-C_9 cycloheteroalkyl, and C_2-C_9 heteroaryl is optionally substituted with one or more R^{11};

R^9 and R^{10} are each independently H, $-C(O)N(R^{13}R^{14})$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{14} aryl, C_2-C_9 cycloheteroalkyl, or C_2-C_9 heteroaryl, wherein each of said C_1-C_6 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{14} aryl, C_2-C_9 cycloheteroalkyl, and C_2-C_9 heteroaryl is optionally substituted with at least one R^{11}; or R^9 and R^{10} taken together with the nitrogen to which they are attached combine to form a 4-7 membered cycloheteroalkyl ring optionally substituted with one or more R^{11};

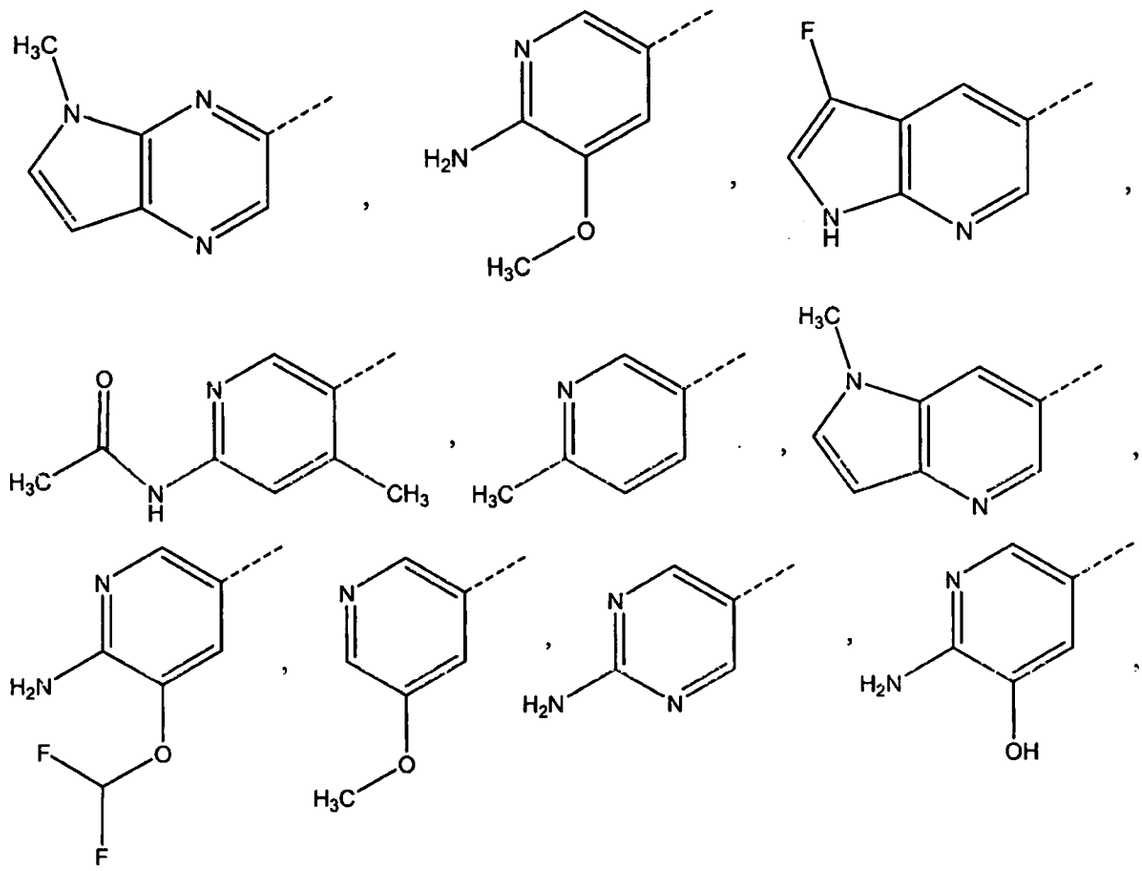
each R^{11} and R^{12} is independently fluorine, chlorine, bromine, -OH, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-OR^{13}$, $-NR^{12}R^{14}$, $-C(O)N(R^{13}R^{14})$, cyano, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_{11} heteroalkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, -O-(C_3-C_8 cycloalkyl), -S-(C_3-C_8 cycloalkyl), C_6-C_{14} aryl, -O-(C_6-C_{14} aryl), -S-(C_6-C_{14} aryl), C_2-C_9 cycloheteroalkyl, and C_2-C_9 heteroaryl, wherein each of C_3-C_8 cycloalkyl, -O-(C_3-C_8 cycloalkyl), -S-(C_3-C_8 cycloalkyl), C_6-C_{14} aryl, -O-(C_6-C_{14} aryl), -S-(C_6-C_{14} aryl), C_2-C_9 cycloheteroalkyl, and C_2-C_9 heteroaryl, is optionally substituted with one or more R^{13};

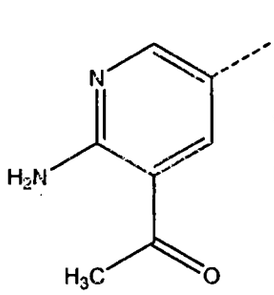
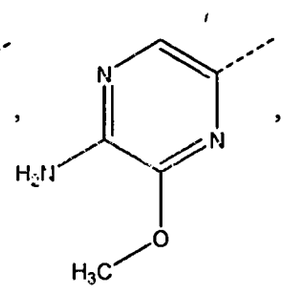
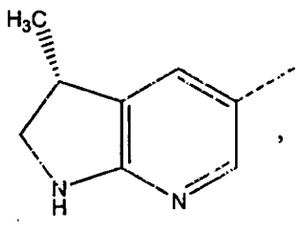
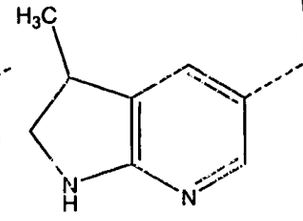
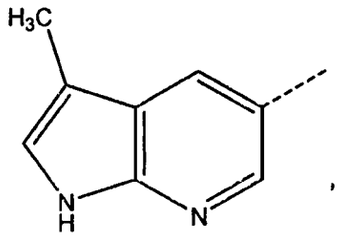
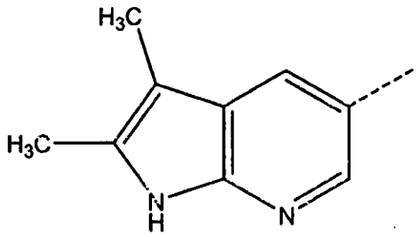
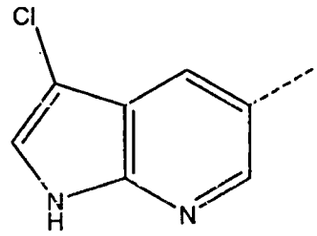
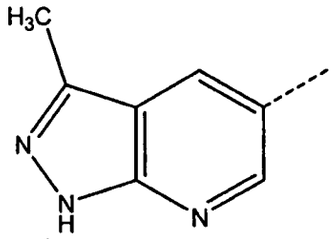
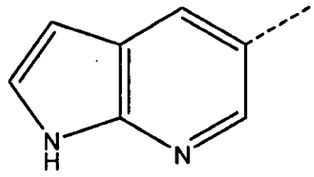
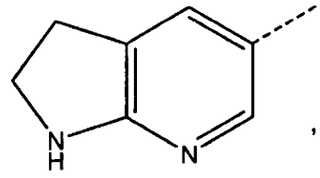
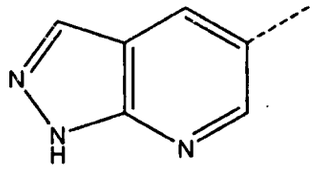
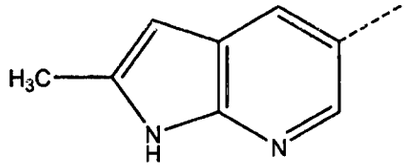
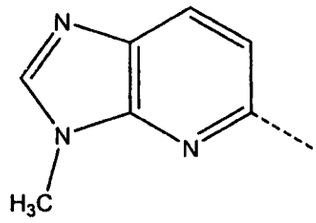
each R^{13} and R^{14} is independently H, oxo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_{11} heteroalkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, -O-(C_3-C_8 cycloalkyl), -S-(C_3-C_8 cycloalkyl), C_6-C_{14} aryl, -O-(C_6-C_{14} aryl), -S-(C_6-C_{14} aryl), C_2-C_9 cycloheteroalkyl, and C_2-C_9 heteroaryl, wherein each of C_3-C_8 cycloalkyl, -O-(C_3-C_8 cycloalkyl), -S-(C_3-C_8 cycloalkyl), C_6-C_{14} aryl, -O-(C_6-C_{14} aryl), -S-(C_6-C_{14} aryl), C_2-C_9 cycloheteroalkyl, and C_2-C_9 heteroaryl, is optionally substituted with one or more group selected from fluorine, chlorine, bromine, -OH, cyano, and C_1-C_6 alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

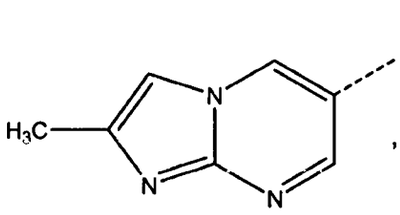
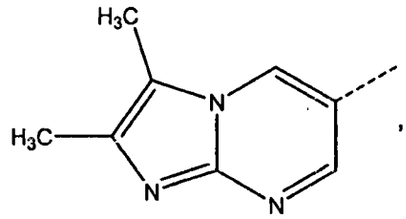
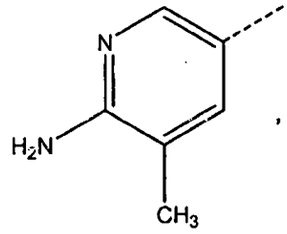
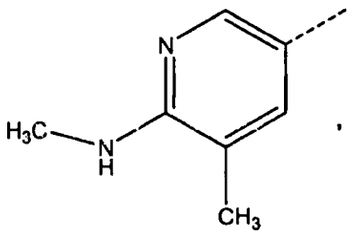
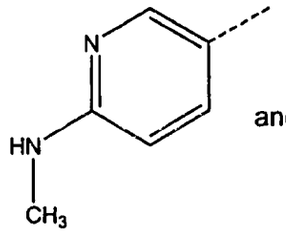
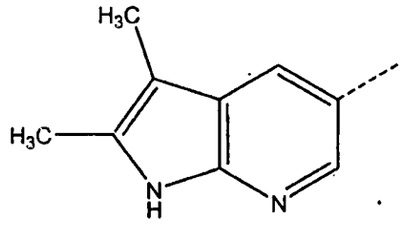
In one aspect of this embodiment, R^1 is selected from methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, 2,2-difluoroethyl, cyanomethyl, difluorocyclobutanyl, (3-methyloxetan-3-yl)methyl, 1,1-dimethyl-2-hydroxyethyl, 1-methyl-1-cyanoethyl, difluoromethyl, tert-butyl, 3-hydroxypropan-2-yl, piperidinyl, N-acetyl-piperidinyl, H, tetrahydro-2H-pyranyl, tetrahydrofuranyl, 4-cyanophenyl, cis-fluorocyclobutanyl, trans-fluorocyclobutanyl, oxetanyl, and N-methyl-piperidinyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another aspect of this embodiment, R^2 is selected from the group consisting of



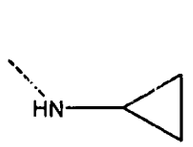
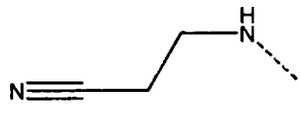
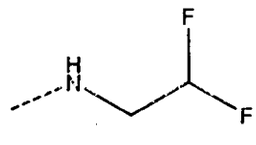
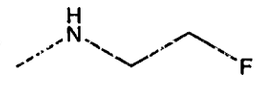
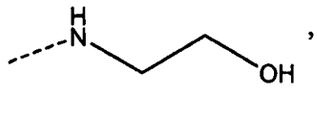
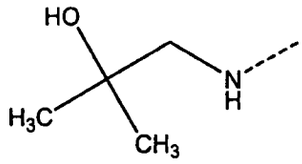
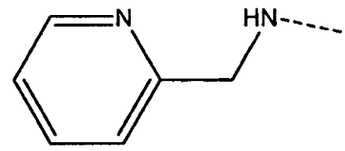
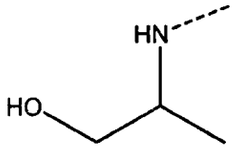
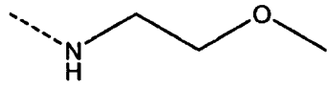
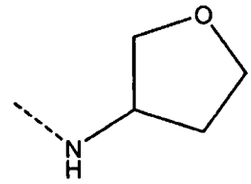
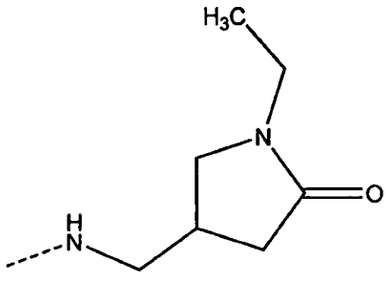
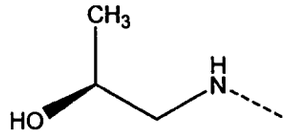
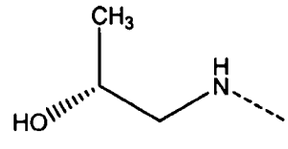
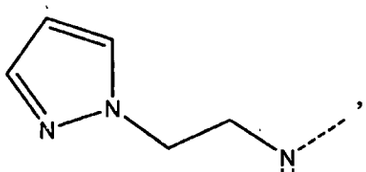
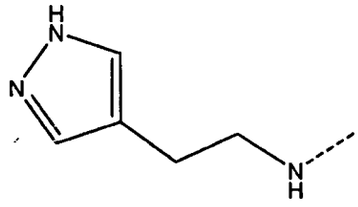
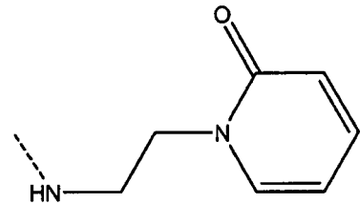
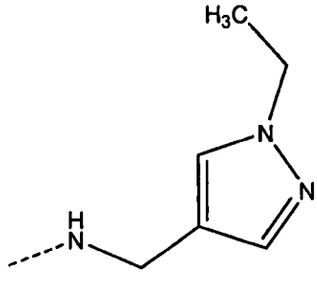














5






and


or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

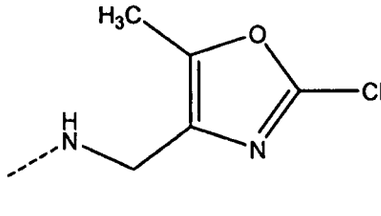
In another aspect of this embodiment, R^3 is $-NR^9R^{10}$. In another aspect of this embodiment, R^3 is NH_2, H,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
5

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

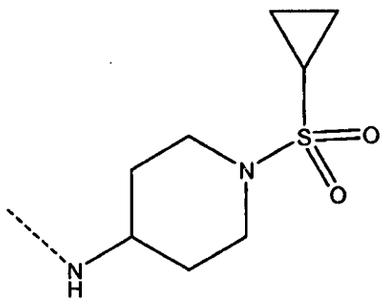
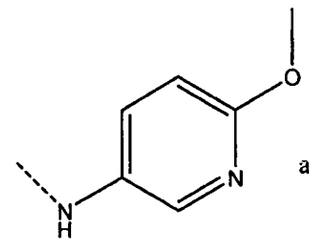
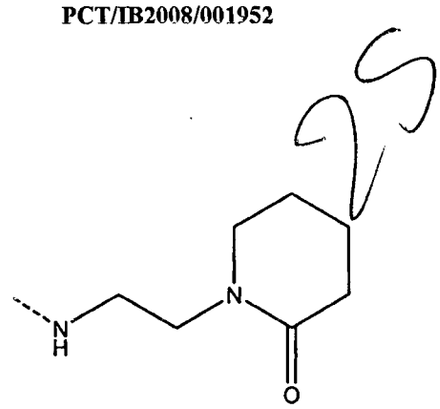
,

,

,

,

,



and


or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further embodiment, the present invention is a compound selected from the group consisting of (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, (2S)-1-(4-(3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, (2S)-1-(4-(3-(2,3-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, 4-[1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[2-(1H-pyrazol-1-yl)ethyl]pyrimidin-2-amine, (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, N-(2-fluoroethyl)-4-[1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine, (2S)-1-(4-(3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, 2-({4-[1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)ethanol, 4-[1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[2-(1H-pyrazol-4-yl)ethyl]pyrimidin-2-amine, (2S)-1-(4-(3-(2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, [4-[2-((S)-2-Hydroxy-propylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyrazol-1-yl]-acetonitrile, 1-[2-({4-[1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)ethyl]pyridin-2(1H)-one, (2R)-2-({4-[1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-1-ol, N-[(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-4-[1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine, N-[(2,5-dimethyl-1,3-oxazol-4-yl)methyl]-4-[1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine, 4-[1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)pyrimidin-2-amine, 4-(1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(pyridin-2-ylmethyl)pyrimidin-2-amine, (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, 4-[1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-(2-methoxyethyl)pyrimidin-2-amine, 1-ethyl-4-[({4-[1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)methyl]pyrrolidin-2-one, (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(5-methyl-6-(methylamino)pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(5-methyl-5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, (2S)-1-(4-(1-methyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(2-methylimidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(6-(methylamino)pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, (2S)-1-(4-(3-(2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, (2S)-1-(4-(1-(2,2-difluoroethyl)-3-(1H-

pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, (2S)-1-(4-(3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, (2S)-1-(4-(3-(3-chloro-2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, (2S)-1-(4-(1-((3-methyloxetan-3-yl)methyl)-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, 5-(4-(2-((S)-2-hydroxypropylamino)pyrimidin-4-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3,3-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one, (2S)-1-(4-(3-(3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol and (2S)-1-(4-(3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-((3-methyloxetan-3-yl)methyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further embodiment, the present invention is a compound selected from the group consisting of (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, (2S)-1-(4-(3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, (2S)-1-(4-(3-(2,3-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, (2S)-1-(4-(3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol and (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol; or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In a further embodiment, the compound is (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In a further embodiment, the compound is (2S)-1-(4-(3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In a further embodiment, the compound is (2S)-1-(4-(3-(2,3-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In a further embodiment, the compound is (2S)-1-(4-(3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further embodiment, the compound is selected from 4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-cyclopropylpyrimidin-2-amine, (2S)-1-({4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(3,3-difluorocyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, (2S)-1-({4-[3-(6-amino-5-methylpyridin-3-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, 3-({4-[3-(3-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 3-({4-[3-(2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 3-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(3-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 3-({4-[3-(2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 3-({4-[1-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 3-({4-[3-(3-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 3-({4-[1-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, N-{5-[4-{2-[(2-cyanoethyl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-4-methylpyridin-2-yl}acetamide, N-[1-(cyclopropyl-sulfonyl)piperidin-4-yl]-4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-

4-yl]pyrimidin-2-amine, 3-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(6-methylpyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, (2S)-1-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, 3-({4-[3-(5-amino-6-methoxypyrazin-2-yl)-1-tert-butyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 3-({4-[3-(5-amino-6-methoxypyrazin-2-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 3-({4-[3-(5-amino-6-methoxypyrazin-2-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 3-({4-[3-(5-amino-6-methoxypyrazin-2-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 2-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-4-(2-{[(2S)-2-hydroxypropyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-2-methylpropanenitrile, (2S)-1-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, 3-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, and 3-({4-[1-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-3-(1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further embodiment, the compound is selected from 3-({4-[1-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-3-(1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, (2S)-1-[(4-{3-[6-amino-5-(difluoromethoxy)-pyridin-3-yl]-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl}pyrimidin-2-yl)amino]propan-2-ol, 4-[1-(difluoromethyl)-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine, (2S)-1-({4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, (2S)-1-({4-[3-(2-aminopyrimidin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, 4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine, 3-({4-[1-(difluoromethyl)-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-propanenitrile, 2-amino-5-[4-(2-{[(2S)-2-hydroxypropyl]-amino}pyrimidin-4-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl]pyridin-3-ol, 3-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(5-methoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 3-({4-[3-(6-amino-5-methylpyridin-3-yl)-1-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-propanenitrile, 2-[4-{2-[(2,2-difluoroethyl)amino]pyrimidin-4-yl}-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-2-methylpropan-1-ol, 3-({4-[1-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-3-(5-methoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 3-({4-[1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-propanenitrile, 3-({4-[1-isopropyl-3-(3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 3-({4-[3-(5-acetyl-6-aminopyridin-3-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 3-{[4-(1-isopropyl-3-pyridin-3-yl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-propanenitrile, 4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-tert-butyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-(2,2-difluoroethyl)pyrimidin-2-amine, (2R)-2-[4-(2-aminopyrimidin-4-yl)-3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-1-ol, 4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine, 3-({4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-propanenitrile, 2-[4-(2-aminopyrimidin-4-yl)-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-2-methylpropan-1-ol, 4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-(2,2-difluoroethyl)pyrimidin-2-amine, and 4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further embodiment, the compound is selected from (2S)-1-({4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, 4-[1-isopropyl-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine, 4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine, 3-chloro-5-(1-piperidin-4-yl-4-pyrimidin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine, 4-[1-tert-butyl-3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine, (2S)-1-({4-[1-tert-butyl-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, 4-[1-(1-acetylpiperidin-4-yl)-3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-(2,2-difluoroethyl)-pyrimidin-2-amine, 4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-(2,2-difluoroethyl)-pyrimidin-2-amine, 3-({4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-(2,2-difluoroethyl)-pyrimidin-2-amine, 3-({4-[1-tert-butyl-3-(3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 3-({4-[1-tert-butyl-3-(2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 3-[(4-{3-(5-methoxypyridin-3-yl)-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}pyrimidin-2-yl)amino]propanenitrile, 3-({4-[1-tert-butyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-propanenitrile, 3-[(4-{3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}pyrimidin-2-yl)amino]propanenitrile, (2S)-1-({4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, 4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl]-N-(2,2-difluoroethyl)pyrimidin-2-amine, 3-(4-(3-(5-acetyl-6-aminopyridin-3-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)-propanenitrile, 3-({4-[3-(5-amino-6-methoxypyrazin-2-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-4-{2-[(2-hydroxyethyl)-amino]pyrimidin-4-yl}-1H-pyrazol-1-yl]-benzonitrile, 4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-(6-methoxypyridin-3-yl)pyrimidin-2-amine, 3-(4-(3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propanenitrile, 3-(4-(3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)-propanenitrile, (S)-1-(4-(3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-((1s,3s)-3-fluorocyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, (S)-1-(4-(3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-((1r,3r)-3-fluorocyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, (S)-1-(4-(3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-((1r,3r)-3-fluorocyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, (2S)-1-(4-(1-(2,2-difluoroethyl)-3-(3-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, 3-(4-(1-(2,2-difluoroethyl)-3-(2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propanenitrile, and 1-(4-(1-(2,2-difluoroethyl)-3-(2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)-2-methylpropan-2-ol, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further embodiment, the compound is selected from N-(2,2-difluoroethyl)-4-(1-(2,2-difluoroethyl)-3-(2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amine, 3-(4-(1-(2,2-difluoroethyl)-3-(3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propanenitrile, (S)-1-(4-(1-(2,2-difluoroethyl)-3-((R)-3-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, 3-(4-(1-(2,2-difluoroethyl)-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propanenitrile, 3-(4-(1-(1-hydroxy-2-

methylpropan-2-yl)-3-(3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propanenitrile, 3-(4-(1-(2,2-difluoroethyl)-3-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-ylamino)propanenitrile, (2S)-1-({4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, (2S)-1-({4-[3-(3-chloro-2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, (2S)-1-[(4-{3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-[(3-methyloxetan-3-yl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyrimidin-2-yl)amino]propan-2-ol, (2S)-1-({4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-oxetan-3-yl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, (2S)-1-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, (2S)-1-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(3-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, (2S)-1-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, 5-[1-(2,2-difluoroethyl)-4-(2-{[(2S)-2-hydroxypropyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonitrile, (2S)-1-({4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, 2-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)ethanol, 2-({4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)ethanol, 4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine, 4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine, (2S)-1-({4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, (2S)-1-({4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(3-methoxypropyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, (2S)-1-({4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, (2S)-1-({4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, N-(2,2-difluoroethyl)-4-[1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine, 4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-(2,2-difluoroethyl)pyrimidin-2-amine, 4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine, 3-(4-(1-(2,2-difluoroethyl)-3-(1-cyanoethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propanenitrile, 3-({4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-propanenitrile, 2-[4-(2-amino-pyrimidin-4-yl)-3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-2-methylpropan-1-ol, 3-chloro-5-(1-isopropyl-4-pyrimidin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine, 3-chloro-5-[1-(1-methylpiperidin-4-yl)-4-pyrimidin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine, 5-(1-tert-butyl-4-pyrimidin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-3-methoxypyridin-2-amine, (2S)-1-(4-(3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, 3-({4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, N-(2,2-difluoroethyl)-4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine, 4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrimidin-2-amine, 2-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-4-{2-[(2-hydroxyethyl)amino]pyrimidin-4-yl}-1H-pyrazol-1-yl]-2-methylpropanenitrile, 2-[4-(2-aminopyrimidin-4-yl)-3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-2-methylpropanenitrile, 3-(4-(3-(6-amino-5-methylpyridin-3-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)-

propanenitrile, 4-(3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-amine, 4-(1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-amine, 4-(1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine, 3-chloro-5-(1-isopropyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine, (2S)-1-({4-[3-(5-amino-6-methoxypyrazin-2-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, (2S)-1-({4-[3-(7-chloro-5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol , or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further embodiment, the compound is selected from 3-({4-[1-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-3-(5-methoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 3-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 3-({4-[3-(5-amino-6-methoxypyrazin-2-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol and 3-(4-(3-(5-acetyl-6-aminopyridin-3-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)-propanenitrile, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further embodiment, the compound is selected from 3-({4-[1-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-3-(5-methoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 3-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 3-({4-[3-(5-amino-6-methoxypyrazin-2-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, and 3-(4-(3-(5-acetyl-6-aminopyridin-3-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)-propanenitrile, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further embodiment, the compound is (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In a further embodiment, the compound is (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In a further embodiment, the compound is (2S)-1-(4-(3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In a further embodiment, the compound is (2S)-1-(4-(3-(2,3-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In a further embodiment, the compound is (2S)-1-(4-(3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In a further embodiment, the compound is 3-({4-[1-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-3-(5-methoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In a further embodiment, the compound is 3-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, or a pharmaceutically acceptable salt thereof In a further embodiment, the compound is 3-({4-[3-(5-amino-6-methoxypyrazin-2-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, or a pharmaceutically acceptable salt thereof In a further embodiment, the compound is 3-(4-(3-(5-acetyl-6-aminopyridin-3-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)-propanenitrile, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further embodiment, the compound is selected from any group of 10 compounds found in Table 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further embodiment is any of the aspects described above in combination with any of the other aspects described above which is not inconsistent therewith.

The present invention also relates to a pharmaceutical composition, comprising at least one compound as described herein, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

The present invention also relates to a method of treating abnormal cell growth, or any Raf-mediated disease or condition, in a mammal in need thereof, comprising the step of administering to said mammal a therapeutically effective amount of at least one compound as described herein, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. For example, in one embodiment the abnormal cell growth is cancerous. In a further embodiment, the abnormal cell growth in non-cancerous.

The present invention further relates to a method of inhibiting Raf enzymatic activity, comprising contacting a Raf enzyme with a Raf-inhibiting amount of at least one compound as described herein, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention further relates to the use of any of the compounds as described herein, or a salt or solvate thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of abnormal cell growth in a mammal.

The present invention further relates to methods of making the compounds as described herein using the methods as shown in the specific examples herein and in the general synthetic methods A, B, C, D, E, F, G, H and I as described herein.

The present invention further relates to any of the compounds described above, or salts or solvates thereof, for use as a medicament. The present invention further relates to the use of any of the compounds described above, or salts or solvates thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of abnormal cell growth.

Detailed Description

As used herein, the terms "comprising" and "including" are used in their open, non-limiting sense.

The terms "halo" and/or "halogen" refer to fluorine, chlorine, bromine or iodine.

The term "oxo" as used herein refers to an oxygen covalently attached to a carbon atom on an alkyl, cycloalkyl, or cycloheteroalkyl by a double bond such that the carbon is in the sp^2 hydridization state and the resultant functional group is a ketone.

The term "C_1-C_6 alkyl" refers to a saturated aliphatic hydrocarbon radical including straight chain and branched chain groups of 1 to 6 carbon atoms. Examples of (C_1 to C_6) alkyl groups include methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *tert*-butyl, pentyl, and the like.

The term "C_2-C_8 alkenyl", as used herein, means an alkyl moiety comprising 2 to 8 carbons having at least one carbon-carbon double bond. The carbon-carbon double bond in such a group may be anywhere along the 2 to 8 carbon chain that will result in a stable compound. Such groups include both the E and Z isomers of said alkenyl moiety. Examples of such groups include, but are not limited to, ethenyl, propenyl, butenyl, allyl, and pentenyl. The term "allyl," as used herein, means a $-CH_2CH=CH_2$

group. The term, "C(R)=C(R)," as used herein, represents a carbon-carbon double bond in which each carbon is substituted by an R group.

As used herein, the term "C_2-C_8 alkynyl" means an alkyl moiety comprising from 2 to 8 carbon atoms and having at least one carbon-carbon triple bond. The carbon-carbon triple bond in such a group may be anywhere along the 2 to 8 carbon chain that will result in a stable compound. Examples of such groups include, but are not limited to, ethyne, propyne, 1-butyne, 2-butyne, 1-pentyne, 2-pentyne, 1-hexyne, 2-hexyne, and 3-hexyne.

The term "C_1-C_6 alkoxy", as used herein, means an O-alkyl group wherein said alkyl group contains from 1 to 6 carbon atoms and is straight, branched, or cyclic. Alternatively, "C_1-C_6 alkoxy" is used interchangeably herein with "-O-C_1-C_6 alkyl". Examples of such groups include, but are not limited to, methoxy, ethoxy, n-propyloxy, iso-propyloxy, n-butoxy, iso-butoxy, tert-butoxy, cyclopentyloxy, and cyclohexyloxy.

The term "C_1-C_{11} heteroalkyl" refers to a straight- or branched-chain alkyl group having a total of from 2 to 12 atoms in the chain, including from 1 to 11 carbon atoms, and one or more atoms of which is a heteroatom selected from S, O, and N, with the proviso that said chain may not contain two adjacent O atoms or two adjacent S atoms. The S atoms in said chains may be optionally oxidized with one or two oxygen atoms, to afford sulfides and sulfones, respectively. Furthermore, the C_1-C_{11} heteroalkyl groups in the compounds of the present invention can contain an oxo group at any carbon or heteroatom that will result in a stable compound. Exemplary C_1-C_{11} heteroalkyl groups include, but are not limited to, alcohols, alkyl ethers, primary, secondary, and tertiary alkyl amines, amides, ketones, esters, sulfides, and sulfones.

The term "C_6-C_{14} aryl", as used herein, means a group derived from an aromatic hydrocarbon containing from 6 to 14 carbon atoms that can be, for example, monocyclic, bicyclic or tricyclic. Examples of such groups include, but are not limited to, phenyl or naphthyl. The terms "Ph" and "phenyl," as used herein, means a -C_6H_5 group. The term "benzyl," as used herein, means a -$CH_2C_6H_5$ group.

The term "C_6-C_{14} aryloxy", as used herein, means an O-aryl group wherein said aryl group is a group derived from an aromatic hydrocarbon containing from 6 to 14 carbon atoms that can be, for example, monocyclic, bicyclic or tricyclic. Alternatively, "C_6-C_{14} aryloxy" is used interchangeably herein with "-O-C_6-C_{14} aryl". Examples of such groups include, but are not limited to phenolyl or naphtholyl.

The term "-S-C_6-C_{14} aryl", as used herein, means an S-aryl group wherein said aryl group is a group derived from an aromatic hydrocarbon containing from 6 to 14 carbon atoms that can be, for example, monocyclic, bicyclic or tricyclic.

"C_2-C_9 heteroaryl", as used herein, means an aromatic heterocyclic group having a total of from 5 to 10 atoms in its ring, and containing from 2 to 9 carbon atoms and from one to four heteroatoms each independently selected from O, S and N, and with the proviso that the ring of said group does not contain two adjacent O atoms or two adjacent S atoms. The heterocyclic groups include benzo-fused ring systems. Examples of aromatic heterocyclic groups are pyridinyl, imidazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, cinnolinyl, indazolyl, indolizinyl, phthalazinyl, pyridazinyl, triazinyl, isoindolyl, pteridinyl, purinyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, furazanyl, benzofurazanyl,

benzothiophenyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridinyl, 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridinyl, 3H-imidazo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrimidinyl and furopyridinyl. The C_4 to C_9 heteroaryl groups may be C-attached or N-attached where such is possible. For instance, a group derived from pyrrole may be pyrrol-1-yl (N-attached) or pyrrol-3-yl (C-attached). Further, a group derived from imidazole may be imidazol-1-yl (N-attached) or imidazol-3-yl (C-attached).

"C_2-C_9 cycloheteroalkyl", as used herein, means a non-aromatic, monocyclic, bicyclic, tricyclic, spirocyclic, or tetracyclic group having a total of from 4 to 13 atoms in its ring system, and containing from 2 to 9 carbon atoms and from 1 to 4 heteroatoms each independently selected from O, S and N, and with the proviso that the ring of said group does not contain two adjacent O atoms or two adjacent S atoms. Furthermore, such C_2 to C_9 cycloheteroalkyl groups may contain an oxo substituent at any available atom that will result in a stable compound. For example, such a group may contain an oxo atom at an available carbon or nitrogen atom. Such a group may contain more than one oxo substituent if chemically feasible. In addition, it is to be understood that when such a C_2 to C_9 cycloheteroalkyl group contains a sulfur atom, said sulfur atom may be oxidized with one or two oxygen atoms to afford either a sulfoxide or sulfone. An example of a 4 membered cycloheteroalkyl group is azetidinyl (derived from azetidine). An example of a 5 membered cycloheteroalkyl group is pyrrolidinyl. An example of a 6 membered cycloheteroalkyl group is piperidinyl. An example of a 9 membered cycloheteroalkyl group is indolinyl. An example of a 10 membered cycloheteroalkyl group is 4H-quinolizinyl. Further examples of such C_2 to C_9 cycloheteroalkyl groups include, but are not limited to, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydrothienyl, tetrahydropyranyl, dihydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, piperidino, morpholino, thiomorpholino, thioxanyl, piperazinyl, azetidinyl, oxetanyl, thietanyl, homopiperidinyl, oxepanyl, thiepanyl, oxazepinyl, diazepinyl, thiazepinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, indolinyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, pyrazolinyl, dithianyl, dithiolanyl, dihydropyranyl, dihydrothienyl, dihydrofuranyl, pyrazolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanyl, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanyl, 3H-indolyl quinolizinyl, 3-oxopiperazinyl, 4-methylpiperazinyl, 4-ethylpiperazinyl, 1-oxo-2,8,diazaspiro[4.5]dec-8-yl, 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one, 2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridinyl and 6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidinyl.

The term "C_3-C_8 cycloalkyl group" means a saturated, monocyclic, fused, spirocyclic, or polycyclic ring structure having a total of from 3 to 8 carbon ring atoms. Examples of such groups include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cycloheptyl, and adamantyl.

The term "cyano" refers to a -C≡N group.

The term "substituted," means that the specified group or moiety bears one or more substituents. The term "unsubstituted," means that the specified group bears no substituents. The term "optionally substituted" means that the specified group is unsubstituted or substituted by one or more substituents. It is to be understood that in the compounds of the present invention when a group is said to be "unsubstituted," or is "substituted" with fewer groups than would fill the valencies of all the atoms in the compound, the remaining valencies on such a group are filled by hydrogen. For example, if a C_6 aryl group, also called "phenyl" herein, is substituted with one additional substituent, one of ordinary skill in the art would understand that such a group has 4 open positions left on carbon atoms of the C_6 aryl ring (6 initial positions, minus one to which the remainder of the compound of the present invention is bonded,

minus an additional substituent, to leave 4). In such cases, the remaining 4 carbon atoms are each bound to one hydrogen atom to fill their valencies. Similarly, if a C_6 aryl group in the present compounds is said to be "disubstituted," one of ordinary skill in the art would understand it to mean that the C_6 aryl has 3 carbon atoms remaining that are unsubstituted. Those three unsubstituted carbon atoms are each bound to one hydrogen atom to fill their valencies.

The term "solvate," is used to describe a molecular complex between compounds of the present invention and solvent molecules. Examples of solvates include, but are not limited to, compounds of the invention in combination water, isopropanol, ethanol, methanol, dimethylsulfoxide (DMSO), ethyl acetate, acetic acid, ethanolamine, or mixtures thereof. The term "hydrate" can be used when said solvent is water. It is specifically contemplated that in the present invention one solvent molecule can be associated with one molecule of the compounds of the present invention, such as a hydrate. Furthermore, it is specifically contemplated that in the present invention, more than one solvent molecule may be associated with one molecule of the compounds of the present invention, such as a dihydrate. Additionally, it is specifically contemplated that in the present invention less than one solvent molecule may be associated with one molecule of the compounds of the present invention, such as a hemihydrate. Furthermore, solvates of the present invention are contemplated as solvates of compounds of the present invention that retain the biological effectiveness of the non-hydrate form of the compounds.

The term "pharmaceutically acceptable salt," as used herein, means a salt of a compound of the present invention that retains the biological effectiveness of the free acids and bases of the specified derivative and that is not biologically or otherwise undesirable.

The term "pharmaceutically acceptable formulation," as used herein, means a combination of a compound of the invention, or a salt or solvate thereof, and a carrier, diluent, and/or excipient(s) that are compatible with a compound of the present invention, and is not deleterious to the recipient thereof. Pharmaceutical formulations can be prepared by procedures known to those of ordinary skill in the art. For example, the compounds of the present invention can be formulated with common excipients, diluents, or carriers, and formed into tablets, capsules, and the like. Examples of excipients, diluents, and carriers that are suitable for such formulations include the following: fillers and extenders such as starch, sugars, mannitol, and silicic derivatives; binding agents such as carboxymethyl cellulose and other cellulose derivatives, alginates, gelatin, and polyvinyl pyrrolidone; moisturizing agents such as glycerol; disintegrating agents such as povidone, sodium starch glycolate, sodium carboxymethylcellulose, agar, calcium carbonate, and sodium bicarbonate; agents for retarding dissolution such as paraffin; resorption accelerators such as quaternary ammonium compounds; surface active agents such as cetyl alcohol, glycerol monostearate; adsorptive carriers such as kaolin and bentonite; and lubricants such as talc, calcium and magnesium stearate and solid polyethylene glycols. Final pharmaceutical forms may be pills, tablets, powders, lozenges, saches, cachets, or sterile packaged powders, and the like, depending on the type of excipient used. Additionally, it is specifically contemplated that pharmaceutically acceptable formulations of the present invention can contain more than one active ingredient. For example, such formulations may contain more than one compound according to the present invention. Alternatively, such formulations may contain one or more compounds of the present invention and one or more additional agents that reduce abnormal cell growth.

The term "Raf-inhibiting amount" as used herein, refers to the amount of a compound of the present invention, or a salt or solvate thereof, required to inhibit the enzymatic activity of Raf *in vivo*, such as in a mammal, or *in vitro*. The amount of such compounds required to cause such inhibition can be determined without undue experimentation using methods described herein and those known to those of ordinary skill in the art.

The term "inhibiting Raf enzyme activity," as used herein, means decreasing the activity or functioning of the Raf enzyme either *in vitro* or *in vivo*, such as in a mammal, such as a human, by contacting the enzyme with a compound of the present invention.

The term "Raf" as used herein means a-Raf, b-Raf, c-Raf, or mutants thereof, or any of the known Raf isoformic splice variants.

The term "therapeutically effective amount," as used herein, means an amount of a compound of the present invention, or a salt or solvate thereof, that, when administered to a mammal in need of such treatment, is sufficient to effect treatment, as defined herein. Thus, a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, or a salt or solvate thereof, is a quantity sufficient to modulate or inhibit the activity of the Raf enzyme such that a disease condition that is mediated by activity of the Raf enzyme is reduced or alleviated.

The terms "treat", "treating", and "treatment" with reference to abnormal cell growth, or to any Raf mediated disease or condition, in a mammal, particularly a human, include: (i) preventing the disease or condition from occurring in a subject which may be predisposed to the condition, such that the treatment constitutes prophylactic treatment for the pathologic condition; (ii) modulating or inhibiting the disease or condition, i.e., arresting its development; (iii) relieving the disease or condition, i.e., causing regression of the disease or condition; or (iv) relieving and/or alleviating the disease or condition or the symptoms resulting from the disease or condition, e.g., relieving an inflammatory response without addressing the underlying disease or condition. With regard to abnormal cell growth, such as cancer, these terms simply mean that the life expectancy of an individual affected with abnormal cell growth will be increased or that one or more of the symptoms of the disease will be reduced.

Unless indicated otherwise, all references herein to the inventive compounds include references to salts, solvates, and complexes thereof, including polymorphs, stereoisomers, tautomers, and isotopically labeled versions thereof. For example, compounds of the present invention can be pharmaceutically acceptable salts and/or pharmaceutically acceptable solvates.

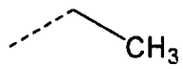
"Abnormal cell growth", as used herein, unless otherwise indicated, refers to cell growth that is independent of normal regulatory mechanisms (e.g., loss of contact inhibition), including the abnormal growth of normal cells and the growth of abnormal cells. This includes, but is not limited to, the abnormal growth of: tumor cells (tumors) that proliferate by expressing a mutated tyrosine kinase or overexpression of a receptor tyrosine kinase; benign and malignant cells of other proliferative diseases in which aberrant tyrosine kinase activation occurs; any tumors that proliferate by receptor tyrosine kinases; any tumors that proliferate by aberrant serine/threonine kinase activation; benign and malignant cells of other proliferative diseases in which aberrant serine/threonine kinase activation occurs; tumors, both benign and malignant, expressing an activated Ras oncogene; tumor cells, both benign and malignant, in which the Ras protein is activated as a result of oncogenic mutation in another gene; benign and malignant cells of other

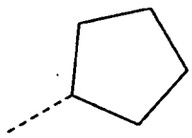
proliferative diseases in which aberrant Ras activation occurs. Examples of such benign proliferative diseases are psoriasis, benign prostatic hypertrophy, human papilloma virus (HPV), and restinosis. "Abnormal cell growth" also refers to and includes the abnormal growth of cells, both benign and malignant, resulting from activity of the enzyme famesyl protein transferase.

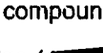
The terms "abnormal cell growth" and "hyperproliferative disorder" are used interchangeably in this application.

The term "stereoisomers" refers to compounds that have identical chemical constitution, but differ with regard to the arrangement of their atoms or groups in space. In particular, the term "enantiomers" refers to two stereoisomers of a compound that are non-superimposable mirror images of one another. The terms "racemic" or "racemic mixture," as used herein, refer to a 1:1 mixture of enantiomers of a particular compound. The term "diastereomers", on the other hand, refers to the relationship between a pair of stereoisomers that comprise two or more asymmetric centers and are not mirror images of one another.

The compounds of the present invention are useful for modulating or inhibiting Raf activity. Accordingly, these compounds are useful for the prevention and/or treatment of disease states associated with abnormal cell growth such as cancer, alone or in combination with other anti-cancer agents.

In accordance with a convention used in the art, the symbol is used in structural formulas herein to depict the bond that is the point of attachment of the moiety or substituent to the core or backbone structure. In accordance with another convention, in some structural formulae herein the carbon atoms and their bound hydrogen atoms are not explicitly depicted, e.g., 

represents an ethyl group, and  represents a cyclopentyl group, etc.

The compounds of the present invention may have asymmetric carbon atoms. The carbon-carbon bonds of the compounds of the present invention may be depicted herein using a solid line (), a solid wedge (), or a dotted wedge (). The use of a solid line to depict bonds to asymmetric carbon atoms is meant to indicate that all possible stereoisomers (e.g. specific enantiomers, racemic mixtures, etc.) at that carbon atom are included. The use of either a solid or dotted wedge to depict bonds to asymmetric carbon atoms is meant to indicate that only the stereoisomer shown is meant to be included. It is possible that compounds of the invention may contain more than one asymmetric carbon atom. In those compounds, the use of a solid line to depict bonds to asymmetric carbon atoms is meant to indicate that all possible stereoisomers are meant to be included. For example, unless stated otherwise, it is intended that the compounds of the present invention can exist as enantiomers and diastereomers or as racemates and mixtures thereof. The use of a solid line to depict bonds to one or more asymmetric carbon atoms in a compound of the invention and the use of a solid or dotted wedge to depict bonds to other asymmetric carbon atoms in the same compound is meant to indicate that a mixture of diastereomers is present.

Conventional techniques for the preparation/isolation of individual enantiomers include chiral synthesis from a suitable optically pure precursor or resolution of the racemate using, for example, chiral high pressure liquid chromatography (HPLC). Alternatively, the racemate (or a racemic precursor) may be reacted with a suitable optically active compound, for example, an alcohol, or, in the case where the compound contains an acidic or basic moiety, an acid or base such as tartaric acid or 1-phenylethylamine. The resulting diastereomeric mixture may be separated by chromatography and/or fractional crystallization and one or both of the diastereoisomers converted to the corresponding pure enantiomer(s) by means well known to one skilled in the art. Chiral compounds of the invention (and chiral precursors thereof) may be obtained in enantiomerically-enriched form using chromatography, typically HPLC, on an asymmetric resin with a mobile phase consisting of a hydrocarbon, typically heptane or hexane, containing from 0 to 50% isopropanol, typically from 2 to 20%, and from 0 to 5% of an alkylamine, typically 0.1% diethylamine. Concentration of the eluate affords the enriched mixture. Stereoisomeric conglomerates may be separated by conventional techniques known to those skilled in the art. See, e.g. "Stereochemistry of Organic Compounds" by E L Eliel (Wiley, New York, 1994), the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety.

Where a compound of the invention contains an alkenyl or alkenylene group, geometric *cis/trans* (or Z/E) isomers are possible. Where the compound contains, for example, a keto or oxime group or an aromatic moiety, tautomeric isomerism ('tautomerism') can occur. Examples of tautomerism include keto and enol tautomers. A single compound may exhibit more than one type of isomerism. Included within the scope of the invention are all stereoisomers, geometric isomers and tautomeric forms of the inventive compounds, including compounds exhibiting more than one type of isomerism, and mixtures of one or more thereof. Cis/trans isomers may be separated by conventional techniques well known to those skilled in the art, for example, chromatography and fractional crystallization.

The compounds of the present invention may be administered as prodrugs. Thus certain derivatives of compounds of Formula (I), which may have little or no pharmacological activity themselves can, when administered to a mammal, be converted into a compound of Formula (I) having the desired activity, for example, by hydrolytic cleavage. Such derivatives are referred to as "prodrugs". Prodrugs can, for example, be produced by replacing appropriate functionalities present in the compound of Formula (I) with certain moieties known to those skilled in the art. See, e.g. "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi and W Stella) and "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association), the disclosures of which are incorporated herein by reference in their entireties. Some examples of such prodrugs include: an ester moiety in the place of a carboxylic acid functional group; an ether moiety or an amide moiety in place of an alcohol functional group; and an amide moiety in place of a primary or secondary amino functional group. Further examples of replacement groups are known to those of skill in the art. See, e.g. "Design of Prodrugs" by H Bundgaard (Elsevier, 1985), the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety. It is also possible that certain compounds of Formula (I) may themselves act as prodrugs of other compounds of Formula (I).

Salts of the present invention can be prepared according to methods known to those of skill in the art. Examples of salts include, but are not limited to, acetate, acrylate, benzenesulfonate, benzoate (such

as chlorobenzoate, methylbenzoate, dinitrobenzoate, hydroxybenzoate, and methoxybenzoate), bicarbonate, bisulfate, bisulfite, bitartrate, borate, bromide, butyne-1,4-dioate, calcium edetate, camsylate, carbonate, chloride, caproate, caprylate, clavulanate, citrate, decanoate, dihydrochloride, dihydrogenphosphate, edetate, edislyate, estolate, esylate, ethylsuccinate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glutamate, glycollate, glycollylarsanilate, heptanoate, hexyne-1,6-dioate, hexylresorcinate, hydrabamine, hydrobromide, hydrochloride, γ-hydroxybutyrate, iodide, isobutyrate, isothionate, lactate, lactobionate, laurate, malate, maleate, malonate, mandelate, mesylate, metaphosphate, methanesulfonate, methylsulfate, monohydrogenphosphate, mucate, napsylate, naphthalene-1-sulfonate, naphthalene-2-sulfonate, nitrate, oleate, oxalate, pamoate (embonate), palmitate, pantothenate, phenylacetates, phenylbutyrate, phenylpropionate, phthalate, phospate/diphosphate, polygalacturonate, propanesulfonate, propionate, propiolate, pyrophosphate, pyrosulfate, salicylate, stearate, subacetate, suberate, succinate, sulfate, sulfonate, sulfite, tannate, tartrate, teoclate, tosylate, triethiodode, and valerate salts.

The compounds of the present invention that are basic in nature are capable of forming a wide variety of different salts with various inorganic and organic acids. Although such salts must be pharmaceutically acceptable for administration to animals, it is often desirable in practice to initially isolate the compound of the present invention from the reaction mixture as a pharmaceutically unacceptable salt and then simply convert the latter back to the free base compound by treatment with an alkaline reagent and subsequently convert the latter free base to a pharmaceutically acceptable acid addition salt. The acid addition salts of the base compounds of this invention can be prepared by treating the base compound with a substantially equivalent amount of the selected mineral or organic acid in an aqueous solvent medium or in a suitable organic solvent, such as methanol or ethanol. Upon evaporation of the solvent, the desired solid salt is obtained. The desired acid salt can also be precipitated from a solution of the free base in an organic solvent by adding an appropriate mineral or organic acid to the solution.

Those compounds of the present invention that are acidic in nature are capable of forming base salts with various pharmacologically acceptable cations. Examples of such salts include the alkali metal or alkaline-earth metal salts and particularly, the sodium and potassium salts. These salts are all prepared by conventional techniques. The chemical bases which are used as reagents to prepare the pharmaceutically acceptable base salts of this invention are those which form non-toxic base salts with the acidic compounds of the present invention. Such non-toxic base salts include those derived from such pharmacologically acceptable cations as sodium, potassium calcium and magnesium, etc. These salts can be prepared by treating the corresponding acidic compounds with an aqueous solution containing the desired pharmacologically acceptable cations, and then evaporating the resulting solution to dryness, preferably under reduced pressure. Alternatively, they may also be prepared by mixing lower alkanolic solutions of the acidic compounds and the desired alkali metal alkoxide together, and then evaporating the resulting solution to dryness in the same manner as before. In either case, stoichiometric quantities of reagents are preferably employed in order to ensure completeness of reaction and maximum yields of the desired final product.

If the inventive compound is a base, the desired salt may be prepared by any suitable method available in the art, for example, treatment of the free base with an inorganic acid, such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid and the like, or with an organic acid, such

as acetic acid, maleic acid, succinic acid, mandelic acid, fumaric acid, malonic acid, pyruvic acid, oxalic acid, glycolic acid, salicylic acid, a pyranosidyl acid, such as glucuronic acid or galacturonic acid, an alpha-hydroxy acid, such as citric acid or tartaric acid, an amino acid, such as aspartic acid or glutamic acid, an aromatic acid, such as benzoic acid or cinnamic acid, a sulfonic acid, such as p-toluenesulfonic acid or ethanesulfonic acid, or the like.

If the inventive compound is an acid, the desired salt may be prepared by any suitable method, for example, treatment of the free acid with an inorganic or organic base, such as an amine (primary, secondary or tertiary), an alkali metal hydroxide or alkaline earth metal hydroxide, or the like. Illustrative examples of suitable salts include organic salts derived from amino acids, such as glycine and arginine, ammonia, primary, secondary, and tertiary amines, and cyclic amines, such as piperidine, morpholine and piperazine, and inorganic salts derived from sodium, calcium, potassium, magnesium, manganese, iron, copper, zinc, aluminum and lithium.

In the case of agents that are solids, it is understood by those skilled in the art that the inventive compounds, agents and salts may exist in different crystal or polymorphic forms, all of which are intended to be within the scope of the present invention and specified formulas.

The invention also includes isotopically-labeled compounds of the invention, wherein one or more atoms is replaced by an atom having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention include isotopes of hydrogen, such as ^{2}H and ^{3}H, carbon, such as ^{11}C, ^{13}C and ^{14}C, chlorine, such as ^{36}Cl, fluorine, such as ^{18}F, iodine, such as ^{123}I and ^{125}I, nitrogen, such as ^{13}N and ^{15}N, oxygen, such as ^{15}O, ^{17}O and ^{18}O, phosphorus, such as ^{32}P, and sulfur, such as ^{35}S. Certain isotopically-labeled compounds of the invention, for example, those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium, ^{3}H, and carbon-14, ^{14}C, are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection. Substitution with heavier isotopes such as deuterium, ^{2}H, may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances. Substitution with positron emitting isotopes, such as ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O and ^{13}N, can be useful in Positron Emission Topography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy.

Isotopically-labeled compounds of the invention can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described herein, using an appropriate isotopically-labeled reagent in place of the non-labeled reagent otherwise employed.

The compounds of the present invention may be formulated into pharmaceutical compositions as described below in any pharmaceutical form recognizable to the skilled artisan as being suitable. Pharmaceutical compositions of the invention comprise a therapeutically effective amount of at least one compound of the present invention and an inert, pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

To treat or prevent diseases or conditions mediated by Raf, a pharmaceutical composition of the invention is administered in a suitable formulation prepared by combining a therapeutically effective amount (i.e., a Raf modulating, regulating, or inhibiting amount effective to achieve therapeutic efficacy) of at least one compound of the present invention (as an active ingredient) with one or more

pharmaceutically suitable carriers, which may be selected, for example, from diluents, excipients and auxiliaries that facilitate processing of the active compounds into the final pharmaceutical preparations.

The pharmaceutical carriers employed may be either solid or liquid. Exemplary solid carriers are lactose, sucrose, talc, gelatin, agar, pectin, acacia, magnesium stearate, stearic acid and the like. Exemplary liquid carriers are syrup, peanut oil, olive oil, water and the like. Similarly, the inventive compositions may include time-delay or time-release material known in the art, such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate alone or with a wax, ethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, methylmethacrylate or the like. Further additives or excipients may be added to achieve the desired formulation properties. For example, a bioavailability enhancer, such as Labrasol, Gelucire or the like, or formulator, such as CMC (carboxy-methylcellulose), PG (propyleneglycol), or PEG (polyethyleneglycol), may be added. Gelucire®, a semi-solid vehicle that protects active ingredients from light, moisture and oxidation, may be added, e.g., when preparing a capsule formulation.

If a solid carrier is used, the preparation can be tableted, placed in a hard gelatin capsule in powder or pellet form, or formed into a troche or lozenge. The amount of solid carrier may vary, but generally will be from about 25 mg to about 1 g. If a liquid carrier is used, the preparation may be in the form of syrup, emulsion, soft gelatin capsule, sterile injectable solution or suspension in an ampoule or vial or non-aqueous liquid suspension. If a semi-solid carrier is used, the preparation may be in the form of hard and soft gelatin capsule formulations. The inventive compositions are prepared in unit-dosage form appropriate for the mode of administration, e.g. parenteral or oral administration.

To obtain a stable water-soluble dose form, a salt of a compound of the present invention may be dissolved in an aqueous solution of an organic or inorganic acid, such as a 0.3 M solution of succinic acid or citric acid. If a soluble salt form is not available, the agent may be dissolved in a suitable co-solvent or combinations of co-solvents. Examples of suitable co-solvents include alcohol, propylene glycol, polyethylene glycol 300, polysorbate 80, glycerin and the like in concentrations ranging from 0 to 60% of the total volume. In an exemplary embodiment, a compound of the present invention is dissolved in DMSO and diluted with water. The composition may also be in the form of a solution of a salt form of the active ingredient in an appropriate aqueous vehicle such as water or isotonic saline or dextrose solution.

Proper formulation is dependent upon the route of administration selected. For injection, the agents of the compounds of the present invention may be formulated into aqueous solutions, preferably in physiologically compatible buffers such as Hanks solution, Ringer's solution, or physiological saline buffer. For transmucosal administration, penetrants appropriate to the barrier to be permeated are used in the formulation. Such penetrants are generally known in the art.

For oral administration, the compounds can be formulated by combining the active compounds with pharmaceutically acceptable carriers known in the art. Such carriers enable the compounds of the invention to be formulated as tablets, pills, dragees, capsules, liquids, gels, syrups, slurries, suspensions and the like, for oral ingestion by a subject to be treated. Pharmaceutical preparations for oral use can be obtained using a solid excipient in admixture with the active ingredient (agent), optionally grinding the resulting mixture, and processing the mixture of granules after adding suitable auxiliaries, if desired, to obtain tablets or dragee cores. Suitable excipients include: fillers such as sugars, including lactose, sucrose, mannitol, or sorbitol; and cellulose preparations, for example, maize starch, wheat starch, rice

starch, potato starch, gelatin, gum, methyl cellulose, hydroxypropylmethyl-cellulose, sodium carboxymethylcellulose, or polyvinylpyrrolidone (PVP). If desired, disintegrating agents may be added, such as crosslinked polyvinyl pyrrolidone, agar, or alginic acid or a salt thereof such as sodium alginate.

Dragee cores are provided with suitable coatings. For this purpose, concentrated sugar solutions may be used, which may optionally contain gum arabic, polyvinyl pyrrolidone, Carbopol gel, polyethylene glycol, and/or titanium dioxide, lacquer solutions, and suitable organic solvents or solvent mixtures. Dyestuffs or pigments may be added to the tablets or dragee coatings for identification or to characterize different combinations of active agents.

Pharmaceutical preparations that can be used orally include push-fit capsules made of gelatin, as well as soft, sealed capsules made of gelatin and a plasticizer, such as glycerol or sorbitol. The push-fit capsules can contain the active ingredients in admixture with fillers such as lactose, binders such as starches, and/or lubricants such as talc or magnesium stearate, and, optionally, stabilizers. In soft capsules, the active agents may be dissolved or suspended in suitable liquids, such as fatty oils, liquid paraffin, or liquid polyethylene glycols. In addition, stabilizers may be added. All formulations for oral administration should be in dosages suitable for such administration. For buccal administration, the compositions may take the form of tablets or lozenges formulated in conventional manner.

For administration intranasally or by inhalation, the compounds for use according to the present invention may be conveniently delivered in the form of an aerosol spray presentation from pressurized packs or a nebuliser, with the use of a suitable propellant, e.g., dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurized aerosol the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. Capsules and cartridges of gelatin for use in an inhaler or insufflator and the like may be formulated containing a powder mix of the compound and a suitable powder base such as lactose or starch.

The compounds may be formulated for parenteral administration by injection, e.g., by bolus injection or continuous infusion. Formulations for injection may be presented in unit-dosage form, e.g., in ampoules or in multi-dose containers, with an added preservative. The compositions may take such forms as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulatory agents such as suspending, stabilizing and/or dispersing agents.

Pharmaceutical formulations for parenteral administration include aqueous solutions of the active compounds in water-soluble form. Additionally, suspensions of the active agents may be prepared as appropriate oily injection suspensions. Suitable lipophilic solvents or vehicles include fatty oils such as sesame oil, or synthetic fatty acid esters, such as ethyl oleate or triglycerides, or liposomes. Aqueous injection suspensions may contain substances that increase the viscosity of the suspension, such as sodium carboxymethyl cellulose, sorbitol, or dextran. Optionally, the suspension may also contain suitable stabilizers or agents that increase the solubility of the compounds to allow for the preparation of highly concentrated solutions.

Alternatively, the active ingredient may be in powder form for constitution with a suitable vehicle, e.g. sterile pyrogen-free water, before use.

In addition to the formulations described above, the compounds of the present invention may also be formulated as a depot preparation. Such long-acting formulations may be administered by

implantation (for example, subcutaneously or intramuscularly) or by intramuscular injection. Thus, for example, the compounds may be formulated with suitable polymeric or hydrophobic materials (for example, as an emulsion in an acceptable oil) or ion-exchange resins, or as sparingly soluble derivatives, for example, as a sparingly soluble salt. A pharmaceutical carrier for hydrophobic compounds is a co-solvent system comprising benzyl alcohol, a non-polar surfactant, a water-miscible organic polymer, and an aqueous phase. The co-solvent system may be a VPD co-solvent system. VPD is a solution of 3% w/v benzyl alcohol, 8% w/v of the non-polar surfactant polysorbate 80, and 65% w/v polyethylene glycol 300, made up to volume in absolute ethanol. The VPD co-solvent system (VPD: 5W) contains VPD diluted 1:1 with a 5% dextrose in water solution. This co-solvent system dissolves hydrophobic compounds well, and itself produces low toxicity upon systemic administration. The proportions of a co-solvent system may be suitably varied without destroying its solubility and toxicity characteristics. Furthermore, the identity of the co-solvent components may be varied: for example, other low-toxicity non-polar surfactants may be used instead of polysorbate 80; the fraction size of polyethylene glycol may be varied; other biocompatible polymers may replace polyethylene glycol, e.g. polyvinyl pyrrolidone; and other sugars or polysaccharides may be substituted for dextrose.

Alternatively, other delivery systems for hydrophobic pharmaceutical compounds may be employed. Liposomes and emulsions are known examples of delivery vehicles or carriers for hydrophobic drugs. Certain organic solvents such as dimethylsulfoxide also may be employed, although usually at the cost of greater toxicity due to the toxic nature of DMSO. Additionally, the compounds may be delivered using a sustained-release system, such as semipermeable matrices of solid hydrophobic polymers containing the therapeutic agent. Various sustained-release materials have been established and are known by those skilled in the art. Sustained-release capsules may, depending on their chemical nature, release the compounds for a few weeks up to over 100 days. Depending on the chemical nature and the biological stability of the therapeutic reagent, additional strategies for protein stabilization may be employed.

The pharmaceutical compositions also may comprise suitable solid- or gel-phase carriers or excipients. These carriers and excipients may provide marked improvement in the bioavailability of poorly soluble drugs. Examples of such carriers or excipients include calcium carbonate, calcium phosphate, sugars, starches, cellulose derivatives, gelatin, and polymers such as polyethylene glycols. Furthermore, additives or excipients such as Gelucire®, Capryol®, Labrafil®, Labrasol®, Lauroglycol®, Plurol®, Peceol® Transcutol® and the like may be used.

Further, the pharmaceutical composition may be incorporated into a skin patch for delivery of the drug directly onto the skin.

It will be appreciated that the actual dosages of the agents of this invention will vary according to the particular agent being used, the particular composition formulated, the mode of administration, and the particular site, host, and disease being treated. Those skilled in the art using conventional dosage-determination tests in view of the experimental data for a given compound may ascertain optimal dosages for a given set of conditions. For oral administration, an exemplary daily dose generally employed will be from about 0.001 to about 1000 mg/kg of body weight, with courses of treatment repeated at appropriate intervals.

Furthermore, the pharmaceutically acceptable formulations of the present invention may contain a compound of the present invention, or a salt or solvate thereof, in an amount of about 10 mg to about 2000 mg, or from about 10 mg to about 1500 mg, or from about 10 mg to about 1000 mg, or from about 10 mg to about 750 mg, or from about 10 mg to about 500 mg, or from about 25 mg to about 500 mg, or from about 50 to about 500 mg, or from about 100 mg to about 500mg.

Additionally, the pharmaceutically acceptable formulations of the present invention may contain a compound of the present invention, or a salt or solvate thereof, in an amount from about 0.5 w/w% to about 95 w/w%, or from about 1 w/w% to about 95 w/w%, or from about 1 w/w% to about 75 w/w%, or from about 5 w/w% to about 75 w/w%, or from about 10 w/w% to about 75 w/w%, or from about 10 w/w% to about 50 w/w%.

The compounds of the present invention, or salts or solvates thereof, may be administered to a mammal suffering from abnormal cell growth, such as a human, either alone or as part of a pharmaceutically acceptable formulation, once a day, twice a day, three times a day, or four times a day, or even more frequently.

Those of ordinary skill in the art will understand that with respect to the compounds of the present invention, the particular pharmaceutical formulation, the dosage, and the number of doses given per day to a mammal requiring such treatment, are all choices within the knowledge of one of ordinary skill in the art and can be determined without undue experimentation.

This invention also relates to a method for the treatment of abnormal cell growth in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the Formula (I), as defined above, or a salt or solvate thereof, that is effective in treating abnormal cell growth.

In one embodiment of this method, the abnormal cell growth is cancer, including, but not limited to, mesothelioma, hepatobilliary (hepatic and billiary duct), a primary or secondary CNS tumor, a primary or secondary brain tumor, lung cancer (NSCLC and SCLC), bone cancer, pancreatic cancer, skin cancer, cancer of the head or neck, cutaneous or intraocular melanoma, ovarian cancer, colon cancer, rectal cancer, cancer of the anal region, stomach cancer, gastrointestinal (gastric, colorectal, and duodenal), breast cancer, uterine cancer, carcinoma of the fallopian tubes, carcinoma of the endometrium, carcinoma of the cervix, carcinoma of the vagina, carcinoma of the vulva, Hodgkin's Disease, cancer of the esophagus, cancer of the small intestine, cancer of the endocrine system, cancer of the thyroid gland, cancer of the parathyroid gland, cancer of the adrenal gland, sarcoma of soft tissue, cancer of the urethra, cancer of the penis, prostate cancer, testicular cancer, chronic or acute leukemia, chronic myeloid leukemia, lymphocytic lymphomas, cancer of the bladder, cancer of the kidney or ureter, renal cell carcinoma, carcinoma of the renal pelvis, neoplasms of the central nervous system (CNS), primary CNS lymphoma, non hodgkins's lymphoma, spinal axis tumors, brain stem glioma, pituitary adenoma, adrenocortical cancer, gall bladder cancer, multiple myeloma, cholangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma, or a combination of one or more of the foregoing cancers.

In one embodiment of the present invention the cancer is selected from lung cancer (NSCLC and SCLC), cancer of the head or neck, ovarian cancer, colon cancer, rectal cancer, cancer of the anal region, stomach cancer, breast cancer, cancer of the kidney or ureter, renal cell carcinoma, carcinoma of the

renal pelvis, neoplasms of the central nervous system (CNS), primary CNS lymphoma, non hodgkins's lymphoma, spinal axis tumors, or a combination of one or more of the foregoing cancers.

In another embodiment of the present invention the cancer is selected from lung cancer (NSCLC and SCLC), ovarian cancer, colon cancer, rectal cancer, cancer of the anal region, or a combination of one or more of the foregoing cancers.

In another embodiment of the present invention the cancer is selected from lung cancer (NSCLC and SCLC), ovarian cancer, colon cancer, rectal cancer, or a combination of one or more of the foregoing cancers.

In another embodiment of said method, said abnormal cell growth is a benign proliferative disease, including, but not limited to, psoriasis, benign prostatic hypertrophy or restinosis.

This invention also relates to a method for the treatment of abnormal cell growth in a mammal which comprises administering to said mammal an amount of a compound of the present invention, or a salt or solvate thereof, that is effective in treating abnormal cell growth in combination with an anti-tumor agent selected from the group consisting of mitotic inhibitors, alkylating agents, anti-metabolites, intercalating antibiotics, growth factor inhibitors, cell cycle inhibitors, enzymes, topoisomerase inhibitors, biological response modifiers, antibodies, cytotoxics, anti-hormones, and anti-androgens.

In one embodiment of the present invention the anti-tumor agent used in conjunction with a compound of the present invention and pharmaceutical compositions described herein is an anti-angiogenesis agent, kinase inhibitor, pan kinase inhibitor or growth factor inhibitor. Preferred pan kinase inhibitors include Sutent™ (sunitinib), described in U.S. Patent No. 6,573,293 (Pfizer, Inc, NY, USA). Anti-angiogenesis agents, include but are not limited to the following agents, such as EGF inhibitors, EGFR inhibitors, VEGF inhibitors, VEGFR inhibitors, TIE2 inhibitors, IGF1R inhibitors, COX-II (cyclooxygenase II) inhibitors, MMP-2 (matrix-metalloprotienase 2) inhibitors, and MMP-9 (matrix-metalloprotienase 9) inhibitors.

Preferred VEGF inhibitors, include for example, Avastin (bevacizumab), an anti-VEGF monoclonal antibody of Genentech, Inc. of South San Francisco, California. Additional VEGF inhibitors include CP-547,632 (Pfizer Inc., NY, USA), AG13736 (Pfizer Inc.), ZD-6474 (AstraZeneca), AEE788 (Novartis), AZD-2171, VEGF Trap (Regeneron/Aventis), Vatalanib (also known as PTK-787, ZK-222584: Novartis & Schering AG), Macugen (pegaptanib octasodium, NX-1838, EYE-001, Pfizer Inc./Gilead/Eyetech), IM862 (Cytran Inc. of Kirkland, Washington, USA); and angiozyme, a synthetic ribozyme from Ribozyme (Boulder, Colorado) and Chiron (Emeryville, California) and combinations thereof.

VEGF inhibitors useful in the practice of the present invention are described in US Patent No. 6,534,524 and 6,235,764, both of which are incorporated in their entirety for all purposes. Additional VEGF inhibitors are described in, for example in WO 99/24440, in WO 95/21613, WO 99/61422, U.S. Patent 5,834,504, WO 98/50356, U.S. Patent 5,883,113 U.S. Patent 5,886,020, U.S. Patent 5,792,783, U.S. Patent 6,653,308, WO 99/10349, WO 97/32856, WO 97/22596, WO 98/54093, WO 98/02438, WO 99/16755, and WO 98/02437, all of which are herein incorporated by reference in their entirety.

Other anti-angiogenic compounds include acitretin, fenretinide, thalidomide, zoledronic acid, angiostatin, aplidine, cilengtide, combretastatin A-4, endostatin, halofuginone, rebimastat, removab, Revlimid, squalamine, ukrain, Vitaxin and combinations thereof.

Other antiproliferative agents that may be used in combination with the compounds of the present invention include inhibitors of the enzyme farnesyl protein transferase and inhibitors of the receptor tyrosine kinase PDGFr, including the compounds disclosed and claimed in the following: U.S. Patent 6,080,769; U.S. Patent 6,194,438; U.S. Patent 6,258,824; U.S. Patent 6,586447; U.S. Patent 6,071,935; U.S. Patent 6,495,564; and U.S. Patent 6,150,377; U.S. Patent 6,596,735; U.S. Patent 6,479,513; WO 01/40217; U.S. 2003-0166675. Each of the foregoing patents and patent applications is herein incorporated by reference in their entirety.

PDGRr inhibitors include but are not limited to those disclosed in international patent application publication numbers WO01/40217 and WO2004/020431, the contents of which are incorporated in their entirety for all purposes. Preferred PDGFr inhibitors include Pfizer's CP-673,451 and CP-868,596 and its salts.

Preferred GARF inhibitors include Pfizer's AG-2037 (pelitrexol and its salts). GARF inhibitors useful in the practice of the present invention are disclosed in US Patent No. 5,608,082 which is incorporated in its entirety for all purposes.

Examples of useful COX-II inhibitors which can be used in conjunction with a compound of Formula (I) and pharmaceutical compositions disclosed herein include CELEBREX™ (celecoxib), parecoxib, deracoxib, ABT-963, MK-663 (etoricoxib), COX-189 (Lumiracoxib), BMS 347070, RS 57067, NS-398, Bextra (valdecoxib), paracoxib, Vioxx (rofecoxib), SD-8381, 4-Methyl-2-(3,4-dimethylphenyl)-1-(4-sulfamoyl-phenyl)-1H-pyrrole, 2-(4-Ethoxyphenyl)-4-methyl-1-(4-sulfamoylphenyl)-1H-pyrrole, T-614, JTE-522, S-2474, SVT-2016, CT-3, SC-58125 and Arcoxia (etoricoxib). Additonally, COX-II inhibitors are disclosed in U.S. Patent Applications US 2005-0148627 and US 2005-0148777, the contents of which are incorporated in their entirety for all purposes.

In a particular embodiment the anti-tumor agent is celecoxib (U.S. Patent No. 5,466,823), valdecoxib (U.S. Patent No. 5,633,272), parecoxib (U.S. Patent No. 5,932,598), deracoxib (U.S. Patent No. 5,521,207), SD-8381 (U.S. Patent No. 6,034,256, Example 175), ABT-963 (WO 2002/24719), rofecoxib (CAS No. 162011-90-7), MK-663 (or etoricoxib) as disclosed in WO 1998/03484, COX-189 (Lumiracoxib) as disclosed in WO 1999/11605, BMS-347070 (U.S. Patent 6,180,651), NS-398 (CAS 123653-11-2), RS 57067 (CAS 17932-91-3), 4-Methyl-2-(3,4-dimethylphenyl)-1-(4-sulfamoyl-phenyl)-1H-pyrrole, 2-(4-Ethoxyphenyl)-4-methyl-1-(4-sulfamoylphenyl)-1H-pyrrole, or meloxicam.

Other useful inhibitors as anti-tumor agents used in combination with a compound of the present invention and pharmaceutical compositions disclosed herein include aspirin, and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) which inhibit the enzyme that makes prostaglandins (cyclooxygenase I and II), resulting in lower levels of prostaglandins, include but are not limited to the following, Salsalate (Amigesic), Diflunisal (Dolobid), Ibuprofen (Motrin), Ketoprofen (Orudis), Nabumetone (Relafen), Piroxicam (Feldene), Naproxen (Aleve, Naprosyn), Diclofenac (Voltaren), Indomethacin (Indocin), Sulindac (Clinoril), Tolmetin (Tolectin), Etodolac (Lodine), Ketorolac (Toradol), Oxaprozin (Daypro) and combinations thereof.

Preferred COX-I inhibitors include ibuprofen (Motrin), nuprin, naproxen (Aleve), indomethacin (Indocin), nabumetone (Relafen) and combinations thereof.

Targeted agents used in combination with a compound of the present invention and pharmaceutical compositions disclosed herein include EGFr inhibitors such as Iressa (gefitinib, AstraZeneca), Tarceva (erlotinib or OSI-774, OSI Pharmaceuticals Inc.), Erbitux (cetuximab, Imclone Pharmaceuticals, Inc.), EMD-7200 (Merck AG), ABX-EGF (Amgen Inc. and Abgenix Inc.), HR3 (Cuban Government), IgA antibodies (University of Erlangen-Nuremberg), TP-38 (IVAX), EGFR fusion protein, EGF-vaccine, anti-EGFr immunoliposomes (Hermes Biosciences Inc.) and combinations thereof. Preferred EGFr inhibitors include Iressa, Erbitux, Tarceva and combinations thereof.

Other anti-tumor agents include those selected from pan erb receptor inhibitors or ErbB2 receptor inhibitors, such as CP-724,714 (Pfizer, Inc.), CI-1033 (canertinib, Pfizer, Inc.), Herceptin (trastuzumab, Genentech Inc.), Omitarg (2C4, pertuzumab, Genentech Inc.), TAK-165 (Takeda), GW-572016 (lonafarnib, GlaxoSmithKline), GW-282974 (GlaxoSmithKline), EKB-569 (Wyeth), PKI-166 (Novartis), dHER2 (HER2 Vaccine, Corixa and GlaxoSmithKline), APC8024 (HER2 Vaccine, Dendreon), anti-HER2/neu bispecific antibody (Decof Cancer Center), B7.her2.IgG3 (Agensys), AS HER2 (Research Institute for Rad Biology & Medicine), trifunctional bispecific antibodies (University of Munich) and mAB AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc) and mAB 2B-1 (Chiron) and combinations thereof.

Preferred erb selective anti-tumor agents include Herceptin, TAK-165, CP-724,714, ABX-EGF, HER3 and combinations thereof. Preferred pan erbb receptor inhibitors include GW572016, CI-1033, EKB-569, and Omitarg and combinations thereof.

Additional erbB2 inhibitors include those disclosed in WO 98/02434, WO 99/35146, WO 99/35132, WO 98/02437, WO 97/13760, WO 95/19970, U.S. Patent 5,587,458, and U.S. Patent 5,877,305, each of which is herein incorporated by reference in its entirety. ErbB2 receptor inhibitors useful in the present invention are also disclosed in U.S. Patents 6,465,449, and 6,284,764, and in WO 2001/98277 each of which are herein incorporated by reference in their entirety.

Additionally, other anti-tumor agents may be selected from the following agents, BAY-43-9006 (Onyx Pharmaceuticals Inc.), Genasense (augmerosen, Genta), Panitumumab (Abgenix/Amgen), Zevalin (Schering), Bexxar (Corixa/GlaxoSmithKline), Abarelix, Alimta, EPO 906 (Novartis), discodermolide (XAA-296), ABT-510 (Abbott), Neovastat (Aetema), enzastaurin (Eli Lilly), Combrestatin A4P (Oxigene), ZD-6126 (AstraZeneca), flavopiridol (Aventis), CYC-202 (Cyclacel), AVE-8062 (Aventis), DMXAA (Roche/Antisoma), Thymitaq (Eximias), Temodar (temozolomide, Schering Plough) and Revilimd (Celegene) and combinations thereof.

Other anti-tumor agents may be selected from the following agents, CyPat (cyproterone acetate), Histerelin (histrelin acetate), Plenaixis (abarelix depot), Atrasentan (ABT-627), Satraplatin (JM-216), thalomid (Thalidomide), Theratope, Temilifene (DPPE), ABI-007 (paclitaxel), Evista (raloxifene), Atamestane (Biomed-777), Xyotax (polyglutamate paclitaxel), Targetin (bexarotine) and combinations thereof.

Additionally, other anti-tumor agents may be selected from the following agents, Trizaone (tirapazamine), Aposyn (exisulind), Nevastat (AE-941), Ceplene (histamine dihydrochloride), Orathecin (rubitecan), Virulizin, Gastrimmune (G17DT), DX-8951f (exatecan mesylate), Onconase (ranpirnase), BEC2 (mitumoab), Xcytrin (motexafin gadolinium) and combinations thereof.

Further anti-tumor agents may be selected from the following agents, CeaVac (CEA), NeuTrexin (trimetresate glucuronate) and combinations thereof. Additional anti-tumor agents may be selected from the following agents, OvaRex (oregovomab), Osidem (IDM-1), and combinations thereof. Additional anti-tumor agents may be selected from the following agents, Advexin (ING 201), Tirazone (tirapazamine), and combinations thereof. Additional anti-tumor agents may be selected from the following agents, RSR13 (efaproxiral), Cotara (131I chTNT 1/b), NBI-3001 (IL-4) and combinations thereof. Additional anti-tumor agents may be selected from the following agents, Canvaxin, GMK vaccine, PEG Interon A, Taxoprexin (DHA/paciltaxel), and combinations thereof.

Other anti-tumor agents include Pfizer's MEK1/2 inhibitor PD325901, Array Biopharm's MEK inhibitor ARRY-142886, Bristol Myers' CDK2 inhibitor BMS-387,032, Pfizer's CDK inhibitor PD0332991 and AstraZeneca's AXD-5438, and combinations thereof.

Additionally, mTOR inhibitors may also be utilized such as CCI-779 (Wyeth) and rapamycin derivatives RAD001 (Novartis) and AP-23573 (Ariad), HDAC inhibitors, SAHA (Merck Inc./Aton Pharmaceuticals) and combinations thereof. Additional anti-tumor agents include aurora 2 inhibitor VX-680 (Vertex), and Chk1/2 inhibitor XL844 (Exilixis).

The following cytotoxic agents, e.g., one or more selected from the group consisting of epirubicin (Ellence), docetaxel (Taxotere), paclitaxel, Zinecard (dexrazoxane), rituximab (Rituxan) imatinib mesylate (Gleevec), and combinations thereof, may be used in combination with a compound of the present invention and pharmaceutical compositions disclosed herein.

The invention also contemplates the use of the compounds of the present invention together with hormonal therapy, including but not limited to, exemestane (Aromasin, Pfizer Inc.), leuprorelin (Lupron or Leuplin, TAP/Abbott/Takeda), anastrozole (Arimidex, Astrazeneca), gosrelin (Zoladex, AstraZeneca), doxercalciferol, fadrozole, formestane, tamoxifen citrate (tamoxifen, Nolvadex, AstraZeneca), Casodex (AstraZeneca), Abarelix (Praecis), Trelstar, and combinations thereof.

The invention also relates to the use of the compounds of the present invention together with hormonal therapy agents such as anti-estrogens including, but not limited to fulvestrant, toremifene, raloxifene, lasofoxifene, letrozole (Femara, Novartis), anti-androgens such as bicalutamide, flutamide, mifepristone, nilutamide, Casodex™(4'-cyano-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methyl-3'-(trifluoromethyl) propionanilide, bicalutamide) and combinations thereof.

Further, the invention provides a compound of the present invention alone or in combination with one or more supportive care products, e.g., a product selected from the group consisting of Filgrastim (Neupogen), ondansetron (Zofran), Fragmin, Procrit, Aloxi, Emend, or combinations thereof.

Particularly preferred cytotoxic agents include Camptosar, Erbitux, Iressa, Gleevec, Taxotere and combinations thereof.

The following topoisomerase I inhibitors may be utilized as anti-tumor agents: camptothecin; irinotecan HCl (Camptosar); edotecarin; orathecin (Supergen); exatecan (Daiichi); BN-80915 (Roche); and combinations thereof. Particularly preferred toposimerase II inhibitors include epirubicin (Ellence).

Alkylating agents include, but are not limited to, nitrogen mustard N-oxide, cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan, busulfan, mitobronitol, carboquone, thiotepa, ranimustine, nimustine, temozolomide, AMD-473, altretamine, AP-5280, apaziquone, brostallicin, bendamustine, carmustine,

estramustine, fotemustine, glufosfamide, ifosfamide, KW-2170, mafosfamide, and mitolactol; platinum-coordinated alkylating compounds include but are not limited to, cisplatin, Paraplatin (carboplatin), eptaplatin, lobaplatin, nedaplatin, Eloxatin (oxaliplatin, Sanofi) or satrplatin and combinations thereof. Particularly preferred alkylating agents include Eloxatin (oxaliplatin).

Antimetabolites include but are not limited to, methotrexate, 6-mercaptopurine riboside, mercaptopurine, 5-fluorouracil (5-FU) alone or in combination with leucovorin, tegafur, UFT, doxifluridine, carmofur, cytarabine, cytarabine ocfosfate, enocitabine, S-1, Alimta (premetrexed disodium, LY231514, MTA), Gemzar (gemcitabine, Eli Lilly), fludarabin, 5-azacitidine, capecitabine, cladribine, clofarabine, decitabine, eflornithine, ethynylcytidine, cytosine arabinoside, hydroxyurea, TS-1, melphalan, nelarabine, nolatrexed, ocfosfate, disodium premetrexed, pentostatin, pelitrexol, raltitrexed, triapine, trimetrexate, vidarabine, vincristine, vinorelbine; or for example, one of the preferred anti-metabolites disclosed in European Patent Application No. 239362 such as N-(5-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino]-2-thenoyl)-L-glutamic acid and combinations thereof.

Antibiotics include intercalating antibiotics and include, but are not limited to: aclarubicin, actinomycin D, amrubicin, annamycin, adriamycin, bleomycin, daunorubicin, doxorubicin, elsamitrucin, epirubicin, galarubicin, idarubicin, mitomycin C, nemorubicin, neocarzinostatin, peplomycin, pirarubicin, rebeccamycin, stimalamer, streptozocin, valrubicin, zinostatin and combinations thereof.

Plant derived anti-tumor substances include for example those selected from mitotic inhibitors, for example vinblastine, docetaxel (Taxotere), paclitaxel and combinations thereof.

Cytotoxic topoisomerase inhibiting agents include one or more agents selected from the group consisting of aclarubicn, amonafide, belotecan, camptothecin, 10-hydroxycamptothecin, 9-aminocamptothecin, diflomotecan, irinotecan HCl (Camptosar), edotecarin, epirubicin (Ellence), etoposide, exatecan, gimatecan, lurtotecan, mitoxantrone, pirarubicin, pixantrone, rubitecan, sobuzoxane, SN-38, tafluposide, topotecan, and combinations thereof.

Preferred cytotoxic topoisomerase inhibiting agents include one or more agents selected from the group consisting of camptothecin, 10-hydroxycamptothecin, 9-aminocamptothecin, irinotecan HCl (Camptosar), edotecarin, epirubicin (Ellence), etoposide, SN-38, topotecan, and combinations thereof.

Immunologicals include interferons and numerous other immune enhancing agents. Interferons include interferon alpha, interferon alpha-2a, interferon, alpha-2b, interferon beta, interferon gamma-1a, interferon gamma-1b (Actimmune), or interferon gamma-n1 and combinations thereof. Other agents include filgrastim, lentinan, sizofilan, TheraCys, ubenimex, WF-10, aldesleukin, alemtuzumab, BAM-002, dacarbazine, daclizumab, denileukin, gemtuzumab ozogamicin, ibritumomab, imiquimod, lenograstim, lentinan, melanoma vaccine (Corixa), molgramostim, OncoVAX-CL, sargramostim, tasonermin, tecleukin, thymalasin, tositumomab, Virulizin, Z-100, epratuzumab, mitumomab, oregovomab, pemtumomab (Y-muHMFG1), Provenge (Dendreon) and combinations thereof.

Biological response modifiers are agents that modify defense mechanisms of living organisms or biological responses, such as survival, growth, or differentiation of tissue cells to direct them to have anti-tumor activity. Such agents include krestin, lentinan, sizofiran, picibanil, ubenimex and combinations thereof.

Other anticancer agents that can be used in combination with a compound of the present invention include alitretinoin, ampligen, atrasentan bexarotene, bortezomib. Bosentan, calcitriol, exisulind, finasteride,fotemustine, ibandronic acid, miltefosine, mitoxantrone, l-asparaginase, procarbazine, dacarbazine, hydroxycarbamide, pegaspargase, pentostatin, tazarotne, Telcyta (TLK-286, Telik Inc.), Velcade (bortemazib, Millenium), tretinoin, and combinations thereof.

Platinum-coordinated compounds include but are not limited to, cisplatin, carboplatin, nedaplatin, oxaliplatin, and combinations thereof.

Camptothecin derivatives include but are not limited to camptothecin, 10-hydroxycamptothecin, 9-aminocamptothecin, irinotecan, SN-38, edotecarin, topotecan and combinations thereof.

Other antitumor agents include mitoxantrone, l-asparaginase, procarbazine, dacarbazine, hydroxycarbamide, pentostatin, tretinoin and combinations thereof.

Anti-tumor agents capable of enhancing antitumor immune responses, such as CTLA4 (cytotoxic lymphocyte antigen 4) antibodies, and other agents capable of blocking CTLA4 may also be utilized, such as MDX-010 (Medarex) and CTLA4 compounds disclosed in U.S. Patent 6,682,736; and anti-proliferative agents such as other farnesyl protein transferase inhibitors, for example the farnesyl protein transferase inhibitors. Additionally, specific CTLA4 antibodies that can be used in combination with compounds of the present invention include those disclosed in U.S. Patents 6,682,736 and 6,682,736 both of which are herein incorporated by reference in their entirety.

Specific IGF1R antibodies that can be used in the combination methods of the present invention include those disclosed in WO 2002/053596, which is herein incorporated by reference in its entirety.

Specific CD40 antibodies that can be used in the present invention include those disclosed in WO 2003/040170 which is herein incorporated by reference in its entirety.

Gene therapy agents may also be employed as anti-tumor agents such as TNFerade (GeneVec), which express TNFalpha in response to radiotherapy.

In one embodiment of the present invention statins may be used in combination with a compound of the present invention and pharmaceutical compositions thereof. Statins (HMG-CoA reducatase inhibitors) may be selected from the group consisting of Atorvastatin (Lipitor™, Pfizer Inc.), Provastatin (Pravachol™, Bristol-Myers Squibb), Lovastatin (Mevacor™, Merck Inc.), Simvastatin (Zocor™, Merck Inc.), Fluvastatin (Lescol™, Novartis), Cerivastatin (Baycol™, Bayer), Rosuvastatin (Crestor™, AstraZeneca), Lovostatin and Niacin (Advicor™, Kos Pharmaceuticals), derivatives and combinations thereof.

In a preferred embodiment the statin is selected from the group consisting of Atovorstatin and Lovastatin, derivatives and combinations thereof. Other agents useful as anti-tumor agents include Caduet.

Methods of Preparation

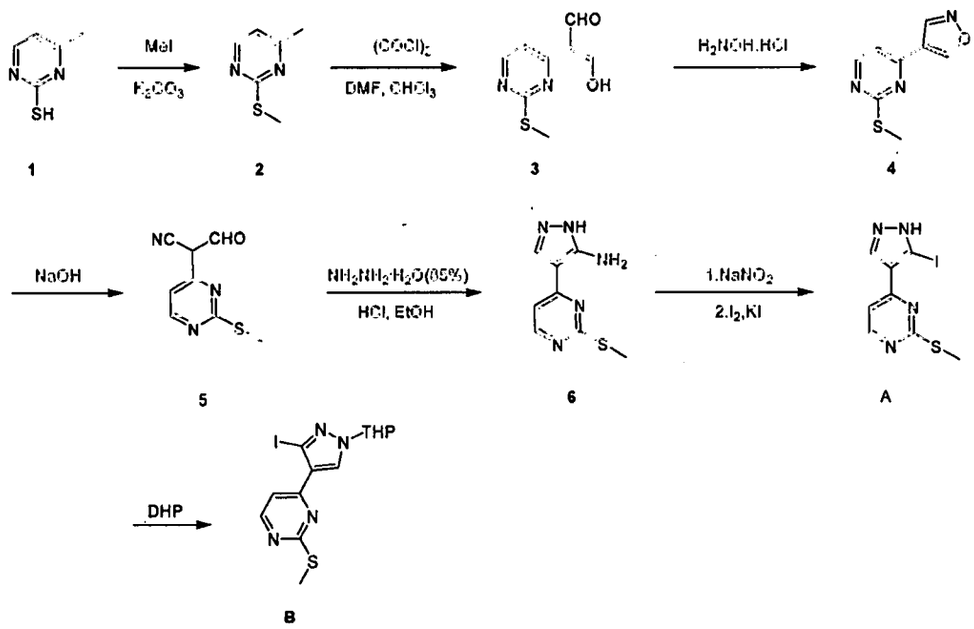
Compounds of the present invention may be prepared using the reaction routes and synthetic schemes described below, employing the techniques available in the art using starting materials that are readily available. Those of skill in the art will understand that a variety of different reagents and protecting groups can be used to produce compounds of the invention according to the following general schemes.

Accordingly, when terms such as "appropriate base", "appropriate catalyst", "appropriate oxidizing agent" and the like are used in the general schemes below, those of skill in the art will be able to recognize various alternatives that may be used.

The preparation of certain embodiments of the present invention is described in detail in the examples that follow the general schemes outlined herein. Those of ordinary skill in the art will recognize that the preparations described may be readily adapted to prepare other embodiments of the present invention. For example, the synthesis of non-exemplified compounds according to the invention may be performed by modifications apparent to those skilled in the art, e.g. by appropriately protecting interfering groups, by changing to other suitable reagents known in the art, or by making routine modifications of reaction conditions. Alternatively, other reactions referred to herein or known in the art will be recognized as having adaptability for preparing other compounds of the invention.

In one general synthetic process, reactive intermediate compounds of the general structure represented by **A** and **B** are prepared according to **Method A.**

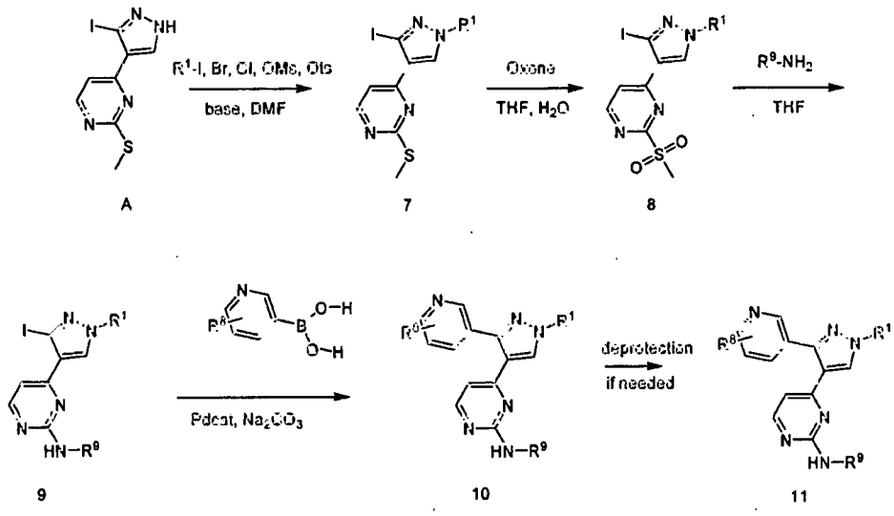
Method A



Reaction of thiol (**1**) with a methylating agent in the presence of an appropriate base provides a thio-methyl ether of the formula **2**. Treatment of **2** with oxalyl chloride leads to formation of an aldehyde represented by formula **3**. Aldehyde **3** can be further transformed to an isoxazole represented by the formula **4** by treatment with hydroxylamine. Isoxazole **4** can be cleaved to aldehyde **5** by treatment with an appropriate base. Isoxazole **5** can be further transformed to a pyrazoline of the type in formula **6** by reaction with hydrazine. Pyrazole **6** can be converted to **A** by a 2 step sequence involving reaction with $NaNO_2$ followed by reaction with iodide. Finally, **A** can be converted to **B** by reaction of the amine with dihydropyran.

In another general synthetic process, compounds of the general structure represented by **11** are prepared according to **Method B**.

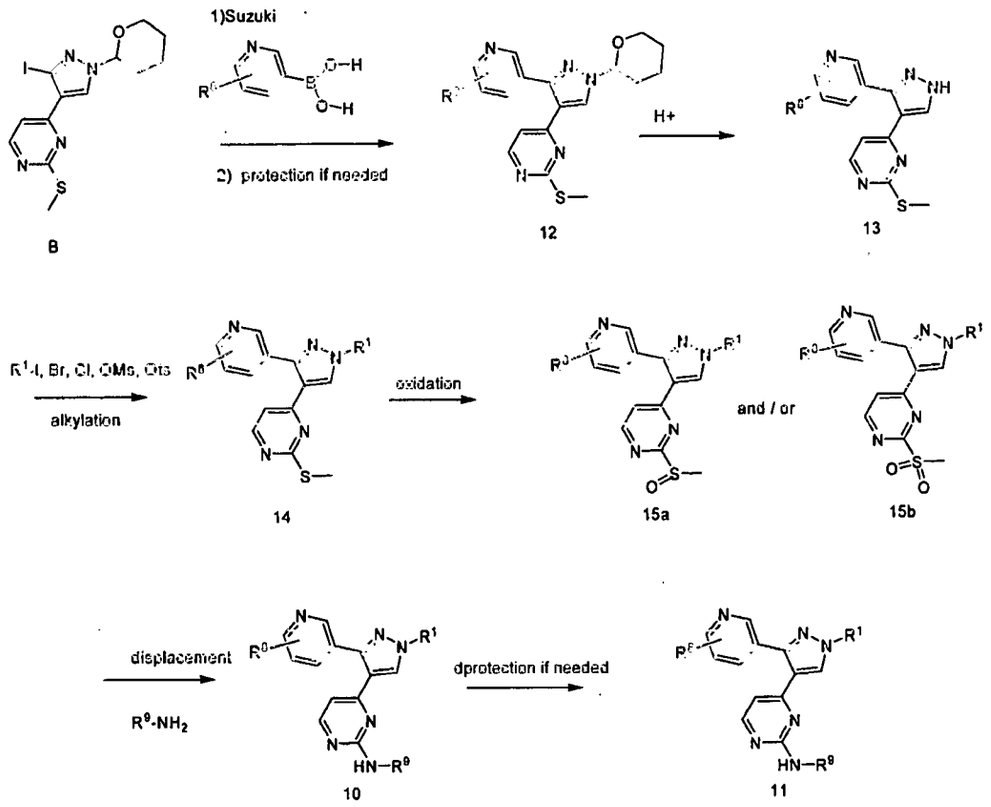
Method B



Reactive intermediate **A** can be prepared using **Method A**. The introduction of R_1 in **7** can be accomplished by alkylation of **A** under conditions appropriate to couple a reactive agent (e.g. R^1-I, R^1-Br, R^1-Cl, R^1-OMs, R^1-OTs, or the like) therewith. The sulfur in **7** can be oxidized to sulfones **8** by an appropriate oxidizing agent, such as oxone. Introduction of amines on the pyrimidine ring can be accomplished by displacement of the sulfur by an amine to yield **9**. Suzuki coupling of **9** with a suitable boronic acid (or boronic ester) in the presence of an appropriate catalyst, such as a palladium catalyst, produces intermediates **10**. Finally, if compounds **10** require deprotection of any remaining protecting groups, such deprotection can be accomplished by various methods to produce compounds **11**. These methods are known to those skilled in the art (e.g. see T. Greene and P. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition 1999, John Wiley & Sons).

In another general synthetic process, compounds of the general structure represented by **10** and **11** cab also be prepared according to **Method C**.

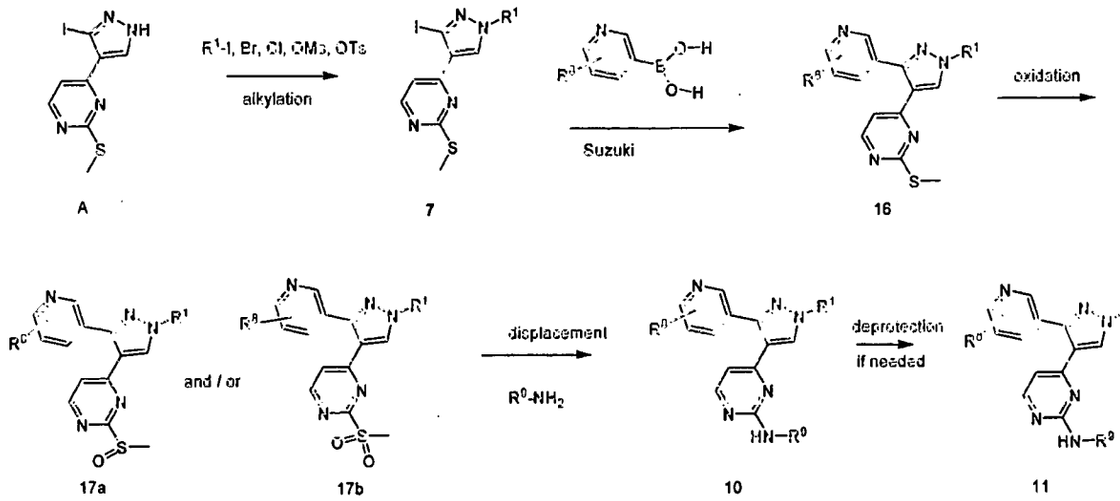
Method C



Reactive intermediate **B** can be prepared using **Method A**. Suzuki coupling of **B** with a suitable boronic acid (or boronic ester) in the presence of an appropriate catalyst, such as a palladium catalyst, produces intermediates **12**. The THP protected amine can be revealed by deprotection using various methods to produce amine **13**. Methods for removing a THP from an amine are known to those skilled in the art (e.g. see T. Greene and P. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition 1999, John Wiley & Sons). The introduction of R_1 in **14** can be accomplished by alkylation of **13** under conditions appropriate to couple a reactive agent (e.g. R^1-I, R^1-Br, R^1-Cl, R^1-OMs, R^1-OTs, or the like) therewith. The sulfur in **14** can be oxidized to **15a** and/or **15b** by treatment with an appropriate oxidizing agent, such as ozone. Introduction of amines on the pyrimidine ring can be accomplished by displacement of the sulfur with an amine to yield **10**. Finally, if compounds **10** require deprotection of any remaining protecting groups, such deprotection can be accomplished by various methods to produce compounds **11**.

In another general synthetic process, compounds of the general structure represented by **20** and **22** are prepared according to **Method D**.

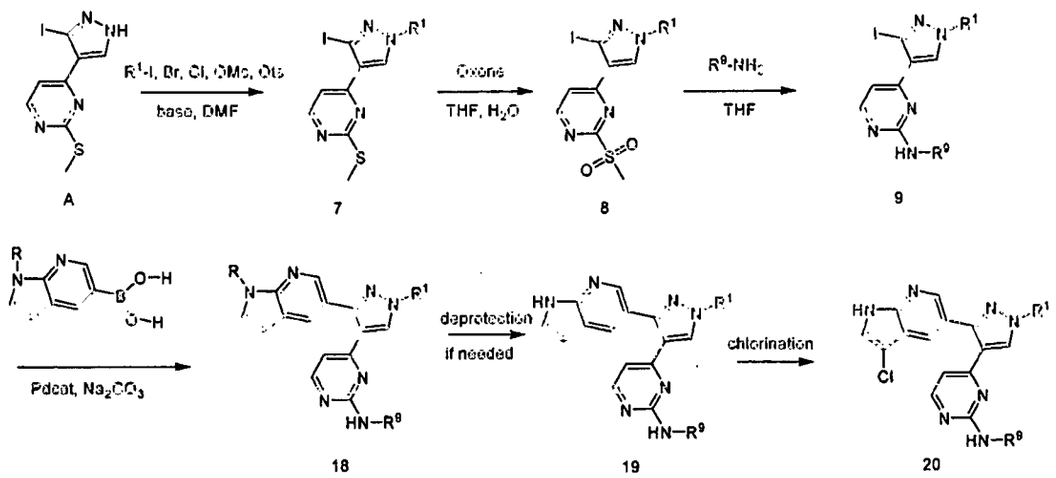
Method D



Reactive intermediate **A** can be prepared using **Method A**. The introduction of R^1 in **7** can be accomplished by alkylation of **A** under conditions appropriate to couple a reactive agent (e.g. R^1-I, R^1-Br, R^1-Cl, R^1-OMs, R^1-OTs, or the like) therewith. Suzuki coupling of **7** with a suitable boronic acid (or boronic ester) in the presence of an appropriate catalyst, such as a palladium catalyst, produces intermediates **16**. The sulfur in **16** can be oxidized to **17a** and/or **17b** by treatment with an appropriate oxidizing agent, such as ozone. Introduction of amines on the pyrimidine ring can be accomplished by displacement of the sulfur with an amine to yield **10**. Finally, if compounds **10** require deprotection of any remaining protecting groups, such deprotection can be accomplished by various methods to produce compounds **11**.

In another general synthetic process, compounds represented by **20** are prepared according to **Method E**.

Method E

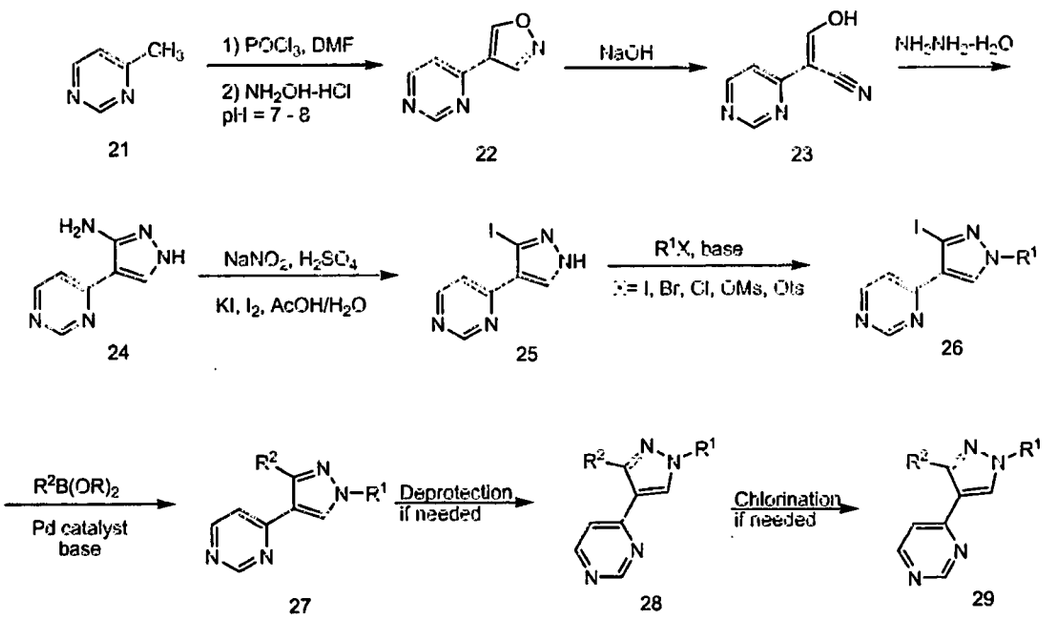


Reactive intermediate **A** can be prepared using **Method A**. The introduction of R_1 in **7** can be accomplished by alkylation of **A** under conditions appropriate to couple a reactive agent (e.g. R^1-I, R^1-Br, R^1-Cl, R^1-OMs, R^1-OTs, or the like) therewith. The sulfur in **7** can be oxidized to sulfones **8** by an

appropriate oxidizing agent, such as oxone. Introduction of amines on the pyrimidine ring can be accomplished by displacement of the sulfur by an amine to yield **9**. Suzuki coupling of **9** with a suitable boronic acid or boronic ester (where R is hydrogen or a suitable nitrogen protecting group) in the presence of an appropriate catalyst, such as a palladium catalyst, produces intermediates **18**. If compounds **18** require deprotection of any remaining protecting groups, such deprotection can be accomplished by various methods to produce compounds **19**. Finally, compounds **19** can be chlorinated under appropriate chlorinating conditions to provide compounds **20**.

In another general synthetic process, compounds represented by **29** can be prepared according to **Method F**.

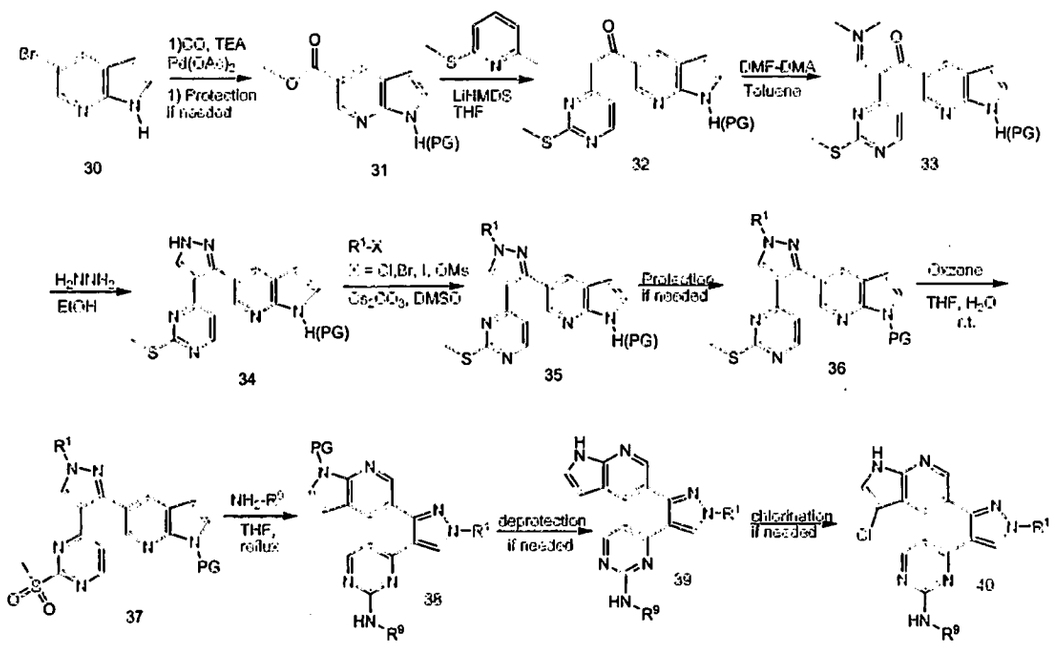
Method F



Preparation of isoxazole **22** is accomplished via the Vilsmeier reaction on 4-methylpyrimidine or picoline followed by condensation with hydroxylamine. Ring-opening of the isoxazole with an appropriate base, such as aqueous sodium hydroxide, is followed by condensation with hydrazine to afford aminopyrazole **24**. A Sandmeyer reaction converts the amino group to an iodopyrazole (**25**) and, prior to the Suzuki coupling reaction, the pyrazole NH is either alkylated with a preferred R^3 group or protected with a protecting group to afford **26**. A Suzuki coupling reaction of **26** with a suitable boronic acid or boronic ester completes the synthesis of compounds represented by **27**. Deprotection and/or chlorination can be accomplished if necessary as previously described to afford **28** or **29** respectively.

In another general synthetic process, compounds represented by **40** can be prepared according to **Method G**.

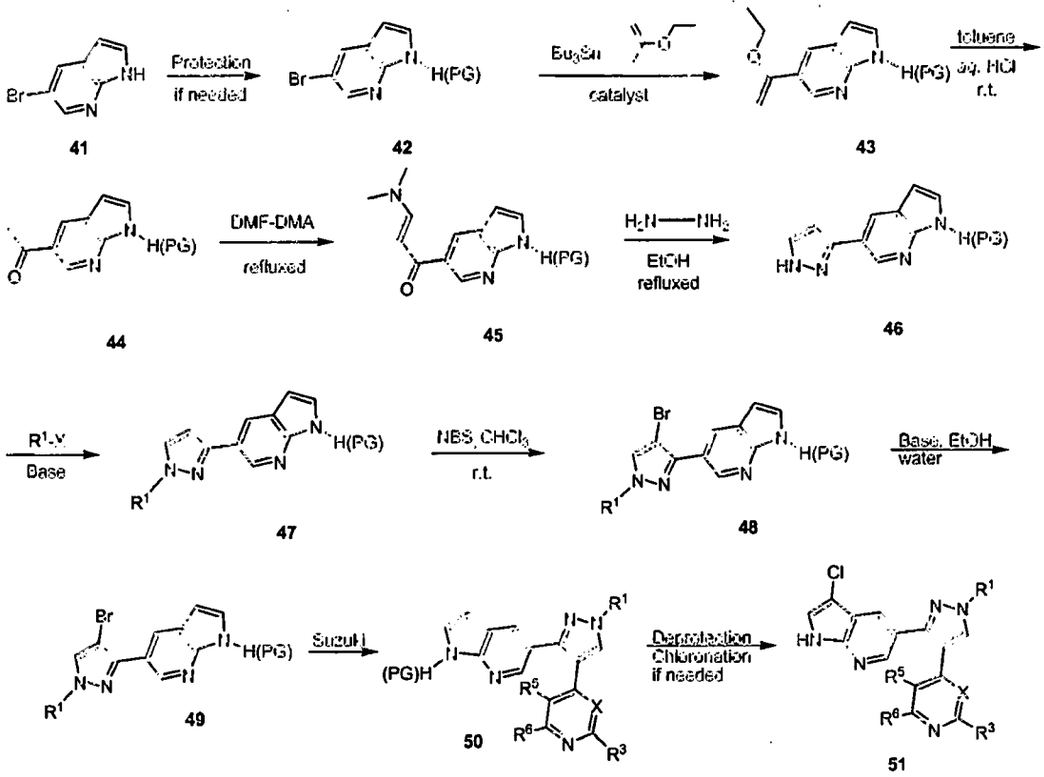
Method G



Compound **31** can be prepared from 5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine **30** by reaction with carbon monoxide in the presence of an appropriate catalyst followed by protection of the pyrrole nitrogen if needed. Compound **31** can be condensed with 2-methyl-6-(methylthio)pyridine by reaction in the presence of an appropriate base, such as LIHMDS, to provide **32**. The imine in compound **33** can be installed by reaction of **32** with DMF-DMA to give **33**. Compound **33** can be cyclized to form pyrazole **34** by reaction with hydrazine. The pyrazole NH is either alkylated with a preferred R^1 group or protected with a protecting group to afford **35**. If the 1-position on the 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine group is H, protection with a suitable protecting group, such as besylate, is accomplished by known means to provide **36**. Oxone oxidation of the methylthio group provides **37**. The SO_2Me group can be displaced by heating with a suitable amine to provide **38**. Deprotection and/or chlorination can be accomplished if necessary as previously described to afford **39** or **40** respectively.

In another general synthetic process, compounds represented by **51** can be prepared according to **Method H**.

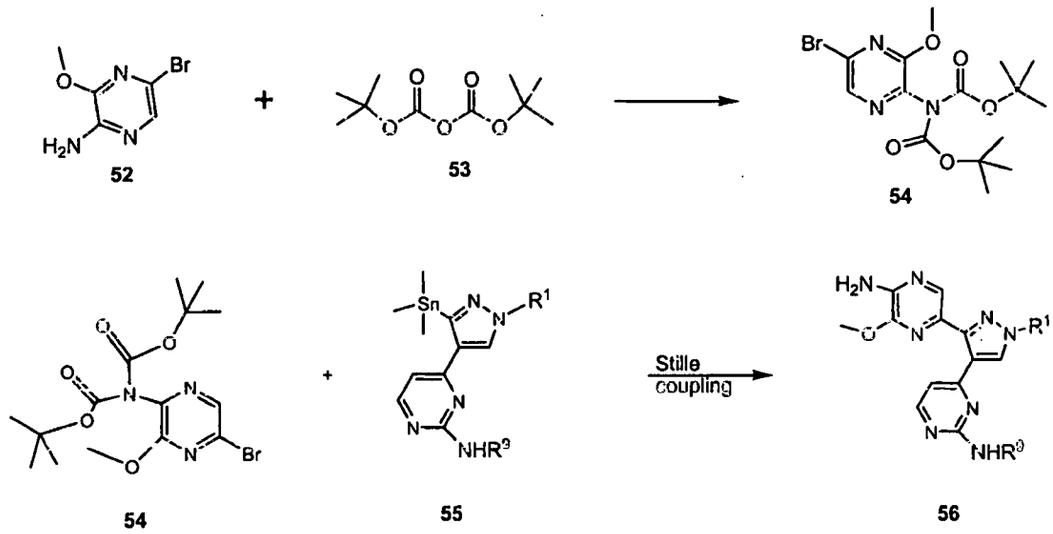
Method H



Compound **41** can be protected at the pyrrole nitrogen, if necessary, to provide compound **42**. A coupling reaction in the presence of an appropriate tin reagent and an appropriate catalyst can provide a compound of the type **43**. Compound **43** can then be converted into ketone **44** by heating with an appropriate acid, followed by condensation with DMF-DMA to form enone **45**. Compound **45** can be cyclized to form pyrazole **46** by reaction with hydrazine. The pyrazole NH is either alkylated with a preferred R^1 group or protected with a protecting group to afford **47**. A Suzuki coupling reaction of **49** with a suitable boronic acid or boronic ester completes the synthesis of compounds represented by **50**. Deprotection and/or chlorination can be accomplished if necessary as previously described to afford compounds of the type **51**.

In another general synthetic process, compounds represented by **56** can be prepared according to **Method I**.

Method I



A halide of the type **52** can be reacted with an anhydride **53** to form compound **54**. Compound **54** can be coupled, via Stille coupling, to an appropriate intermediate **55** to provide products of the type **56**. intermediate **55** can be prepared by reacting a compound of the type **9** with an appropriate tin reagent.

Examples

The examples and preparations provided below further illustrate and exemplify the compounds of the present invention and methods of preparing such compounds. Examples B-1 to I-1 provide detailed synthetic steps for preparing several specific compounds of the present invention. Table 1 shows analytical data for compounds that were prepared using the methods described herein. Table 2 and Table 3 show the biochemical and cellular data for the compounds of Examples B-1 to I-2. It is to be understood that the scope of the present invention is not limited in any way by the scope of the following examples and preparations. In the following examples molecules with a single chiral center, unless otherwise noted or indicated by the structural formula or chemical name, exist as a racemic mixture. Those molecules with two or more chiral centers, unless otherwise noted or indicated by the structural formula or chemical name, exist as a racemic mixture of diastereomers. Single enantiomers/diastereomers may be obtained by methods known to those skilled in the art.

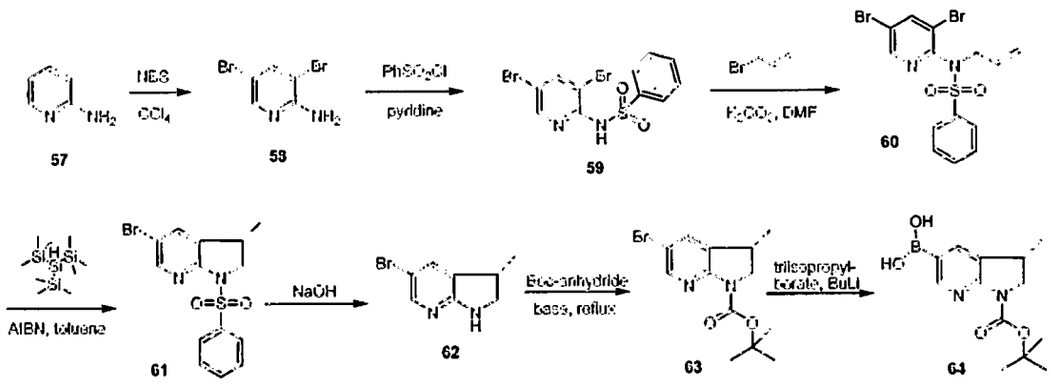
Various starting materials and other reagents were purchased from commercial suppliers, such as Aldrich Chemical Company, and used without further purification, unless indicated otherwise. ^{1}H-NMR spectra were recorded on a Bruker instrument operating either at 300 MHz, or 400 MHz and ^{13}C-NMR spectra were recorded operating at 75 MHz. NMR spectra were obtained as $CDCl_3$ solutions (reported in ppm), using chloroform as the reference standard (7.25 ppm and 77.00 ppm) or DMSO-D_6 (2.50 ppm and 39.51 ppm) or CD_3OD (3.4 ppm and 4.8 ppm and 49.3 ppm), or internal tetramethylsilane (0.00 ppm) when appropriate. Other NMR solvents were used as needed. When peak multiplicities are reported, the following abbreviations are used: s (singlet), d (doublet), t (triplet), m (multiplet), br (broadened), dd (doublet of doublets), dt (doublet of triplets). Coupling constants, when given, are reported in Hertz (Hz). The following abbreviations may be used herein: Et_2O (diethyl ether); DMF (*N,N*-dimethylformamide); THF (tetrahydrofuran); DHP (dihydropyran), DCM (dichloro-methane); DMA (dimethyl acetal); DBU (1,8-

Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene); LiHMDS or LHMDS (lithium hexamethyldisilazide); TBME (*tert*-butyl methyl ether); LDA (Lithium Diisopropylamide); DMSO (dimethylsulfoxide); MeOH (methanol); EtOH (ethanol); EtOAc (ethyl acetate); THF (tetrahydrofuran); Ac (acetyl); Me (methyl); Et (ethyl); and Ph (phenyl).

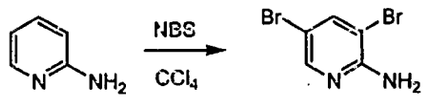
Boronic acid and boronic ester intermediates:

All boronic acids and esters are either commercially available, known in the literature or may be prepared according to the following methods. One of skill in the art would readily appreciate that the following are merely set forth as exemplary boronic acid and boronic ester intermediates, and that these exemplary intermediates can be modified according to known methods to provide a wide variety of possible boronic acids and borinic esters that could be used to prepare compounds within the scope of the claims.

Preparation of 1-(tert-butoxycarbonyl)-3-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-ylboronic acid (64)



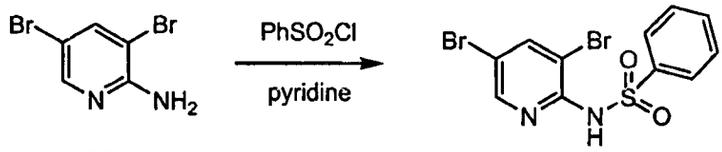
Step 1:



57 58

To a stirred suspension of compound **57** (74 g, .0.80 mol) in CCl_4 (2 L) was added NBS (296 g, 1.68 mol) portionwise at 20°C. After addition, the mixture was stirred at room temperature for 24 hours. TLC (EtOAc/Hexane 1:4) showed the material was consumed completely. The reaction mixture was filtered and the filtrate was concentrated in vacuum to give compound **58** (170 g, 83.7%) as a brown solid.

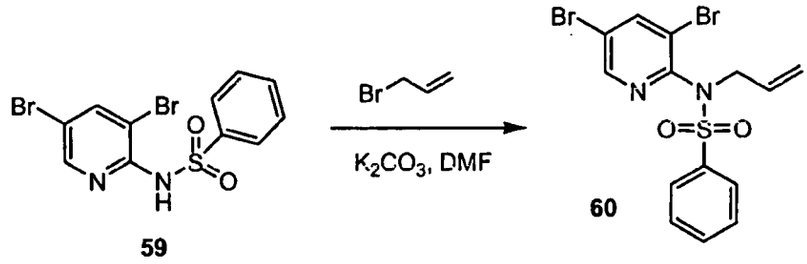
Step 2:



58 59

A mixture of compound **58** (172 g, 0.688 mol) and benzensulfonyl chloride (182.2 g, 1.032 mol) in pyridine (1000 mL) was heated to 85°C with stirring for 72 hours. TLC (EtOAc/Hexane 1:4) showed most of material was consumed. Pyridine was removed in vacuum. The residue was suspended in EtOAc and filtered. The filtrate was concentrated in vacuum and the residue was purified by column chromatography (EtOAc/Petrol ether from1:40 to 1:4) to give compound **59** (65 g, 24.2%) as a yellow solid.

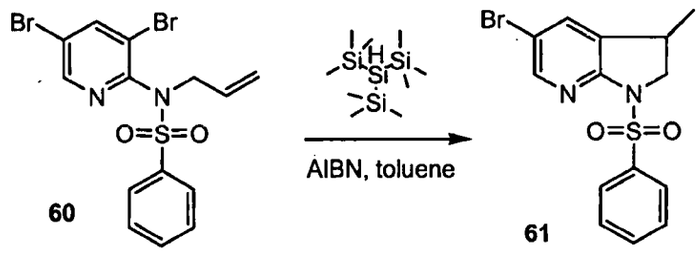
Step 3:



59 60

A mixture of compound 3 (45 g, 0.115 mol), 3-bromopropene (45.7 g, 0.38 mol) and K2CO3 (63.5 g, 0.46 mol) in dry DMF (900 mL) was heated to 110 ? with stirring for 16 h under N2 atmosphere. The mixture was cooled to room temperature, poured into water (1.5 L) and extracted with EtOAc (1 L) three times. The combined organic solvent was washed with water (1 L) three times, brine (1 L), dried over Na2SO4 and concentrated in vacuum. The residue was washed with petrol ether to give compound **60** (39 g, 78.9%) as a yellow solid.

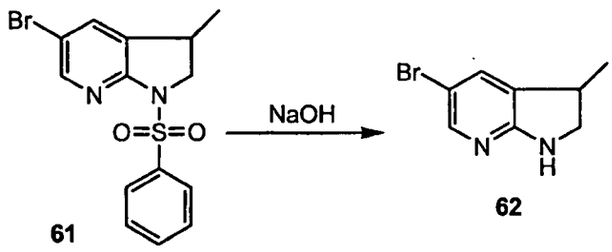
Step 4:



60 61

A mixture of compound **60** (47.4 g, 0.11 mol), tris(trimethylsilyl)silane (54.7 g, 0.22 mol) and azobisisobutyronitrile (AIBN, 18 g, 0.11 mol) in dry toluene (1000 mL) was heated to 80-83°C for 3 hours under N_2. TLC (EtOAc/Hexane 1:4) showed the material was consumed completely. The mixture was concentrated in vacuum. The residue was purified by column chromatography (EtOAc/petroleum ether from 1:100 to 1:30) to give the product (10 g, 25.8%) as a white solid.

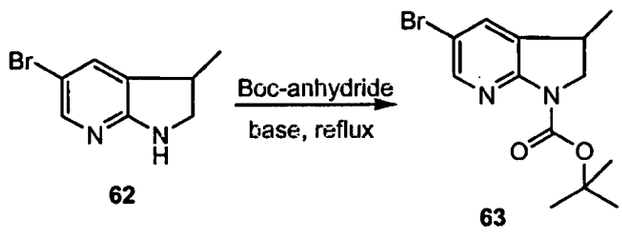
Step 5:



61 62

To a stirring solution of compound **61** (800 mg, 2.26 mmol) in 10 mL of boiling ethanol was added 2.0 mL aqueous solution of sodium hydroxide (127 mg, 2.26 mmol) dropwise. The reaction was sealed then heated in 100 degree oil bath and monitored with LCMS. Reaction stayed homogenous and 5 hours later, LCMS indicated reaction complete. Reaction was concentrated to dryness under high vacuum. The resulting residual was stirred in 100 mL DCM overnight and then filtered. LCMS indicated the solids contained no desired material while the filtrate was concentrated to give compound **62** (458 mg, 94.9%) as an off-white solid.

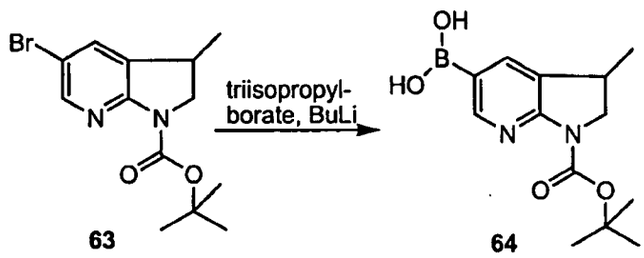
Step 6:



62 63

A mix of compound **62** (458 mg, 2.15 mmol), Boc-anhydride (563 mg, 2.58 mmol) and 1,1-diisopropyl ethylamine (305 mg, 2.37 mmol) in 50 mL of anhydrous THF was refluxed for 2 hrs under nitrogen. TLC indicated reaction complete. Reaction was concentrated to dryness under reduced pressure. The residual was partitioned between EtOAc (100 mL) and brine (50 mL). The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated and then loaded onto a 150 g silica gel column. Elution with 0~5% EtOAc in DCM gave compound **63** (460 mg, 68.4%) as an off-white solid.

Step 7:

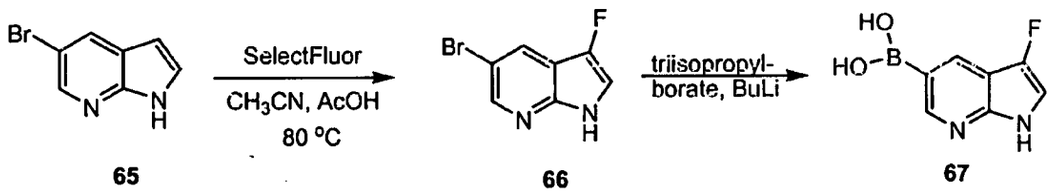


63 64

To a stirring solution of compound **63** (460 mg, 1.47 mmol) and triisopropylborate (691 mg, 3.67 mmol) in 25 mL dry THF at -78 ° C was added Butyl lithium solution (2.5 M in hexanes, 1.47 mL, 3.67 mmol) dropwise under nitrogen. The reaction was stirred at -78 ° C and monitored with LCMS. 2hr later, LCMS indicated reaction complete. Reaction was quenched with 25 mL water and concentrated under reduced pressure to a total volume of about 15 mL. The residual was washed with ether (2X10 mL) and the

aqueous later was placed in an ice-water bath. While stirring, 10 N HCl aqueous solution was carefully added dropwise until pH = 7. Filtration and washing with ice-water (3x5 mL) gave compound **64** (208 mg, 51%) as a white solid.

Preparation of 3-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-ylboronic acid (67)

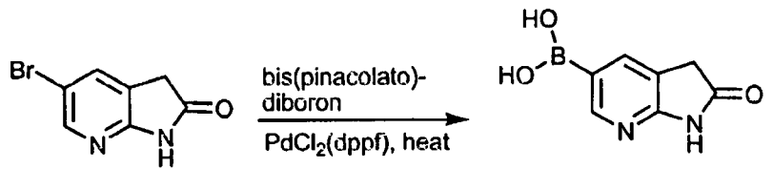


65 **66** **67**

To a solution of compound **65** (4 g, 20 mmol) in MeCN (500 mL) and AcOH (100 mL) was added Select-Fluor (10 g, 30 mmol), the resulting mixture was heated at 80°C overnight. TLC (Petroleum ether/EtOAc 5:1) indicated the complete consumption of compound 1. The reaction mixture was concentrated in vacuo, the residue was purified via flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc 10:1) to yield **66** (0.64 g, 13%) as an off-white solid. 1H NMR: (400 MHz, CDCl3): δ 9.434 (brs, 1H), 8.311-8.280 (m, 1H), 8.056-8.023 (m, 1H), 7.191 (s, 1H), 7.086-7.053 (m, 1H).

To a stirring solution of compound **66** (250 mg, 1.16 mmol) and triisopropylborate (547 mg, 2.91 mmol) in 3 mL dry THF at -78°C was added Butyl lithium solution (2.5 M in hexanes, 1.16 mL, 2.91 mmol) dropwise under nitrogen. The reaction was stirred at -78°C and monitored with LCMS. 2hr later, LCMS indicated 1:1:1 SM:desbromo-SM:desired product. Another 1.16 mL of n-butyl lithium was added. Reaction was stirred under nitrogen at -78°C for another hour, quenched with 3 mL water and concentrated under reduced pressure to a total volume of about 3 mL. The residual was washed with ether (2X10 mL) and the aqueous later was placed in an ice-water bath. While stirring, 10 N HCl aqueous solution was carefully added dropwise until pH = 7.A milky suspension was formed and filtration did not produce significant amount of solids. The mixture was concentrated on high vacuum to give compound **67** (200 mg, 95%) as an off-white solid.

Preparation of 2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-ylboronic acid (69)

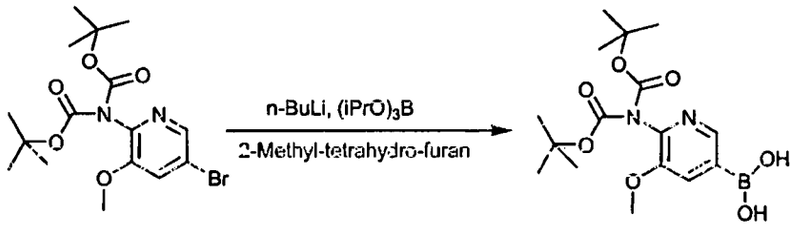


68 **69**

A mixture of compound **68** (1.0 g, 4.7 mmol), bis(pinacolato)diboron (1.79 g, 7.04 mmol), potassium acetate (1.38 g, 14.1 mmol), and catalyst $PdCl_2(dppf)$ (68.7 mg, 0.094 mmol) in 20 ml DMF was heated in 100 degree microwave reactor for 60 min. LCMS indicated reaction was 20% complete. Reaction was heated in 100 degree oil bath overnight, LCMS indicated reaction complete. Reaction was concentrated to dryness under high vacuum. Then the residual was partitioned between EtOAc (50 mL)

and brine (30 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x25 mL)). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and then concentrated to a residual. Flush chromatography on silica gel with 2~5% MeOH in DCM gave an off-white powder as desired product (803 mg, 66%). 1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.35 (s, 12 H) 3.56 (s, 2 H) 7.85 (s, 1 H) 8.54 (s, 1 H).

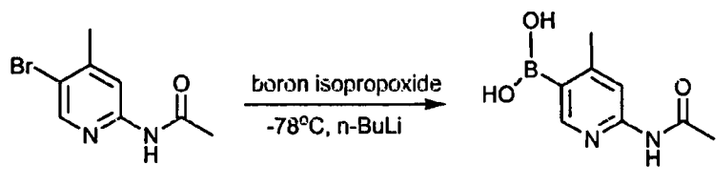
Preparation of 71



70 71

To a solution of compound **70** (40 g, 99.2 mmol) and $(iPrO)_3B$ (59.2 mL, 258 mmol) in 2-methyl-tetrahydro-furan (496 mL) (496 mL) cooled to -60°C was added n-BuLi (108 mL, 267 mmol). The reaction mixture was stirred at -60°C for 2 hours. TLC (Petroleum ether: EtOAc = 2:1) indicated the reaction was complete. The reaction mixture was quenched by the addition of water (500 mL), and concentrated under reduced pressure. The aqueous solution was acidified with conc. HCl to pH =5. The precipitate was filtered and the filter cake was washed with ice water to get the product (60 g, yield: 82.19%) as a white solid.

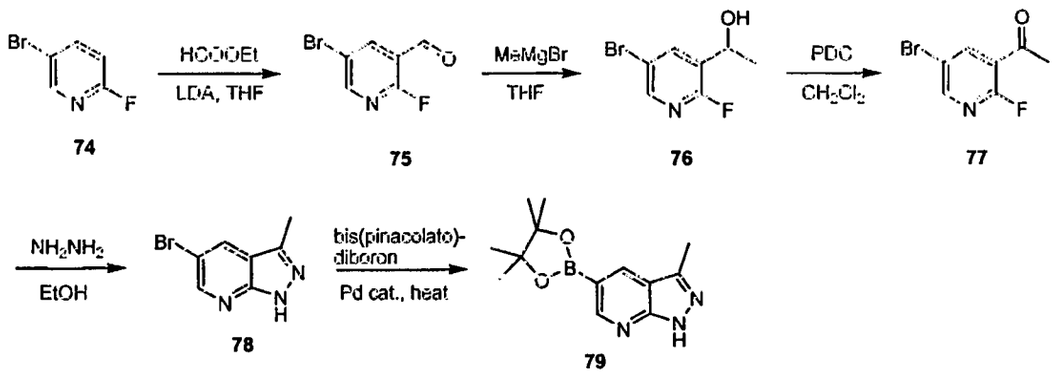
Preparation of 6-acetamido-4-methylpyridin-3-ylboronic acid (73)



72 73

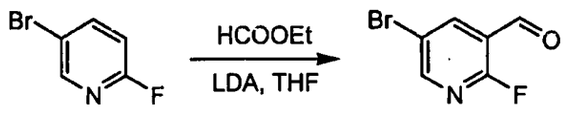
To a stirred solution of the 2-acetylamino-5-bromo-4-methylpyridine (1.858g, 8.11mmol) and boron isopropoxide (7.5ml, 32.4mmol) in THF cooled to -78°C was added n-butyl lithium (4.1ml, 41mmol of 10 M soln in hexanes). After 1 hour at -78°C, the reaction was quenched with water and warmed to room temperature. THF was removed under reduced pressure. Added 2N HCl until a precipitate developed. Filtered and washed with a minimal amount of water and dried under vacuum. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 2.07 (s, 3 H) 2.39 (s, 3 H) 7.84 (s, 1 H) 8.09 (s, 2 H) 8.33 (s, 1 H) 10.36 (s, 1 H).

Preparation of 3-Methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (79)



74 75 76 77 78 79

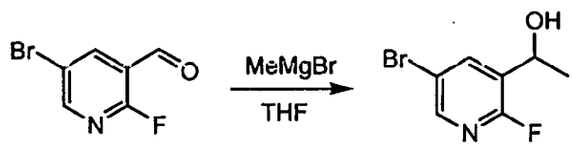
Step 1:



74 75

To a stirred solution of diisopropyl-amine (50 g, 0.5 mol) in dry THF (1000 mL) was added dropwise n-BuLi (200 mL, 0.5 mol) at -78°C under N_2 atmosphere. After the addition, the resulting mixture was allowed to warm up to 0°C, maintained for 10 minutes and cooled to -78°C again. A mixture of compound **74** (80 g, 0.455 mol) in THF (1000 mL) was added dropwise to the LDA solution at -78°C under N_2 atmosphere. After the addition, the reaction mixture was stirred at -78°C for 30 minutes. Then formic acid ethyl ester (50 g, 0.68 mol) was added portionwise to the mixture at -78°C. After 2 minutes, the resulting mixture was quenched with a solution of 10% citric acid in THF (400 mL) at -78°C. The mixture was allowed to warmed up to room temperature and poured into H_2O (500 mL), extracted with EtOAc (500 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine (500 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo to give compound **75** (92 g, 99%) as a yellow solid.

Step 2:

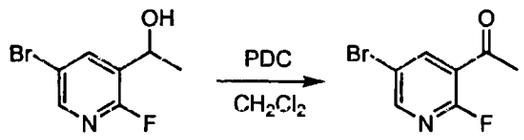


75 76

To a solution of compound **75** (92 g, 0.455 mol) in THF (2 L) was added MeMgBr (230 mL, 0.69 mol) portionwise at -78°C under N_2 atmosphere. After the addition, the reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred at room temperature overnight. TLC (petroleum ether/EtOAc 10:1) indicated the complete consumption of compound 2. The reaction mixture was quenched with saturated NH_4Cl (300 mL), extracted with EtOAc (1 L x 3). The combined organic layers were washed with brine (1 L), dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo to give crude compound **76**, which was purified by column

chromatography (silica gel, petroleum ether/EtOAc 10:1) to yield pure compound **76** (85 g, 85%) as yellow oil.

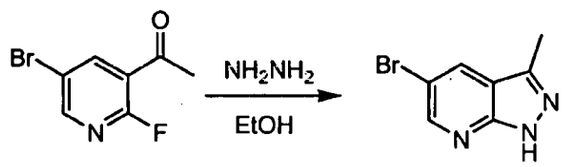
Step 3:



76 **77**

To a mixture of PDC (365 g, 0.97 mol) and CH_2Cl_2 (2000 mL) was added compound **76** (85 g, 0.39 mol) at 0°C. After the addition, the reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred overnight. TLC (petroleum ether/EtOAc 10:1) indicated the reaction was complete. The resulting mixture was filtered and the filtrate was concentrated in vacuo to give crude compound **77**, which was purified by column chromatography (silica gel, petroleum ether/EtOAc 50:1) to yield pure compound **77** (56 g, 63%) as a yellow solid.

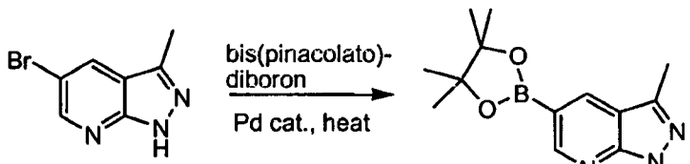
Step 4:



77 **78**

To a solution of compound **77** (40 g, 0.184 mol) in ethanol (300 mL) was added NH_2NH_2 (27.6 g, 0.553 mol) at room temperature. After the addition, the reaction mixture was refluxed overnight. TLC (petroleum ether/EtOAc 3:1) indicated the complete consumption of compound **77**. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, and concentrated in vacuo to give crude product, which was purified by column chromatography (silica gel, petroleum ether/EtOAc from 10:1 to 3:1) to yield **78** (30 g, 76%) as a white solid.

Step 5:

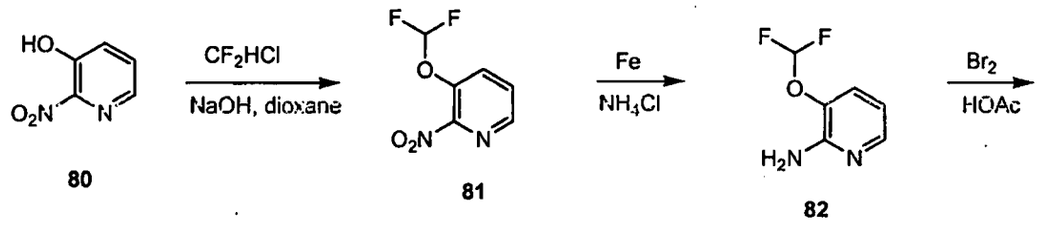


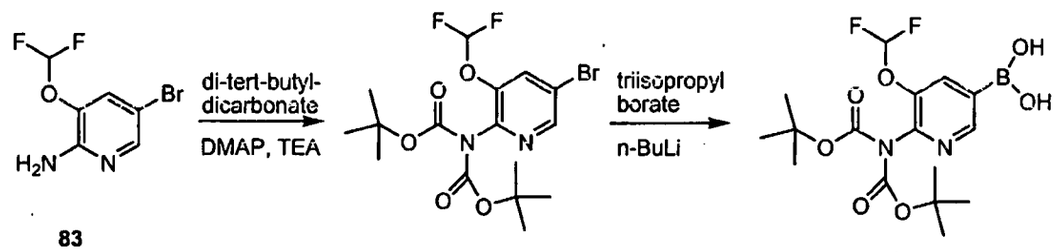
78 **79**

A suspension of 5-bromo-3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (1.04 g, 40.987mmol), bis(pinacolato)diboron (1.93 g, 7.45 mmol, 1.5 Eq), potassium acetate (1.66 g, 16.9mmol, 3.04 Eq) and [1,1'-Bis(diphenylphophino)ferrocene]palladium(II) dichloride dichloromethane complex (1:1)(0.109 g, 0.149 mmol, 0.03 Eq) in 10 mL anhydrous DMSO was degassed by bubbling nitrogen via needle for 20 min. The reaction was then heated in a microwave reactor at 150°C for 2 hours (high absorption). After this time, the reaction was cooled to room temperature and then poured in H_2O (200 ML) and EtOAc (200

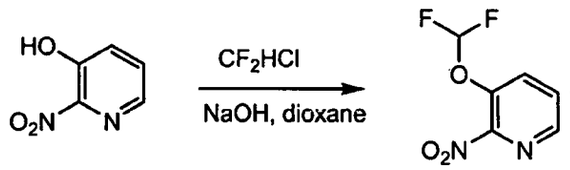
mL). The bi-layered mixture was filtered through compacted celite and the filtrate was dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to a dark oil which was purified by biotage column (Si 40 + M); packed with hexanes; eluted with EtOAc/Hexanes (0-30%: 900 mL, 30-30%: 900 mL, 30-50%; 900 mL, 27 mL fractions) to afford the product as a white solid (1.19 g, 93.6%). 1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.88 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 8.51 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 2.60 (s, 3 H) 1.30 (s, 6 H) 1.25 (s, 6 H); NH not seen in NMR.

Preparation of compound 85



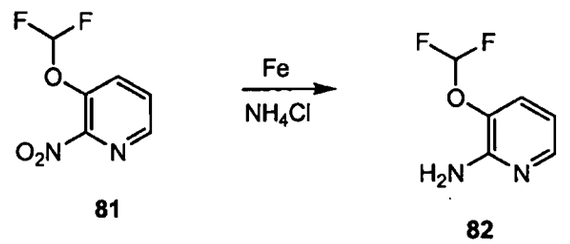


Step 1:



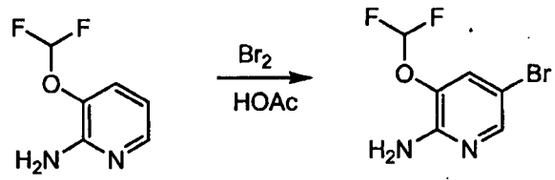
To a solution of compound **80** (28 g, 0.2 mol) and NaOH (40 g, 1 mol) in dioxane (450 mL) and H_2O (150 mL) at 70°C was bubbled through CF_2HCl gas over 20 min and stirred at the same temperature overnight. TLC (Petroleum ether/EtOAc 2:1) indicated the reaction was done. The reaction mixture was extracted with Et_2O (3×300 mL) and the combined organic layers were concentrated in vacuo to give crude product, which was purified via column chromatography (petroleum ether/EtOAc 30:1~3:1) to afford compound **81** (20 g, 52.6%) as yellow liquid.

Step 2:



To a solution of compound **81** (10 g, 0.0526 mol) in EtOH/H_2O (2:1, 450 mL) was added iron powder (15 g, 0.268 mol), followed by addition of NH_4Cl (7.5 g, 0.14 mol) in one portion. After addition, the mixture was refluxed overnight. TLC (Petroleum ether/EtOAc 2:1) indicated the reaction was complete. EtOH was removed under reduced pressure and the residue was partitioned between saturated aq. $NaHCO_3$ (500 mL) and EtOAc (400 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (2×300 mL) and the combined organic layers were washed with brine (2×300 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in vacuo to give compound **82** (8.0 g, 95%) as a yellow solid.

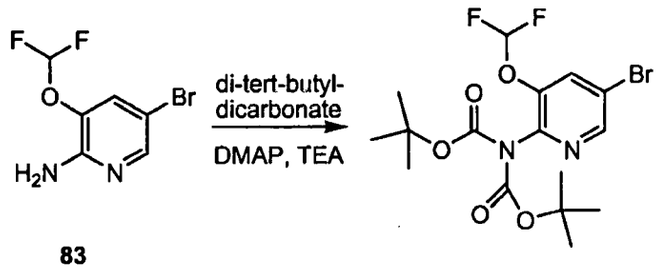
Step 3:



82 **83**

To a solution of compound **82** (8.0 g, 0.05 mol) in AcOH (100 mL) was added dropwise bromine (8.0 g, 0.05 mol) at room temperature. The mixture was stirred at ambient temperature for 2 h. TLC (Petroleum ether/EtOAc 2:1) indicated the reaction was complete. AcOH was removed under reduced pressure and the residue was partitioned between saturated aq. $NaHCO_3$ (200 mL) and EtOAc (200 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (200 mL) and the combined organic layers were washed with brine (2×300 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in vacuo to give crude product, which was purified via column chromatography (petroleum ether/EtOAc 8:1~4:1) to afford the product **83** (10.9 g, 91.2%) as a yellow solid.

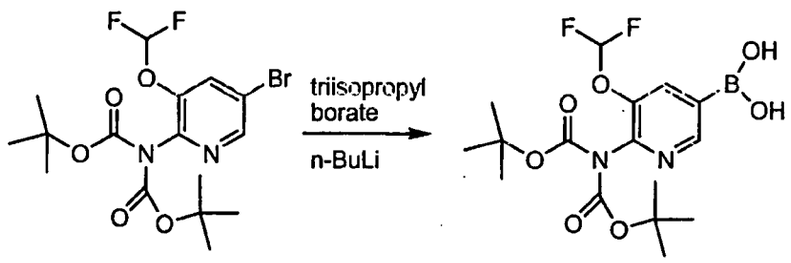
Step 4:



83 **84**

To a solution of compound **83** (5.61 g, 23.5 mmol) in acetonitrile (250 mL) was added di-*tert*-butyl-dicarbonate (15.65 g, 71.71 mmol), 4-(dimethylamino)pyridine (571 mg, 4.67 mmol), and triethyl amine (16.5 mL, 118 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours, then concentrated to dryness and purified by silica gel chromatography (eluting with 10-25% ethyl acetate in hexanes gradient) to give compound **84** (9.53 g, 92.4%) as a white solid.

Step 5:

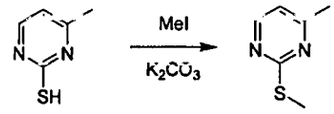


84 **85**

A solution of bromide **84** (3.30 g, 7.51 mmol) and triisopropyl borate (4.4 mL, 19 mmol) in 2-methyl-tetrahydrofuran (38 mL) was cooled to -65°C (bath temperature) in a dry ice/isopropanol bath. A solution of 2.5 M *n*-butyllithium in hexanes (7.5 mL, 19 mmol) was added dropwise over 3 minutes. After stirring at -65°C for 3 hours, deionized water (10 mL) was added, the cooling bath removed, and the solution allowed to warm to room temperature. Volatiles were removed in vacuo, and the aqueous residue extracted with diethyl ether (2 x 20 mL). These extracts were discarded. The aqueous layer was cooled to 0°C, acidified with 6N HCl to pH 3, and extracted with diethyl ether (20 mL), followed by ethyl acetate (20 mL). The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated to give crude boronic acid **85** as a yellow foam (2.27 g, ~60% purity, 75% uncorrected yield). This crude boronic acid was used in Suzuki reactions without further purification.

Example A-1: Preparation of reactive intermediates A and B according to Method A

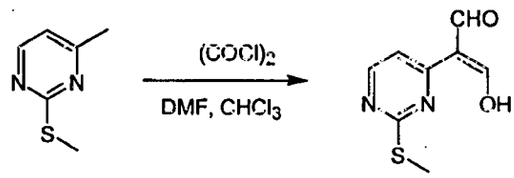
Preparation of 4-methyl-2-(methylthio)pyrimidine (2)



1 **2**

A mixture of compound 4-methylpyrimidine-2-thiol (500 g, 3.05 mol), iodomethane (611 g, 4.27 mol) and K_2CO_3 (915 g, 6.71 mol) in THF (4 L) was stirred at room temperature for 18 h. The suspension was filtered and the solid was washed with ether (500 mL ×2). The filtrate was concentrated and dried in vacuum to give compound **2** (380 g, 89.2%) as a yellow oil.

Preparation of (E)-3-hydroxy-2-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)acrylaldehyde (3)

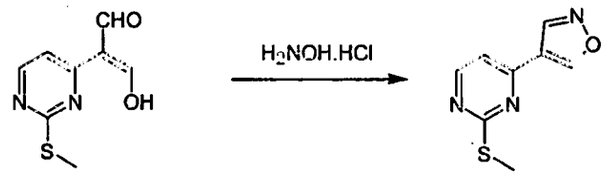


2 **3**

To a solution of DMF (114.9 g, 1.57 mol) in $CHCl_3$ (800 mL) was added dropwise oxalyl chloride (190.3 g, 1.50 mol) at 0°C. After the addition, the resulting mixture was warmed at 30°C and stirred for 1 h. The mixture was allowed to cool to 0°C and 4-methyl-2-(methylthio)pyrimidine **(2)** (100 g, 0.714 mol) was added to the mixture. The resulting mixture was warmed to 40°C and stirred for 16 h. The reaction

mixture was cooled to room temperature and filtered. The cake was washed with $CHCl_3$ (150 mL×3) and dried in vacuum to give (E)-3-hydroxy-2-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)acrylaldehyde **(3)** (342.0 g, 100%) as a yellow solid.

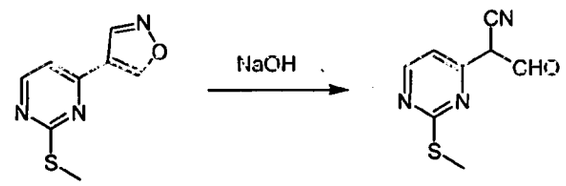
Preparation of 4-(isoxazol-4-yl)-2-(methylthio)pyrimidine (4)



3 **4**

To a solution of hydroxylamine hydrochloride (60.0 g, 0.86 mol) in water (2 L) was added (E)-3-hydroxy-2-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)acrylaldehyde **(3)** (342 g, 0.714 mol) in portions. After the addition, the mixture was heated at 60°C and stirred for 2 h. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and the solution was adjusted to pH about 4 by addition of 10% aq. $NaHCO_3$. The resulting precipitate was filtered, washed with water (200 mL×2) and dried in vacuum to give 4-(isoxazol-4-yl)-2-(methylthio)pyrimidine **(4)** (112 g, 81.2%) as a yellow solid.

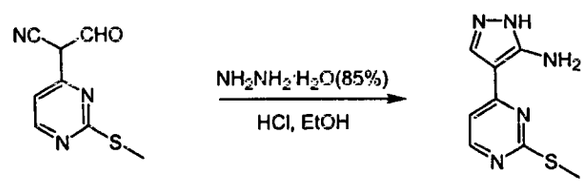
Preparation of 2-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-3-oxopropanenitrile (5)



4 **5**

A mixture of 4-(isoxazol-4-yl)-2-(methylthio)pyrimidine **(4)** (112.0 g, 0.58 mol) and NaOH (23.2 g) in water/MeOH (350 mL/350 mL) was stirred at 70°C for 6 h. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and adjusted to pH 3.5 with citric acid. The resulting precipitate was filtered, washed with water (500 mL×3) and ethyl ether (500 mL×3). Then the precipitate was dried in vacuum to give 2-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-3-oxopropanenitrile **(5)** (100 g, 89.3%) as a yellow solid.

Preparation of 4-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-5-amine (6)

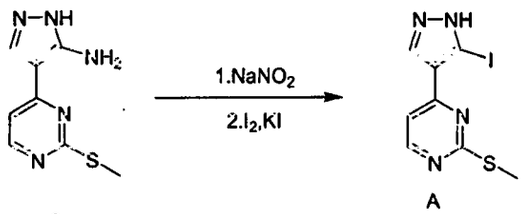


5 **6**

A suspension of 2-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-3-oxopropanenitrile **(5)** (100 g, 0.52 mol), $NH_2NH_2·H_2O$ (85%, 31.2 g, 0.62 mol) and conc. HCl (60 mL) in ethanol (1 L) was stirred at reflux for 5 h.

After cooled to room temperature, the mixture was concentrated in vacuum, and the residue was washed with ether (200 mL×3) and suspended in H_2O (200 mL). The mixture was basified with saturated aq. Na_2CO_3 to pH 9 and the precipitate was collected. The solid was washed with H_2O (100 mL×3) and ether (200 mL×3), then dried in vacuum to give 4-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-5-amine **(6)** (56.8 g, 51.8%) as a yellow solid. ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 8.295 (d, 1H), 7.826 (s, 1H), 7.101(d, 2H), 5.800 (d, 1H), 2.586 (s, 3H).

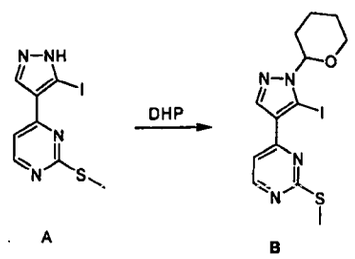
Preparation of 4-(5-iodo-1H-pyrazol-4-yl)-2-(methylthio)pyrimidine (A)



6 A

A solution of $NaNO_2$ (20.0 g, 0.29 mol) in water (150 mL) was poured into a solution of 4-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-5-amine **6** (50.0 g, 0.24 mol) in a mixture of glacial acetic acid (400 mL) and water (100 mL) at –3 °C. The temperature increased to –1 °C. Concentrated H_2SO_4 (10 mL) was added to the obtained solution, and a solution of potassium iodide (120.0 g, 1.2 mol.) and I_2 (123.0 g, 10.48 mol) in water (200 mL) was added dropwise. The obtained solution was heated to 50 °C for 2 h, and the mixture was neutralized with aqueous ammonia. Excess iodine was treated with $Na_2S_2O_3$. The precipitate was filtered, and the filtrate was extracted with ethyl acetate. The organic layer was evaporated, and the residue was purified by chromatography (THF: EtOAc = 4:1) to give 4-(5-iodo-1H-pyrazol-4-yl)-2-(methylthio)pyrimidine **(A)** (42.2 g, 54.6%) as a yellow solid. ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.55 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 2.55 (s, 3H).

Example A-2: Procedure for preparation of 4-(5-iodo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(methylthio)pyrimidine (B)

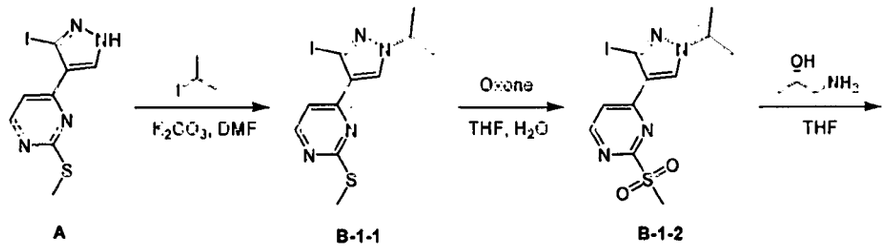


A B

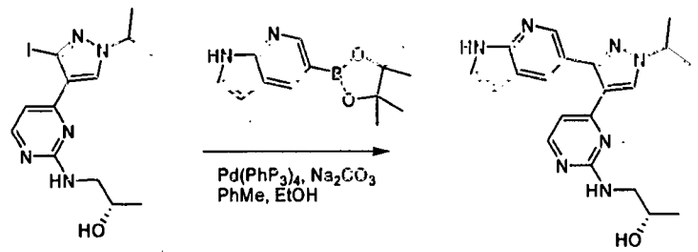
A mixture of compound A (75.0 g, 0.235 mmol), DHP (39.6 g, 0.471 mmol) and $TsOH·H_2O$ (7.5 g) was stirred at 60°C for 6 h. The mixture was cooled to room temperature and concentrated. The residue was

purified by chromatography (EtOAc: petroleum ether = 1:15) to give 4-(5-iodo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(methylthio)pyrimidine (B) (57.6 g, 60.8%). 1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.495 (d, 1H), 8.400 (s, 1H), 7.638 (d, 1H), 5.398 (m, 1H), 4.070 (m, 1H), 3.732 (m, 1H), 2.796 (s, 3H), 2.110 (m, 3H), 1.900 (m, 3H).

Example B-1: Preparation of of (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol (B-1)

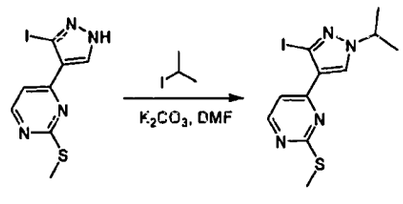


A B-1-1 B-1-2



B-1-3 B-1

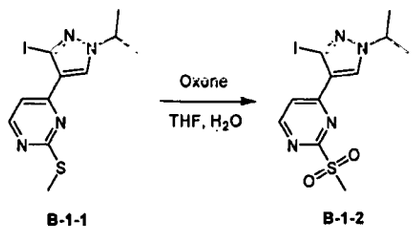
Preparation of 4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-methylthio)pyrimidine (B-1-1)



A B-1-1

A mixture of 4-(5-iodo-1H-pyrazol-4-yl)-2-(methylthio)pyrimidine **(A)** (31.8 g, 0.1 mol), 2-iodo-propane (85 g, 50 mL, 0.5 mol) and K_2CO_3 (16.5 g, 0.12 mol) in DMF (500 mL) was heated at 40~50°C overnight. When TLC (hexane: EtOAc = 15:1) showed the reaction was complete, DMF was evaporated under reduced pressure. The residue was taken up with EtOAc (400 mL). The mixture was washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na_2SO_4 and concentrated to give crude product, which was purified via prep. HPLC to give pure 4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(methylthio)pyrimidine **B-1-1** (17 g, 47.2%) as a yellow oil.

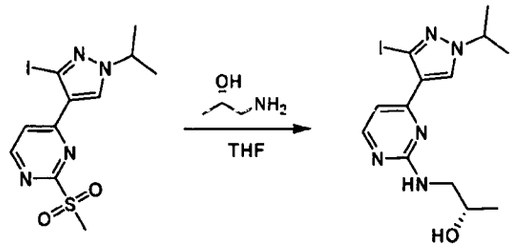
Preparation of 4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(methylsulfonyl)pyrimidine (B-1-2)



B-1-1 B-1-2

To a solution of 4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(methylthio)pyrimidine **B-1-1** (15.5 g, 43 mmol) in THF (350 mL) and water (350 mL) was added oxone (39.6 g, 64.6 mmol) at 0 - 5°C. After the addition, the mixture was stirred at rt overnight. TLC (hexane: EtOAc = 5:1) showed the reaction was complete, EtOAc (500 mL) was added. The organic layer was separated, washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na_2SO_4 and concentrated to give 4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(methylsulfonyl)pyrimidine **B-1-2** (16 g, 94.9%).

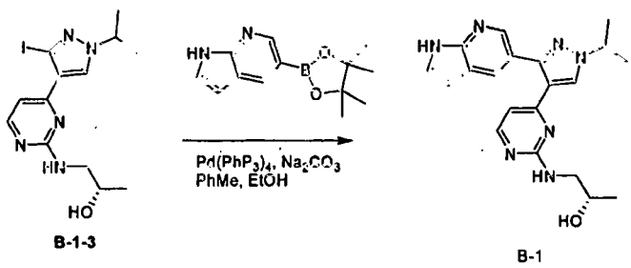
Preparation of (2S)-1-(4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol (B-1-3)



B-1-2 B-1-3

A mixture of 4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(methylsulfonyl)pyrimidine **B-1-2** (16 g, 40 mmol) and (s)-1-amino-propan-2-ol (9 g, 122 mmol) in THF (160 mL) was heated to reflux overnight. TLC (hexane: EtOAc = 2:1) showed the reaction was complete, EtOAc (80 mL) and saturated aqueous NaCl (80 mL) were added to the mixture, and the layers were separated. The organic layer was separated, washed with saturated aqueous NaCl (30 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated to give (2S)-1-(4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol (**B-1-3**) (15 g, 96.9%) as a brown oil.

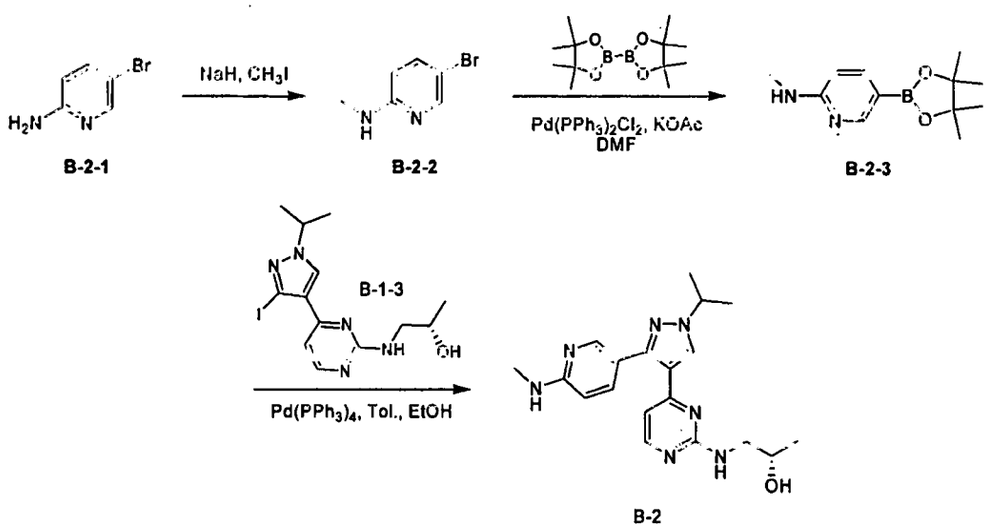
Preparation of of (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol (B-1)



B-1-3 B-1

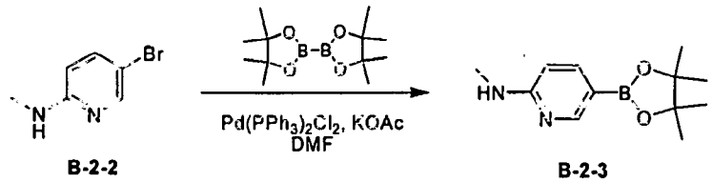
To a solution of (2S)-1-(4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol **B-1-3** (0.312 g, 0.8 mmol) in toluene (15 mL) and EtOH (5 mL) were added 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-ylboronic acid (0.40 g, 1.6 mmol) and 2 N aq. Na_2CO_3 (1.24 mL), and the resulting mixture was degassed under N_2 for 2 minutes. Then $Pd(PPh_3)_4$ (0.23 g, 0.2 mmol) was added and the mixture was degassed again. The resulting mixture was heated to reflux and stirred overnight. The organic layer was separated and concentrated, the residue was purified via prep HPLC to afford (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol (**B-1**) (0.260 g, 66.19%) as a yellow solid.

Example B-2: Preparation of (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(6-(methylamino)pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol (B-2)



B-2-1 B-2-2 B-2-3 B-2

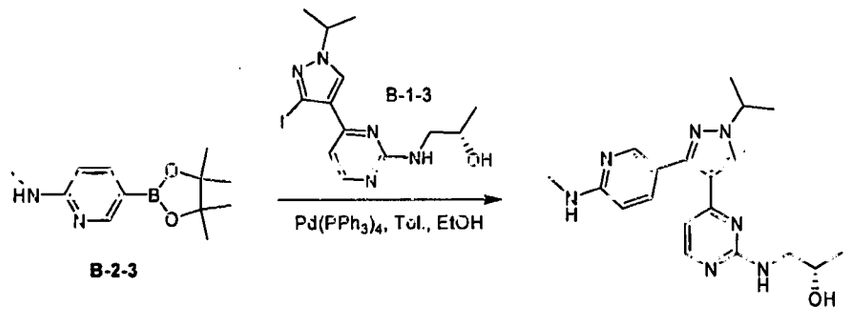
Preparation of N-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine B-2-3



B-2-2 B-2-3

To a solution of 5-bromo-N-methylpyridin-2-amine **B-2-2** (1 g, 5.37 mmol) in DMF (30 mL) were added KOAc (1.58 g, 16.1 mmol) and bis(pinacolato)diboron (2 g, 8.06 mmol). The resulting mixture was degassed under N_2 for 2 minutes. Then $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.5 g, 0.53 mmol) was added and the mixture was degassed again. The reaction was heated to 80~90°C and stirred overnight. DMF was removed under reduced pressure. The residue was dissolved with EtOAc (40 mL), washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na_2SO_4 and concentrated to give crude N-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine **B-2-3** (2.3 g), which was used directly in next step.

Preparation of (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(6-(methylamino)pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol (B-2)

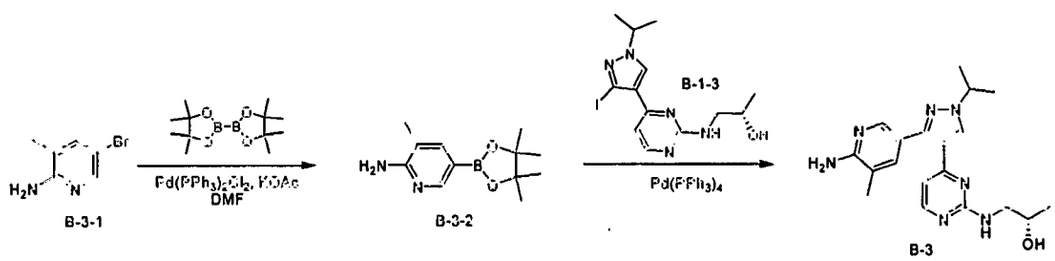


B-2-3

B-2

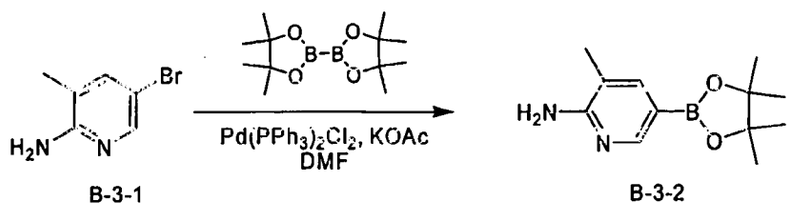
To a solution of (2S)-1-(4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol **(9)** (0.65 g, 1.68 mmol) in toluene (20 mL) and EtOH (7 mL) were added N-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine **12** (1.44 g, 3.36 mmol in theory) and 2 N Na_2CO_3 aq. (2.5 mL). The resulting mixture was degassed under N_2 for 2 minutes. Then $Pd(PPh_3)_4$ (0.2 g, 0.168 mmol) was added and the mixture was degassed again. The reaction was heated to 80~90°C and stirred overnight. The mixture was cooled. The organic layer was separated and concentrated. The residue was purified by prep. HPLC to afford (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(6-(methylamino)pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol **(B-2)** (0.020 g, 3.2%) as a light yellow solid.

Example B-3: Preparation of (2S)-1-(4-(3-(6-amino-5-methylpyridin-3-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol (B-3)



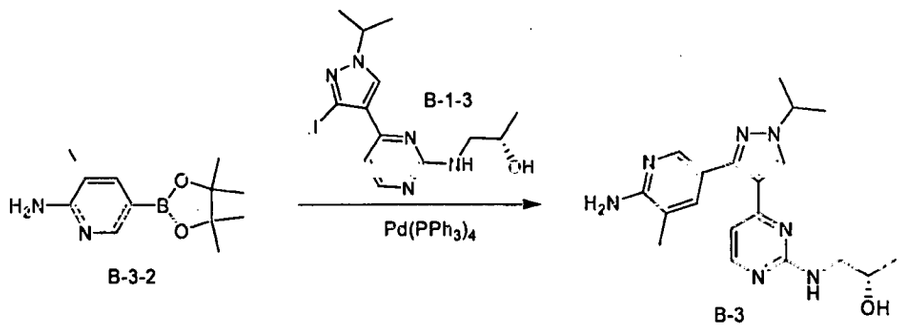
B-3-1 B-3-2 B-3

Preparation of 3-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine (B-3-2)



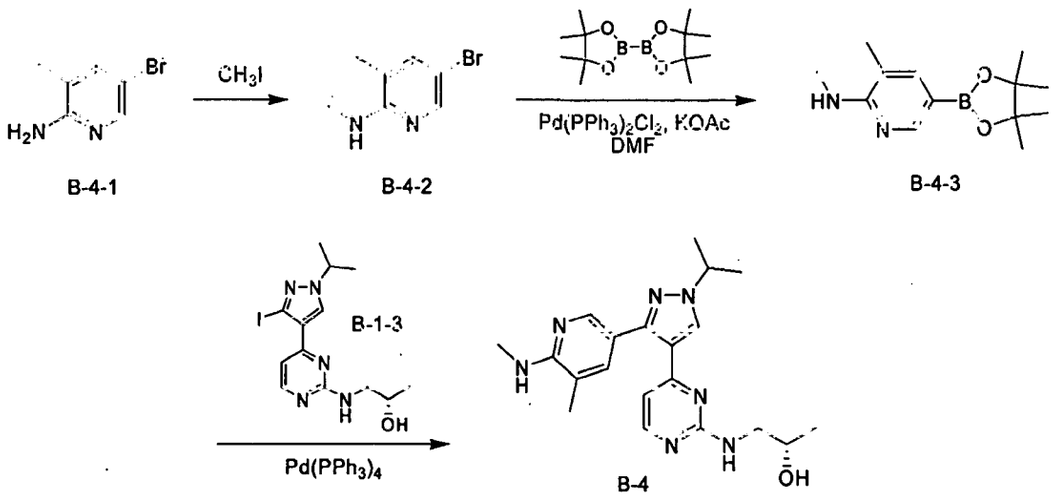
To a solution of 5-bromo-3-methylpyridin-2-amine **B-3-1** (2 g, 11 mmol) in DMF (70 mL) were added KOAc (3.2 g, 33 mmol) and bis(pinacolato)diboron (4.1 g, 16 mmol). The resulting mixture was degassed under N_2 for 2 minutes. Then $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1 g, 1.1 mmol) was added and the mixture was degassed again. The reaction was heated to 80~90°C and stirred overnight. The mixture was poured into water (100 mL). The mixture was extracted with EtOAc (50 mL×3), the organic layer was washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na_2SO_4 and concentrated to give crude 3-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine (**B-3-2**) (3.5 g), which was used directly in next step.

Preparation of (2S)-1-(4-(3-(6-amino-5-methylpyridin-3-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol (B-3)

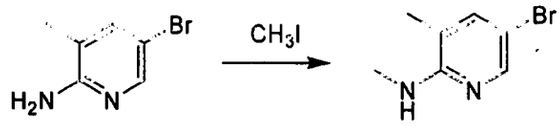


To a solution of (2S)-1-(4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol (**B-1-3**) (0.52 g, 1.34 mmol) in toluene (21 mL) and EtOH (7 mL) were added 3-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine (**B-3-2**) (1 g, 2.68 mmol in theory) and 2 N aq. Na_2CO_3 (2 mL). The resulting mixture was degassed under N_2 for 2 minutes. Then $Pd(PPh_3)_4$ (0.15 g, 0.134 mmol) was added and the mixture was degassed again. The reaction was heated to 80~90°C and stirred overnight. The mixture was cooled. The organic layer was separated and concentrated. The residue was purified by prep. HPLC to afford (2S)-1-(4-(3-(6-amino-5-methylpyridin-3-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol (**B-3**) (0.057 g, 11.6%) as a light yellow solid.

Example B-4: Preparation of (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(5-methyl-6-(methylamino)pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol (B-4)



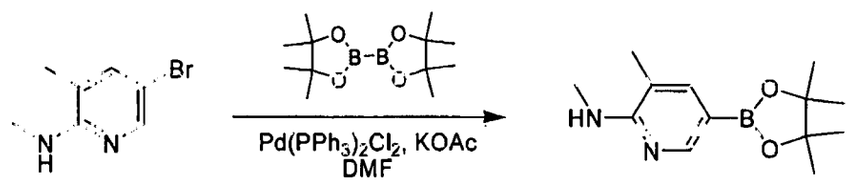
Preparation of 5-bromo-N,3-dimethylpyridin-2-amine (B-4-2)



B-4-1 B-4-2

To a solution of 5-bromo-3-methylpyridin-2-amine (**B-4-1**) (3.7 g, 0.02 mol) in THF (50 mL) was added portionwise NaH (0.8 g, 0.02 mol) at 0°C. After the addition, the mixture was stirred at room temperature for about 0.5 hr, and cooled to 0°C again. Iodomethane (2.8 g, 0.02 mol) was added slowly. The resulting mixture was allowed to rise to room temperature and stirred for 1 hr. TLC (EtOAc: Petroleum ether = 1:4) showed that the reaction was complete. Saturated aqueous NaCl (10 mL) and EtOAc (10 mL) were added. The organic layer was concentrated and the residue was purified via a silica gel column eluted with EtOAc/Petroleum ether (1:8) to give 5-bromo-N,3-dimethylpyridin-2-amine (**B-4-2**) (2.3 g, 57.8%) as a white solid.

Preparation of N,3-dimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine (B-4-3)

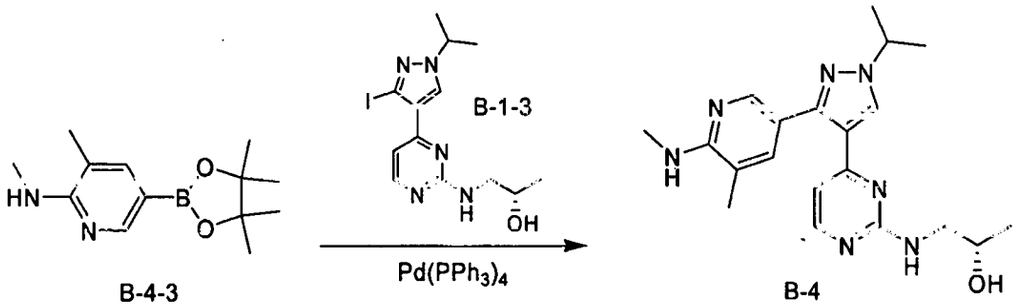


B-4-2 B-4-3

To a solution of give 5-bromo-N,3-dimethylpyridin-2-amine (**B-4-2**) (2.3 g, 11.4 mmol) in DMF (70 mL) were added KOAc (3.35 g, 34.2 mmol) and bis(pinacolato)diboron (4.34 g, 17.1 mmol). The resulting mixture was degassed under N_2 for 2 minutes. Then $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1 g, 1.1 mmol) was added and the

mixture was degassed again. The reaction was heated to 80~90°C and stirred overnight. The mixture was poured into saturated aqueous NaCl (80 mL). The mixture was extracted with EtOAc (50 mL×3). The organic layer was washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na_2SO_4 and concentrated to give crude N,3-dimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine (**B-4-3**) (3.5 g), which was not purified and used directly in next step.

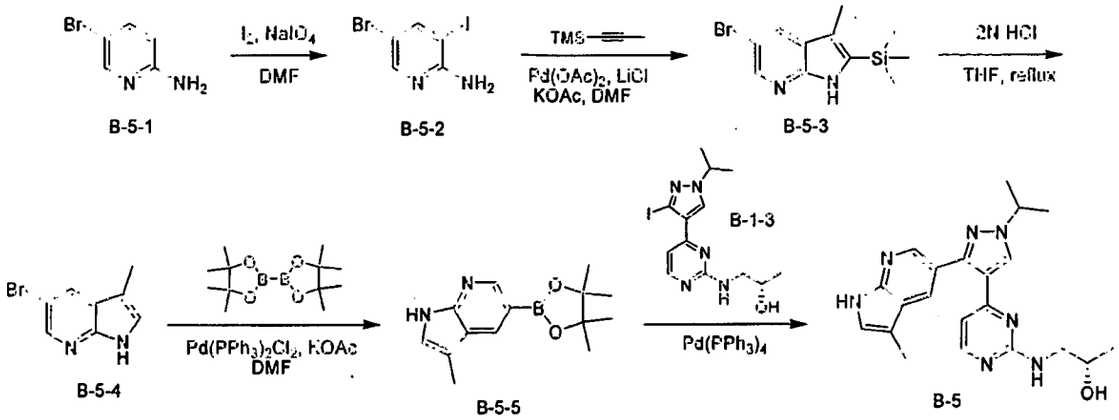
Preparation of (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(5-methyl-6-(methylamino)pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol (B-4)



B-4-3 B-4

To a solution of (2S)-1-(4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol (**B-1-3**) (1 g, 2.58 mmol) in toluene (30 mL) and EtOH (10 mL) were added N,3-dimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine (**B-4-3**) (2 g, 6.3 mmol in theory) and 2 N aq. Na_2CO_3 (4 mL). The resulting mixture was degassed under N_2 for 2 minutes. Then $Pd(PPh_3)_4$ (0.3 g, 0.26 mmol) was added and the mixture was degassed again. The reaction was heated to 80~90°C and stirred overnight. MS showed the reaction was complete and the mixture was cooled. The organic layer was separated and concentrated. The residue was purified by prep. HPLC to afford (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(5-methyl-6-(methylamino)pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol (**B-4**) (0.167 g, 16.98%) as a light yellow solid.

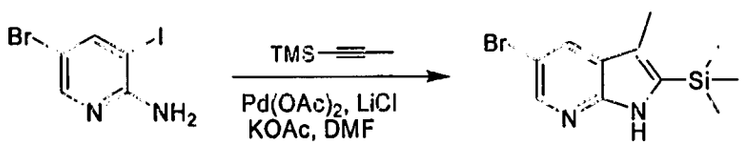
Example B-5: Preparation of (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol (B-5)



Preparation of 5-bromo-3-iodopyridin-2-amine (B-5-2)

A mixture of 5-bromopyridin-2-amine (**B-5-1**) (50 g, 0.29 mol), I_2 (59 g, 0.233 mol) and $NaIO_4$ (24.8 g, 0.116 mol) in DMF 600 mL) was stirred at 80-90°C overnight. TLC (EtOAc: Petroleum ether = 1:5) showed that the reaction was complete. The mixture was concentrated under reduced pressure to remove the solvent. The residue was dissolved in EtOAc (500 mL), washed with water (100 mL) and saturated aqueous NaCl (100 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated to give crude compound **B-5-2**, which was purified via a silica gel column eluted with EtOAc/Petroleum ether (12:1) to afford pure 5-bromo-3-iodopyridin-2-amine (**B-5-2**) (35 g, 40.5%) as an orange solid.

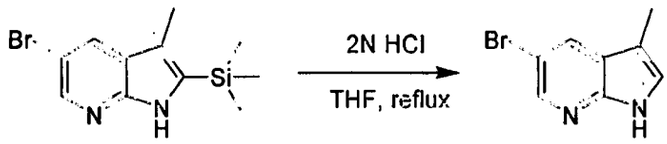
Preparation of 5-bromo-3-methyl-2-(trimethylsilyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (B-5-3)



To a solution of 5-bromo-3-iodopyridin-2-amine (**B-5-2**) (30 g, 0.1 mol) in DMF (600 mL) were added KOAc (29.4 g, 0.3 mol) and LiCl (4.25 g, 0.1 mol). After the mixture was degassed under N_2 for 3 times, $Pd(OAc)_2$ (2.24 g, 0.01 mol) was added, and the mixture was degassed again. Then trimethyl-prop-1-ynyl-silane (56 g, 0.5 mol) was added. The resulting mixture was heated to 80-100°C for 2 days. TLC (EtOAc: Petroleum ether = 1:5) showed that the reaction was complete. Excess DMF was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOAc (500 mL), washed with saturated aqueous NaCl, dried over

Na_2SO_4 and concentrated to give crude product, which was purified via a silica gel column chromatography (100-200) (Petroleum ether, then EtOAc: Petroleum ether = 1:10) to give 5-bromo-3-methyl-2-(trimethylsilyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**B-5-3**) (not pure, 5 g, 17.7%) as a brown oil.

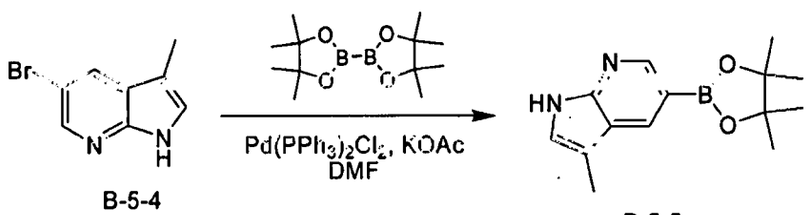
Preparation of 5-bromo-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (B-5-4)



B-5-3 B-5-4

To a solution of 5-bromo-3-methyl-2-(trimethylsilyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (**B-5-3**) (5 g, 17.8 mmol) in THF (50 mL) was added 2 N HCl (20 mL). The mixture was stirred at reflux overnight. HPLC showed the reaction was complete. After the mixture was concentrated under reduced pressure, the residue was dissolved in aqueous $NaHCO_3$ (20 mL) and extracted with EtOAc (10 mL×3). The organic layer was washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na_2SO_4 and concentrated to give crude product, which was purified via prep. HPLC to give 5-bromo-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**B-5-4**) (2 g, 53.2%) as a pale solid.

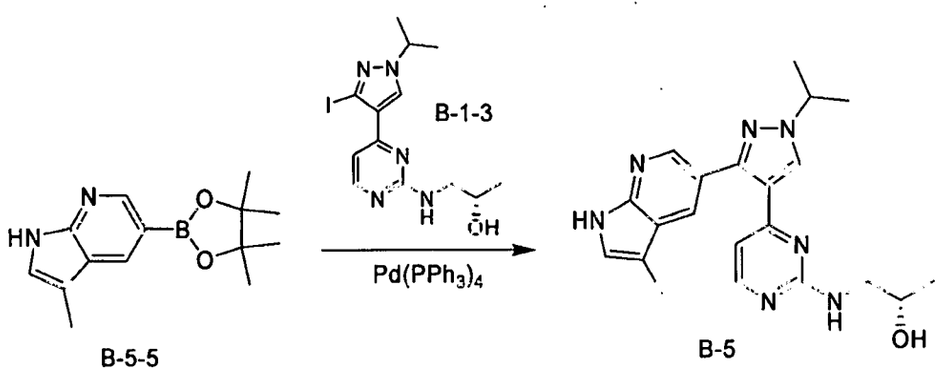
Preparation of 3-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (B-5-5)



B-5-4 B-5-5

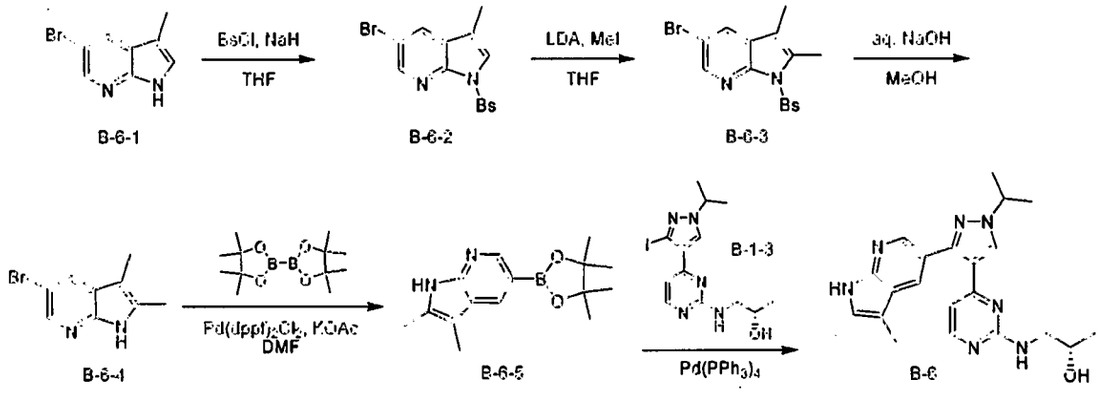
To a solution of 5-bromo-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**B-5-4**) (0.5 g, 2.37 mmol) in DMF (150 mL) were added KOAc (0.7 g, 7.11 mmol) and bis(pinacolato)diboron (0.72 g, 2.84 mmol). The resulting mixture was degassed under N_2 for 2 minutes. Then $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.2 g, 0.237 mmol) was added and the mixture was degassed again. The reaction was heated to 80~90°C and stirred overnight. The mixture was poured into water (30 mL), extracted with EtOAc (15 mL×3). The organic layer was washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na_2SO_4 and concentrated to give crude 3-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**B-5-5**) (0.7 g), which was used directly in next step.

Preparation of (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol (B-5)

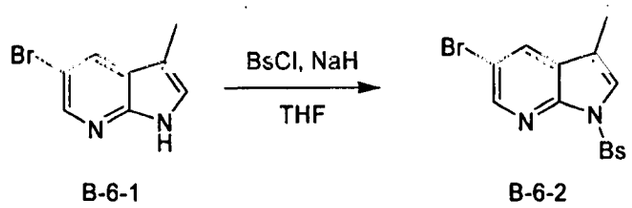


To a solution of (2S)-1-(4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol **(9)** (0.65 g, 1.7 mmol) in toluene (21 mL) and EtOH (7 mL) were added 3-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine **21** (0.7 g, 2.37 mmol in theory) and 2 N aq. Na_2CO_3 (2.5 mL). The resulting mixture was degassed under N_2 for 2 minutes. Then $Pd(PPh_3)_4$ (0.19 g, 0.17 mmol) was added and the mixture was degassed again. The reaction was heated to 80~90°C and stirred overnight. The mixture was cooled. The organic layer was separated and concentrated. The residue was purified by prep. HPLC to afford (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol **(B-5)** (0.150 mg, 16.2%) as a white solid.

Example B-6: Preparation of (2S)-1-(4-(3-(2,3-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol (B-6)

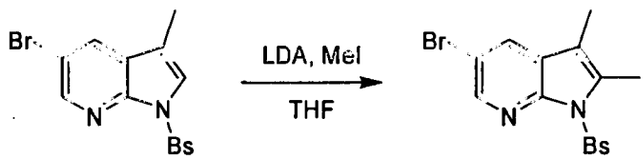


Preparation of 5-bromo-3-methyl-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (B-6-2)



To a solution of 5-bromo-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**B-6-1**) (1.2 g, 5.68 mmol) in THF (30 mL) was added NaH (0.34 g, 8.5 mmol) under N_2 at 0°C, 4-bromophenylsulfonyl chloride (1.2 g, 6.8 mmol) was added 30 minutes later. The mixture was stirred at room temperature for 1.5 h. TLC (Petroleum ether: EtOAc = 5:1) showed that the reaction was complete. Saturated aqueous NaCl (10 mL) was added, and the mixture was filtered to give 5-bromo-3-methyl-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**B-6-2**) (0.8 g) as a white solid. The organic layer was separated from the filtrate, concentrated to 8 mL, then filtered to give 5-bromo-1-(4-bromophenylsulfonyl)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (0.5 g). Two batches were combined to give 5-bromo-3-methyl-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**B-6-2**) (1.3 g, 65.2%) as a white solid.

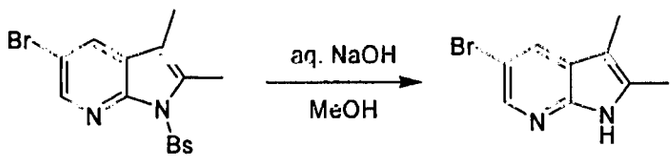
Preparation of 5-bromo-2,3-dimethyl-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (B-6-3)



B-6-2 B-6-3

To a suspension of 5-bromo-1-(4-bromophenylsulfonyl)-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**B-6-2**) (0.9 g, 2.56 mmol) in THF (20 mL) was added dropwise LDA (15 mL, 0.2 M in THF) at -40 °C. The mixture was stirred at -10 ~ -20 °C for 0.5 hour. Methyl iodide (0.55 g 3.84 mmol) was added dropwise at -40 ~ -30 °C. The reaction was stirred at room temperature overnight. LC-MS showed that the reaction was complete. Saturated aqueous NaCl (10 mL) and EtOAc (10 mL) were added into the mixture. The organic layer was separated, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated to give 5-bromo-2,3-dimethyl-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**B-6-3**) (0.9 g, 96.3%, containing some starting material (**B-6-2**) as a light yellow solid.

Preparation of 5-bromo-2,3-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (B-6-4)

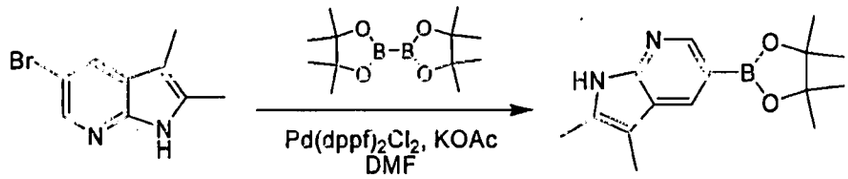


B-6-3 B-6-4

To a suspension of 5-bromo-2,3-dimethyl-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**B-6-3**) (0.9 g, 2.5 mmol) in THF (30 mL) and MeOH (30 mL) was added aq. NaOH (20%, 19 mL) at room temperature. The mixture was heated to reflux overnight. TLC (Petroleum ether: EtOAc = 5:1) showed the reaction was complete. After the solvent was removed under reduced pressure, water (20 mL) and CH_2Cl_2 (20 mL)

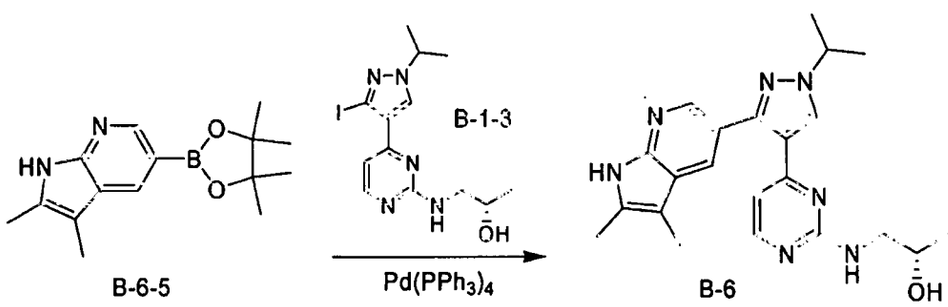
were added into the mixture. The organic layer was separated, dried over anhydrous Na_2SO_4. The mixture was concentrated to give crude mixture which was purified via prep. HPLC to afford 5-bromo-2,3-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**B-6-4**) (0.4 g, 72.4%) as a white solid.

Preparation of 2,3-dimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (B-6-5)



To a solution of 5-bromo-2,3-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**B-6-4**) (0.4 g, 1.77 mmol) in DMF (30 mL) were added KOAc (0.52 g, 5.3 mmol) and bis(pinacolato)diboron (0.68 g, 2.65 mmol), and the resulting mixture was degassed under N_2 for 2 minutes. Then $Pd(dppf)_2Cl_2$ (40 mg, 0.049 mmol) was added and the mixture was degassed again. The reaction was heated to 80~90°C and stirred overnight. The mixture was poured into water (100 mL), extracted with EtOAc (40 mL×3). The organic layer was washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na_2SO_4 and concentrated to give crude 2,3-dimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**B-6-5**) (0.7 g), which was not purified and used directly in next step.

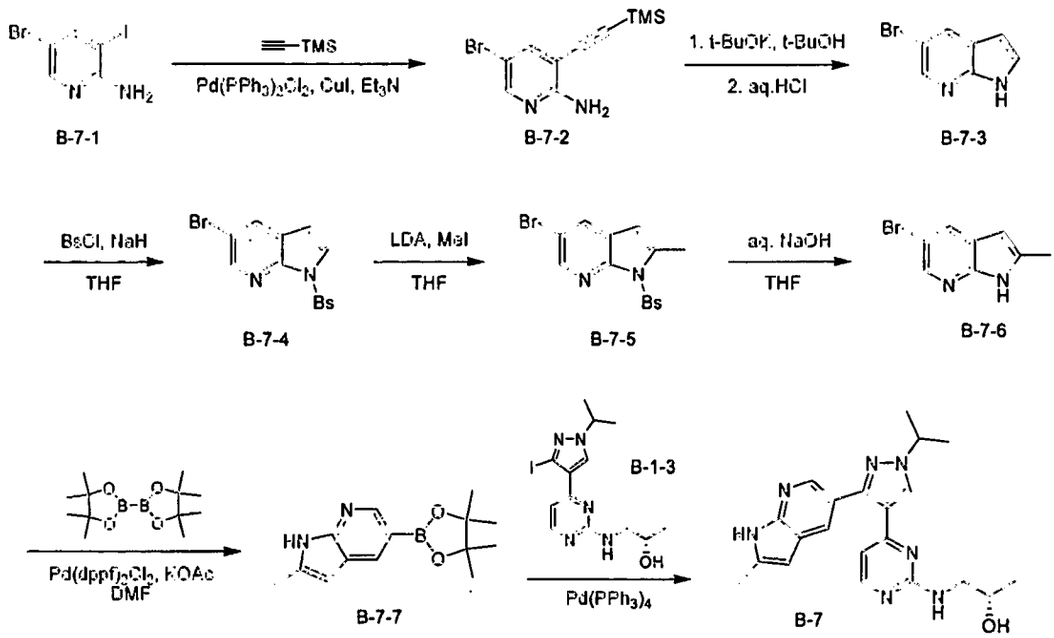
Preparation of (2S)-1-(4-(3-(2,3-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol (B-6)



To a solution of (2S)-1-(4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol (**B-1-3**) (0.34 g, 0.885 mmol) in toluene (30 mL) and EtOH (10 mL) were added 2,3-dimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**B-6-5**) (0.7 g, 1.77 mmol in theory) and 2 N aq. Na_2CO_3 (1.3 mL). The resulting mixture was degassed under N_2 for 2 minutes. Then $Pd(PPh_3)_4$ (68 mg, 0.058 mmol) was added and the mixture was degassed again. The reaction was heated to 80~90°C and stirred overnight. The mixture was cooled. The organic layer was separated and concentrated. The

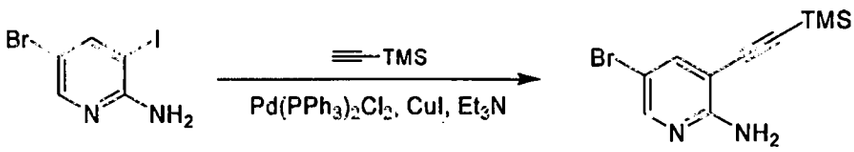
residue was purified by prep. HPLC to afford (2S)-1-(4-(3-(2,3-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol (**B-6**) (0.170 mg, 23.6%) as a light yellow solid.

Example B-7: Preparation of (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol (B-7)



B-7-1 B-7-2 B-7-3 B-7-4 B-7-5 B-7-6 B-7-7 B-7

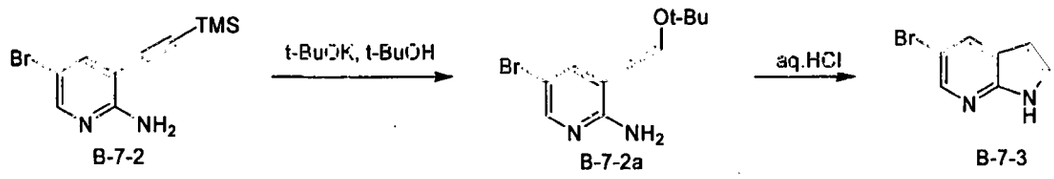
Preparation of 5-bromo-3-(2-(trimethylsilyl)ethynyl)pyridin-2-amine (B-7-2)



B-7-1 B-7-2

To a solution of 5-bromo-3-iodopyridin-2-amine (**B-7-1**) (20 g, 66.9 mmol) in Et_3N (200 mL) was added CuI (1.27 g, 6.69 mmol), and the resulting mixture was degassed with N_2 for 2 minutes. Then $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1.4g, 20.1 mmol) was added and the mixture was degassed again. Then ethynyl-trimethyl-silane (7.2 g, 73.6 mmol) was added dropwise into the mixture at 0°C. The mixture was stirred at room temperature for 4 hours. TLC (Petroleum ether: EtOAc = 5:1) showed that the reaction was complete. The mixture was evaporated under reduced pressure to give crude mixture which was purified via a silica gel column eluted with petroleum ether/EtOAc (20:1) to afford 5-bromo-3-(2-(trimethylsilyl)ethynyl)pyridin-2-amine (**B-7-2**) (10 g, 55.6%) as a white solid.

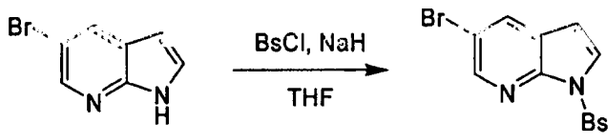
Preparation of 5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (B-7-3)



B-7-2 B-7-2a B-7-3

To a solution of 5-bromo-3-(2-(trimethylsilyl)ethynyl)pyridin-2-amine (**B-7-2**) (9.5 g, 35.3 mmol) in *t*-BuOH (100 mL) was added *t*-BuOK (10.5 g, 141.3 mmol). The mixture was stirred at 80 °C for 20 hours. TLC (Petroleum ether: EtOAc = 5:1) showed that the reaction was complete. Then the mixture was cooled to room temperature. Concentrated hydrochoric acid (50 mL) was added to the mixture. Then the mixture was heated to reflux for 8 hours. TLC (Petroleum ether: EtOAc = 5:1) showed that the reaction was complete. The mixture was cooled to room temperature and poured into water (100 mL). The mixture was filtered through a bed of Celite. The filtrate was diluted with water (100 mL) and made basic by the addition of 50% sodium hydroxide. The mixture was extracted with EtOAc (150 mL×3). The organic layers were washed with water (100 mL) and saturated sodium chloride (100 mL), dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to afford 5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**B-7-3**) (6.2 g, 88.6%) as a light yellow solid.

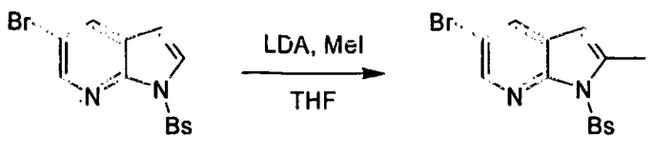
Preparation of 5-bromo-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (B-7-4)



B-7-3 B-7-4

To a suspension of 5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**B-7-3**) (6.2 g, 0.031 mol) in THF (100 mL) was added NaH (1.51 g, 0.037 mol) under N_2. BsCl (3.58 g, 0.035mol) was added 30 minutes later. The mixture was stirred at room temperature overnight. TLC (Petroleum ether: EtOAc = 5:1) showed that the reaction was complete. Water (200 mL) and EtOAc (50 mL×3) were added into the mixture. The organic layer was separated and concentrated to give 5-bromo-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**B-7-4**) (10 g, 94.3%) as a light yellow solid. ^{1}HNMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.465 (s, 1H), 8.141-8.114 (d, 2H), 7.905 (s, 1H), 7.679-7.669 (d, 1H), 7.586-7.529 (m, 1H), 7.430-7.351 (2, 1H), 6.458-6.475 (d, 1H).

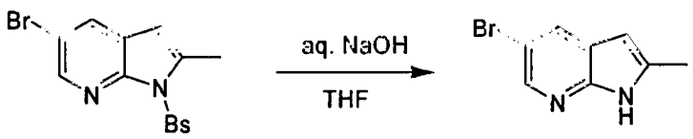
Preparation of 5-bromo-1-(4-bromophenylsulfonyl)-2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (B-7-5)



B-7-4 B-7-5

To a suspension of 5-bromo-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**B-7-4**) (10 g, 0.03 mol) in THF (50 mL) was added dropwise LDA (200 mL, 0.21 M in THF) at -78 °C. The mixture was stirred at -78 °C for one hour. Then MeI (5.2 g 0.038 mol) was added dropwise at -78 °C. The reaction was stirred at -70°C for 3 hours, and then stirred at room temperature overnight. LC-MS showed the reaction was complete. Water (200 mL) and EtOAc (100 mL×3) were added into the mixture. The organic layer was separated, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated to give 5-bromo-1-(4-bromophenylsulfonyl)-2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**B-7-5**) (6 g, 57.7%) as a light yellow solid. ^{1}HNMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.390-8.385 (d, 1H), 8.176-8.145 (d, 2H), 7.828-7.823 (d, 1H), 7.613-7.576 (t, 1H), 7.517-7.479 (t, 2H), 6.254 (s, 1H), 2.748 (s, 3H).

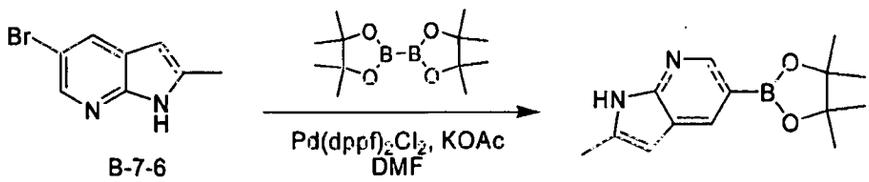
Preparation of 5-bromo-2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (B-7-6)



B-7-5 B-7-6

To a suspension of 5-bromo-1-(4-bromophenylsulfonyl)-2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**B-7-5**) (4 g, 11.4 mmol) in THF (20 mL) was added aq. NaOH (20 mL) at room temperature. The mixture was heated to reflux overnight. LC-MS showed the reaction was complete. Water (100 mL) and EtOAc (50 mL×3) were added into the mixture. The organic layer was separated, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated to give crude mixture which was purified via prep. HPLC to afford 5-bromo-2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**B-7-6**) (1.2 g, 50.2%) as a white solid.

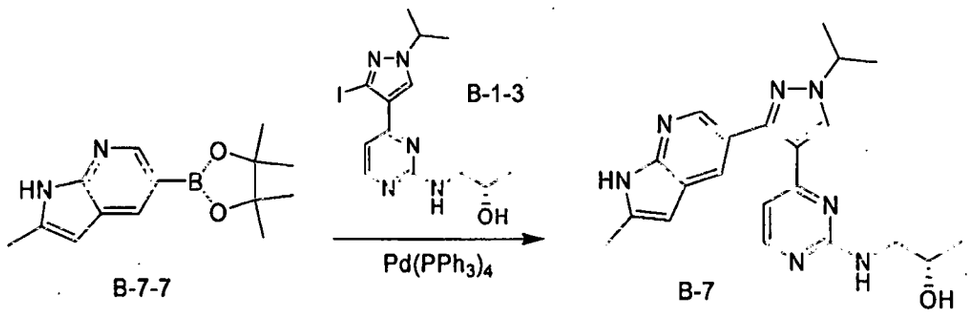
Preparation of 2-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (B-7-7)



B-7-6 B-7-7

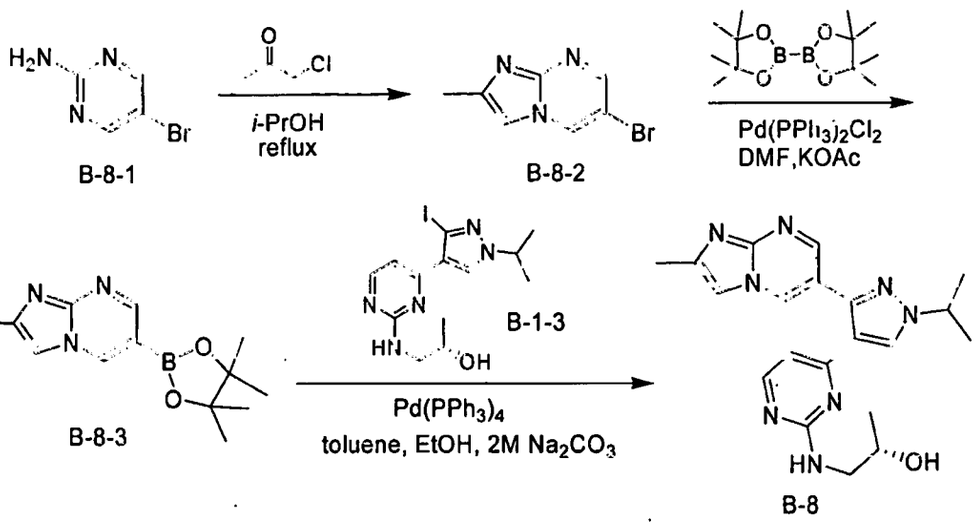
To a mixture of 5-bromo-2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine **(B-7-6)** (0.5 g, 2.4 mmol), bis(pinacolato)diboron (1.2 g, 4.7 mmol) and KOAc (0.7 g, 7.1mmol) in DMF (50 mL) was added $Pd(dppf)_2Cl_2$ (0.05 g, 0.06 mmol). The mixture was degassed under N_2 for 2 minutes. Then the mixture was stirred at 80°C overnight. TLC (CH_2Cl_2: MeOH = 20:1) showed that the reaction was complete. Water (50 mL) and EtOAc (50 mL×3) were added into the mixture. The organic layer was separated, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated to give crude 2-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine **(B-7-7)** (1.8 g) as a brown solid.

Preparation of (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol (B-7)

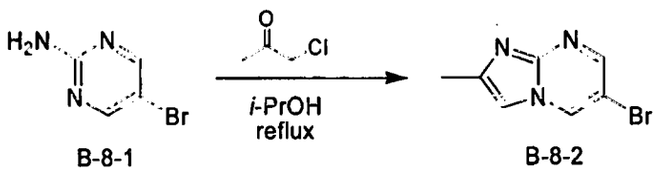


To a suspension of 2-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine **(B-7-7)** (1.8 g, 2.3 mmol in the theory) and (2S)-1-(4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol **(B-1-3)** (0.45 g, 1.2mmol) in toluene/EtOH (3:1, 50 mL) was added aq. Na_2CO_3 (1.7 mL, 2 M). The mixture was degassed under N_2 for 2 minutes, $Pd(PPh_3)_4$ (0.05g, 0.042 mmol) was added into the mixture and degassed again. The mixture was stirred at 80°C for 30 hours. TLC (CH_2Cl_2: MeOH = 20:1) showed that the reaction was complete. Water (50 mL) and EtOAc (50 mL×3) were added into the mixture. The organic layer was separated, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated to give crude product which was purified via prep. HPLC to afford (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol **(B-7)** (0.169 g, 18.6%) as a white solid.

Example B-8: Preparation of (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(2-methylimidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol (B-8)

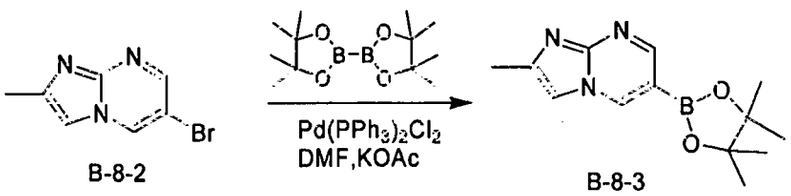


Preparation of 6-bromo-2-methylimidazo[1,2-a]pyrimidine (B-8-2).



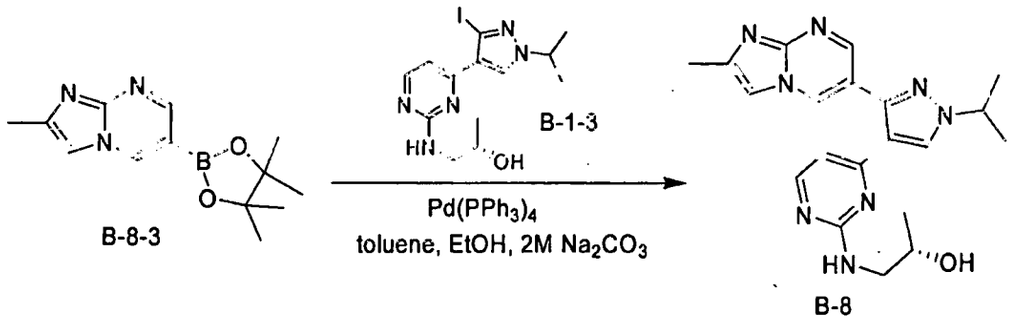
To a solution of 5-bromopyrimidin-2-amine (170.0 g, 0.98 mol) in *i*-PrOH (2 L) and DMF (500 mL) was added 1-chloropropan-2-one (606 g, 6.53 mol), then the mixture was stirred at 100°C for 16 h. TLC (petroleum ether: ethyl acetate = 1:2) showed the reaction was complete. The reaction mixture was quenched by Na_2CO_3 and filtered. The filtrate was concentrated in vacuo and the residue was purified by column chromatography (petroleum ether: ethyl acetate = 5:1) to afford compound **B-8-2** (10.0 g, 4.8%) as a yellow solid.

Preparation of 2-methyl-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidine (B-8-3).



To a solution of compound **B-8-3** (3.0 g, 14.1 mmol) in DMF (60 mL) were added bis(pinacolato)diboron (3.95 g, 15.5 mmol) and KOAc (4.58 g, 42.4 mmol). The resulting mixture was degassed under N_2 for 2 minutes. Then $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.20 g, 0.23 mmol) was added and the mixture was degassed again. The resulting mixture was heated to 90°C and stirred overnight. TLC (petroleum ether: ethyl acetate = 1:2) showed the reaction was complete. The mixture was then cooled and filtered. The filtrate was concentrated to give crude compound **B-8-3** (2.5 g) as a brown solid, which was used for the next step without purification.

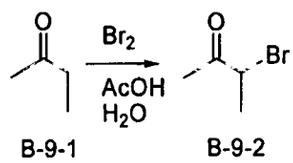
Preparation of (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(2-methylimidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol (B-8).



To a solution of compound **B-1-3** (2.0 g, 5.16 mmol) in toluene (48 mL) and EtOH (16 mL) were added crude compound **B-8-3** (2.5 g, 9.26 mmol) and 2 N aqueous Na_2CO_3 (7.5 mL). The resulting mixture was degassed under N_2 for 2 minutes. Then $Pd(PPh_3)_4$ (0.41 g, 0.36 mmol) was added and the mixture was degassed again. The resulting mixture was heated to 80°C and stirred overnight. TLC (CH_2CL_2: MeOH = 20:1) showed the reaction was complete, the mixture was cooled. The organic layer was separated and concentrated, and the residue was purified by prep. HPLC to give compound (**B-8**) (60 mg, 1.6%) as a yellow solid.

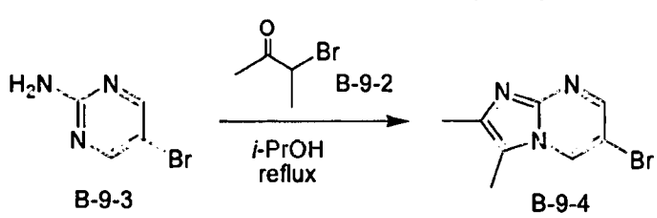
Example B-9: Preparation of (2S)-1-(4-(3-(2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol PF-04597926. (B-9)

Preparation of 3-bromobutan-2-one (B-9-2).



To a solution of butan-2-one (600g, 8.3 mol) in AcOH (500 mL) and H_2O (2 L) was added dropwise bromine (360 g, 8.5 mol) at 70°C for 3 h, then the resulting mixture was stirred at room temperature for 14 hrs. TLC (petroleum ether: ethyl acetate = 5:1) showed the reaction was complete. Water (1 L) was added, and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (400 mL×3). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was distilled to yield compound **B-9-2** (400 g, 70%) as a yellow oil.

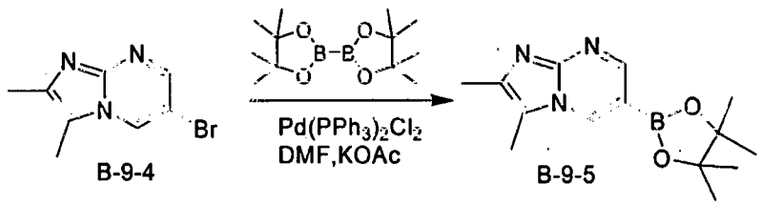
Preparation of 6-bromo-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyrimidine (B-9-4).



To a solution of 5-bromopyrimidin-2-amine (400 g, 2.2 mol) in *i*-PrOH (2 L) and DMF (500 mL) was added compound **B-9-2** (400 g, 2.6 mol), the resulting mixture was stirred at 100°C for 20 hrs. TLC (petroleum

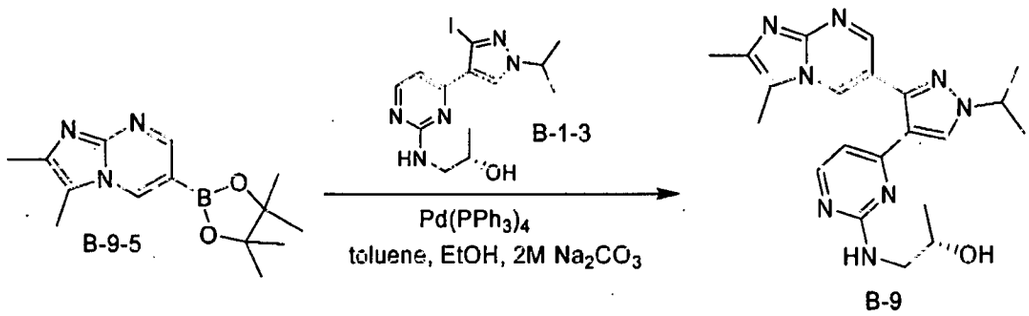
ether: ethyl acetate = 1:1) showed the reaction was complete, the reaction mixture was quenched by addition of aqueous Na_2CO_3 and filtered. The filtrate was concentrated in vacuo and the residue was purified by column chromatography (petroleum ether: ethyl acetate = 1:1) to afford compound **B-9-4** (12.0 g, 2.4%) as a yellow solid.

Preparation of 2,3-dimethyl-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidine (B-9-5).



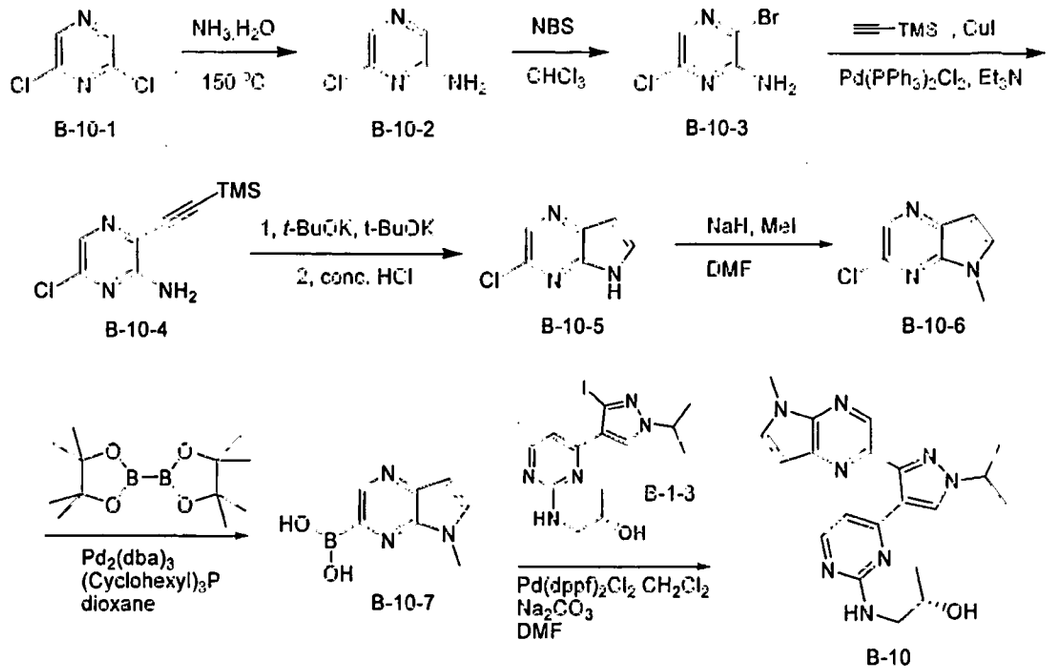
To a solution of compound **B-9-4** (2.0 g, 8.92 mmol) in DMF (60 mL) were added bis(pinacolato)diboron (2.79 g, 11 mmol) and KOAc (2.74 g, 30 mmol), and the resulting mixture was degassed under N_2 for 2 minutes. Then $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.20 g, 0.23 mmol) was added and the mixture was degassed again. The resulting mixture was heated to 90°C and stirred overnight. The mixture was cooled, filtered and the filtrate was concentrated to give crude compound **B-9-5** (2.4 g) as a brown solid, which was used for the next step without purification.

Preparation of (2S)-1-(4-(3-(2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol (B-9)

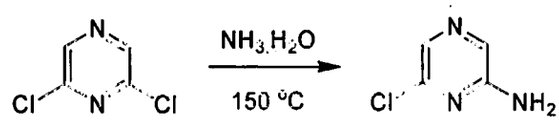


To a solution of compound **B-1-3** (2.0 g, 5.16 mmol) in toluene (48 mL) and EtOH (16 mL) were added compound **B-9-5** (2.4 g) and 2 N aqueous Na_2CO_3 (7.5 mL), and the resulting mixture was degassed under N_2 for 2 minutes. Then $Pd(PPh_3)_4$ (0.41 g, 0.36 mmol) was added and the mixture was degassed again. The resulting mixture was heated to 80°C and stirred overnight. When the mixture was cooled, the organic layer was separated and concentrated. The residue was purified by prep. HPLC to give compound **B-9** (220 mg, 1.6%) as a yellow solid.

Example B-10: Preparation of (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(5-methyl-5H-pyrrolo[3,2-b]pyrazin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol (B-10)

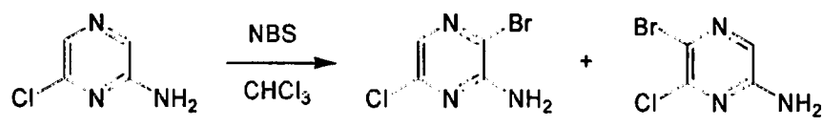


Preparation of 6-chloropyrazin-2-amine (B-10-2).



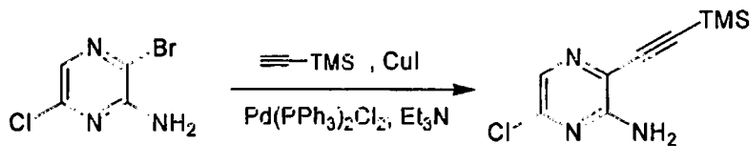
A mixture of 2,6-dichloropyrazine (300 g, 2 mol) and 28% aq. NH_3 (8 L) was stirred at 140°C in a sealed system for 14 hours. TLC (petroleum ether/EtOAc 3:1) indicated complete consumption of starting material. The reaction mixture was extracted with EtOAc (3 L x 3). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl (3 L), dried over Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo* to give crude compound **B-10-2**, which was purified by column chromatography (silica gel, petroleum ether/EtOAc 2:1) to yield pure compound **B-10-2** (410 g, yield: 59.7%) as a white solid.

Preparation of 3-bromo-6-chloropyrazin-2-amine (B-10-3).



To a solution of compound **B-10-2** (110 g, 0.85 mol) in $CHCl_3$ (1.5 L) was added N-bromo-succinimide (151.3 g, 0.85 mol) portionwise at 0°C under N_2 atmosphere. After the addition, the reaction mixture was warmed to room temperature and stirred overnight. TLC (petroleum ether/EtOAc 3:1) indicated most of compound **B-10-2** was consumed. The reaction mixture was washed with saturated Na_2CO_3 (1 L x 3), H_2O (1 L x 3) and saturated aqueous NaCl (1 L) in sequence, dried over Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. The residue was purified via column chromatography (silica gel, EtOAc/hexane 1:20) to yield pure **B-10-3b** (35 g) and pure compound **B-10-3** (45 g, 28%) as a yellow solid.

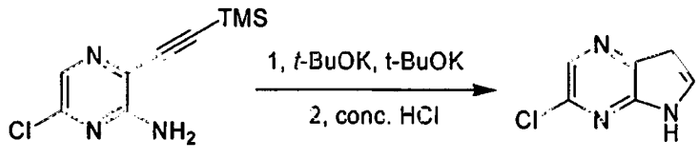
Preparation of 6-chloro-3-(2-(trimethylsilyl)ethynyl)pyrazin-2-amine (B-10-4).



B-10-3 B-10-4

To a mixture of compound **B-10-3** (70 g, 0.336 mol), CuI (6.3 g, 0.0336 mol) and $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (7 g) in Et_3N (1 L) was added ethynyl-trimethyl-silane (35.6 g, 0.352 mol) dropwise at 0 °C under N_2 atmosphere. After the addition, the reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 1.5 hours. TLC (petroleum ether/EtOAc 5:1) indicated complete consumption of starting material. The mixture was concentrated in *vacuo* to give crude compound **B-10-4,** which was purified by column chromatography (silica gel, petroleum ether/EtOAc 20:1) to yield pure compound **B-10-4** (36.5 g, yield 42%) as a yellow solid.

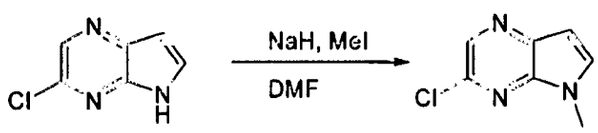
Preparation of 3-chloro-5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazine (B-10-5).



B-10-4 B-10-5

A solution of compound **B-10-4** (32 g, 0.14 mol) and *t*-BuOK (63.5 g, 0.57 mol) in *t*-BuOH (1 L) was stirred at 80 °C overnight. TLC (petroleum ether/EtOAc 5:1) indicated complete consumption of starting material. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature. Then conc. HCl (200 mL) was added to the mixture. The resulting mixture was heated to 80°C and refluxed overnight. TLC (petroleum ether/EtOAc 5:1) indicated the reaction was complete. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, poured into water (1 L) and extracted with EtOAc (1 L x 3). The combined organic layers were washed with 50% Na_2CO_3 (300 mL), H_2O (500 mL) and saturated aqueous NaCl (1 L) in sequence, dried over Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo* to give crude **B-10-5** which was purified by column chromatography (silica gel, petroleum ether/EtOAc 10:1) to yield pure **B-10-5** (15 g, yield: 63%) as a yellow solid.

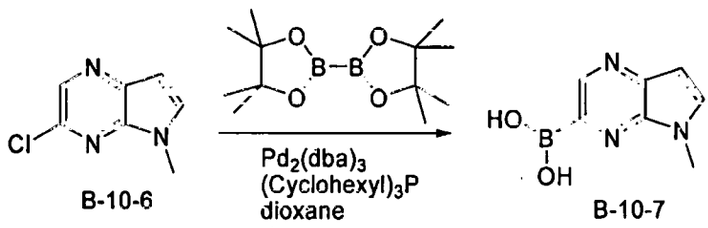
Preparation of 3-chloro-5-methyl-5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazine (B-10-6).



B-10-5 B-10-6

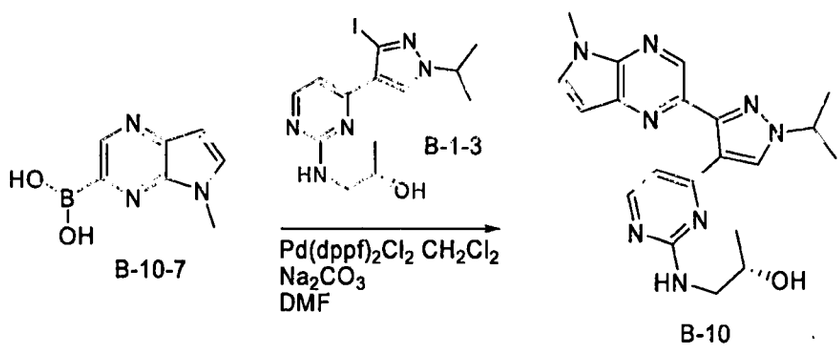
A solution was made of 310 mg (1.95 mmol) of compound **B-10-5** in 3 ml of anhydrous DMF. This mixture was added to a solution of 125 mg (3.05 mmol) of 60% NaH dispersion in mineral oil in 3 ml of anhydrous DMF. Another 6 ml of DMF was used to rinse the container. Let stir reaction mixture stir for 15 min at room temperature. Added another 150 µl (2.40 mmol) of MeI. Let stir for 2 hr. LCMS shows one peak M+H = 168 with Cl isotope pattern. The reaction mixture was poured into saturated NH_4Cl solution (100 ml) slowly, then extracted with EtOAc (3 x 50 ml). The organics were combined, dried over $MgSO_4$ and filtered. Silicia gel chromoatography using EtOAc/Hexane gave 257 mg (76% yield) of compound **B-10-6** as a yellow solid.

Preparation of 5-methyl-5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazin-3-ylboronic acid (B-10-7).



In a flask, dissolved 36 mg (0.128 mmol) of tricyclohexylphosphine and 48 mg (0.052 mmol) of $Pd_2(dba)_3$ in 5 ml of anhydrous dioxane. Bubbled in Argon for 10 minutes and let stir at room temperature for another 20 minutes. To this was added 429 mg (1.69 mmol) of bis(pinacolato)diboron. Finally, added a suspension of 257 mg (1.53 mmol) of compound **B-10-6** and 226 mg (2.30 mmol) of KOAc in 5 ml of dioxane. Fitted reaction flask with air condensor and heated to 80°C overnight. After 24 h, poured reaction mixture into saturated aqueous NaCl, extracted with EtOAc (3 x 75 ml) and washed with water. The organics were combined, dried over $MgSO_4$, filtered, and the solvents were removed *in vacuo*. A gradient column on Biotage was run with $CHCl_3$ to 15%(5% NH_4OH in EtOH) in $CHCl_3$ to isolate compound **B-10-7** as a brown solid (73 mg, 27% yield).

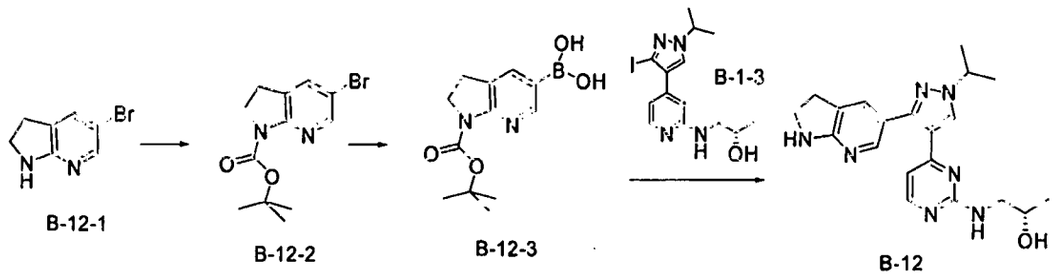
Preparation of (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(5-methyl-5H-pyrrolo[3,2-b]pyrazin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol (B-10)



In a flask was dissolved 155 mg (0.40 mmol) of compound **B-1-3** and 73 mg (0.41 mmol) of boronic acid **B-10-7** in 6 ml of anhydrous DMF. To this mixture was added 600 µl of 2.0 M Na_2CO_3 solution. Argon

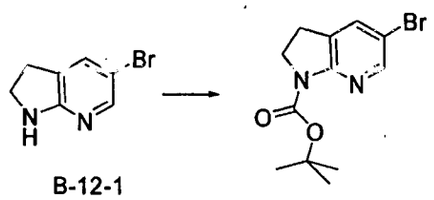
gas was bubbled into the reaction mixture for 10 minutes. Finally, 17 mg (0.052 mmol) of $Pd(dppf)_2CH_2Cl_2$ catalyst was added and the reaction was heated to 80°C overnight. After 20 h, the reaction mixture was poured into 40 ml of saturated aqueous NaCl and extracted with EtOAc (3 x 50 ml). The organic extracts were combined, dried over magnesium sulfate, filtered, and the solvent removed in vacuo. Compound (**B-10**) was isolated by HPLC as a glassy solid in 20% yield (34 mg).

Example B-12: Preparation of (2S)-1-(4-(3-(2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol (B-12)



B-12-1 B-12-2 B-12-3 B-12

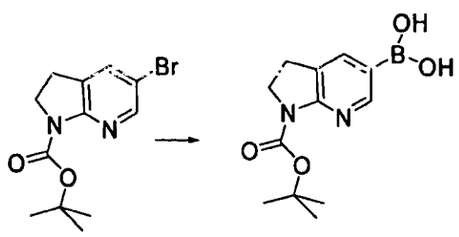
Preparation of tert-butyl 5-bromo-2,3-dihydropyrrolo[2,3-b]pyridine-1-carboxylate (B-12-2)



B-12-1 B-12-2

To a stirred solution of 5-bromo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (500 mg, 2.51 mMoles) and Boc-anhydride (658 mg, 3.01 mMoles) in 10 mL of DMF was added diisopropyl ethylamine (357 mg, 2.76 mMoles). The mixture was refluxed for one hour under nitrogen. TLC indicated reaction complete. Reaction was concentrated to dryness (under high vacuum). The residual was partitioned between EtOAc and saturated aqueous NaCl. The organic layer was washed with saturated aqueous NaCl, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed on a 15 g pre-packed silica gel cartridge. Elution with 0~5% EtOAc in DCM gave tert-butyl 5-bromo-2,3-dihydropyrrolo[2,3-b]pyridine-1-carboxylate (**B-12-2**) as an off-white solid (725 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.56 (s, 9 H) 3.05 (t, J=8.59 Hz, 2 H) 4.03 (t, 2 H) 7.50 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.26 (d, J=2.02 Hz, 1 H).

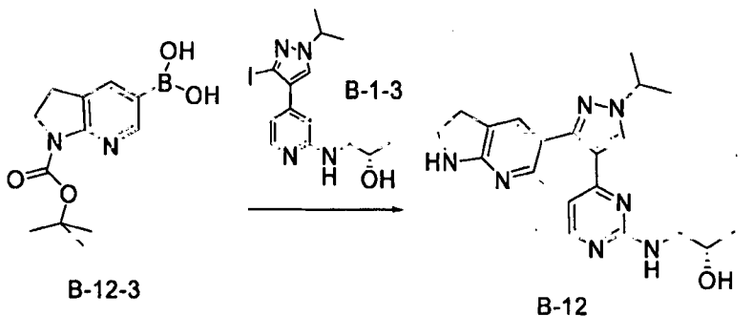
Preparation of 1-(tert-butoxycarbonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-ylboronic acid (B-12-3)



B-12-2 B-12-3

To a mixture of tert-butyl 5-bromo-2,3-dihydropyrrolo[2,3-b]pyridine-1-carboxylate (**B-12-2**) (725 mg, 2.42 mMoles) and bis(pinacolato) diboron (894 mg, 3.52 mMoles) in 20 ml DMF were added potassium acetate (691 mg, 7.04 mMoles) and [1,1-Bis(diphenylphosphino)-ferrocene]dichloropalladium (II) dichloromethane (1:1) complex (34.3 mg, 0.0469 mMoles). The mixture was heated in 100°C microwave reactor for 60 min. LCMS indicated reaction was complete. RXN was filtered and the filtrate was concentrated to dryness under high vacuum. The residual was partitioned between EtOAc and saturated aqueous NaCl. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x40 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed on a 25 g silica gel cartridge with 1~4% MeOH in DCM as solvent. The crude product and was used as is in the next step.

Preparation of (2S)-1-(4-(3-(2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol (B-12)



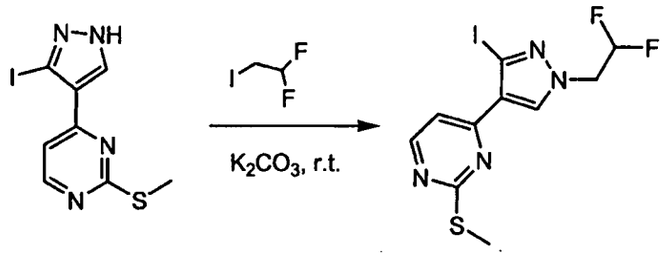
B-12-3 B-1-3 B-12

To a solution of 1-(tert-butoxy carbonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-ylboronic acid (**B-12-3**) (546 mg, 2.07 mMoles) and (2S)-1-(4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol (400 mg, 1.03 mMoles) in 10 mL of DMF were added [1,1-Bis(diphenylphosphino)-ferrocene]dichloropalladium (II) dichloromethane (1:1) complex (22.7 mg, 0.031 mMoles) and 2N aqueous solution of sodium carbonate (1.55 mL, 3.10 mMoles). The mixture was flushed with nitrogen for 5 min and then heated in microwave for 1 hour at 100°C. LCMS indicated reaction complete. RXN was filtered and the filtrate was concentrated to a residual under high vacuum. The residual was partitioned between EtOAc and water. The organic layer was washed once with saturated aqueous NaCl and dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to a residue. The residue was then loaded onto a 25 g silica-gel cartridge. Elution first with 50% EtOAc in DCM and then 2-5% MeOH in 1:3 MTBE:DCM gave the Boc-protected product as a white solid. Treating it with 4N HCl in dioxane in DCM overnight at room temperature under nitrogen followed by solvent removal gave a brownish residual. This residual was

dissolved in DCM, washed with saturated sodium bicarbonate, dried over sodium sulfate, concentrated and then loaded onto a 15 g silica gel cartridge. Elution with 2~5% MeOH in DCM gave (2S)-1-(4-(3-(2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol (**B-12**) as a white foam (125 mg).

Example B-33: Preparation of 3-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile

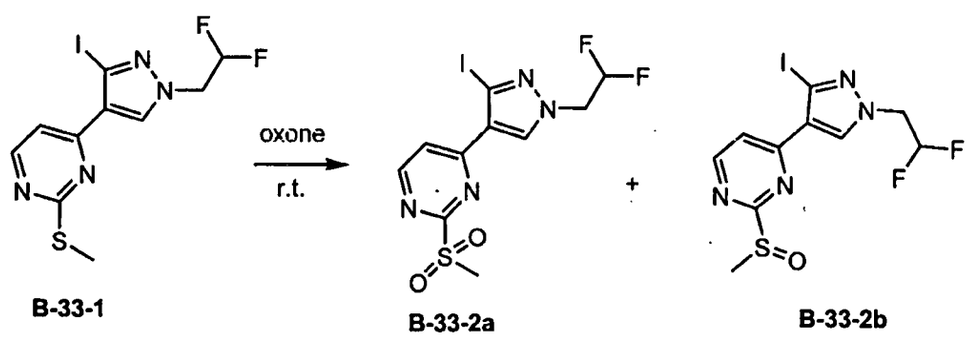
Preparation of 4-(1-(2,2-difluoroethyl)-3-iodo-1H-pyrazol-4-yl)-2-(methylthio)pyrimidine (B-33-1)



A **B-33-1**

To a solution of Intermediate **A** (83 g, 0.26 mol) in DMF (600 mL) were K_2CO_3 (58 g, 0.417 mol) and 1,1-difluoro-2-iodo-ethane (60 g, 0.313 mol). Then the mixture was stirred at room temperature overnight. TLC (CH_2Cl_2: MeOH = 20:1) showed the reaction was complete. The mixture was concentrated and the solid was diluted with CH_2Cl_2 (500 mL). The slurry was filtered and the filtrate was concentrated to give crude product, which was purified via prep. SFC to give compound **B-33-1** (41.1 g, 41.3%) as a white solid.

Preparation of 4-(1-(2,2-difluoroethyl)-3-iodo-1H-pyrazol-4-yl)-2-(methylsulfonyl)pyrimidine and/or 4-(1-(2,2-difluoroethyl)-3-iodo-1H-pyrazol-4-yl)-2-(methylsulfinyl)pyrimidine

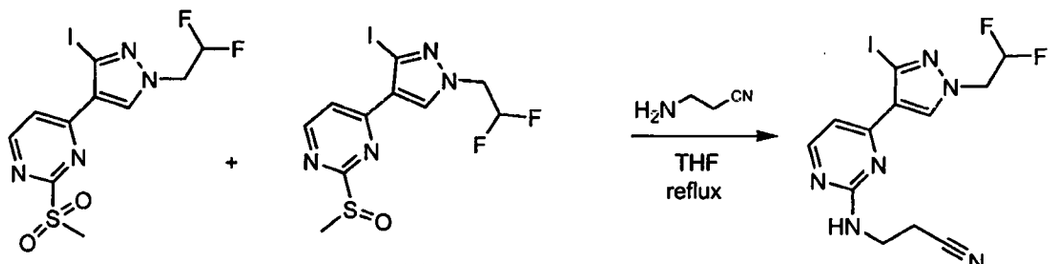


B-33-1 **B-33-2a** **B-33-2b**

To a solution of compound **B-33-1** (41.1 g, 0.107 mol) in THF (360 mL) was added a solution of Oxone (81.2 g, 0.132 mol) in H_2O (200 mL). Then the mixture was stirred at room temperature overnight. TLC (CH_2Cl_2: MeOH = 10:1) showed the reaction was complete. The mixture was concentrated to about one second. The mixture was extracted with CH_2Cl_2 (600 mL). The organic layer was washed with water (100

mL x 2), dried over Na2SO4 and concentrated to give a mixture of sulfone and sulfoxide (7:3 determined by HPLC) (38.6 g, 88.2%) as a yellow solid.

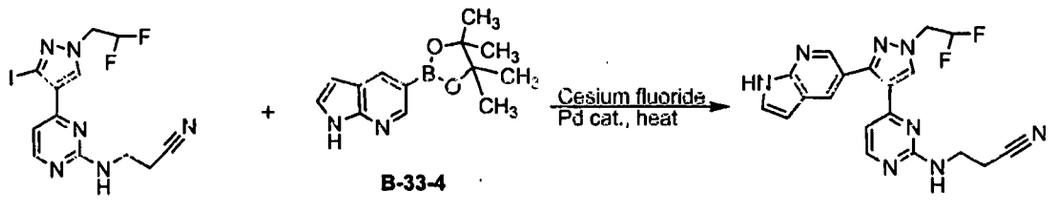
Preparation of 3-(4-(1-(2,2-difluoroethyl)-3-iodo-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propanenitrile (B-33-3)



B-33-2a **B-33-2b** **B-33-3**

To a mixture of sulfone and sulfonxide (16 g, 0.039 mol) in THF (250 mL) was added 3-amino-propionitrile (16 g, 0.23 mol). Then the mixture was stirred at 80°C for two days. TLC (CH_2Cl_2:MeOH = 10:1) showed the reaction was not complete. The mixture was stirred at this temperature for another one day. The mixture was concentrated to dryness. The residue was purified by silica gel chromatography (CH_2Cl_2:MeOH = 80:1) to give **B-33-3** (9.8 g, 61.5%) as a white solid.

Preparation of 3-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile (B-33)

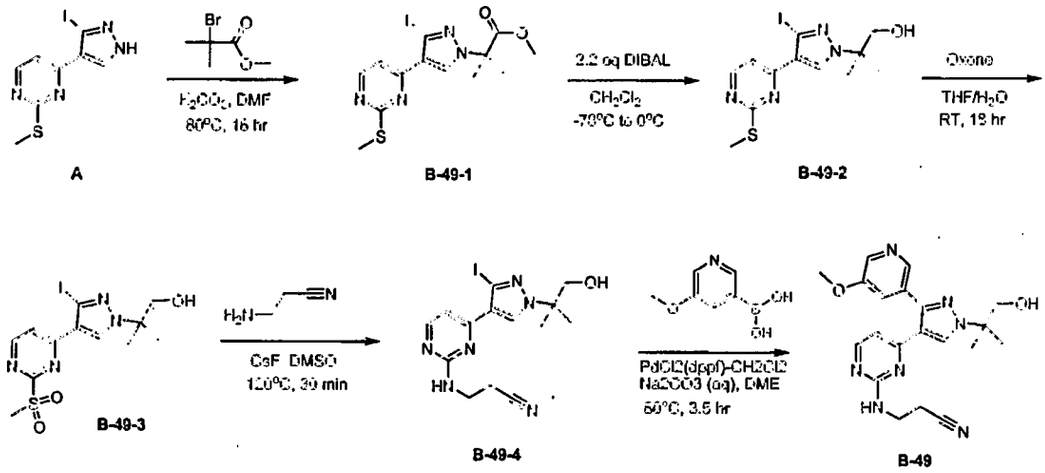


B-33-3 **B-33-4** **B-33**

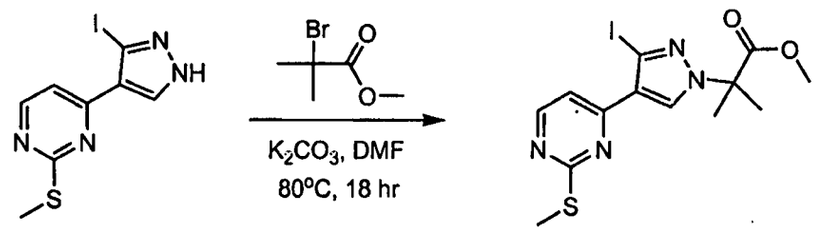
A mixture of the 5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine **B-33-4**, which was prepared from 5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine according to known literature methods, (145 mg, 0.594 mmol), 3-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-iodo-1*H*-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile (200mg, 0.495 mmol), and cesium fluoride (1.48 mL of a 1M aqueous solution) in 3 mL of DME was deoxygenated with a nitrogen bubbler for 5 min and then [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) 1:1 complex with dichloromethane (41 mg, 0.05 mmol) was added. The mixture was then heated in a microwave reactor at 80°C for 2.5 hours. The reaction was degassed and fresh catalyst (20 mg) was added. The mixture was heated in the microwave at 80°C for 4 more hours. The resulting dark mixture was partitioned between ethyl acetate and brine. The aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate. The combined organics were washed with brine, dried over Magnesium sulfate and reduced to minimum volume. The residue was purified on silica

gel using a gradient of 0-8% methanol (containing 10% ammonium hydroxide) in a mixture of tert-butyl methyl ether and dichloromethane (1:1) to give the desired product as a pale orange solid. This material was triturated twice with tert-butyl methyl ether to give 82 mg (42%) of analytically pure 3-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile as an off white solid. 1H NMR (400 MHz, ACETONITRILE-d_3) δ ppm 9.73 (br. s., 1 H), 8.37 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.10 (d, *J*=5.31 Hz, 1 H), 8.08 (d, *J*=1.52 Hz, 1 H), 7.35 - 7.46 (m, 1 H), 6.54 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H), 6.51 (dd, *J*=3.54, 2.02 Hz, 1 H), 6.30 (tt, *J*=55.04, 3.82 Hz, 1 H), 5.91 (br. t, *J*=6.82 Hz, 1 H), 4.62 (td, *J*=14.65, 3.79 Hz, 2 H), 3.39 (br. s., 2 H), 2.40 (br. s., 2 H).

Example B-49: Preparation of 3-(4-(1-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-3-(5-methoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propanenitrile



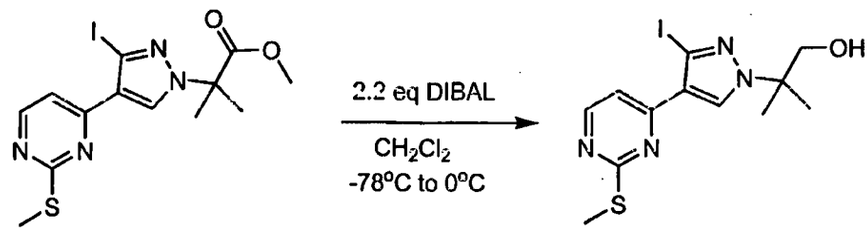
Preparation of methyl 2-(3-iodo-4-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-methylpropanoate (B-49-1)



To a mixture compound **A** (60 g, 0.19 mol) and methyl 2-bromo-2-methylpropanoate (102 g, 0.57 mol) in DMF (400 mL) was added freshly ground potassium carbonate (65 g, 0.47 mol) in one portion. The reaction mixture was stirred at 80°C for 18 hours. LC-MS indicated the reaction was complete. The reaction mixture was filtered and the filtrate was partitioned between ethyl acetate (1200 mL) and brine (300 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 500 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by silica gel

chromatography using 5-30% EtOAc in petroleum ether as eluent to give compound **B-49-1** (62 g, 78%) as syrup, which solidified on standing.

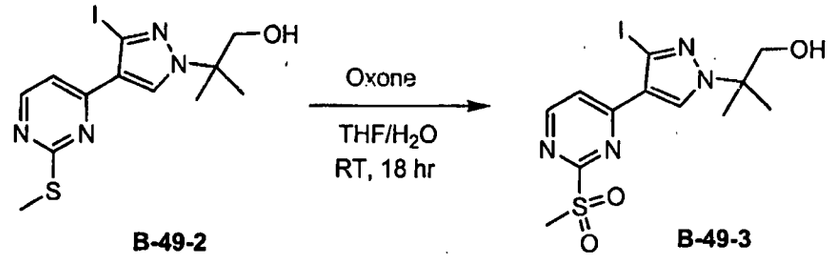
Preparation of 2-(3-iodo-4-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-methylpropan-1-ol (B-49-2)



B-49-1 **B-49-2**

To a solution of compound **B-49-1** (48 g, 0.11 mol) in dry CH_2Cl_2 (1600 mL) at -78°C was added dropwise DIBAL solution (256 mL, 1 M) via syringe. The mixture was stirred from -78°C to 0°C for 1 hour. The reaction mixture was quenched by the addition of of MeOH (80 mL), and then the mixture was diluted with saturated aq. Rochelle salt and CH_2Cl_2. The resulting suspension was stirred vigorously until layers were separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (2 x 500 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated to 70 g of yellow oil. The oil was purified by chromatography on silica gel using 0-40% ether in DCM as eluent to give compound **B-49-2** (20 g, 45%) as a white solid.

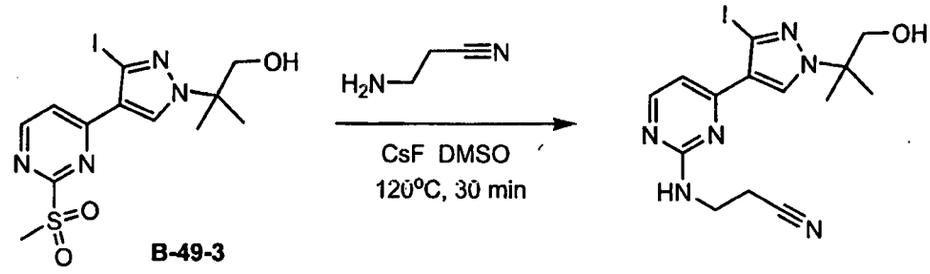
Preparation of 2-(3-iodo-4-(2-(methylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-methylpropan-1-ol (B-49-3)



B-49-2 **B-49-3**

A mixture of compound **B-49-3** (20 g, 51 mmol) and Oxone (61.5 g, 0.10 mol) in THF (300 mL) and water (300 mL) was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was partitioned between EtOAc (2 L) and brine (600 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (1 L x 2). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated. The residue was purified by a short column chromatography using 0-50% ether/DCM as eluent to afford the product **B-49-3** (15 g, 74%) as a white solid.

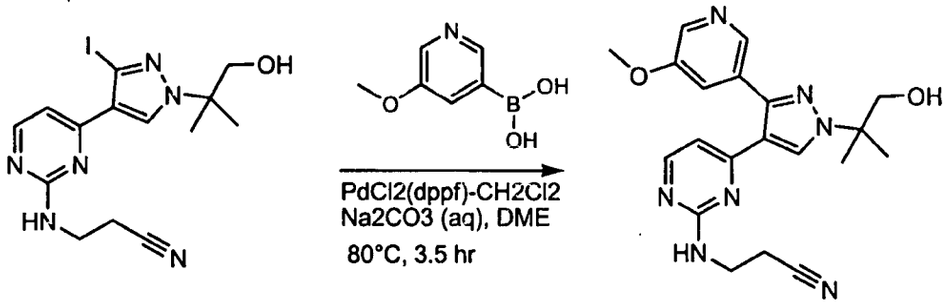
Preparation of 3-(4-(1-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-3-iodo-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propanenitrile (B-49-4)



B-49-3 B-49-4

A microwave reaction vessel was charged with sulfone **B-49-3** (6 g, 14.3 mmol, in five batches), 3-aminopropanenitrile (3.0 g, 42.9 mmol) and CsF (2.39 g, 15.7 mmol) in DMSO (60 mL). The resulting solution was subjected to microwave irradiation at 120°C for 30 minutes. The reaction mixture was cooled to room temperature. The mixture was partitioned between EtOAc (600 mL) and brine (100 mL x 3). The layers were separated and the aqueous layer extracted with EtOAc (2 x 200 mL). The combined organic phases were dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by a short column chromatography using 0-50% EtOAc in petroleum ether as eluent and further purified by prep-HPLC to afford product **B-49-4** (3.055 g, 55%) as a brown foamlike solid.

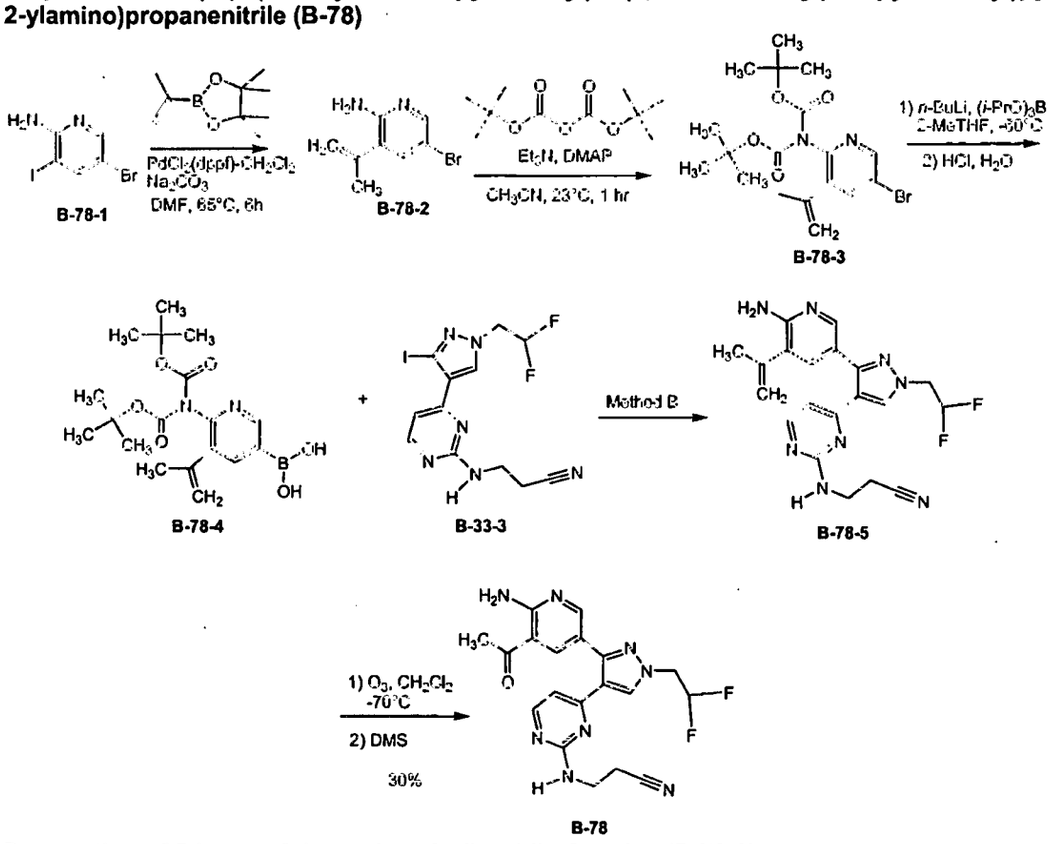
Preparation of 3-(4-(1-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-3-(5-methoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propanenitrile (B-49)



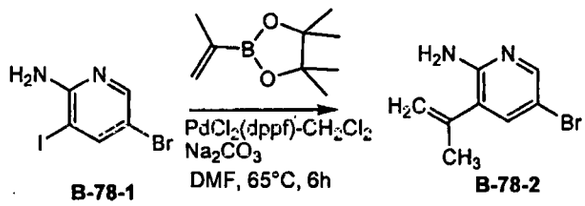
B-49-4 B-49

A solution of iodide **B-49-4** (156.2 mg, 0.374 mmol) and 5-methoxypyridine-3-boronic acid (122.1 mg, 0.798 mmol) dissolved in DME (3.7 mL) was degassed by evacuation until the solvent just begins to boil, followed by argon purge, 3 cycles. Added 1.5 mL of 2.0 M aqueous sodium carbonate solution and 25.5 mg [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) dichloride dichloromethane complex (0.035 mmol) and degassed 3 more cycles. Heated in 80°C oil bath for 3.5 hour, then let cool to room temperature overnight. The reaction mixture was partitioned between 25 mL ethyl acetate and 10 mL deionized water. The aqueous layer was back-extracted with 15 mL ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered, concentrated, and purified by silica gel chromatography, eluting with 0-20% [ethanol + 5% conc. ammonium hydroxide] in ethyl acetate. The product was lyophilized to give **B-49** (128.4 mg, 84%) as a pale pink solid.

Preparation of 3-(4-(3-(5-acetyl-6-aminopyridin-3-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propanenitrile (B-78)

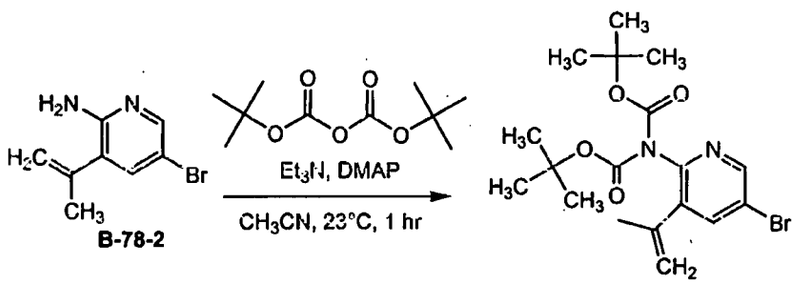


Preparation of 5-bromo-3-(prop-1-en-2-yl)pyridin-2-amine (B-78-2)



A solution of 2-amino-5-bromo-3-iodopyridine **B-78-1** (4.75 g, 15.9 mmol), isopropenylboronic acid pinacol ester (3.28 mL, 2.94 g, 17.5 mmol), and [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]-palladium(II) dichloride dichloromethane complex (1:1) (295 mg, 0.403 mmol) in dimethylformamide (48 mL) was treated with 24 mL of 2.0 M aqueous sodium carbonate solution. The resulting biphasic mixture was stirred under argon in a 65°C oil bath for 6 hours. After cooling to room temperature, the mixture was diluted with 200 mL ethyl acetate and 75 mL deionized water, then suction-filtered to remove some insoluble black precipitate. After separation, the aqueous layer was back-extracted with 100 mL ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated to 5.87 g brown oil. The crude product was purified by silica gel chromatography (eluting with a 10-50% ethyl acetate in hexanes gradient), to give **B-78-2** (2.5501 g, 75.3%) as a tan solid.

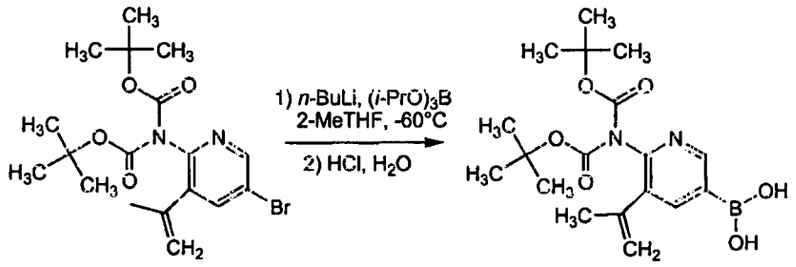
Preparation of B-78-3



B-78-2 B-78-3

A solution of compound **B-78-2** (2.50 g, 11.7 mmol), di-*tert*-butyldicarbonate (7.75 g, 35.5 mmol), triethylamine (8.3 mL, 60 mmol), and 4-(dimethylamino)pyridine (391 mg, 3.1 mmol) in acetonitrile (59 mL) was stirred at room temperature for 1 hour. The solvents were removed under reduced pressure, then the residue partitioned between 100 mL ethyl acetate and 25 mL saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The aqueous layer was back-extracted with 30 mL ethyl acetate, and the combined organic extracts dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated to 5.38 g orange gel. The crude product was purified by silica gel chromatography (eluting with 0-40% ethyl acetate in hexanes gradient), affording compound **B-78-3** (4.22 g, 87%) as a colorless oil.

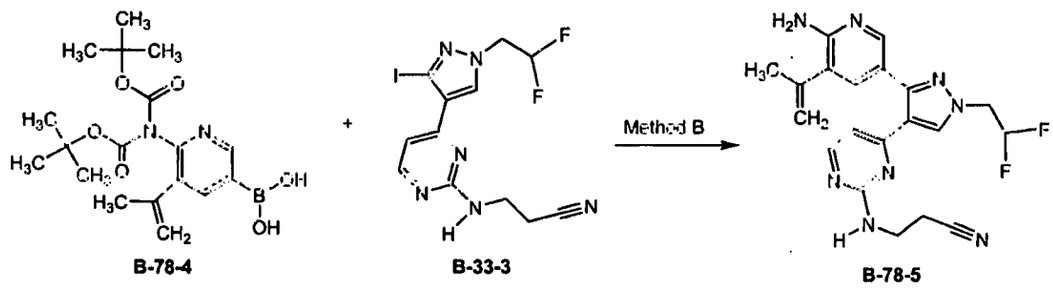
Preparation of B-78-4



B-78-3 B-78-4

A solution of **B-78-3** (4.15 g, 10.0 mmol) and triisopropyl borate (5.8 mL, 4.8 g, 25 mmol) in 2-methyl tetrahydrofuran (67 mL) was cooled to -70°C (internal temperature). To this was added 16 mL (25.6 mmol) of 1.6 M *n*-butyllithium in hexanes solution, dropwise over 4 minutes. After stirring at -70°C for 30 minutes, 25 mL deionized water was added, and the mixture allowed to warm to room temperature. Volatiles were removed *in vacuo*, and the aqueous residue extracted with diethyl ether (2 x 30 mL). These extracts were discarded. The aqueous layer was acidified to pH 2 with 6N HCl, and stirred at room temperature overnight, causing a granular white precipitate to form. The precipitate was collected by suction filtration and dried in a 50°C vacuum oven for 6 hours, to give boronic acid **B-78-4** (2.9348 g, 62.2%) as a white powder.

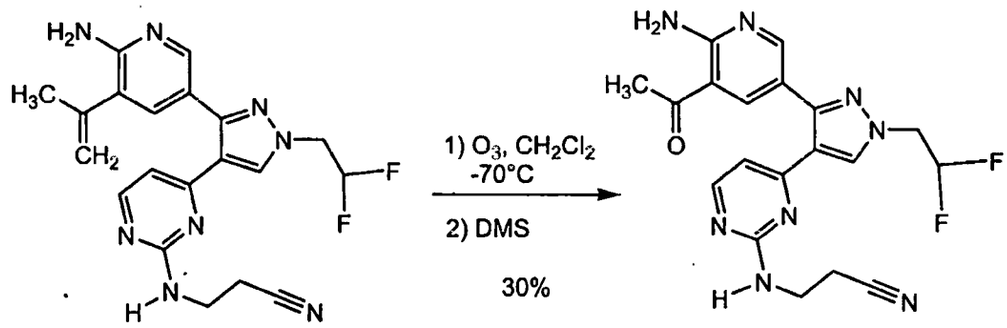
Preparation of 3-(4-(3-(6-amino-5-(prop-1-en-2-yl)pyridin-3-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propanenitrile (B-78-5)



B-78-4 B-33-3 B-78-5

A solution of boronic acid **B-78-4** (721.4 mg, 1.88 mmol), iodide **B-33-3** (576.0 mg, 1.425 mmol), and [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene] palladium(II)dichloride-dichloromethane compelx (66.5 mg, 0.091 mmol) in DME (14.2 mL) was treated with 2.0 M aqueous sodium carbonate solution (2.4 mL), and the resulting biphasic mixture heated in an 80°C oilbath for 15 hours. After cooling to room temperature, the mixture was partitioned between ethyl acetate (50 mL) and deionized water (25 mL). The aqueous layer was back-extracted with 25 mL ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated to dryness. The residue was dissolved in dichloromethane (27 mL), trifluoroacetic acid (3mL) was added, and the mixture stirred at room temperature for 6.5 hr. Then the solvent was evaporated, and the residue partitioned between ethyl acetate (50 mL) and saturated aqueous sodium bicarbonate solution (25 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated to a brown tar. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with 0-20% [ethanol + 5% conc. ammonium hydroxide] in ethyl acetate, affording **B-78-5** (325.7 mg, 56%) as a light brown foam.

Preparation of 3-(4-(3-(5-acetyl-6-aminopyridin-3-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propanenitrile (B-78)

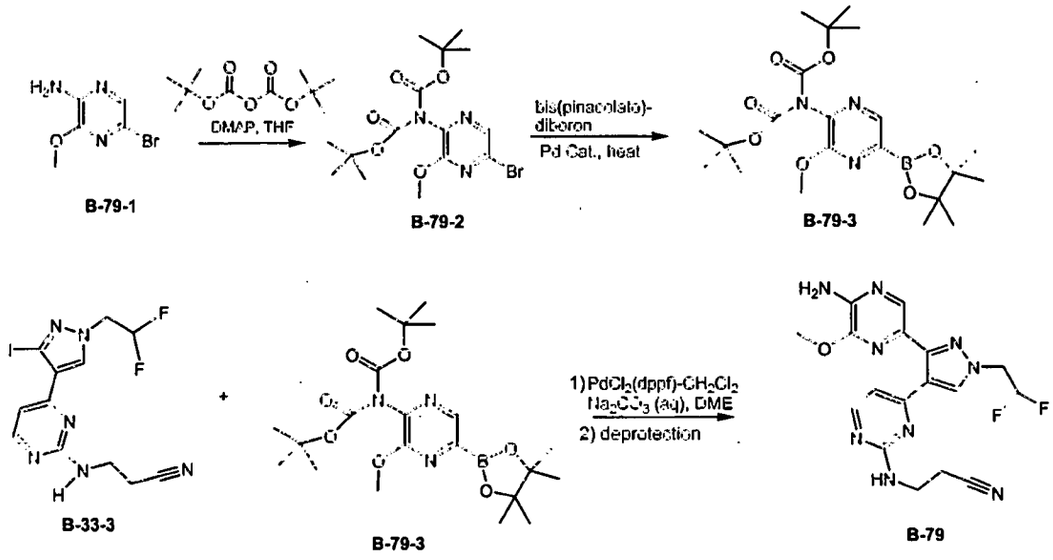


B-78-5 B-78

A solution of alkene **6** (227.8 mg, 0.555 mmol) in dichloromethane (28 mL) was cooled to -70°C and treated with ozone for 30 seconds, long enough for solution color to change from brown to bright yellow. The solution was purged with nitrogen for 2 minutes, then quenched with dimethyl sulfide (0.50 ml, 6.8 mmol). The cooling bath was removed, and the mixture stirred at room temperature for 3 hours. The solution was concentrated to dryness, and purified by silica gel chromatography, eluting with 0-20% [EtOH + 5%NH4OH] in ethyl acetate. Ketone **B-78** (63.4 mg, 28%) was obtained as a yellow solid. 1H NMR 1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.57 (s, 3 H) 2.60 - 2.71 (m, 2 H) 3.56 - 3.74 (m, 2 H) 4.55 (td,

J=13.45, 4.17 Hz, 2 H) 5.54 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 6.21 (tt, J=55.29, 4.20 Hz, 1 H) 6.61 (d, J=5.31 Hz, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.21 (d, J=5.05 Hz, 1 H) 8.23 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.45 (d, J=2.27 Hz, 1 H).

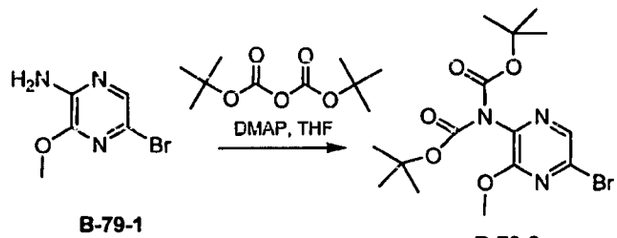
Example B-79: Preparation of 3-{4-[3-(5-Amino-6-methoxy-pyrazin-2-yl)-1-(2,2-difluoro-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-ylamino}-propionitrile



B-79-1 B-79-2 B-79-3

B-33-3 B-79-3 B-79

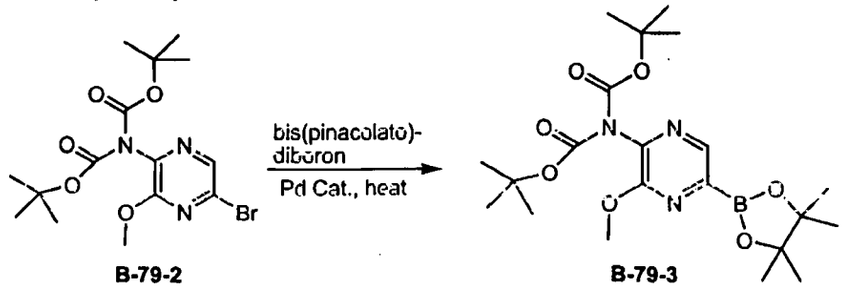
Preparation of B-79-2:



B-79-1 B-79-2

To a solution of 5-bromo-3-methoxypyrazin-2-amine (4.50 g, 19.8 mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (1.24g, 10.1 mmol) in 70ml THF was added di-*tert*-butyldicarbonate (10.4 g, 47.6 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 5.5 hour. The solvents were removed under reduced pressure and the residue was flash chromed on silica gel eluting 3:1 Hexanes/EtOAc to give **B-79-2** as a white solid (5.403g, 67%).

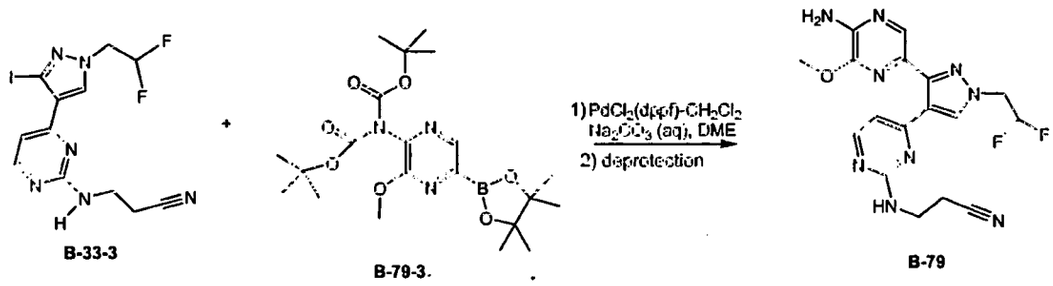
Preparation of Di-*tert*-butyl [3-methoxy-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazin-2-yl]imidodicarbonate (B-79-3):



B-79-2 B-79-3

A mixture of the bis(pinacolato)diboron (1.12g, 4.4 mmol), di-*tert*-butyl (5-bromo-3-methoxypyrazin-2-yl)imidodicarbonate **B-79-2** (1.62 g, 4 mmol) and potassium acetate (1.2 g, 12 mmol) in toluene (40 mL) was deoxygenated with a nitrogen bubbler for a few minutes before the addition of 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium(II)dichloride dichloromethane complex (78 mg, 0.096 mmol). The mixture was then heated in a 50 degree oil bath for 4 days. LCMS indicated that the reaction was complete. The mixture was filtered and the filtrate reduced to minimum volume. The residue **B-79-3** was carried straight into the next step without purification, assuming a quantitative yield.

Preparation of 3-{4-[3-(5-Amino-6-methoxy-pyrazin-2-yl)-1-(2,2-difluoro-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-ylamino}-propionitrile (B-79)

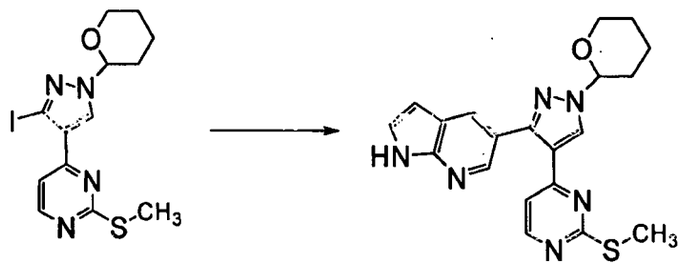


B-33-3 B-79-3 B-79

To a solution of the crude di-*tert*-butyl [3-methoxy-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazin-2-yl]imidodicarbonate **B-79-3** (0.6 mmol) in dimethoxyethane (2.5 mL) was added 3-{4-[1-(2,2-Difluoro-ethyl)-3-iodo-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin-2-ylamino}-propionitrile **B-33-3** (150 mg, 0.37 mmol) and Cesium Fluoride (1.1 mL of a 1M aqueous solution, 1.1 mmol). The resulting mixture was deoxygenated with a nitrogen bubbler for 5 min and then 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium(II)dichloride dichloromethane complex (15 mg, 0.019 mmol) was added. The mixture was then heated in an 80°C oil bath for 20 hours. LCMS indicated the iodide had been completely consumed. The mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organics were dried over magnesium sulfate and reduced to minimum volume. The residue was taken up in dimethoxyethane (3 mL) and then heated at 170°C in the microwave for 25 minutes to thermolyze the tert-butoxycarbonyl groups. The resulting dark mixture was filtered through a 0.45µ filter and the filtrate reduced to minimum volume. The residue was purified by HPLC to give 59 mg (37%) of **B-79** as a fluffy white solid after lyophilization of the desired fractions. 1H NMR (400 MHz, ACETONITRILE-d_3) δ ppm 8.17 (s, 1 H), 8.15 (d, *J*=5.05 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 6.72 (d, *J*=5.31 Hz, 1 H), 6.27 (tt, *J*=54.98, 3.76 Hz, 1 H), 5.91 (br.t, *J*=5.18 Hz, 1 H), 5.34 (br. s., 2 H), 4.59 (td, *J*=14.65, 3.79 Hz, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.55 (q, *J*=6.23 Hz, 2 H), 2.64 (t, *J*=6.44 Hz, 2 H)

Example C-1: Preparation of [4-[2-((S)-2-Hydroxy-propylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyrazol-1-yl]-acetonitrile

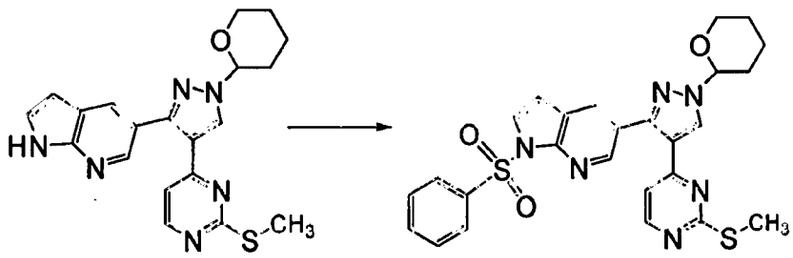
Preparation of 5-[4-(2-Methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)-1-(tetrahydro-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (C-1-1)



B C-1-1

To a solution of 4-[3-Iodo-1-(tetrahydro-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-methylsulfanyl-pyrimidine **B** (1.33g, 3.3 mmol) and 5-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (1g, 4.1 mmol) in DMF (30 mL) was added a 2M solution of sodium carbonate (2mL). The sodium carbonate appeared to come out of solution upon addition. The mixture was deoxygenated with a nitrogen bubbler for a few minutes. The palladium catalyst was added and nitrogen bubbling continued for a few minutes before the bubbler was removed. The mixture was heated at 85°C for 18hr. LCMS shows complete conversion to product. The mixture was dropped into saturated aqueous NaCl and the resulting solids collected by filtration and rinsed with water. The solids were dissolved in methanol/dichloromethane (1:9), dried over $MgSO_4$ and reduced to minimum volume. The residue was purified on a short column of silica gel using a gradient of 0-50% ethyl acetate in dichloromethane as eluant to give 5-[4-(2-Methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)-1-(tetrahydro-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**C-1-1**) (0.89g, 69%) as a yellow solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.73 (br. s., 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.43 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 8.29 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 8.07 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 7.51 (t, J=3.03 Hz, 1 H), 7.11 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 6.48 (dd, J=3.28, 1.77 Hz, 1 H), 5.53 (dd, J=9.85, 2.27 Hz, 1 H), 4.00 (br. d, J=13.39 Hz, 1 H), 3.61 - 3.76 (br. m, 1 H), 2.10 - 2.24 (br. m, 4 H), 1.91 - 2.06 (br. m, 2 H), 1.65 - 1.80 (br. m, 1 H), 1.50 - 1.63 (br. m, 2 H).

Preparation of 1-Benzenesulfonyl-5-[4-(2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)-1-(tetrahydro-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (C-1-2)

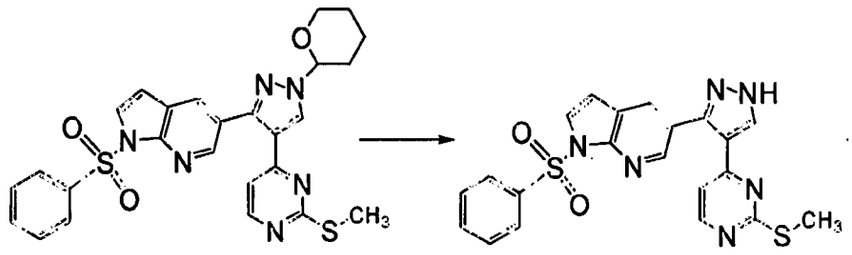


C-1-1 C-1-2

To a solution of the 5-[4-(2-Methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)-1-(tetrahydro-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**C-1-1**) (870 mg, 2.22 mmol) in DMF (10 mL) at 25°C was added Sodium Hydride (60% dispersion in oil, 133 mg, 3.32 mmol). The resulting suspension was stirred at ambient temperature for a few minutes until gas evolution ceased. Benzenesulfonyl chloride (0.4 mL, 3.13 mmol) was added and the mixture became cloudy. After stirring at ambient temperature for 15 minutes, LCMS showed complete conversion to desired product. The mixture was added slowly to 150ml of saturated aqueous NaCl. The resulting precipitate was filtered, washed with water, and air dried. The solids were dissolved

in dichloromethane, dried over $MgSO_4$ and reduced to minimum volume. The residue was purified on a short column of silica gel using a gradient of 0-20% ethyl acetate in dichloromethane as eluent to give 1-Benzenesulfonyl-5-[4-(2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)-1-(tetrahydro-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**C-1-2**) (0.83g, 70%) as a yellow foam. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.77 (s, 1 H), 8.47 (d, *J*=5.31 Hz, 1 H), 8.43 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H), 8.16 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H), 8.09 - 8.15 (m, 2 H), 7.95 (d, *J*=4.04 Hz, 1 H), 7.68 - 7.77 (m, 1 H), 7.57 - 7.67 (m, 2 H), 7.29 (d, *J*=5.05 Hz, 1 H), 6.86 (d, *J*=4.04 Hz, 1 H), 5.52 (dd, *J*=9.85, 2.27 Hz, 1 H), 3.98 (br. d, *J*=11.87 Hz, 1 H), 3.62 - 3.74 (m, 1 H), 2.07 - 2.23 (br. m, 1 H), 1.90 - 2.05 (br. m, 2 H), 1.66 - 1.77 (br. m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.50 - 1.61 (br. m, 2 H).

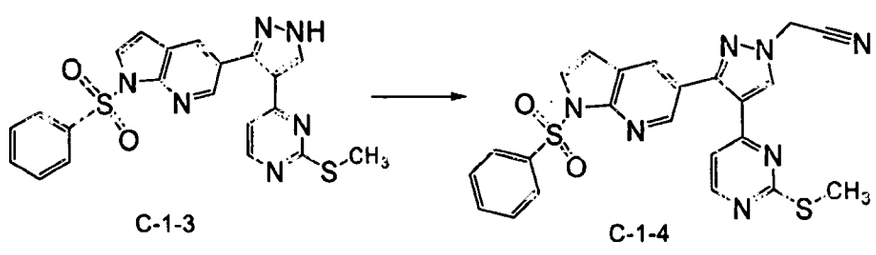
Preparation of 5-{4-[2-(methylthio)pyrimidin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl}-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (C-1-3)



C-1-2 C-1-3

To a solution of the 1-Benzenesulfonyl-5-[4-(2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)-1-(tetrahydro-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**C-1-2**) (750 mg, 1.41 mmol) in MeOH (1 ML) was added a solution of HCl in Dioxane (~4N, 0.1 mL). After stirring at ambient temperature for 45 minutes, the solution was dropped into phosphate buffer (pH 7, 15mL). The resulting precipitate was collected by filtration, rinsed with water and air dried to give 5-{4-[2-(methylthio)pyrimidin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl}-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**C-1-3**) (622mg, 98%) which was carried on without further purification. ^{1}H NMR (400 MHz, ACETONITRILE-d_3) δ ppm 11.51 (br. s., 1 H), 8.47 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H), 8.34 (d, *J*=5.05 Hz, 1 H), 8.23 (br. s., 1 H), 8.14 (d, *J*=7.58 Hz, 2 H), 8.10 (d, *J*=1.77 Hz, 1 H), 7.84 (d, *J*=2.78 Hz, 1 H), 7.68 (t, *J*=7.45 Hz, 1 H), 7.57 (t, *J*=7.71 Hz, 2 H), 7.07 (d, *J*=4.80 Hz, 1 H), 6.75 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H), 1.81 (s, 3 H).

Preparation of [3-(1-Benzenesulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-4-(2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)-pyrazol-1-yl]-acetonitrile (C-1-4)

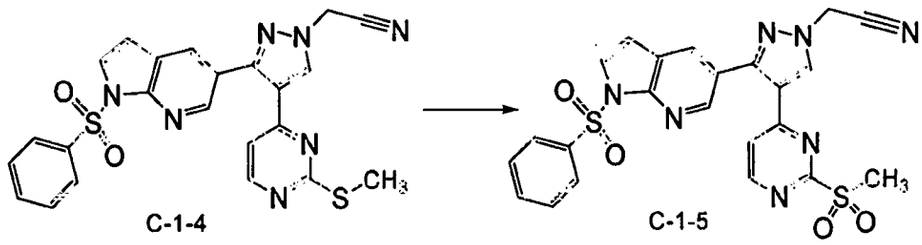


C-1-3 C-1-4

To a solution of the 5-{4-[2-(methylthio)pyrimidin-4-yl]-1H-pyrazol-3-yl}-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**C-1-3**) (638 mg, 1.42 mmol) and bromoacetonitrile (0.5 mL, 7 mmol) in DMF was added freshly ground Potassium Carbonate (254 mg, 1.84 mmol). The resulting suspension was stirred at 75°C

for 18hr. LCMS showed complete consumption of starting material. The mixture was partitioned between ethyl acetate and saturated aqueous NaCl. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate twice. The combined organics were washed with water twice, saturated aqueous NaCl, dried over $MgSO_4$ and reduced to minimum volume. The residue was purified on silica gel using a gradient of 25 to 100% methyl tert-butyl ether in hexanes as eluent to give [3-(1-Benzenesulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-4-(2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)-pyrazol-1-yl]-acetonitrile (**C-1-4**) (440mg, 63%) as a crisp foam. ^{1}H NMR (400 MHz, ACETONITRILE-d_3) δ ppm 8.46 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 8.36 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.11 - 8.16 (m, 2 H), 8.09 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 7.83 (d, J=4.04 Hz, 1 H), 7.64 - 7.71 (m, 1 H), 7.57 (t, J=7.71 Hz, 2 H), 7.01 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 6.75 (d, J=4.04 Hz, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 1.88 (s, 3 H).

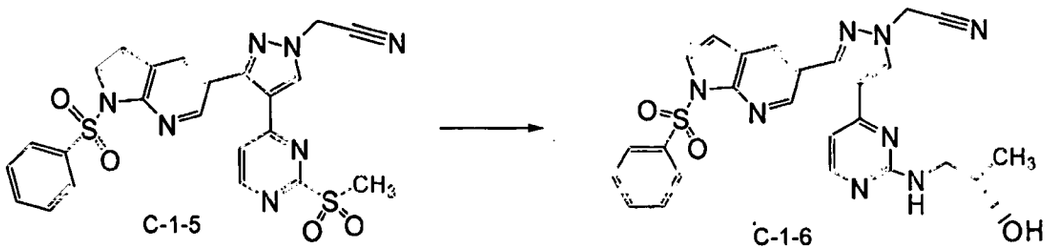
Preparation of [3-(1-Benzenesulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-4-(2-methanesulfonyl-pyrimidin-4-yl)-pyrazol-1-yl]-acetonitrile (C-1-5)



C-1-4 C-1-5

A solution of the [3-(1-Benzenesulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-4-(2methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)-pyrazol-1-yl]-acetonitrile (**C-1-4**) (175 mg, 0.36 mmol) in THF (2 mL) and H_2O (2 mL) was cooled to 0°C and OXONE (330 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq) was added in one portion. The resulting yellow slurry was stirred at 0°C for 10 min and was then stirred at ambient temperature overnight. The resulting mixture was filtered and the solids rinsed with ethyl acetate and water. The filtrate was partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate and the combined organics dried over $MgSO_4$ and reduced to minimum volume. The residue was triturated with methyl tert-butyl ether and the solids collected by filtration to give [3-(1-Benzenesulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-4-(2-methanesulfonyl-pyrimidin-4-yl)-pyrazol-1-yl]-acetonitrile (**C-1-5**) (158 mg, 85%) which was carried forward without further purification. ^{1}H NMR (400 MHz, ACETONITRILE-d_3) δ ppm 8.74 (d, J=5.56 Hz, 1 H), 8.53 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.18 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 8.12 - 8.17 (m, 2 H), 7.84 (d, J=4.04 Hz, 1 H), 7.63 - 7.73 (m, 1 H), 7.55 - 7.62 (m, 2 H), 7.53 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 6.75 (d, J=4.04 Hz, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 2.78 (s, 3 H).

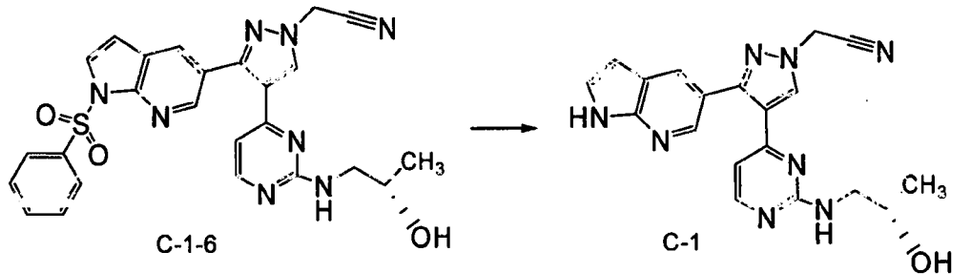
Preparation of {3-(1-Benzenesulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-4-[2-((S)-2-hydroxy-propylamino)-pyrimidin-4-yl]-pyrazol-1-yl}-acetonitrile (C-1-6)



C-1-5 C-1-6

A Mixture of the [3-(1-Benzenesulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-4-(2-methanesulfonyl-pyrimidin-4-yl)-pyrazol-1-yl]-acetonitrile (**C-1-5**) (310 mg, 0.6 mmol) and (S)-(+)-1-amino-2-propanol (134mg, 1.8 mmol) in THF (5 mL) was heated at 80°C for 18 hr. The mixture was concentrated onto silica gel then purified on silica gel using a gradient of 0-6% methanol in a mixture of dichloromethane and ethyl acetate (1:1) as eluent to yield 220 mg (72%) of {3-(1-Benzenesulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-4-[2-((S)-2-hydroxy-propylamino)-pyrimidin-4-yl]-pyrazol-1-yl}-acetonitrile (**C-1-6**) as a foam from methyl tert-butyl ether. ^{1}H NMR (400 MHz, ACETONITRILE-d_3) δ ppm 8.52 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.07 - 8.17 (m, 4 H), 7.81 (d, *J*=4.04 Hz, 1 H), 7.63 - 7.73 (m, 1 H), 7.52 - 7.60 (m, 2 H), 6.75 (d, *J*=4.04 Hz, 1 H), 6.53 (br. s., 1 H), 5.67 (br. t, *J*=4.93 Hz, 1 H), 5.24 (s, 2 H), 3.56 (br. s., 1 H), 2.64 - 3.28 (br. m, 3 H), 0.74 (br. s., 3 H).

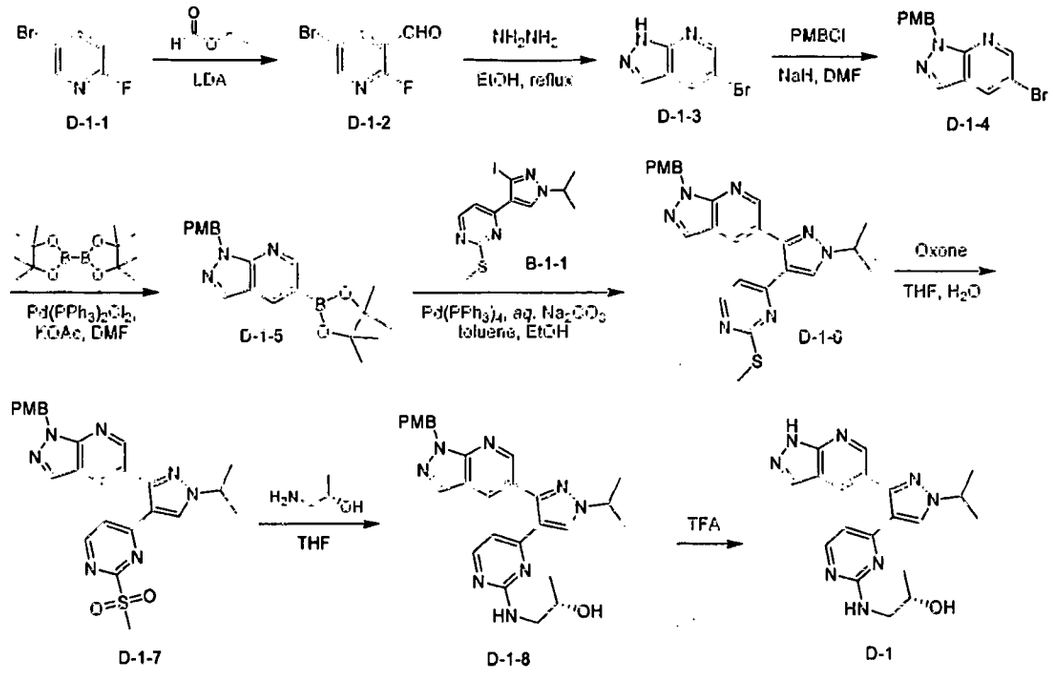
Preparation of [4-[2-((S)-2-Hydroxy-propylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyrazol-1-yl]-acetonitrile (C-1)



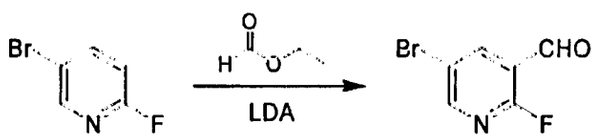
C-1-6 C-1

To solution of the {3-(1-Benzenesulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-4-[2-((S)-2-hydroxy-propylamino)-pyrimidin-4-yl]-pyrazol-1-yl}-acetonitrile (**C-1-6**) (145 mg, 0.28 mmol) in THF (5 mL) at -40°C was added sodium hydroxide (1.1 mL of a 10mg/mL solution in MeOH, 0.28 mmol). The mixture was allowed to slowly warm to 0°C. After 2hr the mixture was diluted with 10mL THF and stirring continued at 0°C for 2 hr. Mixture was partitioned between pH 7 phosphate buffer and ethyl acetate. The aqueous layer was extracted twicewith ethyl acetate. The combined organics were washed with saturated aqueous NaCl, dried over $MgSO_4$ and reduced to minimum volume. The residue was purified by HPLC to give the [4-[2-((S)-2-Hydroxy-propylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyrazol-1-yl]-acetonitrile (**C-1**) in 23% yield. ^{1}H NMR (400 MHz, ACETONITRILE-d_3) δ ppm 9.78 (br. s., 1H), 8.42 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.05-8.14 (m, 2 H), 7.38 - 7.45 (m, 1 H), 6.42 - 6.56 (m, 2 H), 5.74 (br. s., 1H), 5.25 (s, 2 H), 3.72 (br. s., 1 H), 3.19 (br. s., 1 H), 3.04 (br. s., 1 H), 0.95 (br. s., 3 H).

Example D-1: Preparation of (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol

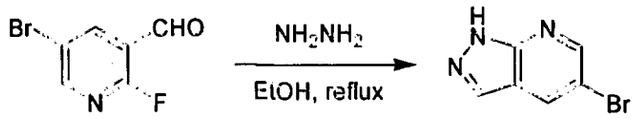


Preparation of 5-bromo-2-fluoronicotinaldehyde (D-1-2).



To a solution of diisopropylamine (17 mL, 0.17 mol) in dry THF (200 mL) was added 2.5 M *n*-BuLi in hexane (68 mL, 0.17 mol) dropwise at 0 °C under N_2 atmosphere. After the addition, the resulting mixture was cooled to -65°C. A solution of 5-bromo-2-fluoropyridine (25 g, 0.14 mol) in dry THF (100 mL) was then added dropwise. The resulting mixture was stirred at -65°C for 90 minutes. Then ethyl formate (15.6 g, 0.21 mol) was added dropwise to the mixture. After stirred for 10 minutes, the reaction mixture was quenched with a solution of 10% citric acid in THF (100 mL) at -65 °C. The resulting mixture was warmed up to room temperature, poured into water (100 mL) and extracted with EtOAc (200 mL). The organic layer was separated and washed with saturated aqueous NaCl (100 mL×2), dried over Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo* to yield compound **D-1-2** (25 g, 85%) as a yellow solid.

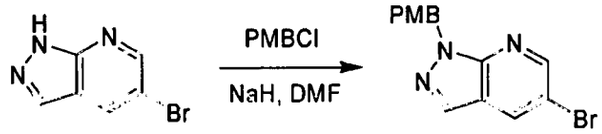
Preparation of 5-bromo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (D-1-3).



D-1-2 D-1-3

A solution of compound **D-1-2** (20 g, 0.1 mol) and anhydrous hydrazine (18 g, 0.56 mol) in ethanol was heated to reflux overnight. TLC (petroleum ether/EtOAc 2:1) indicated complete consumption of starting material. The reaction mixture was concentrated in *vacuo* to a volume of about 50 mL and poured into water (500 mL), the resulting mixture was filtered. The cake was washed with water (50 mL×3) and ether (20 mL×3), then dried in *vacuo* to yield compound **D-1-3** (9.0 g, 46%) as a yellow solid.

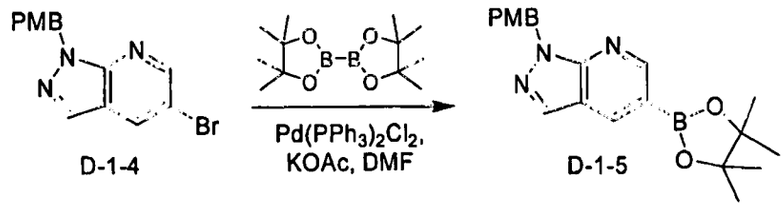
Preparation of 1-(4-methoxybenzyl)-5-bromo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (D-1-4).



D-1-3 D-1-4

To a solution of compound **D-1-3** (3.47 g, 17.5 mmol) in dry DMF (50 mL) was added NaH (77 mg, 19.25 mmol) portionwise at 0°C. After the addition, the resulting mixture was stirred at 0°C for 30 minutes. PMBCl (3.29 g, 21 mmol) was then added dropwise at 0°C. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. TLC (petroleum ether/EtOAc 1:1) indicated complete consumption starting material. The reaction mixture was poured into H_2O (100 mL) and extracted with EtOAc (100 mL×3). The combined organic layers were washed with H_2O (100 mL×2) and saturated aqueous NaCl (100 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by column chromatography (silica gel, petroleum ether/EtOAc from 50:1 to 4:1) to yield pure compound **D-1-4** (4.3 g, yield: 77.2%) as a yellow solid.

Preparation of 1-(4-methoxybenzyl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (D-1-5).

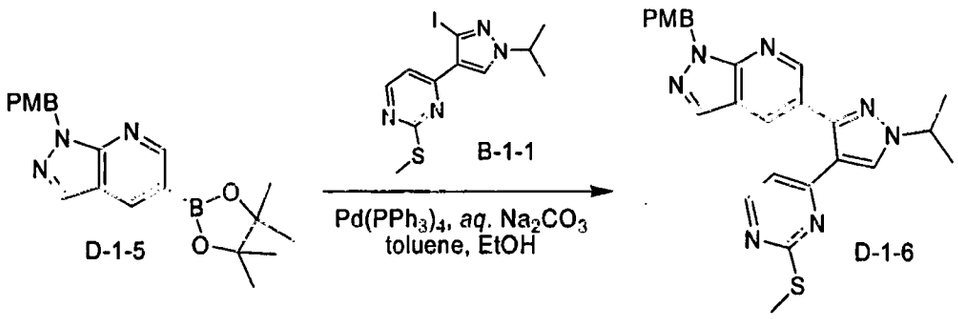


D-1-4 D-1-5

To a stirred solution of compound **D-1-4** (4.3 g, 13.5 mmol) in dry DMF (80 mL) were added 4,4,5,5,4',4',5',5'-octamethyl-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanyl] (6.9 g, 27 mmol), KOAc(3.9 g, 40.5 mmol) and $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.43 g, 0.5mmol) under N_2 atmosphere. The resulting mixture was heated at 80~90°C overnight. TLC (petroleum ether/EtOAc 4:1) indicated complete consumption of compound **39**. The reaction mixture was poured into H_2O (300 mL) and extracted with EtOAc (300 mL×3). The combined organic layers were washed with H_2O (300 mL×2) and saturated aqueous NaCl (300 mL), dried over

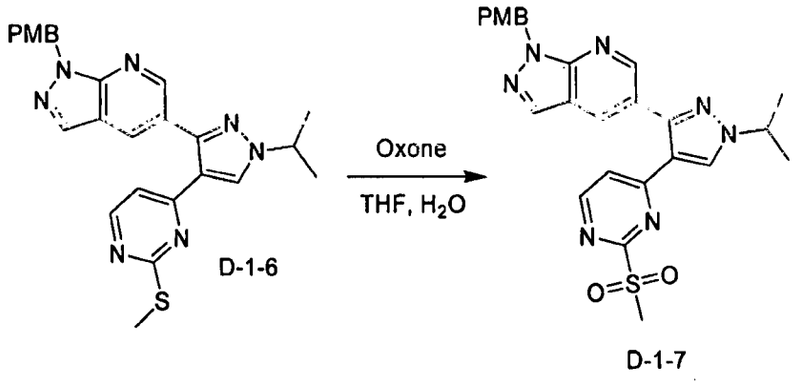
Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo* to yield crude **D-1-5** (8 g, yield: 100%) as a black oil, which was directly used to next step without any purification.

Preparation of 1-(4-methoxybenzyl)-5-(1-isopropyl-4-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (D-1-6).



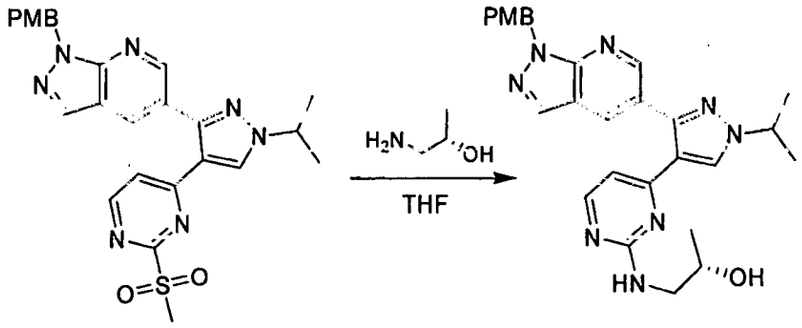
To a stirred solution of compound **B-1-1** (1.8 g, 5 mmol) in toluene (60 mL) and EtOH (20 mL) was added the crude mixture of compound **D-1-5** (8 g, 13.5 mmol), 2 N aqueous Na_2CO_3 (7.5 mL) and $Pd(PPh_3)_4$ (0.18 g, 0.11 mmol) under N_2 atmosphere. The resulting mixture was heated at reflux overnight. TLC (petroleum ether/EtOAc 2:1) indicated complete consumption of compound **7**. The reaction mixture was washed with H_2O (50 mL) and saturated aqueous NaCl (100 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. The residue was purified *via* column chromatography (silica gel, petroleum ether/EtOAc 2:1) to yield crude compound **D-1-6**, which was purified *via* preparative HPLC to yield pure compound **D-1-6** (560 mg, yield: 23.8%) as a yellow oil.

Preparation of 1-(4-methoxybenzyl)-5-(1-isopropyl-4-(2-(methylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (D-1-7).



A mixture of compound **D-1-6** (560 mg, 1.19 mmol) and Oxone (1.1 g, 1.79 mmol) in THF (10 mL) and H_2O (10 mL) was stirred at room temperature for 2 hours. TLC (petroleum ether/EtOAc 2:1) indicated complete consumption of starting material. The reaction mixture was concentrated in *vacuo*. H_2O (30 mL) was added to the residue and the mixture was extracted with EtOAc (50 mL×3). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl (50 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo* to yield compound **D-1-7** (600 mg, yield: 100%) as a red oil.

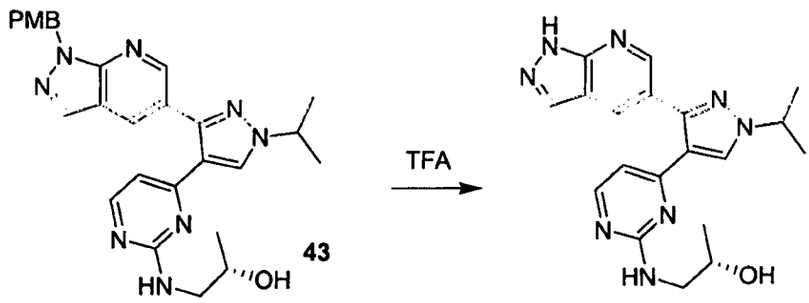
Preparation of (2S)-1-(4-(3-(1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol (D-1-8).



D-1-7 D-1-8

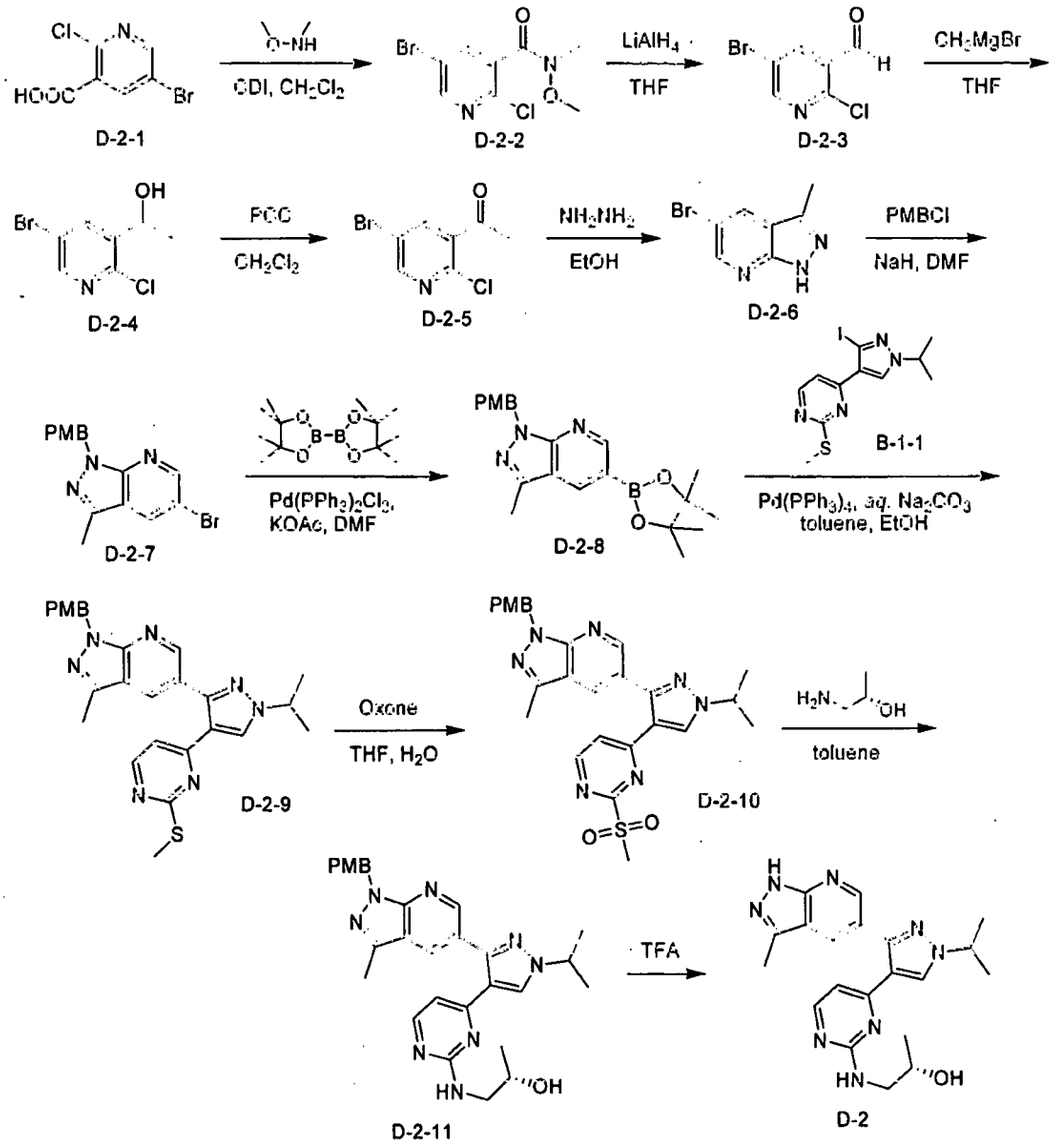
A mixture of compound **D-1-7** (600 mg, 1.2 mmol) and (S)-1-aminopropan-2-ol (528 mg, 7.15 mmol) in THF (30 mL) was heated at reflux for two days. TLC (CH_2Cl_2/MeOH 15:1) indicated complete consumption of starting material. The mixture was concentrated in *vacuo* and the residue was purified *via* column chromatography (silica gel, EtOAc) to yield compound **D-1-8** (460 mg, yield: 77.4%) as a yellowish oil.

Preparation of (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol (D-1)

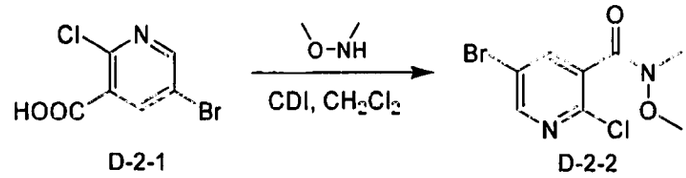


A solution of compound **D-1-8** (460 mg, 0.92 mmol) in TFA (20 mL) was stirred at room temperature for 3 days. TLC (CH_2Cl_2/MeOH 15:1) indicated about half of compound **D-1-8** was consumed. The reaction mixture was concentrated in *vacuo*. The residue was basified to pH~8 by saturated $NaHCO_3$ (10 mL) and extracted with EtOAc (50 mL×3). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl (100 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. The residue was purified *via* preparative HPLC to yield **D-1** (130 mg, yield: 21.5%) as a yellow solid.

Example D-2: Preparation of (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol



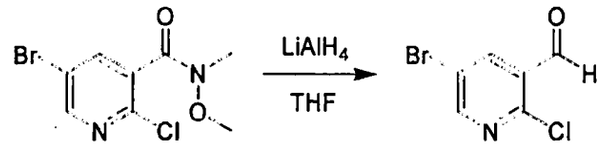
Preparation of 5-bromo-2-chloro-N-methoxy-N-methylnicotinamide (D-2-2).



To a solution of compound **D-2-1** (23.5 g, 0.1 mol) in dry CH_2Cl_2 (400 mL) was added CDI (19.5 g, 0.12 mol) portionwise at room temperature under N_2 atmosphere. After the addition, the mixture was stirred for 1 hour. O,N-dimethyl-hydroxylamine (11.5 g, 0.12 mol) was then added portionwise at room temperature. After the addition, the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. TLC (petroleum ether/EtOAc 8:1) indicated complete consumption of starting material. H_2O (200 mL) was added and the organic layer was separated, washed with 1 N HCl (100 mL), 1 N Na_2CO_3 (100 mL) and saturated

aqueous NaCl (200 mL) in sequence, dried over Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo* to give compound **D-2-2** (25 g, 90%) as a yellow solid.

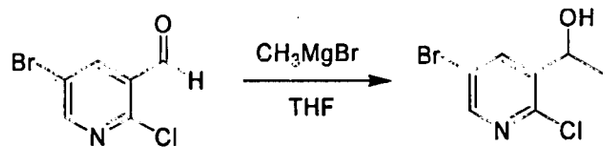
Preparation of 5-bromo-2-chloronicotinaldehyde (D-2-3).



D-2-2 D-2-3

To a stirred solution of compound **D-2-2** (25 g, 89.4 mmol) in dry THF (200 mL) was added $LiAlH_4$ (1.7 g, 27 mmol) at -10 °C under N_2 atmosphere. After the addition, the reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred overnight. TLC (petroleum ether/EtOAc 5:1) indicated complete consumption of starting material. To the reaction mixture was added 1 N $KHSO_4$ (200 mL) and extracted with EtOAc (300 mL×3). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl (200 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo* to yield crude compound **D-2-3**, which was purified by column chromatography (silica gel, petroleum ether/EtOAc 30:1) to yield pure compound **D-2-3** (8.0 g, 45%) as a white solid.

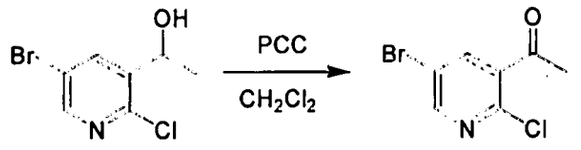
Preparation of 1-(5-bromo-2-chloropyridin-3-yl)ethanol (D-2-4).



D-2-3 D-2-4

To a stirred solution of compound **D-2-3** (8.0 g, 36.3 mmol) in dry THF (100 mL) was added a solution of 3 M CH_3MgBr in THF (18.14 mL, 54.4 mmol) dropwise at -78 °C under N_2 atmosphere. After the addition, the resulting mixture was allowed to warmed up to room temperature and stirred overnight. TLC (petroleum ether/EtOAc 8:1) indicated most of compound **D-2-3** was consumed. H_2O (200 mL) was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with EtOAc (100 mL×3). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl (200 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo* to give crude compound **D-2-4**, which was purified by column chromatography (silica gel, petroleum ether/EtOAc 50:1) to yield pure compound **D-2-4** (6.3 g, 73.6%) as a yellow oil.

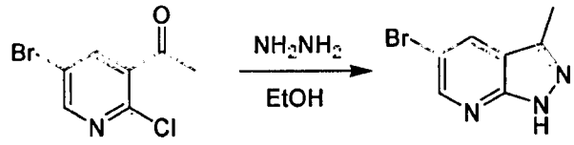
Preparation of 1-(5-bromo-2-chloropyridin-3-yl)ethanone (D-2-5).



D-2-4 D-2-5

To a stirred solution of pyridine (13 g, 0.165 mol) in CH_2Cl_2 (200 mL) was added CrO_3 (8.25 g, 0.083 mol) and silica gel (20 mL) portionwise at 0 °C. After the addition, the reaction mixture was stirred for 10 minutes. Compound **D-2-4** (6.5 g, 27.5 mmol) was then added and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. TLC (petroleum ether/EtOAc 8:1) indicated most of compound **D-2-4** was consumed. The reaction mixture was filtered and the filtrate was concentrated in *vacuo* to give crude compound **D-2-5**, which was purified by column chromatography (silica gel petroleum ether/EtOAc 20:1) to give pure compound **D-2-5** (5 g, yield: 77%) as a yellow oil.

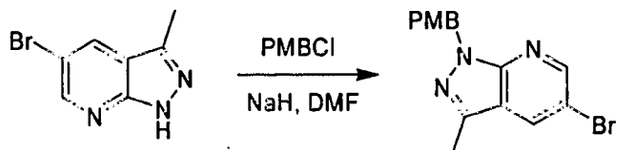
Preparation of 5-bromo-3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (D-2-6).



D-2-5 D-2-6

A mixture of compound **D-2-5** (4 g, 16 mmol) and hydrazine (30 mL) in ethanol (300 mL) was stirred at room temperature overnight. TLC (petroleum ether/EtOAc 5:1) indicated complete consumption of starting material. The reaction mixture was concentrated in *vacuo* and the residue was purified *via* column chromatography (silica gel, petroleum ether/EtOAc 15:1) to yield crude compound **D-2-6**, which was further purified by preparative HPLC to yield pure compound **D-2-6** (800 mg, yield: 20%) as a white solid.

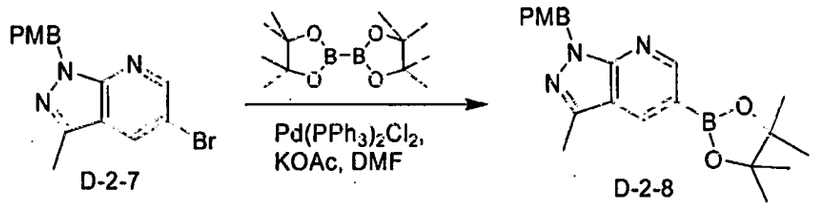
Preparation of 1-(4-methoxybenzyl)-5-bromo-3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (D-2-7).



D-2-6 D-2-7

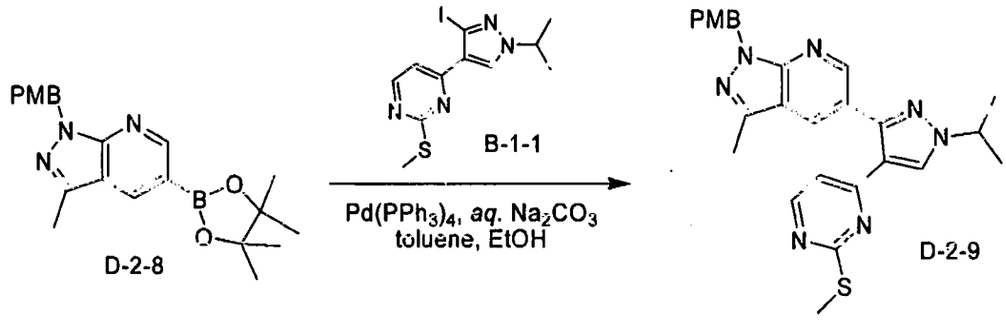
To a stirred solution of compound **D-2-6** (0.6 g, 3 mmol) in dry DMF (50 mL) was added NaH (0.24 g, 6 mmol) portinwise at 0 °C under N_2 atmosphere. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. PMBCl (0.52 g, 3.3 mmol) was then added dropwise at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. TLC (petroleum ether/EtOAc 3:1) indicated complete consumption of starting material. The reaction mixture was quenched with H_2O (50 mL) and extracted with EtOAc (50 mL×3). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl (100 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. The residue was purified *via* column chromatography (silica gel, petroleum ether/EtOAc from 8:1 to 5:1) to yield compound **D-2-7** (0.7 g, yield: 71%) as a white solid.

Preparation of 1-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (D-2-8).



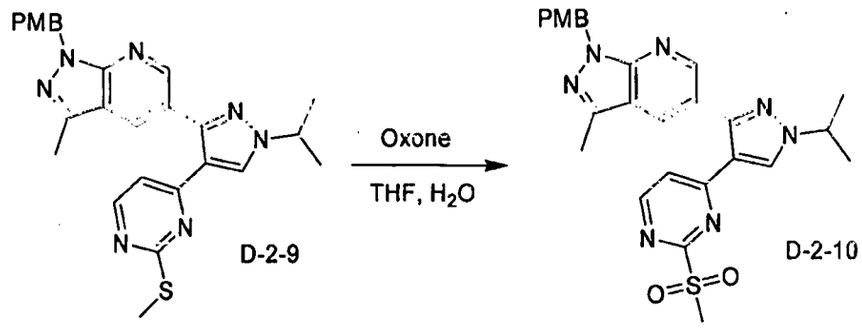
A solution of compound **D-2-7** (0.7 g, 2.1 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octamethyl- [2,2'] bi [[1,3,2]dioxaborolanyl] (1.05 g, 4.2 mmol), KOAc (0.63 g, 6.3 mmol) and a catalytic amount of $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ in dry DMF (80 mL) was stirred at 80~90 °C under N_2 atmosphere overnight. TLC (petroleum ether/EtOAc 3:1) indicated complete consumption of starting material. H_2O (100 mL) was added and the reaction mixture was extracted with EtOAc (100 mL×3). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl (100 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo* to yield crude **D-2-8** (0.8 g, yield: 100%) as a brown oil, which was used directly without any further purification.

Preparation of 1-(4-methoxybenzyl)-5-(1-isopropyl-4-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (D-2-9).



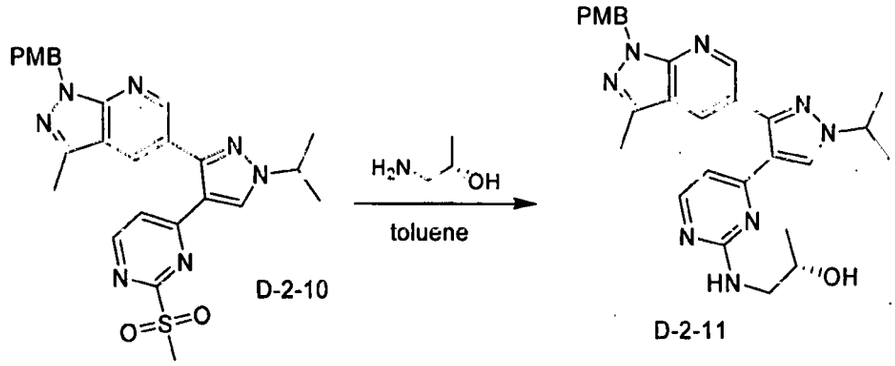
To a stirred solution of compound **B-1-1** (0.38 g, 1.05 mmol) in toluene (60 mL) and EtOH (20 mL) were added crude material of compound **D-2-8** (0.8 g, 2.1 mmol) and 2 N aq. Na_2CO_3 (1.6 mL) under N_2 atmosphere. After 10 minutes, a catalytic amount of $Pd(PPh_3)_4$ was added. The resulting mixture was refluxed overnight. TLC (petroleum ether/EtOAc 2:1) indicated complete consumption of **D-2-8**. Water (30 mL) was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with EtOAc (100 mL×3). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl (100 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. The residue was purified *via* column chromatography (silica gel, petroleum ether/EtOAc 5:1) to yield compound **D-2-9** (0.9 g, 30.1%) as a white solid.

Preparation of 1-(4-methoxybenzyl)-5-(1-isopropyl-4-(2-(methylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (D-2-10).



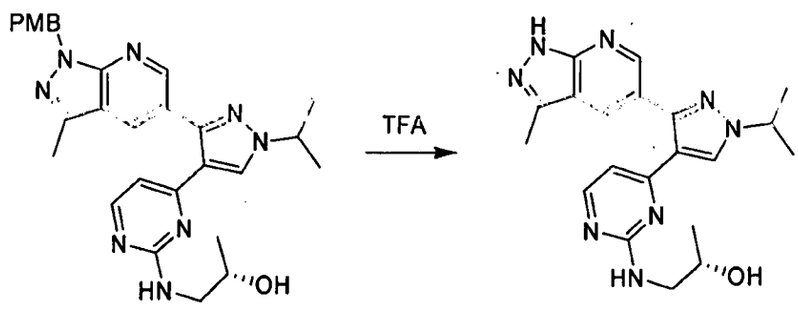
A mixture of compound **D-2-9** (0.4 g, 0.82 mmol) and Oxone (0.76 g, 1.2 mmol) in THF (10 mL) and H_2O (10 mL) was stirred at room temperature for 2 hours. TLC (EtOAc) indicated complete consumption of starting material. The reaction mixture was concentrated in *vacuo*. H_2O (30 mL) was added to the residue and the mixture was extracted with EtOAc (50 mL×3). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl (50 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo* to yield compound **D-2-10** (0.42 g, yield: 100%) as a yellow solid.

Preparation of (2S)-1-(4-(3-(1-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol (D-2-11).



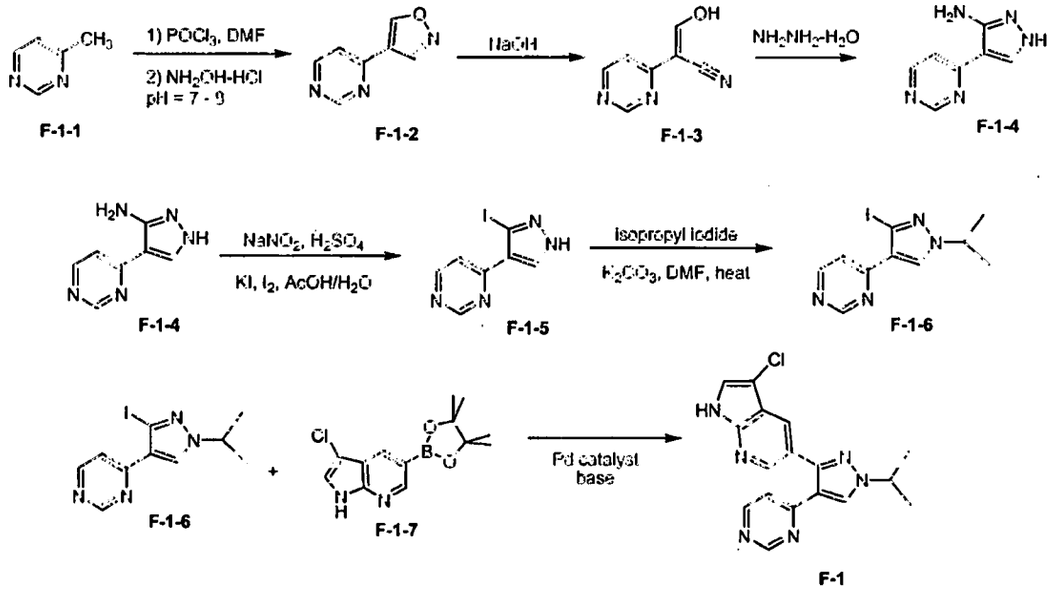
A mixture of compound **D-2-10** (0.42 g, 0.82 mmol) and (S)-1-aminopropan-2-ol (0.6 g, 8.2 mmol) in toluene (25 mL) was refluxed overnight. TLC (EtOAc) indicated complete consumption of starting material. The mixture was concentrated in *vacuo* and the residue was purified *via* column chromatography (silica gel, EtOAc) to yield compound **D-2-11** (0.4 g, yield: 100%) as a yellow solid.

Preparation of (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol (D-2)

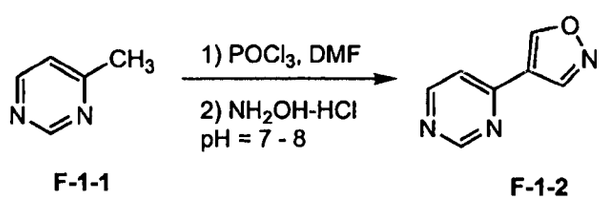


A solution of compound **D-2-11** (400 mg, 0.82 mmol) in TFA (5 mL) was stirred at room temperature for 48 hours. TLC (petroleum ether/EtOAc 1:2) indicated about half of compound **D-2-11** was consumed. Et_3N (10 mL) was added to the mixture and the resulting mixture was concentrated in *vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel, petroleum ether/EtOAc 1:1) to yield crude product, which was further purified by preparative HPLC to give pure **D-2** (141.1 mg, yield: 47%) as a white solid.

Example F-1: Preparation of 3-chloro-5-(1-isopropyl-4-(pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine



Preparation of 4-Isoxazol-4-ylpyrimidine (F-1-2)

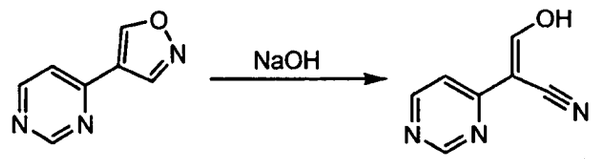


Crystalline triphosgene (44.3 g, 0.447 mol, 2.1 eq.) was started to be added to a solution of 4-methylpyrimidine (20.3 g, 0.213 mol) and dimethyl formamide (32.7 g, 0.447 mol, 2.1 eq.) at –10°C. This

was accompanied by severe heating and densification of the reaction mass. It was necessary to change the cooling mixture several times and to add chloroform into the reaction mixture (totally 60 mL). After 3 h, when the addition of triphosgene was finished, the cooling mixture was removed, and the reaction mixture was allowed to heat to 35 °C. When the reaction mixture started to cool, chloroform was evaporated, and red a oily residue was triturated with ethyl acetate to give crude compound **F-1-1a** (yield 78 g).

Compound **F-1-1a** was carefully sprinkled to a solution of hydroxylamine hydrochloride (17.8 g, 0.258 mol, 1.2 eq) and $NaHCO_3$ (17,9 g, 0.213 mol) in water (300 mL) at 10°C under stirring. $NaHCO_3$ (36 g, 2 eq.) was additionally added (caution, foaming) to the obtained mixture, which was accompanied by formation of light crystalline precipitate. The precipitate was subjected to extraction with ethyl acetate. Next day, the extraction was repeated. The combined extracts were evaporated to give compound **F-1-2** as a crystalline product (yield 94% calculated for 4 methylpyrimidine, 29.6 g).

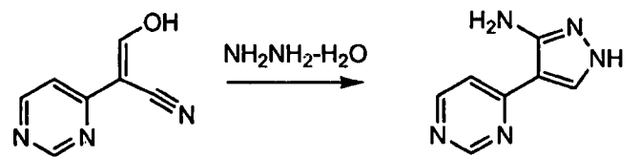
Preparation of 3-Oxo-2-pyrimidin-4-ylpropanenitrile (F-1-3)



F-1-2 **F-1-3**

Compound **F-1-2** was sprinkled to a solution of NaOH (8.06 g, 0.201 mol) in the mixture water/ethanol (30 mL/30 mL) under stirring. The mixture spontaneously heated to 70°C, a brownish-red solution formed, and a light precipitate formed. On densification, water was added. After spontaneous heating ceased, the mixture was stirred at room temperature for 1 h. Ethanol was added, and the solution was rotary evaporated. This operation was repeated twice, and the residue was washed on a filter with ethyl acetate and ether to give compound **F-1-3** as beige crystals (yield 100%, 34 g).

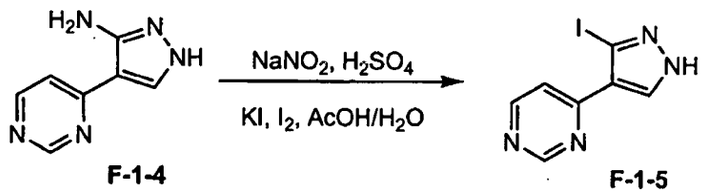
Preparation of 4-Pyrimidin-4-yl-1*H*-pyrazol-3-amine (F-1-4)



F-1-3 **F-1-4**

Compound **F-1-3** (30 g, 0.178 mol) was sprinkled to a solution of hydrazine hydrate (20 mL) in glacial acetic acid (300 mL), which was accompanied by the formation of a dense orange precipitate. The obtained mixture was kept under stirring at 70–80°C for 1 h. The precipitate disappeared, and the solution became less intense colored. The reaction mass was evaporated to half-volume and neutralized with excess aqueous ammonia to give compound **F-1-4** as a light precipitate (yield 66%, 18.9 g).

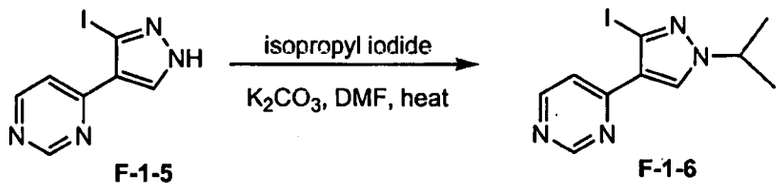
Preparation of 3-[5-(Methoxycarbonyl)-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-indazol-3-yl]benzoic Acid (F-1-5)



F-1-4 **F-1-5**

A solution of $NaNO_2$ (4.7 g, 0.068 mol) in water (20 mL) was poured at –3°C in a thin jet to a solution of compound **F-1-4** (10.9 g, 0.068 mol) in a mixture of glacial acetic acid (200 mL) and water (50 mL). The temperature increased to –1°C, and the solution became orange and transparent. Concentrated H_2SO_4 (1.85 mL, 0.0338 mol) was poured to the obtained solution, and a solution of KI (33.7 g, 0.2 mol, 3 eq.) and I_2 (35 g, 138 mmol, 2 eq.) was added. The obtained solution was heated to 55 °C for 1 h, and acetic acid was neutralized with a large excess of aqueous ammonia. Iodine was neutralized with excess $Na_2S_2O_3$, and a light precipitate (16.5 g) formed. The precipitate was separated by filtration, and the mother solution was extracted with ethyl acetate. Ethyl acetate was evaporated, and the residue was dissolved in THF. The solution was passed through silica gel washing out with ethyl acetate and evaporated to give compound **F-1-5** (total yield 93%, 17.1 g).

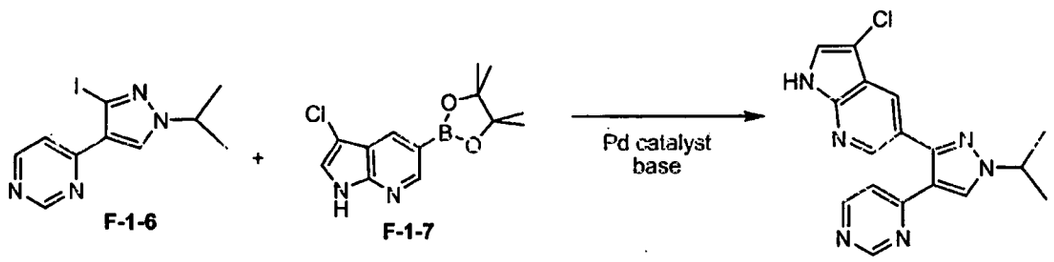
Preparation of 4-(3-Iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidine (F-1-6)



F-1-5 **F-1-6**

To a solution of the pyrazole **F-1-5** (3.0g, 11mmol) and K2CO3 (1.98g, 14.3mmol) in DMF was added isopropyl iodide (5.51ml, 55.1mmol). The reaction mixture was heated at 55C. After 25hr, more of isopropyl iodide (1ml 10mmol), and of K2CO3 (457mg, 3.3mmol) was added. Stirred for 2hr more. Cooled. Poured into 300ml sat NaCl soln and extracted with TBME (2x). Combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, dried over MgSO4 and conc under reduced pressure to a yellow/orange solid. Recrystallized from TBME. TLC analysis showed the crystalline product to be enriched in one isomer of the isopropyl product **F-1-6**. Triturated the solid with TBME (3x) to give 680mg of lt. yellow powder which shows pure isomer **F-1-6**.

Preparation of 3-chloro-5-(1-isopropyl-4-(pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

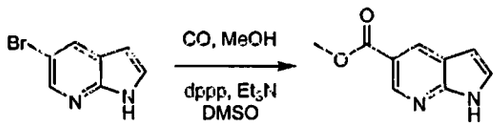


F-1-6 F-1-7 F-1

A mixture of 4-(3-Iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidine (0.05 g, 0.2 mmol), 3-chloro-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (0.089 g, 0.318 mmol) and 2 M aq Na_2CO_3 (0.067 g, 0.636 mmol, 0.318 mL 3.0 Eq) in DMF (4mL) was bubbled with Nitrogen for 15 min and DPPF $PdCl_2$ (0.0140g, 0.019 mmol, 0.06 Eq) was added and then heated in biotage microwave initiator for 2.0 hour at 100 °C and under a high absorption. The resultant black reaction was cooled to room temperature. The reaction was poured into H2O (100 mL) and extracted (3x50 mL EtOAC). The combined organics were dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to a black oil which was purified by Biotage column (Si 25 + M) packed with hexanes and eluted with (5%MeOH/EtOAc)/Hexanes (0-50%: 700 mL, 50-100%: 700 mL, 100%; 700 mL, 27 mL fractions) to yield the product **F-1** as an off-white solid (0.025, 50%).

Example G-1: Preparation of (2S)-1-(4-(3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol

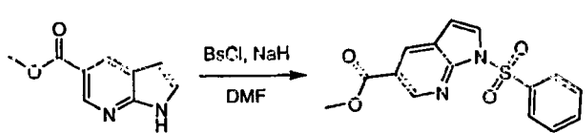
Preparation of methyl 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxylate (G-1-1a)



G-1-1 G-1-1a

A mixture of 5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (90 g, 0.4 mol) and dppp (3 g, 0.072 mol) in DMSO (300 mL) and MeOH (300 mL) was added $Pd(OAc)_2$ (16.5 g, 0.072 mol). The resulting mixture was degassed under N_2 for 2 min and then heated to 100°C under 2 MPa of CO gas for two days. TLC (Petroleum ether: EtOAc = 4:1) showed the reaction was complete. The mixture was cooled and filtered then concentrated. The obtained residue was poured into ice-water. The formed solid was collected and dried in vacuum to give crude compound 5 (86.1 g, crude), which was directly used to the next reaction without further purification.

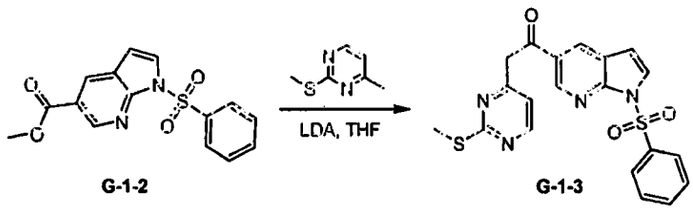
Preparation of methyl 1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxylate (G-1-2)



G-1-1a G-1-2

To a solution of **G-1-1a** (58 g, 0.33 mol) in dry THF (800 mL) was added NaH (20 g, 0.495 mol) at 0-10°C in small portions. The resulting mixture was stirred at 10°C for 1 h. BsCl (70.1 g, 0.397 mol) was added drop-wise. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. TLC (Petroleum ether: EtOAc = 2:1) indicated the reaction was complete. The reaction mixture was cooled and quenched with water. The mixture was extracted with EtOAc (400 mL×3). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, dried with Na_2SO_4, filtered and concentrated to give crude product, which was purified by re-crystallization with petroleum ether: EtOAc =3:1 to give compound **G-1-2** (60 g , 57.6%) as a grey yellow solid.

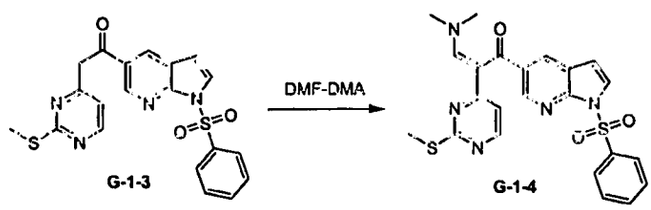
Preparation of 2-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-1-(1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)ethanone (G-1-3)



G-1-2 G-1-3

n-BuLi (2.5 M, 93 mL, 0.233 mol) was added drop-wise to a solution of i-Pr2NH (32.5 mL, 0.233 mol) in dry THF (420 mL) at -78°C and the resulting solution was stirred at -78°C for 30 min. Then, a solution of 4-methyl-2-(methylthio)pyrimidine (22.33 g, 0.16 mol) in dry THF (110 mL) was added drop-wise and the resulting mixture was stirred at -78°C for another 30 min. A solution of compound **G-1-2** (50.0 g, 0.145 mol) in dry THF (250 mL) was then added drop-wise at -110°C. After the addition, the resulting mixture was stirred at -110°C for 10 min. TLC (hexane: EtOAc 1:1) indicated the reaction was complete. EtOAc (300 mL) and H_2O (300 mL) were added to the reaction mixture to quench the reaction. The organic layer was separated and the aq. layer was extracted with EtOAc (300 mLx3). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl (500 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography (CH_2Cl_2) to give compound 7 (36.0 g, 58.5%) as a yellow solid.

Preparation of (Z)-3-(dimethylamino)-2-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-1-(1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)prop-2-en-1-one (G-1-4)

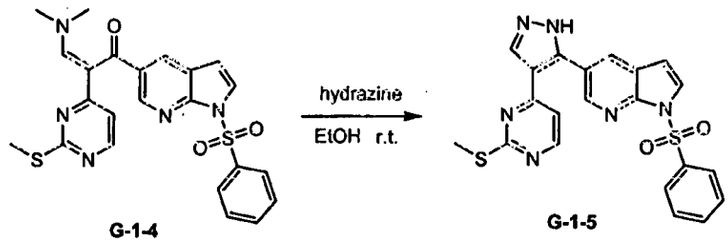


G-1-3 G-1-4

A solution of compound **G-1-3** (30 g, 70.7 mmol) in DMF-DMA (300 mL) was heated to 80°C for 3.5 h. TLC (CH_2Cl_2: MeOH= 20: 1) indicated the reaction was complete. The solvent was concentrated under

reduced pressure to give crude compound **G-1-4** (36 g) as a dark red oil, which was directly used to the next reaction without purification.

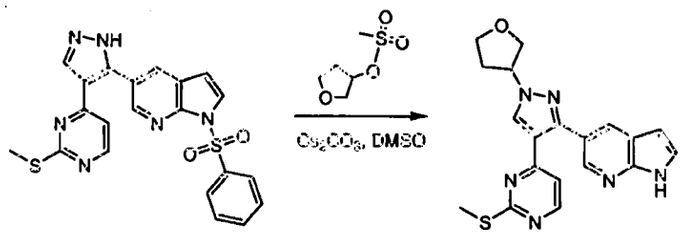
Preparation of 5-(4-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-5-yl)-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (G-1-5)



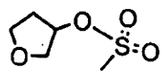
G-1-4 G-1-5

A solution of compound **G-1-4** (36 g, crude) in EtOH (360 mL) was added $NH_2NH_2.H_2O$ (30 mL). The mixture was stirred at room temperature for 5h. The product was deposited from the reaction mixture. The mixture was filtered and the solid was washed with EtOH (50 mL×3) to give the product (19.6 g, 62.1% in two steps) as a orange solid.

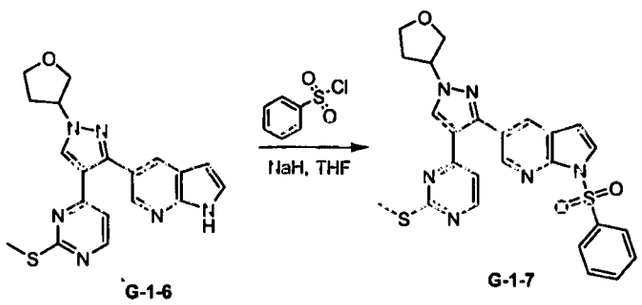
Preparation of 5-(4-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (G-1-6)



G-1-5 G-1-6

A mixture of compound **G-1-5** (1.9 g, 4.24 mmol),  (1.02 g, 5.088 mmol), Cs_2CO_3 (4.13 g, 12.72 mol) in DMSO (20 mL) was heated to 80°C and stirred overnight. The mixture was allowed to cool to room temperature and diluted with water (100 mL) and CH_2Cl_2 (100 mL). The organic layer was separated and the aqueous was extracted with CH2Cl2 for three times. The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaCl (300 mL×3), dried over anhydrous Na_2SO_4, evap. to give the crude compound, which was purified by column chromatography and then via prep. HPLC to afford compound **G-1-6** (700 mg, 43.75%) as a yellow solid.

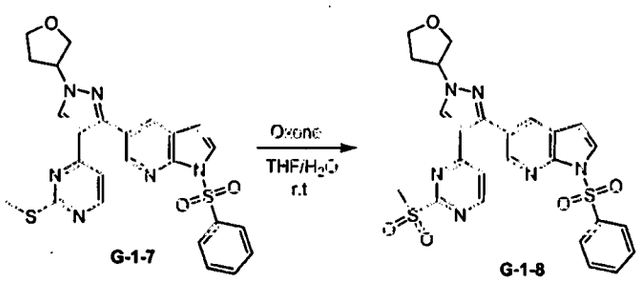
Preparation of 5-(4-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (G-1-7)



G-1-6 G-1-7

To a cooled mixture of compound **G-1-6** (370 mg, 0.98 mmol) in THF (30 mL) was added NaH (47.0 mg, 1.176 mmol, 60% in oil) slowly. After the addition, the mixture was stirred for 1 hour, followed by adding BsCl (207.56 mg, 1.176 mmol) and stirred at room temperature for two hours until TLC analysis (MeOH/CH_2Cl_2 = 1/10) showed the starting material was consumed. The resultant mixture was then quenched with saturated aq. NH_4Cl and concentrated. The residue was extracted with EtOAc (50 m×3). The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaCl (300 mL×3), dried over anhydrous Na_2SO_4, and evaporated to give the crude compound **G-1-7** (600 mg, 100%), which was used for next step directly without further purification.

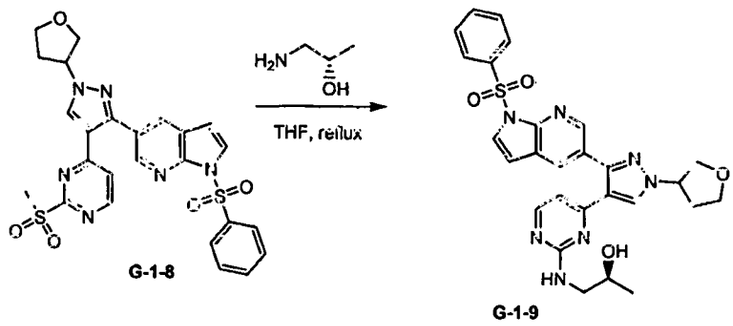
Preparation of 5-(4-(2-(methylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (G-1-8)



G-1-7 G-1-8

The crude compound **G-1-7** (600 mg, 0.98 mmol) was combined with Oxone (0.90 g, 1.47 mmol) in THF/H_2O (1/1, 15 mL) and stirred at room temperature for 5 hours until TLC analysis (EtOAc/Petroleum = 1/2) showed the starting material was consumed. The resulting mixture was diluted with EtOAc (100 mL) and water (50 mL). The organic layer was separated and the aqueous was extracted with EtOAc for three times. The combined organic layer was then washed with water (100 mL×1), saturated aq. $NaHCO_3$ (100 mL×2), saturated aqueous NaCl (100 mL), separately. The resultant organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4, evap. to give compound **G-1-8** (600 mg, 100%), which was used for next step directly without further purification.

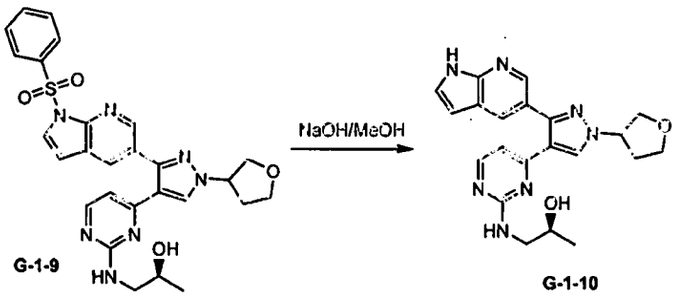
Preparation of (2S)-1-(4-(3-(1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol (G-1-9)



G-1-8 G-1-9

A mixture of compound **G-1-8** (600 mg, 0.98 mmol), S-1-aminopropan-2-ol (367.5 mg, 4.9 mmol) in THF (25 mL) was heated to reflux and stirred for 24 hours until TLC analysis (MeOH/ CH_2Cl_2= 1/10) showed the starting material was consumed. The resulting mixture was then concentrated to dryness and the residue was dissolved in CH_2Cl_2 (200 mL), washed with water (100 mL×2) and saturated aqueous NaCl (100 mL×1), dried over anhydrous Na_2SO_4, followed by evaporation to give Compound **G-1-9** (500 mg, 100%) as yellow oil.

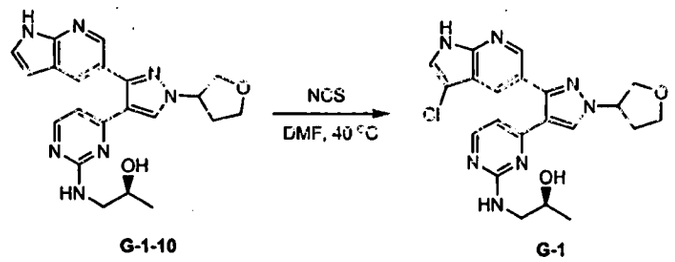
Preparation of (2S)-1-(4-(3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol (G-1-10)



G-1-9 G-1-10

To the solution of crude compound **G-1-9** (500 mg, 0.98 mmol) in MeOH (15 mL) was added the solution of NaOH (78.4 mg, 1.96 mmol) in H_2O (3 mL). The mixture was then gently heated and stirred overnight. TLC analysis (MeOH/CH_2Cl_2 = 1/10) showed the completely consumption of the starting material and formation of new product. Thus, the resulting mixture was diluted with EtOAc (250 mL) and the organic layer was separated and washed with saturated aqueous NaCl (100 mL×2), dried over anhydrous Na_2SO_4, evap. to give the crude product **G-1-10** (400 mg, 100%), which was used for next step directly.

Preparation of (2S)-1-(4-(3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol (G-1)

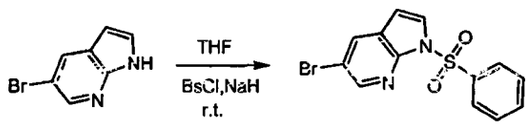


G-1-10 G-1

The crude azaindole **G-1-10** (400 mg, 0.98 mmol), N-chlorosuccinimide (NCS, 130.83 mg, 0.98 mmol) in DMF (50 mL) under N_2 atmosphere was heated to 40°C and stirred overnight. LC-MS showed the starting material was completely consumption. The resultant mixture was then diluted with EtOAc (500 mL). The organic layer was separated and washed with water and saturated aqueous NaCl for several times, dried over anhydrous Na_2SO_4, evap. to give the crude product (380 mg). The crude product was purified by prep. HPLC to afford the product **G-1** (170 mg, 39.53%) as green solid. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 11.281 (s, 1H), 9.809 (s, 1H), 8.508 (s, 1H), 8.284 (s, 1H), 8.2166 (m, 1H), 7.811 (s, 1H), 7.353 (s, 1H), 7.194 (s, 1H), 6.604 (s, 1H), 5.044 (s, 1H), 4.190-4.122 (m, 2H), 4.061-4.022 (m, 1H), 3.966-3.903 (m, 1H), 2.940 (s, 2H), 2.583-2.510 (m, 1H), 2.490-2.364 (m, 1H), 0.917 (s, 3H).

Example H-1: 4-(3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-amine

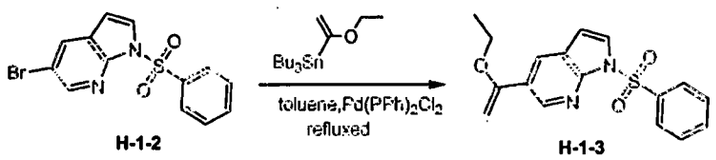
Preparation of 5-bromo-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (H-1-2)



H-1-1 H-1-2

To a suspension of NaH (87 g, 2.18 mol, 60% in oil) in dry THF (1 L) was added dropwise a solution of 5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine **H-1-1** (120 g, 0.62 mol) in dry THF (1 L) at 0°C. After addition, the mixture was stirred at 0°C under N_2 for 0.5 h. To the mixture was added dropwise BsCl (219.5 g, 1.24 mol) at 5°C. After the addition, the mixture was stirred at room temperature overnight. TLC (Petroleum ether/EtOAc 5:1) showed the reaction was complete. The reaction mixture was poured slowly into ice-cold saturated NH_4Cl (500 mL). The mixture was extracted with EtOAc (600 mL×2). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl (700 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. The residue was washed with Petroleum ether/EtOAc (15:1, 1.5 L) to give compound **H-1-2** (198 g, 94.8%) as an off-white solid.

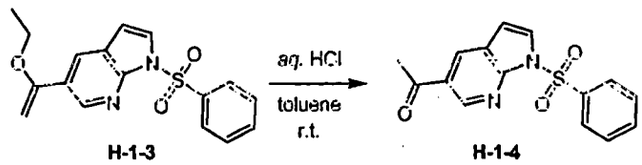
Preparation of 5-(1-ethoxyvinyl)-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (H-1-3)



H-1-2 H-1-3

To a solution of compound **H-1-2** (110 g, 0.33 mol) and 2-ethoxyprop-1-ene (141.3 g, 0.39 mol) in toluene (2 L) was added $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (11.4 g, 16.3 mmol) under N_2. The mixture was refluxed overnight. TLC (petroleum ether/EtOAc 5:1) showed the reaction was complete. The reaction mixture was directly used in next step.

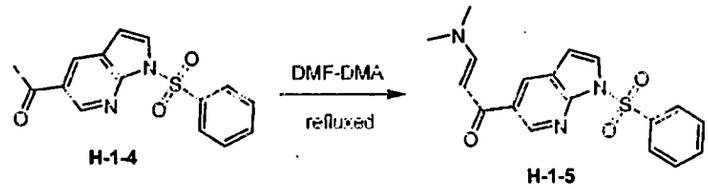
Preparation of 1-(1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)ethanone (H-1-4)



H-1-3 H-1-4

To a mixture of compound **H-1-3** (216 g, 0.66 mol) in toluene (2 L) was added HCl (3 N, 440 mL, 1.32 mol). The mixture was stirred at room temperature for 2 h. TLC (petroleum ether/EtOAc 3:1) showed the reaction was complete. The mixture was concentrated in vacuo. The residue was purified via column chromatography (silica gel, petroleum ether/EtOAc 5:1~3:1) to give compound **H-1-4** (188 g, 95.0%) as an off-white solid.

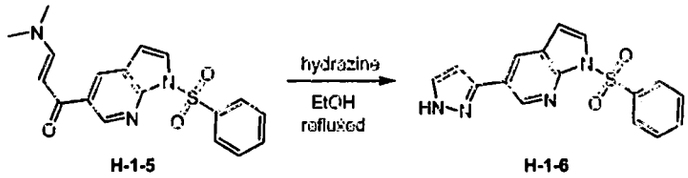
Preparation of (E)-3-(dimethylamino)-1-(1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)prop-2-en-1-one (H-1-5)



H-1-4 H-1-5

A mixture of compound **H-1-4** (97.5 g, 0.325 mol) in DMF-DMA (500 mL) was refluxed under N_2 overnight. TLC (petroleum ether/EtOAc 1:1) showed the reaction was complete. The reaction mixture was concentrated in vacuo. The residue was washed with EtOAc to give compound **H-1-5** (35 g, 30.3%) as a yellow solid and crude compound **H-1-5** (90 g) as brown oil.

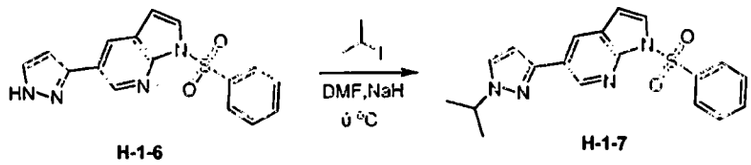
Preparation of 1-(phenylsulfonyl)-5-(1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (H-1-6)



H-1-5 H-1-6

To a mixture of compound **H-1-5** (50 g, 0.14 mol) in EtOH (200 mL) was added compound 5B (6.8 g, 0.21 mol) under N_2. After the addition, the mixture was refluxed overnight. TLC (petroleum ether/EtOAc 1:1) showed the reaction was complete. About half of the solvent of EtOH was removed in vacuum and the resulting mixture was filtered. The cake was dried in vacuum to give compound **H-1-6** (34 g, 75%) as a gray solid.

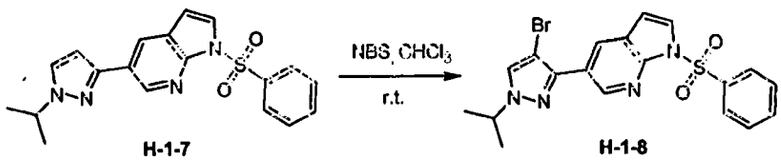
Preparation of 5-(1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (H-1-7)



H-1-6 H-1-7

To a mixture of NaH (2.96 g, 74.1 mmol, 60% in oil) in DMF (200 mL) was added portionwise compound **H-1-6** (20 g, 61.7 mmol) at 0°C under N_2. After stirring at 0°C for 0.5 h, isopropyl iodide (31.5 g, 185.2 mmol) was added dropwise to the mixture at 0°C. The resulting mixture was stirred at 0°C for 0.5 h. TLC (petroleum ether/EtOAc 1:1) showed most of compound **H-1-6** was consumed. The reaction mixture was poured into ice-cold saturated NH_4Cl (1000 mL). The mixture was extracted with EtOAc (400 mL). The aq. layer was basified with K_2CO_3 to a pH~8, saturated with NaCl and extracted with EtOAc (400 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl (400 mL×5), dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. The residue was purified via column chromagraphy (silica gel, petroleum ether/EtOAc 10:1) to give compound **H-1-7** (9 g, 38.1%) as a white solid and crude compound **H-1-7** (3 g) as brown oil.

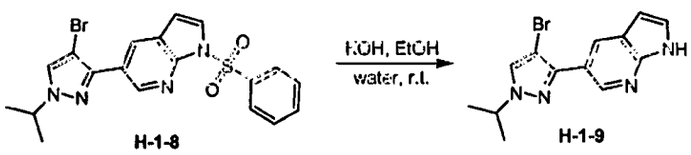
Preparation of 5-(4-bromo-1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (H-1-8)



H-1-7 H-1-8

To a solution of compound **H-1-7** (5 g, 14 mmol) in $CHCl_3$ (100 mL) was added NBS (2.8 g, 16 mmol) under N_2. After the addition, the mixture was stirred at room temperature for 3h. TLC (petroleum ether/EtOAc 3:1) showed the reaction was complete. The reaction mixture was concentrated in vacuo. To the residue was added EtOAc (200 mL). The mixture was washed with water (200 mL) and saturated aqueous NaCl (200 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. The residue was washed with petroleum ether/EtOAc (3:1, 15 mL) to give crude compound **H-1-8** (4.5 g, 72%) as a yellow solid. The crude solids were re-crystallized from CH_2Cl_2/petroleum ether (1:20, 50 mL) to give pure compound **H-1-8** (4.35 g, 70%) as an off-white solid.

Preparation of 5-(4-bromo-1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (H-1-9)

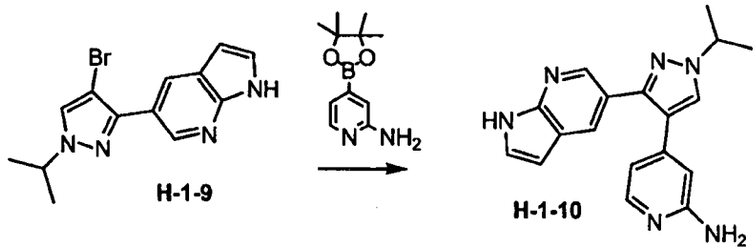


H-1-8 H-1-9

A solution of KOH in 8 ml water was added to a suspension of the Bs protected azaindole (**H-1-8**) in 50ml EtOH. Stirred at room temperature overnight. The reaction was concentrated by rotary evaporation. The concentrated reaction mixture was diluted with EtOAc and saturated aqueous NaCl, and the layers were separated. The aqueous layer was re-extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, and dried over $MgSO_4$. The solution was filtered and concentrated under reduced pressure to give a yellow solid. Trituration with TBME (2x) gave 3.37g of **H-1-9** as a yellow solid. The product was used in the next step without further purification. 1H NMR (400 MHz,

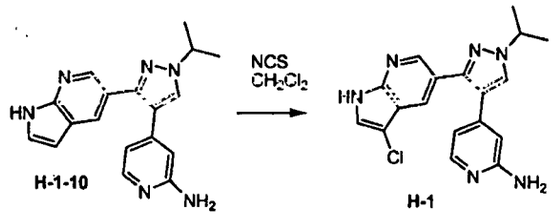
DMSO-d6) δ ppm 1.47 (d, J=6.82 Hz, 6 H) 4.36 - 4.66 (m, 1 H) 6.53 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.40 - 7.60 (m, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.30 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.61 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 11.76 (br. s., 1 H).

Preparation of 4-(1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-amine (H-1-10)



A mixture of the pyrazole **H-1-9** (400mg, 1.31mmol), 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine (375mg, 1.70mmol), and 1N sodium carbonate (4ml, 4mmol) in 5 mL of DME was flushed with nitrogen for 5 min. 1,1'-Bis(diphenylphospino)ferrocene palladium (II) chloride (96mg, 0.131mmol) was then added and the mixture was heated in an oil bath. Reaction turned dark within 5min. Heating at 80°C was continued for an additional 18 hours at which time 150mg more of 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine and 25mg more 1,1'-bis(diphenylphospino)ferrocene palladium (II) chloride were added. After degassing, the reaction was sealed and placed in microwave for 60 min at 80°C. The mixture was filtered and the solids rinsed with water and MeOH. The filtrate was partitioned between ethyl acetate and saturated aqueous NaCl. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2x). The combined organics were washed with water, saturated aqueous NaCl, and dried over $MgSO_4$, and concentrated under vacuum to a crude brown oil (570mg) which was purified by reverse phase HPLC to give 51mg (12% yield) of **H-1-10** as a white solid. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.50 (d, J=6.57 Hz, 6 H) 4.45 - 4.65 (s, 1 H) 5.79 (s, 2 H) 6.25 - 6.38 (m, 2 H) 6.45 (dd, J=3.41, 1.89 Hz, 1 H) 7.40 - 7.55 (m, 1 H) 7.71 - 7.86 (m, 1 H) 7.95 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.22 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 11.68 (br. s., 1 H).

Preparation of 4-(3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-amine (H-1)

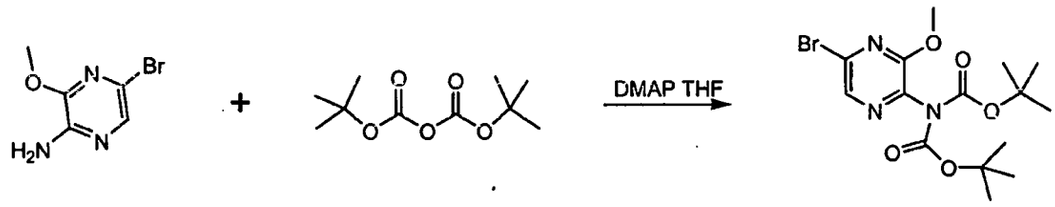


A mixture 4-(1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-amine (**H-1-10**) (40mg, 0.13mmol) and N-chlorosuccinimide (19.3mg, 0.14mmol) in CH_2Cl_2 (2ml) was stirred at room temperature for 18 hours. Another portion of N-chlorosuccinimide (5mg, 0.04mmol) was added and stirring continued at room temperature for an additional 4 hours. The reaction was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by reverse phase HPLC to give 14mg (31% yield) 4-(3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-amine (**H-1**) as a white solid.1H

NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.51 (d, J=6.82 Hz, 6 H) 4.43 - 4.69 (m, 1 H) 6.22 - 6.63 (m, 4 H) 7.72 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=5.81 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.30 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 12.08 (d, J=1.77 Hz, 1 H).

Example I-1: Preparation of (2*S*)-1-({4-[3-(5-amino-6-methoxypyrazin-2-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol

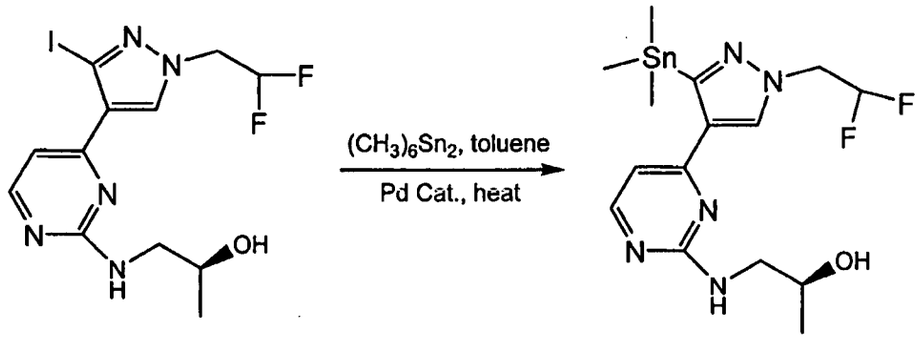
Preparation of I-1-1



I-1-1

To a solution of 5-bromo-3-methoxypyrazin-2-amine (4.05g, 19.8mmol) in 70 mL dry THF was added DMAP (1.24g, 10,1mmol) followed by boc anhydride (10.4g, 47.6mmol) in one portion at room temperature. The resulting mixture was allowed to stir at room temperature. When the starting material was gone by TLC, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to an amber oil. A precipitate developed when the oil residue was slurried in 3:1 Hexanes/EtOAc which was collected. The precipitate was dissolved in EtOAc and washed with saturated aqueous NaCl with some 0.5N HCl so pH was ~5. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and conc. The crude product was purified by silica gel chromatography (eluting 3:1 Hexanes/EtOAc) to give 5.40g of compound **I-1-1** as a white solid. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.36 (s, 18 H) 3.99 (s, 3 H) 8.37 (s, 1 H).

Preparation of (2*S*)-1-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(trimethylstannyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol (I-1-2)

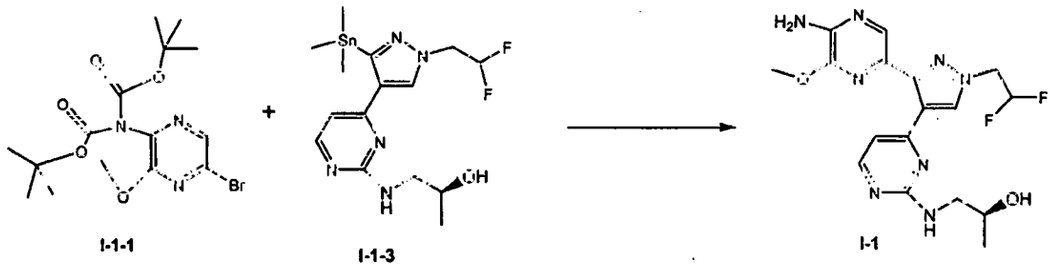


I-1-2 **I-1-3**

A solution of (2*S*)-1-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-iodo-1*H*-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol (2.0 g, 4.9 mmol) and hexamethylditin (1.9 g, 5.9 mmol) in toluene (15 mL) was degassed with a Nitrogen bubbler for 5 minutes prior to the addition of Tetrakis(triphenylphoshine)palladium (0) (566 mg, 0.489 mmol). The resulting mixture was sealed in a 20 mL microwave reaction vial and heated in an oil bath at

90°C for 18 hrs then at 110°C for 2 hrs. The mixture was removed from the oil bath and allowed to cool to room temperature. The mixture was loaded directly onto silica gel and purified using a gradient of 0-35% ethyl acetate in dichloromethane as eluent to give 1.26g (58%) of **I-1-3** as an oil. 1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 8.17 (d, *J*=5.31 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 6.68 (d, *J*=5.31 Hz, 1 H), 6.15 (tt, *J*=55.52, 4.55, 4.42 Hz, 1 H), 5.23 (br. t, *J*=5.31 Hz, 1 H), 4.56 (td, *J*=13.52, 4.29 Hz, 2 H), 3.91 - 4.17 (m, 1 H), 3.51 - 3.75 (m, 1 H), 3.28 - 3.48 (m, 1 H), 1.25 (d, *J*=6.32 Hz, 3 H), 0.36 (t, *J*=28.55 Hz, 9 H)

Preparation of (2*S*)-1-({4-[3-(5-amino-6-methoxypyrazin-2-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol (I-1)



I-1-1 I-1-3 I-1

A mixture of di-*tert*-butyl (5-bromo-3-methoxypyrazin-2-yl)imidodicarbonate (517 mg, 1.28 mmol), (2*S*)-1-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(trimethylstannyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol (570 mg, 1.28 mmol), Copper iodide (5 mg, 0.026 mmol) in DMF (13 mL) was deoxygenated with a N_2 bubbler for a few minutes before adding Tetrakis(triphenylphoshine)palladium (0) (74 mg, 0.064 mmol). The mixture was sealed in a microwave vial and heated in an oil bath at 100C for 18 hrs. This mixture was then heated in the microwave at 170°C for 20 minutes to themolyze the tert-butoxycarbonyl groups. The mixture was partitioned between ethyl acetate and saturated aqueous NaCl. Some dark insoluble solids did not go into either phase and were removed by filtration. The layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate. The combined organics were washed once each with water and saturated aqueous NaCl, dried over Magnesium sulfate and reduced to minimum volume. The residue was then purified on silica gel using a gradient of 0-8% methanol (containing 10% ammonium hydroxide) in a mixture of tert-butyl methyl ether and dichloromethane (1:1) as eluent. A small amount of the product still containing the tert-butoxycarbonyl groups was recovered from the column. This material was treated with 10% hydrochloric acid in methanol at 70°C for 2 hours to complete the deprotection. The mixture was partitioned between aqueous Sodium bicarbonate and ethyl acetate. The aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate. The combined organics were washed with water (1x), saturated aqueous NaCl (1x), dried over $MgSO_4$ and reduced to minimum volume. The residue was then purified on silica gel in a similar fashion to obtain a second batch of product. The batched were combined and dissolved in a mixture of methanol and water then lyophilized to give 180 mg (33%) (2*S*)-1-({4-[3-(5-amino-6-methoxypyrazin-2-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol (**I-1**) as a fluffy white solid. 1H NMR (400 MHz, ACETONITRILE-d_3) δ ppm 8.05 - 8.15 (m, 2 H), 7.83 (s, 1 H), 6.65 (d, *J*=5.31 Hz, 1 H), 6.27 (tt, *J*=54.95, 3.79 Hz, 1 H), 5.73 (br. t, *J*=4.93 Hz, 1 H), 5.34 (br. s., 2 H),

4.58 (td, *J*=14.72, 3.66 Hz, 2 H), 3.81 (br. s., 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.54 (br. s., 1 H), 3.27 - 3.41 (br. m, 1 H), 3.06 - 3.23 (br. m, 1 H), 1.08 (d, *J*=6.32 Hz, 3 H).

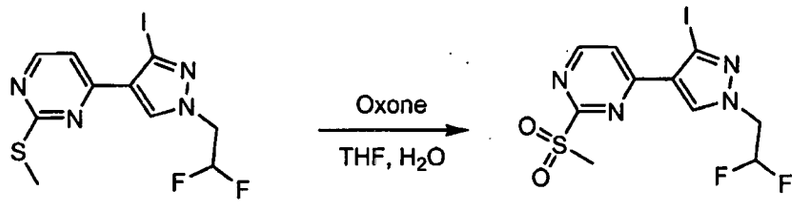
Preparation of (2S)-1-(4-(1-(2,2-difluoroethyl)-3-iodo-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol (I-1-2)

Step 1:

I-1-2a **I-1-2b**

A mixture of compound **I-1-2a** (22 g, 69.2 mmol), 1,1-difluoro-2-iodoethane (16 g, 83.3 mmol) and K_2CO_3 (19.2 g, 0.138 mol) in DMF (80 mL) was stirred at 30°C overnight. When TLC (EtOAc/Petroleum ether = 1:4) showed the reaction was complete, DMF was evaporated under reduced pressure. The residue was taken up with EtOAc (500 mL). The mixture was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated to give crude product, which was purified via SFC to give the product (12.1 g, 45.8%) as a yellow solid.

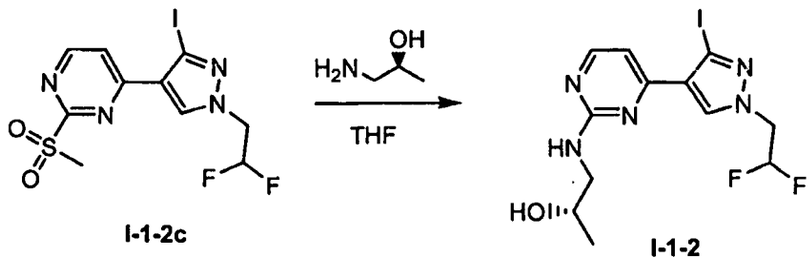
Step 2:



I-1-2b **I-1-2c**

To a solution of **I-1-2b** (10 g, 26.2 mmol) in THF (100 mL) and water (100 mL) was added oxone (24 g, 39.1 mmol) at 0 ~ 5°C. After the addition, the mixture was stirred at room temperature overnight. TLC (EtOAc/Petroleum ether = 1:2) showed the reaction was complete, the mixture was concentrated to 1/2 volume, then EtOAc (200 mL) was added and the organic layer was separated, washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated to give **I-1-2c** (10.9 g, 100%) as a yellow solid.

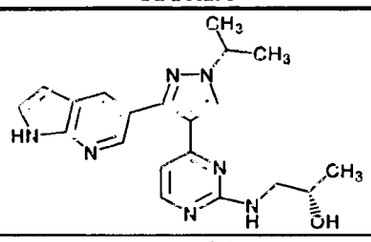
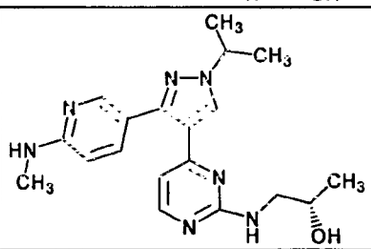
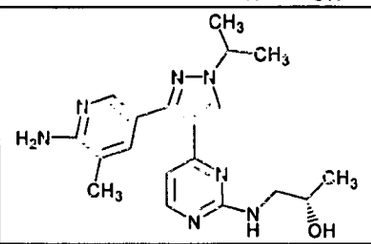
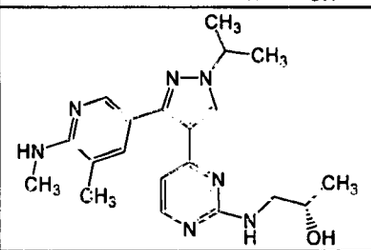
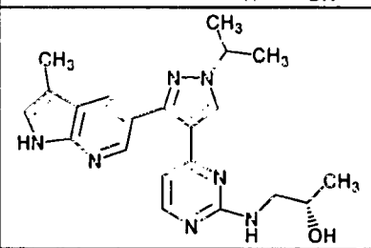
Step 3:

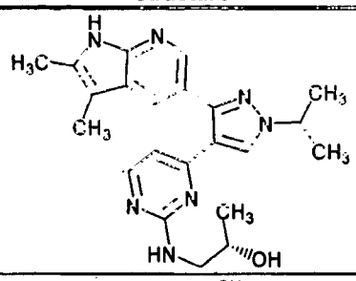
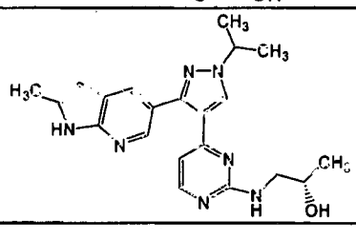
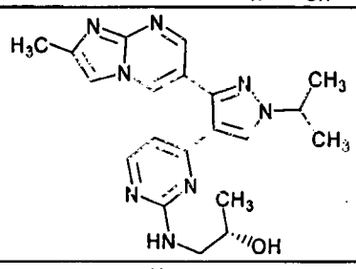
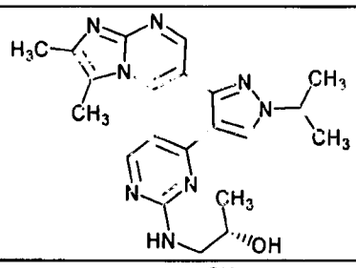
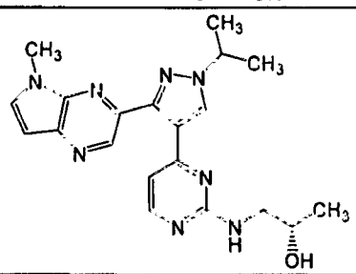
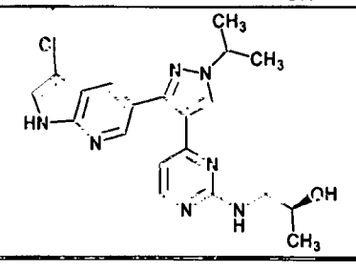


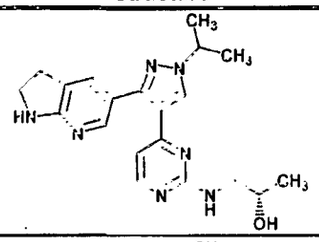
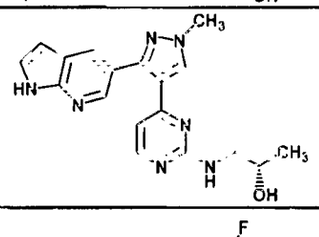
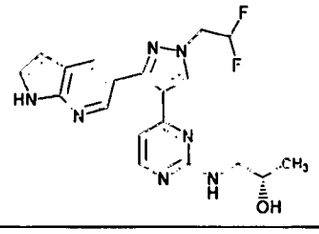
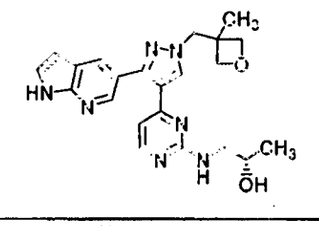
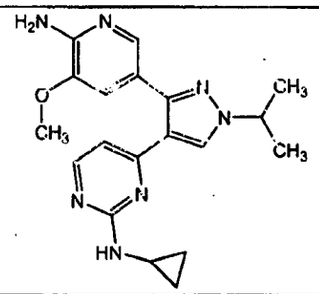
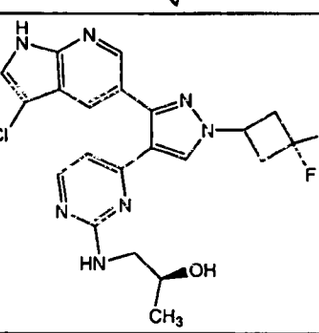
I-1-2c **I-1-2**

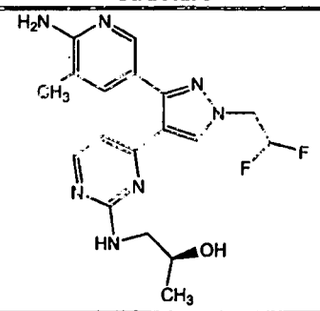
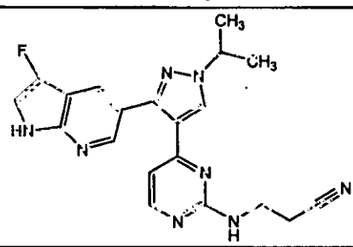
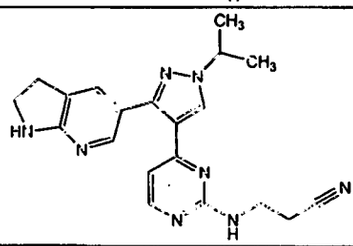
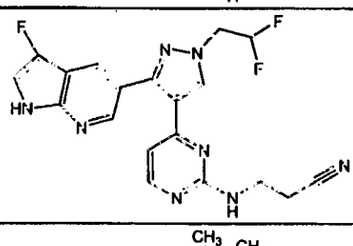
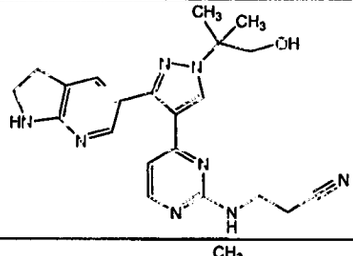
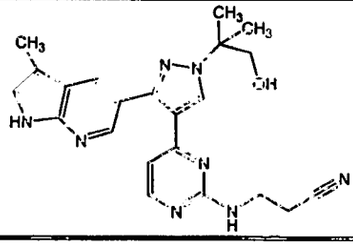
A mixture of **I-1-2c** (10.9 g, 26.3 mmol) and (S)-1-aminopropan-2-ol (7.9 g, 0.105 mol) in THF (100 mL) was heated to reflux overnight. When TLC (CH_2Cl_2: MeOH = 10:1) showed the reaction was complete, EtOAc (300 mL) and brine (100 mL) were added to the mixture, and the layers were separated. The organic layer was washed with brine (80 mL×5), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to give the product **I-1-2** (10.1 g, 93.9%) as a pale solid.

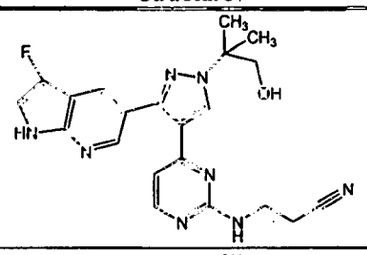
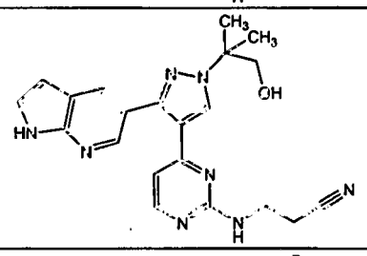
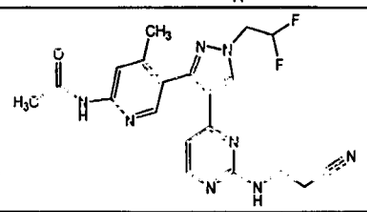
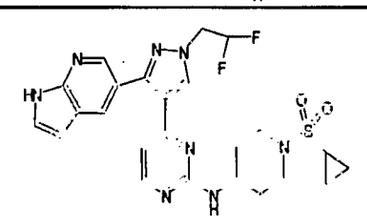
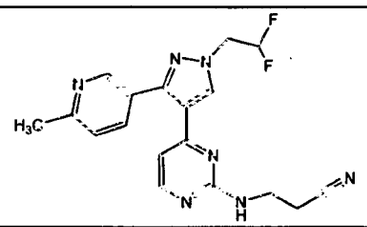
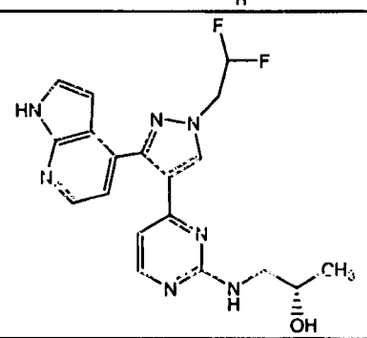
Table 1

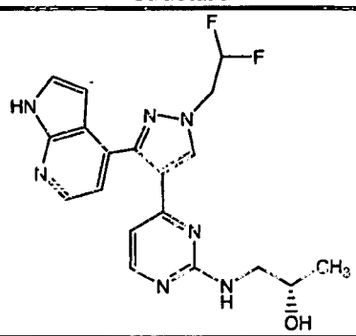
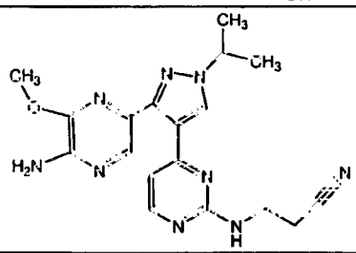
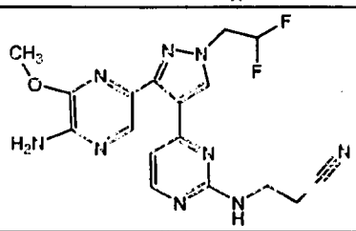
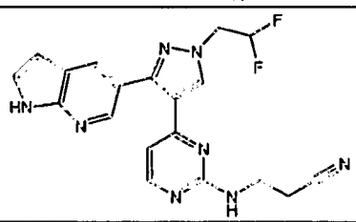
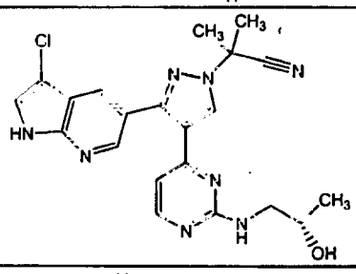
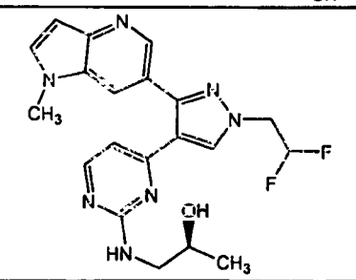
Ex. No./ Method	*Structure*	*Structure Name*	*^{1}H NMR/MS (m/z +1) M+H*
B-1/B		(2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, ACETONITRILE-d3) δ ppm 9.71 (br. s., 1 H), 8.46 (br. s., 1 H), 8.01 - 8.23 (m, 3 H), 7.39 (d, J=3.03 Hz, 1 H), 6.51 (d, J=3.28 Hz, 2 H), 5.71 (br. s., 1 H), 4.45 - 4.73 (m, 1 H), 3.70 (br. s., 1 H), 3.16 (br. s., 1 H), 3.03 (br. s., 1 H), 1.55 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 0.92 (br. s., 3 H). M+H: 378.2
B-2/B		(2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(6-(methylamino)pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.172 (s, 1H), 8.062 (s, 1H), 8.014-8.002 (d, 1H), 7.528-7.506 (d, 1H), 6.538-6.487 (m, 2H), 4.528-4.497 (m, 2H), 3.782 (s, 1H), 3.100 (s, 1H), 2.835 (s, 3H), 1.504-1.429 (d, 6H), 1.058-1.045 (d, 3H). M+H: 368.4
B-3/B		(2S)-1-(4-(3-(6-amino-5-methylpyridin-3-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.121 (s, 1H), 7.959-7.947 (d, 1H), 7.824 (s, 1H), 7.374 (s, 1H), 6.477 (s, 1H), 4.474-4.429 (m, 2H), 3.710 (s, 1H), 3.026 (s, 1H), 2.049 (s, 3H), 1.449-1.433 (d, 6H), 0.992-0.978 (d, 3H). M+H: 368.4
B-4/B		(2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(5-methyl-6-(methylamino)pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.159 (s, 1H), 8.000-7.966 (m, 2H), 7.338 (s, 1H), 6.515 (s, 1H), 4.537-4.470 (m, 1H), 3.761 (s, 1H), 3.246-3.234 (s, 1H), 3.087-3.077 (s, 1H), 2.908-2.901 (s, 3H), 2.086-2.055 (s, 3H), 1.498-1.482 (d, 6H), 1.018 (s, 3H). M+H: 382.6
B-5/B		(2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.227 (s, 1H), 8.185-8.180 (d, 1H), 7.981-7.976 (d, 1H), 7.954-7.940 (d, 1H), 7.097 (s, 1H), 6.479 (s, 1H), 4.567-4.500 (m, 1H), 3.591 (s, 1H), 3.035 (m, 1H), 2.840 (m, 1H), 2.219 (s, 3H), 1.511-1.494 (d, 6H), 0.798 (d, 3H). M+H: 392.2

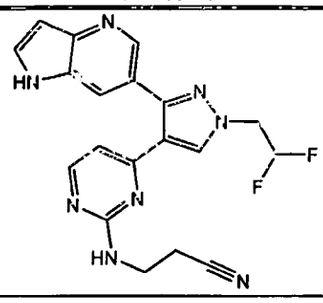
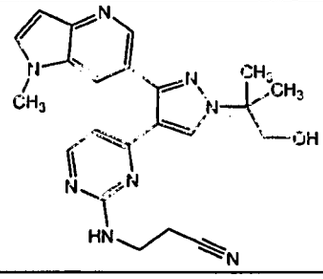
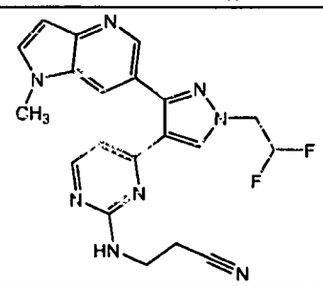
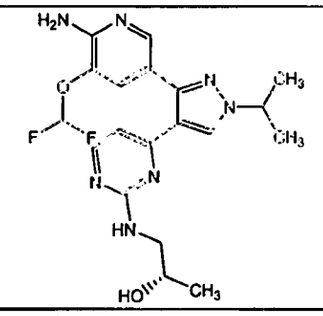
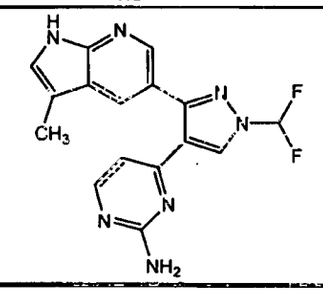
Ex. No./ Method	Structure	Structure Name	^{1}H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-6/B		(2S)-1-(4-(3-(2,3-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.203 (s, 1H), 8.065-8.060 (d, 1H), 7.929-7.916 (d, 1H), 7.816-7.813 (d, 1H), 6.442 (s, 1H), 4.564-4.464 (m, 1H), 3.599 (s, 1H), 3.039-2.866 (m, 2H), 2.293 (s, 3H), 2.193 (s, 3H), 1.562-1.494 (d, 6H), 0.814 (s, 3H). M+H: 406.1
B-7/B		(2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.473 (s, 1H), 8.218 (s, 1H), 8.052-8.037 (d, 1H), 7.997-7.992 (d, 1H), 6.763 (s, 1H), 6.250 (s, 1H), 4.681-4.614 (m, 1H), 3.673 (s, 1H), 3.141 –2.901 (m, 2H), 2.514-2.490 (d, 3H), 1.617-1.601 (d, 6H), 0.883 (s, 3H). M+H: 392.6
B-8/B		(2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(2-methylimidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol	1H NMR (300 MHz, MeOH) δ ppm 0.90 (br. s., 3 H) 1.60 (d, 6 H) 2.50 (s, 3 H) 2.92 (br. s., 1 H) 3.08 (br. s., 1 H) 3.69 (br. s., 1 H) 4.57- 4.76 (m, 1 H) 6.87 (d, 1 H) 7.73 (s, 1 H) 8.16 (d, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 8.84 (br. s., 1 H) 9.16 (br. s., 1 H). M+H: 393
B-9/B		(2S)-1-(4-(3-(2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol	1H NMR (300 MHz, MeOH) δ ppm 0.85 (br. s., 3 H) 1.60 (d, 6 H) 2.44 (s, 3 H) 2.47 (s, 3 H) 2.88 (br. s., 1 H) 3.04 (br. s., 1 H) 3.66 (br.s., 1 H) 4.57 - 4.73 (m, 1 H) 6.83 (d, 1 H) 8.15 (d, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.67 (br. s., 1 H) 8.78 (br. s., 1 H). M+H: 409
B-10/B		(2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(5-methyl-5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol	1H NMR (300 MHz, MeOH) δ ppm 0.95 (br. s., 3 H) 1.62 (d, 6 H) 2.94 (br. s., 1 H) 3.08 (br. s., 1 H) 3.69 (br. s., 1 H) 3.84 (s, 3 H) 4.61- 4.75 (m, 1 H) 6.68 (d, 1 H) 6.83 (d, 1 H) 7.78 (d, 1 H) 8.11 (d, 1 H) 8.33 (br. s., 1 H) 8.69 (br. s., 1 H). M+H: 393
B-11/B		(2S)-1-(4-(3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol	1H NMR (400.MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.15 (d, 3 H) 1.63 (d, 6 H) 3.24 - 3.35 (m, 1 H) 3.41 (dd, 1 H) 3.95 (d, 1 H) 4.56 - 4.69 (m, 1 H) 5.37 - 5.45 (m, 1 H) 6.43 (d, 1 H) 7.31 (d, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.07 (d, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.58 (d, 1 H) 8.80 (s, 1 H). M+H 412.2

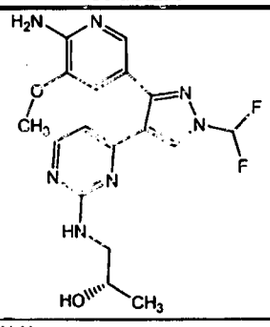
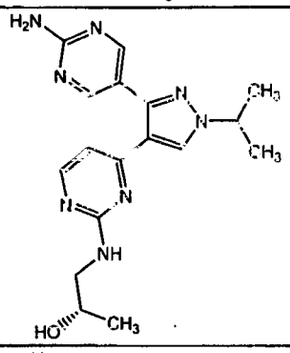
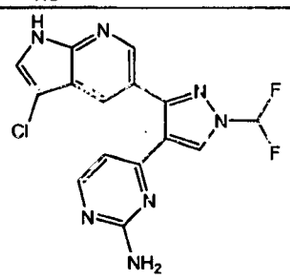
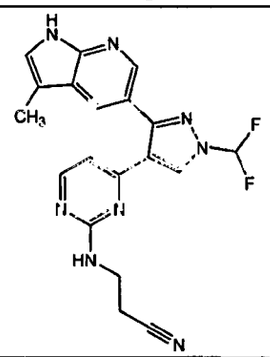
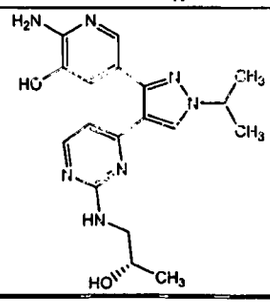
Ex. No./ Method	Structure	Structure Name	^{1}H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-12/B		(2S)-1-(4-(3-(2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (d, 3 H) 1.58 (d, 6 H) 3.11 (t, 2 H) 3.34 - 3.49 (m, 2 H) 3.64 - 3.73 (m, 2 H) 3.96 - 4.07 (m, 1 H) 4.50 - 4.60 (m, 1 H) 4.55 (s, 1 H) 5.38 (t, 1 H) 6.54 (d, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 8.09 (d, 1 H) 8.11 (s, 1 H). M+H: 380.4
B-13/B		(2S)-1-(4-(1-methyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 9.46 (br. s., 1 H), 8.54 (d, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.37 (none, 1 H), 6.55 (d, 1 H), 6.43 (d, 1 H), 5.68 (t, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.88 - 4.00 (m, 1 H), 3.25 - 3.48 (m, 2 H), 1.17 (d, 3 H). M+H: 350.2
B-14/B		(2S)-1-(4-(1-(2,2-difluoroethyl)-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 9.15 (br. s., 1 H), 8.53 (d, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 8.02 - 8.10 (m, 2 H), 7.36 (dd, 1 H), 6.55 (dd, 1 H), 6.44 (d, 1 H), 6.23 (tt, 1 H), 5.47 (t, 1 H), 4.56 (td, 1 H), 4.23 (br. s., 1 H), 3.86 - 4.04 (br. m, 1 H), 3.36 - 3.50 (br. m, 1 H), 3.24 - 3.35 (m, 1 H), 1.16 (d, 3 H). M+H 400.2
B-15/B		(2S)-1-(4-(1-((3-methyloxetan-3-yl)methyl)-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 9.11 (br. s., 1 H), 8.52 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.36 (dd, 1 H), 6.55 (dd, 1 H), 6.44 (d, 1 H), 5.46 (t, 1 H), 4.79 (d, 2 H), 4.47 (d, 2 H), 4.42 (s, 2 H), 3.89 - 4.03 (br. m, 1 H), 3.36 - 3.50 (br. m, 1 H), 3.26 - 3.36 (m, 1 H), 1.38 (s, 3 H), 1.17 (d, 3 H). M+H: 420.0
B-16/B		4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-cyclopropylpyrimidin-2-amine	1H NMR (400 MHz, ACETONITRILE-d3) δ ppm 8.12 (d, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 5.74 (br. s., 1 H), 5.14 (br. s., 2 H), 4.41 - 4.63 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 2.54 - 2.73 (m, 1 H), 1.52 (d, 6 H), 0.58 - 0.71 (m, 2 H), 0.30 - 0.51 (m, 2 H). M+H: 366.2
B-17/B		(2S)-1-({4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(3,3-difluorocyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 9.28 (br. s., 1 H), 8.57 (d, 1 H), 8.21 (d, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 6.43 (d, 1 H), 5.53 (br. t, 1 H), 4.61 - 4.91 (m, 1 H), 4.34 (br. s., 1 H), 3.97 (br. s., 1 H), 3.05 - 3.48 (m, 6 H), 1.16 (d, 3 H). M+H: 460.0

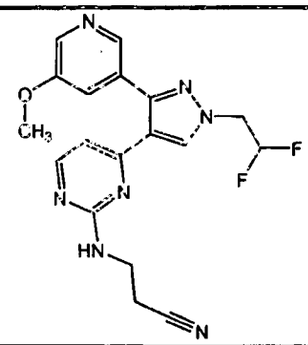
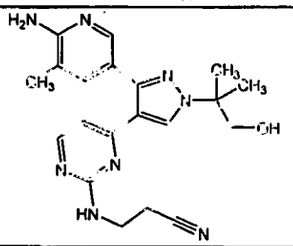
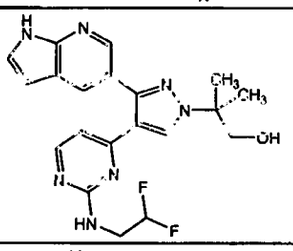
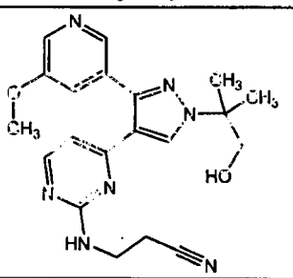
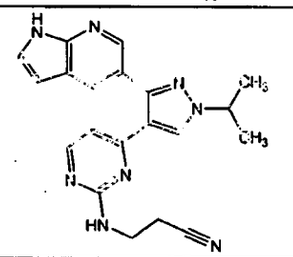
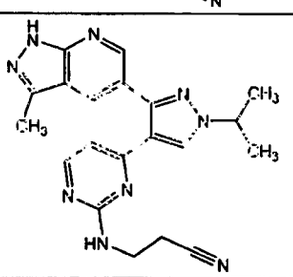
Ex. No./ Method	Structure	Structure Name	^{1}H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-18/B		(2S)-1-({4-[3-(6-amino-5-methylpyridin-3-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.29 (s, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 6.52 (d, 1 H), 6.19 (tt, 1 H), 5.78 (br. s., 1 H), 5.21 (br. s., 2 H), 4.52 (td, 2 H), 3.90 - 4.08 (m, 1 H), 3.17 - 3.53 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.23 (d, 3 H). M+H: 390.2
B-19/B		3-({4-[3-(3-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.39 - 8.62 (m, 2 H), 8.20 (d, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.11 (t, 1 H), 6.52 (d, 1 H), 5.44 (t, 1 H), 4.41 - 4.74 (m, 1 H), 3.58 (br. s., 2 H), 2.53 (br. s., 2 H), 1.63 (d, 6 H, partially obscured by water). M+H: 391.2
B-20/B		3-({4-[3-(2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.12 (d, 1 H), 7.94 - 7.99 (m, 2 H), 7.46 (d, 1 H), 6.60 (d, 1 H), 5.56 (br. t, 1 H), 5.13 (br. s., 1 H), 4.43 - 4.66 (m, 1 H), 3.50 - 3.79 (m, 4 H), 3.11 (t, 2 H), 2.66 (t, 2 H), 1.59 (d, 6 H). M+H: 375.2
B-21/B		3-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(3-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.12 (d, 1 H), 7.94 - 7.99 (m, 2 H), 7.46 (d, 1 H), 6.60 (d, 1 H), 5.56 (br. t, 1 H), 5.13 (br. s., 1 H), 4.43 - 4.66 (m, 1 H), 3.50 - 3.79 (m, 4 H), 3.11 (t, 2 H), 2.66 (t, 2 H), 1.59 (d, 6 H). M+H: 413.2
B-22/B		3-({4-[3-(2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d/MeOD-d4) δ ppm 7.98 (s, 1 H), 7.96 (d, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.29 (d, 1 H, partially obscured by Chloroform), 6.47 (d, 1 H), 3.69 (s, 2 H), 3.56 (t, 2 H), 3.48 (t, 2 H), 2.98 (t, 2 H), 2.50 (t, 2 H), 1.49 (s, 6 H). M+H: 405.2
B-23/B		3-({4-[1-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.73 (br. s., 1 H), 8.42 (d, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 6.51 (d, 1 H), 5.45 (t, 1 H), 3.91 (s, 2 H), 3.46 - 3.71 (br. m, 2 H), 2.53 (br. s., 2 H), 2.33 (s, 3 H), 1.68 (s, 6 H, partially obscured by water). M+H: 417.2

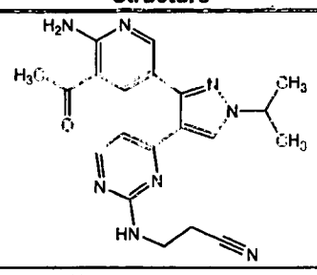
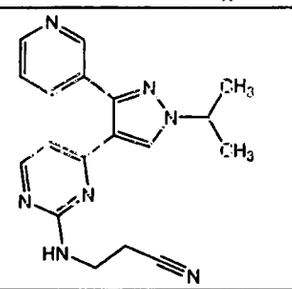
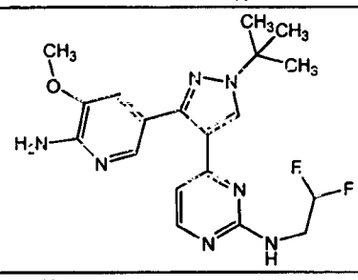
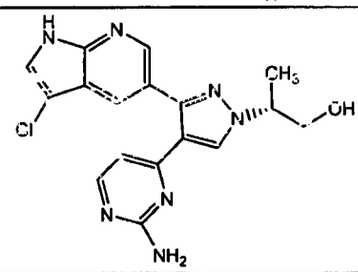
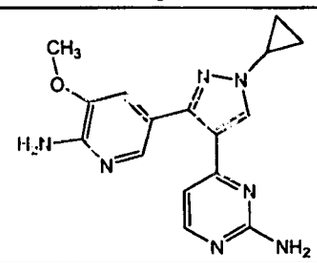
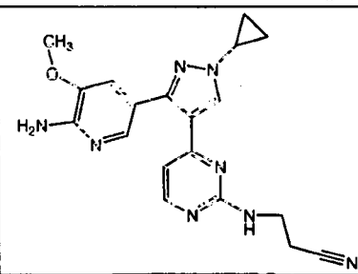
Ex. No./ Method	Structure	Structure Name	^{1}H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-24/B		3-({4-[3-(3-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*/ METHANOL-d_4) δ ppm 8.31 (d, 1 H), 8.04 - 8.08 (m, 2 H), 7.95 (d, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 6.43 (d, 1 H), 3.74 (s, 2 H), 3.38 (br. s., 2 H), 2.35 (br. s., 2 H), 1.55 (s, 6 H)
B-25/B		3-({4-[1-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 9.52 (br. s., 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.02 - 8.16 (m, 3 H), 7.37 (d, 1 H), 6.55 (d, 1 H), 6.52 (d, 1 H), 5.59 (t, 1 H), 3.91 (s, 2 H), 3.58 (br. s., 2 H), 2.52 (s, 2 H), 1.67 (s, 6 H). M+H: 403.2
B-26/B		N-{5-[4-{2-[(2-cyanoethyl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-4-methylpyridin-2-yl}acetamide	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.14 - 8.20 (m, 3 H), 8.12 (d, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 6.00 - 6.38 (m, 2 H), 5.35 (t, 1 H), 4.57 (td, 2 H), 3.53 (br. s., 2 H), 2.55 (br. s., 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H). M+H: 427.2
B-27/B		N-[1-(cyclopropylsulfonyl)piperidin-4-yl]-4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine	1H NMR (400 MHz, ACETONITRILE-d3) δ ppm 9.72 (br. s., 1 H), 8.37 (d, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.14 (d, 1 H), 8.07 (d, 1 H), 7.40 (dd, 1 H), 6.65 (br. s., 1 H), 6.51 (dd, 1 H), 6.30 (tt, 1 H), 5.49 (d, 1 H), 4.61 (td, 2 H), 3.40 (br. s., 2 H), 2.23 (br. s., 2 H), 1.68 (br. s., 2 H), 1.29 (br. s., 2 H), 0.94 - 1.03 (m, 4 H). M+H: 529.2
B-28/B		3-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(6-methylpyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile	1H NMR (400 MHz, ACETONITRILE-d3) δ ppm 8.60 (d, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 7.78 (dd, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 6.63 (br. d, 1 H), 6.28 (tt, 1 H), 5.90 (br. t, 1 H), 4.60 (td, 2 H), 3.39 (br. s., 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.46 (br. s., 2 H). M+H: 370.2
B-29/B		(2S)-1-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.87 (br. s., 1 H), 8.37 (d, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 7.31 (dd, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 6.04 - 6.45 (m, 3 H), 5.41 (t, 1 H), 4.60 (td, 2 H), 4.07 (br. s., 1 H), 3.86 - 4.01 (m, 1 H), 3.36 - 3.49 (m, 1 H), 3.25 (br. s., 1 H), 1.18 (d, 3 H). M+H: 400.2

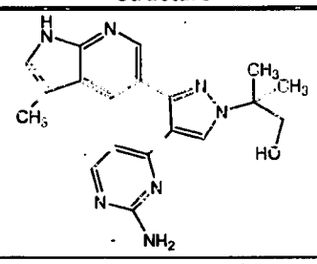
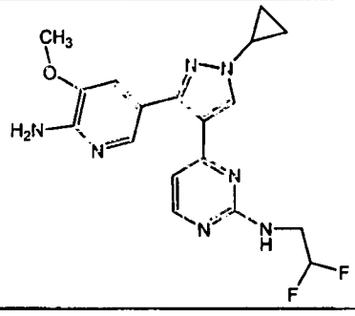
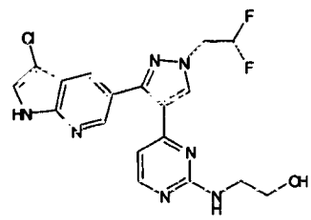
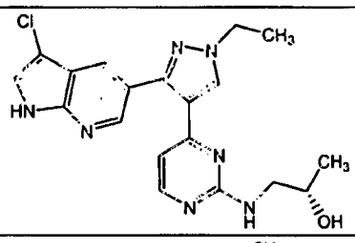
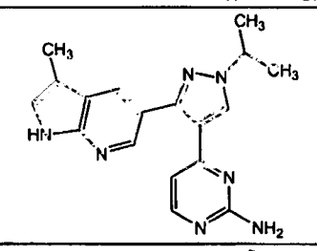
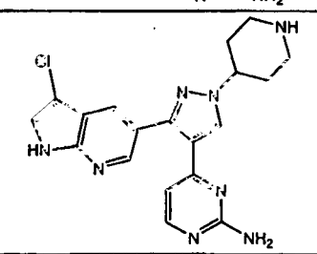
Ex. No./ Method	Structure	Structure Name	^{1}H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-30/B		3-({4-[3-(5-amino-6-methoxypyrazin-2-yl)-1-tert-butyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.12 (d, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 6.75 (d, 1 H), 5.52 (br. t, 1 H), 4.95 (br. s., 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.71 (q, 2 H), 2.70 (t, 2 H), 1.68 (s, 9 H, partially obscured by water). M+H: 394.2
B-31/B		3-({4-[3-(5-amino-6-methoxypyrazin-2-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.13 (d, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 6.74 (d, 1 H), 5.47 - 5.70 (br. m, 1 H), 4.98 (br. s., 2 H), 4.49 - 4.74 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.71 (q, 2 H), 2.70 (t, 2 H), 1.60 (d, 6 H, partially obscured by water). M+H: 380.2
B-32/B		3-({4-[3-(5-amino-6-methoxypyrazin-2-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.18 (d, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 6.74 (d, 1 H), 6.21 (tt, 1 H), 5.41 (br. t, 1 H), 4.94 (br. s., 2 H), 4.55 (td, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.71 (q, 2 H), 2.70 (t, 2 H). M+H: 402.2
B-33/B		3-({4-[3-(5-amino-6-methoxypyrazin-2-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile	1H NMR (400 MHz, ACETONITRILE-d3) δ ppm 9.73 (br. s., 1 H), 8.37 (d, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 7.35 - 7.46 (m, 1 H), 6.54 (d, 1 H), 6.51 (dd, 1 H), 6.30 (tt, 1 H), 5.91 (br. t, 1 H), 4.62 (td, 2 H), 3.39 (br. s., 2 H), 2.40 (br. s., 2 H). M+H: 395.2
B-34/B		2-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-4-(2-{[(2S)-2-hydroxypropyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-2-methylpropanenitrile	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.81 (br. s., 1 H), 8.58 (d, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.22 (d, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 6.46 (d, 1 H), 5.45 (br. s., 1 H), 3.95 (br. s., 1 H), 3.42 (br. s., 1 H), 3.18 - 3.36 (br. m, 1 H), 2.12 (s, 6 H), 1.15 (br. d, 3 H). M+H: 437.2
B-35/B		(2S)-1-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0.88 (br. s., 3 H), 2.91 (br. s., 1 H), 3.10 (br. s., 1 H), 3.31 (br. s., 2 H), 3.67 (br. s., 1 H), 3.86 (s, 3 H), 4.69 (t, 2 H), 6.32 (t, 1 H), 6.62 (br. s., 2 H), 7.57 (d, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H). M+H: 415

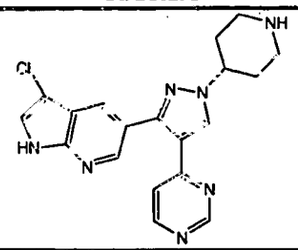
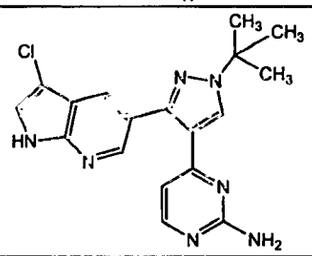
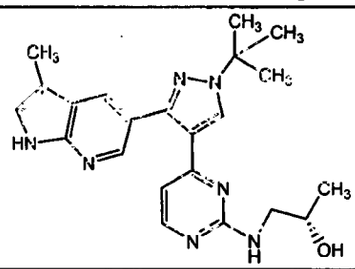
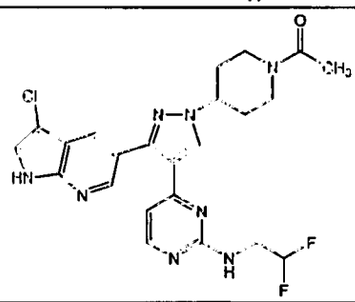
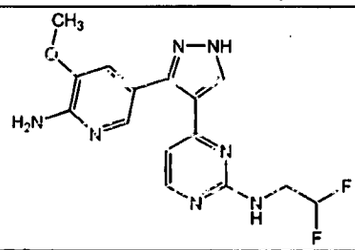
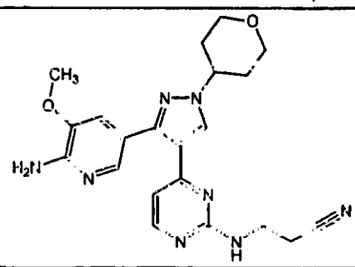
Ex. No./ Method	Structure	Structure Name	^{1}H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-36/B		3-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.26 (br. s., 2 H), 3.34 (br. s., 2 H), 4.57 - 4.75 (m, 2 H), 6.12 - 6.49 (m, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 6.68 (br. s., 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.44 (d, 1 H). M+H: 395
B-37/B		3-({4-[1-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-3-(1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.68 (s, 6 H), 2.46 (br. s., 2 H), 3.53 (br. s., 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.91 (br. s., 2 H), 4.16 (br. s., 1 H), 5.51 (t, 1 H), 6.50 (d, 1 H), 6.71 (d, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.55 (d, 1 H). M+H: 417
B-38/B		3-({4-[1-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-3-(1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.46 (br. s., 2 H), 3.53 (br. s., 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.48 - 4.66 (m, 2 H), 5.54 (t, 1 H), 6.01 -6.41 (m, 1 H), 6.53 (d, 1 H), 6.73 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 8.59 (d, 1 H). M+H: 409
B-39/B		(2S)-1-[(4-{3-[6-amino-5-(difluoromethoxy)-pyridin-3-yl]-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl}pyrimidin-2-yl)amino]propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.21 (d, 3 H), 1.58 (d, 6 H), 3.28 - 3.40 (m, 1 H), 3.40 - 3.58 (m, 1 H), 3.99 (td, 1 H), 4.55 (spt, Hz, 1 H), 4.85 (s, 2 H), 5.46 (t, 1 H), 6.55 (t, 1 H), 6.52 (d, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 8.24 (d, 1 H). M+H: 420.2
B-40/B		4-[1-(difluoromethyl)-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.25 (s, 3 H), 6.38 (d, 1 H), 6.60 (s, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.93 (t, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 8.28 (d, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 11.46 (s, 1 H). M+H: 342.0

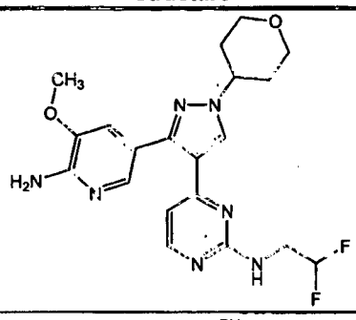
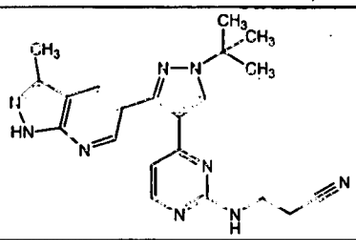
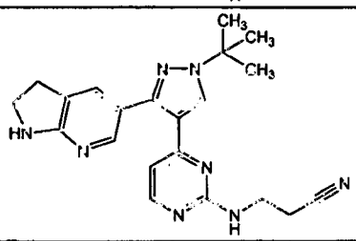
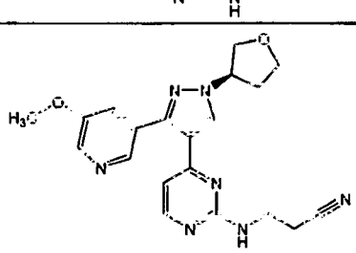
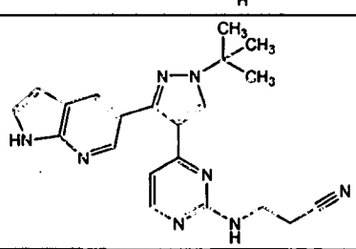
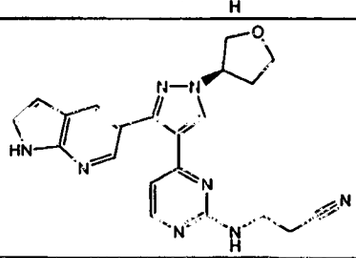
Ex. No./ Method	Structure	Structure Name	^{1}H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-41/B		(2S)-1-({4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, ACETONITRILE-d3) δ ppm 1.07 (d, 3 H), 3.18 (br. s., 1 H), 3.27 (br. s., 1 H), 3.52 (br. s., 1 H), 3.79 (s, 3 H), 5.13 (br. s., 2 H), 5.82 (br. s., 1 H), 6.61 (d, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.40 (t, 1 H), 7.83 (d, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 8.45 (s, 1 H). M+H: 392.0
B-42/B		(2S)-1-({4-[3-(2-aminopyrimidin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, ACETONITRILE-d3) δ ppm 1.07 (d, 3 H), 1.52 (d, 6 H), 2.93 - 3.45 (m, 2 H), 3.63 (br. s., 1 H), 3.77 (br. s., 1 H), 4.54 (spt, 1 H), 5.54 (br. s., 2 H), 5.70 (br. s., 1 H), 6.66 (d, 1 H), 8.02 - 8.25 (m, 2 H), 8.52 (s, 2 H). M+H: 355.2
B-43/B		4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 6.45 (d, 1 H), 6.58 (br. s., 2 H), 7.77 (d, 1 H), 7.94 (t, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 12.17 (br. s., 1 H). M+H: 362.0
B-44/B		3-({4-[1-(difluoromethyl)-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-propanenitrile	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.34 (d, 3 H), 2.51 (br. s., 2 H), 3.59 (br. s., 2 H), 5.58 (t, 1 H), 6.57 (d, 1 H), 7.30 (dd, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 8.96 (d, 1 H). M+H: 395.2
B-45/B		2-amino-5-[4-(2-{[(2S)-2-hydroxypropyl]-amino}pyrimidin-4-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl]pyridin-3-ol	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.19 (d, 3 H), 1.55 (d, 6 H), 3.19 - 3.60 (m, 3 H), 3.88 - 4.08 (m, 1 H), 4.53 (spt, 1 H), 5.08 (br. s., 2 H), 5.68 (br. s., 1 H), 6.49 (d, 1 H), 7.16 (br. s., 1 H), 7.77 - 7.94 (m, 2 H), 7.99 (br. s., 1 H). M+H: 370.2

Ex. No./ Method	Structure	Structure Name	^{1}H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-46/B		3-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(5-methoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.59 (br. s., 2 H), 3.60 (br. s., 2 H), 3.90 (s, 3 H), 4.56 (td, 2 H), 5.46 (t, 1 H), 6.21 (tt, 1 H), 6.55 (d, 1 H), 7.33 - 7.53 (m, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.19 (d, 1 H), 8.35 (br. s., 1 H), 8.41 (s, 1 H). M+H: 386.2
B-47/B		3-({4-[3-(6-amino-5-methylpyridin-3-yl)-1-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-propanenitrile	1H NMR (400 MHz, ACETONITRILE-d3) δ ppm 1.56 (s, 6 H), 2.12 (s, 3 H), 2.54 (br. s., 2 H), 3.48 (d, 2 H) 3.74 (s, 2 H), 5.07 (br. s., 2 H), 5.89 (br. s., 1 H), 6.66 (d, 1 H), 7.22 - 7.72 (m, 2 H), 8.06 (br. s., 1 H), 8.15 (d, 1 H), 8.18 (s, 1 H). M+H: 393.2
B-48/B		2-[4-{2-[(2,2-difluoroethyl)amino]pyrimidin-4-yl}-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-2-methylpropan-1-ol	1H NMR (400 MHz, ACETONITRILE-d3) δ ppm 1.59 (s, 6 H), 3.19 - 3.71 (m, 3 H), 3.77 (s, 2 H), 5.32 - 6.10 (m, 2 H), 6.49 (dd, 1 H), 6.60 (d, 1 H), 7.40 (dd, 1 H), 7.90 - 8.16 (m, 2 H), 8.23 (s, 1 H), 8.41 (br. s., 1 H), 9.97 (br. s., 1 H). M+H: 414.2
B-49/B		3-({4-[1-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-3-(5-methoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile	1H NMR (400 MHz, ACETONITRILE-d3) δ ppm 1.59 (s, 6 H), 2.46 (br. s., 2 H), 3.25 (br. s., 1 H), 3.38 (br. s., 2 H), 3.76 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 5.88 (br. s., 1 H), 6.70 (d, 1 H), 7.47 (br. s., 1 H), 8.17 (d, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.27 (d, 1 H), 8.35 (s, 1 H). M+H: 394.2
B-50/B		3-({4-[1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-propanenitrile	1H NMR (400 MHz, ACETONITRILE-d3) δ ppm 1.55 (d, 6 H), 2.38 (br. s., 2 H), 3.38 (br. s., 2 H), 4.58 (quin, 1 H), 5.85 (t, 1 H), 6.50 (dd, 1 H), 6.56 (d, 1 H), 7.40 (dd, 1 H), 7.92 - 8.14 (m, 2 H), 8.18 (s, 1 H), 8.38 (d, 1 H), 9.69 (br. s., 1 H). M+H: 373.2
B-51/B		3-({4-[1-isopropyl-3-(3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile	1H NMR (400 MHz, ACETONITRILE-d3) δ ppm 1.55 (d, 6 H), 2.36 (br. s., 2 H), 2.52 (s, 3 H), 3.33 (br. s., 2 H), 4.59 (spt, 1 H), 5.84 (br. s., 1 H), 6.64 (d, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 8.20 (s, 1 H) 8.25 (d, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 11.17 (br. s., 1 H). M+H: 388.2

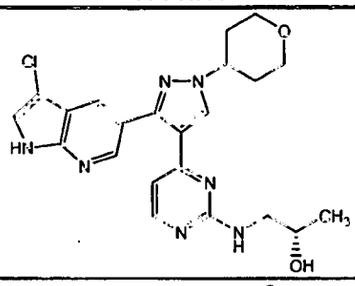
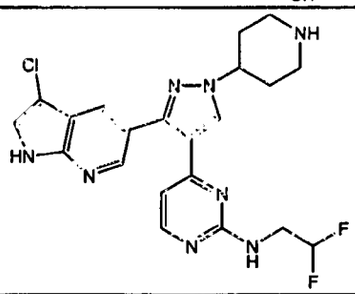
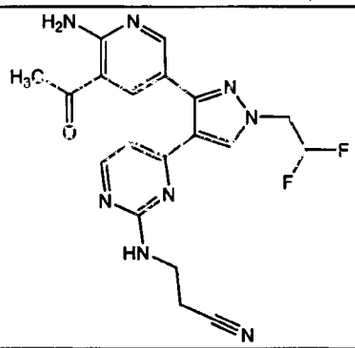
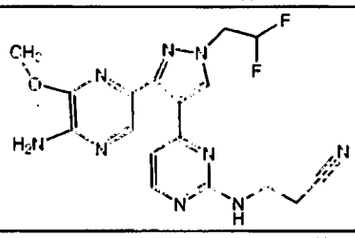
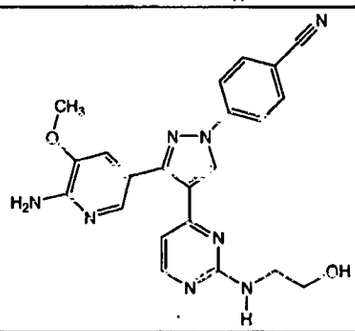
Ex. No./ Method	Structure	Structure Name	^{1}H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-52/B		3-({4-[3-(5-acetyl-6-aminopyridin-3-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile	1H NMR (400 MHz, ACETONITRILE-d3) δ ppm 1.53 (d, 6 H), 2.48 (s, 3 H), 2.55 (br. s., 2 H), 3.46 (br. s., 2 H), 4.56 (spt, 1 H), 5.87 (t, 1 H), 6.70 (d, 1 H), 8.13 - 8.18 (m, 2 H), 8.27 (br. s., 1 H), 8.41 (d, 1 H). M+H: 391.2
B-53/B		3-[[4-(1-isopropyl-3-pyridin-3-yl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-propanenitrile	1H NMR (400 MHz, ACETONITRILE-d3) δ ppm 1.54 (d, 6 H), 2.44 (br. s., 2 H), 3.36 (br. s., 2 H), 4.58 (spt, 1 H), 5.88 (br. s., 1 H), 6.66 (d, 1H), 7.38 (dd, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.56 (d, 1 H), 8.75 (br. s., 1 H). M+H: 334.2
B-54/B		4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-tert-butyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-(2,2-difluoroethyl)pyrimidin-2-amine	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.11 (d, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.85 (d, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 6.57 (d, 1 H), 5.72 - 6.14 (m, 1 H), 5.24 (t, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.74 - 3.83 (m, 2 H), 1.67 (s, 9 H). M+H: 404.2
B-55/B		(2R)-2-[4-(2-aminopyrimidin-4-yl)-3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-1-ol	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.12 (d, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.64 (br. s., 2 H) 6.59 (d, 1 H), 4.00 - 4.27 (m, 3 H), 1.13 (d, 3 H). M+H: 370.2
B-56/B		4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.18 (s, 1 H), 8.09 (d, 1 H) 7.66 (d, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 6.45 (br. s., 2 H), 6.43 (d, 1 H), 5.85 (s, 2 H), 3.79 (td, 1 H), 3.75 (s, 3 H) 1.08 - 1.15 (m, 2 H), 0.94 - 1.05 (m, 2 H). M+H: 324.2
B-57/B		3-({4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-propanenitrile	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.33 (br. s., 1 H), 8.17 (d, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.29 (br. s., 1 H), 7.09 (br. s., 1 H), 6.58 (d, 1 H), 5.85 (s, 2 H), 3.80 (td, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.38 - 3.49 (m, 2 H), 2.58 - 2.74 (m, 2 H), 1.10 - 1.18 (m, 2 H), 0.98 - 1.05 (m, 2 H). M+H: 377

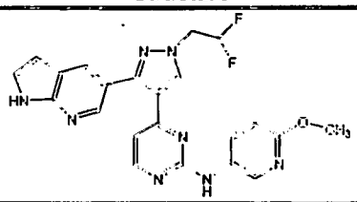
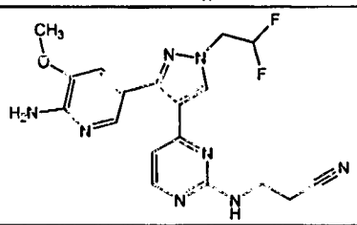
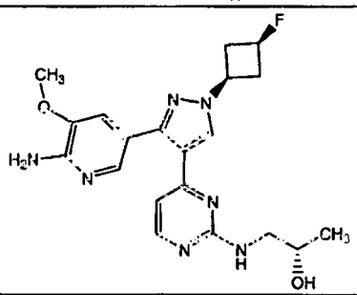
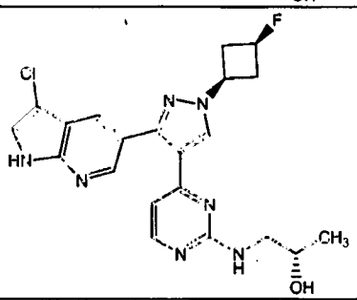
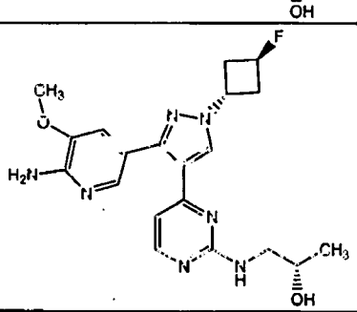
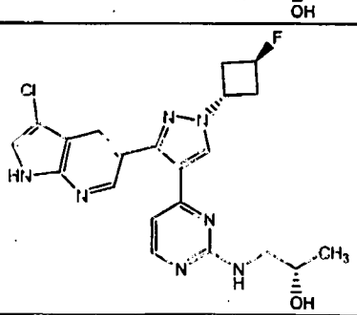
Ex. No./ Method	Structure	Structure Name	^{1}H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-58/B		2-[4-(2-aminopyrimidin-4-yl)-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-2-methylpropan-1-ol	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.39 (br. s., 1 H), 8.25 (d, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.01 (d, 1 H), 8.00 (d, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 6.47 (s, 2 H), 6.26 (d, 1 H) 5.14 (t, 1 H), 3.66 (d, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 1.55 (s, 6 H). M+H: 364
B-59/B		4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-(2,2-difluoroethyl)pyrimidin-2-amine	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 13.21 (br.s., 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.26 (d, 1 H), 7.91 (br. s., 1 H), 7.50 (br. s., 1 H), 7.40 (br. s., 1 H), 6.84 (d, 1 H), 6.04 (br. s., 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.79 - 3.86 (m, 1 H), 3.62 - 3.75 (m, 1 H), 3.44 - 3.55 (m, 2 H),1.11 - 1.21 (m, 2 H), 0.96 - 1.09 (m, 2 H). M+H: 388
B-60/B		4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.08 (s, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 6.69 (s, 2 H) 6.44 (d, 1 H), 4.51 - 4.72 (m, 1 H), 1.53 (d, 6 H). M+H: 354
B-61/B		(2S)-1-({4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.08 (s, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 8.03 (d, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 6.70 (d, 1 H), 4.27 (q, 2 H), 2.76 - 3.06 (m, 2 H) 2.31 (s, 2 H), 1.50 (t, 3 H), 0.71 (s, 3 H). M+H: 398
B-62/B		4-[1-isopropyl-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.43 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.31 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 7.57 (s, 2 H) 7.29 (s, 1 H), 6.56 (d, 1 H), 4.54 - 4.74 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 1.52 (d, 6 H). M+H: 334
B-63/B		4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.19 (d, 1 H), 9.21 (d, 1 H), 8.92 - 9.12 (m, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.47 (d, 1 H), 8.25 (d, 2 H), 8.08 (d, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 6.83 (d, 1 H), 4.59 - 4.76 (m, 1 H), 3.32 - 3.51 (m, 2 H), 3.12 (s, 2 H), 2.15 - 2.38 (m, 4 H). M+H: 395.2

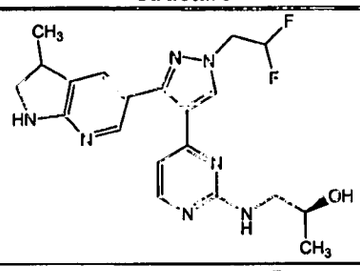
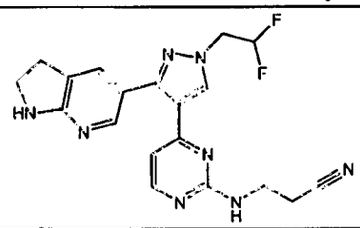
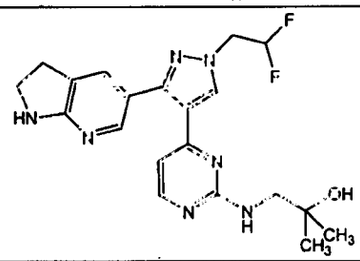
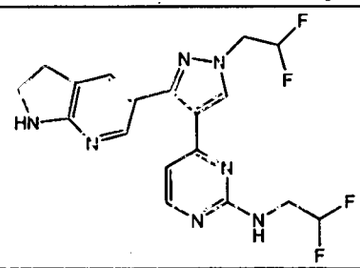
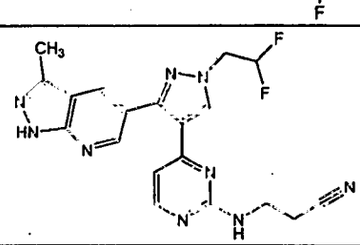
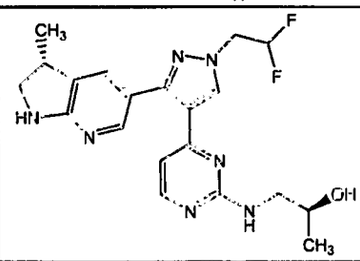
Ex. No./ Method	Structure	Structure Name	^{1}H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-64B		3-chloro-5-(1-piperidin-4-yl-4-pyrimidin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.14 (s, 1 H), 9.04 (d, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.67 (d, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.45 (dd, 1 H), 4.59 - 4.71 (m, 1 H), 3.44 (d, 2 H), 3.04 - 3.18 (m, 2 H), 2.21 - 2.37 (m, 4 H). M+H: 380.2
B-65/B		4-[1-tert-butyl-3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.07 (s, 1 H), 8.41 (d, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 8.03 (d, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 6.43 (s, 2 H), 6.37 (d, 1 H), 1.62 (s, 9 H). M+H: 368.2
B-66/B		(2S)-1-({4-[1-tert-butyl-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.72 (br. s., 1 H), 8.49 (br. s., 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 8.01 (d, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 6.42 (d, 1 H), 5.49 (dd, 1 H), 3.89 - 4.01 (m, 1 H), 3.36 - 3.48 (m, 1 H), 3.23 - 3.34 (m, 1 H), 2.32 (d, 2 H), 1.69 (s, 9 H), 1.15 (d, J=6.32 Hz, 3 H). M+H: 406.25
B-67/B		4-[1-(1-acetylpiperidin-4-yl)-3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-(2,2-difluoroethyl)-pyrimidin-2-amine	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.06 - 2.14 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.22 - 2.32 (m, 1 H), 2.32 - 2.39 (m, 1 H), 2.75 - 2.84 (m, 1 H), 3.24 - 3.34 (m, 1 H), 3.69 (d, 2 H), 4.03 (d, 1 H), 4.46 (tt, 1 H), 4.83 (d, 1 H), 5.48 (t, 1 H), 5.83 (t, 1 H), 6.49 (d, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 9.81 (br. s., 1 H)
B-68/B		4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-(2,2-difluoroethyl)-pyrimidin-2-amine	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3.57 (br. s., 2 H), 3.72 - 3.87 (m, 3 H), 5.82 (s, 1 H), 5.91 - 6.20 (m, 2 H), 6.50 - 6.77 (m, 1 H), 7.14 (br. s., 1 H), 7.31 (t, 1 H), 7.53 - 7.82 (m, 1 H), 7.91 - 8.44 (m, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 13.21 (br. s., 1 H)
B-69/B		3-({4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.08 - 2.24 (m, 4 H), 2.66 (t, 2 H), 3.57 (td, 2 H), 3.68 (q, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 4.11 - 4.18 (m, 2 H), 4.37 - 4.46 (m, 1 H), 4.81 (s, 2 H), 5.47 (t, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 7.11 (d, 1 H),7.84 (d, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H)

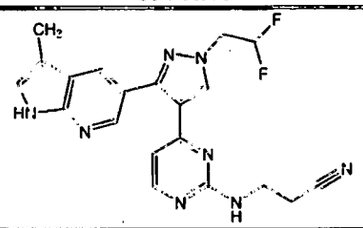
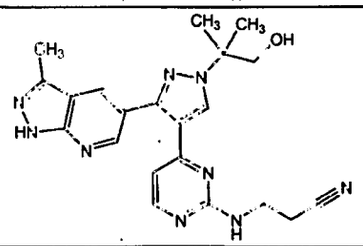
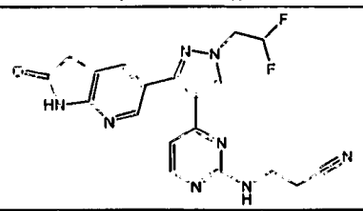
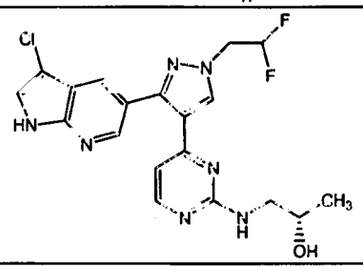
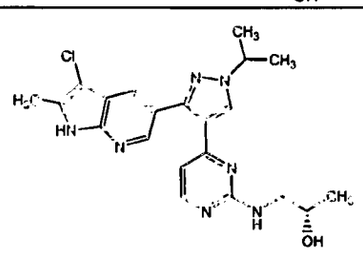
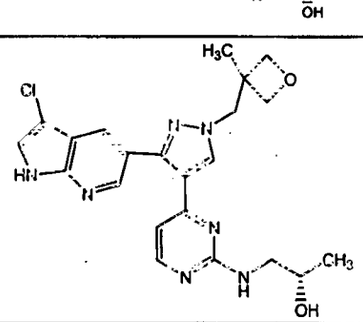
Ex. No./ Method	Structure	Structure Name	^{1}H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-70/B		4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-(2,2-difluoroethyl)-pyrimidin-2-amine	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.09 - 2.23 (m, 4 H), 3.57 (td, 2 H), 3.73 - 3.83 (m, 2 H), 3.83 - 3.87 (m, 3 H), 4.15 (dd, 2 H), 4.37 - 4.46 (m, 1 H), 4.77 (s, 2 H), 5.25 (t, 1 H), 5.70 - 6.12 (m, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 7.84 (d, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H). M+H: 432.2
B-71/B		3-({4-[1-tert-butyl-3-(3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.63 (s, 9 H), 2.20 (br. s., 1 H), 2.50 (br. s., 3 H), 3.10 (br. s., 1 H), 6.72 (br. s., 1 H), 7.22 (br. s., 1 H), 8.18 (d, 1 H), 8.30 (br. s., 1 H) 8.50 (br. s., 1 H), 8.57 (d, 1 H), 13.25 (s, 1 H). M+H: 402.2
B-72/B		3-({4-[1-tert-butyl-3-(2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.66 (s, 9 H), 2.65 (t, 2 H), 3.11 (t, 2 H), 3.59 - 3.74 (m, 4 H), 4.59 (br. s., 1H), 5.38 - 5.52 (m, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 8.01 (d, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.12 (d, 1 H). M+H: 389.2
B-73/B		3-[(4-{3-(5-methoxypyridin-3-yl)-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}pyrimidin-2-yl)amino]propanenitrile	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.34 - 2.49 (m, 1 H), 2.49 - 2.66 (m, 3 H), 3.59 (br. s., 2 H), 3.87 - 3.90 (m, 3 H), 3.99 (td, 1 H), 4.11 (dd, 1 H), 4.17 - 4.23 (m, 2 H), 5.04 - 5.09 (m, 1 H), 5.39 (t, 1 H), 6.54 (d, 1 H), 7.42 (dd, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 8.33 (d, 1 H), 8.39 (d, 1 H). M+H: 392.2
B-74/B		3-({4-[1-tert-butyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-propanenitrile	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.70 (s, 9 H), 2.51 (br. s., 2 H), 3.58 (br. s., 2 H), 5.47 (t, 1 H), 6.51 (d, 1 H), 6.54 (dd, 1 H), 7.30 - 7.37 (m, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 8.50 (d, 1 H), 9.50 (br. s., 1 H). M+H: 387.2
B-75/B		3-[(4-{3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}pyrimidin-2-yl)amino]propanenitrile	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.32 - 2.50 (m, 2 H), 2.50 - 2.64 (m, 2 H), 3.57 (br. s., 2 H), 4.00 (td, 1 H), 4.09 -4.17 (m, 1 H), 4.18 - 4.26 (m, 2 H), 5.06 - 5.11 (m, 1 H), 5.47 (t, 1 H), 6.52 (d, 1 H), 6.54 (dd, 1 H), 7.36 (dd,1 H), 8.08 - 8.13 (m, 3 H), 8.49 (d, 1 H), 9.39 (br. s., 1 H). M+H: 401.2

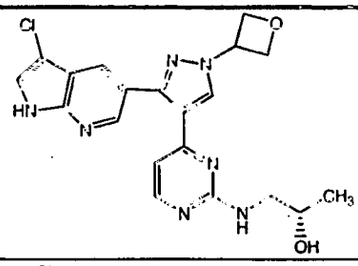
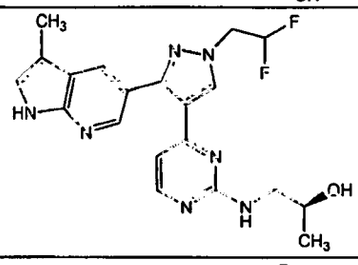
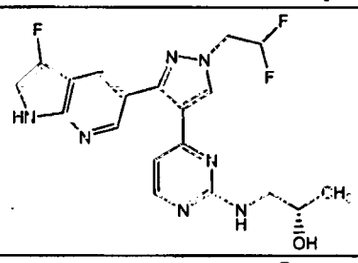
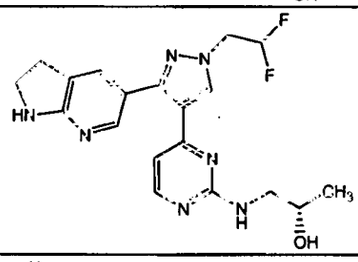
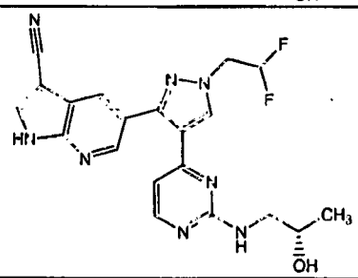
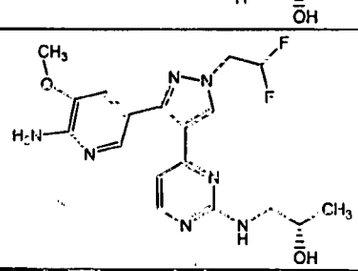
146

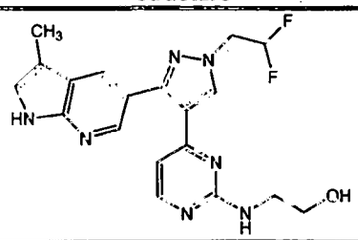
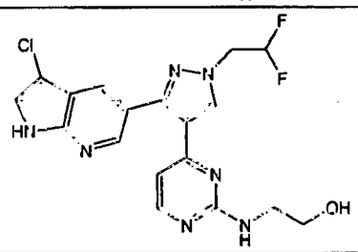
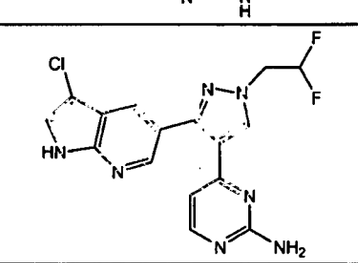
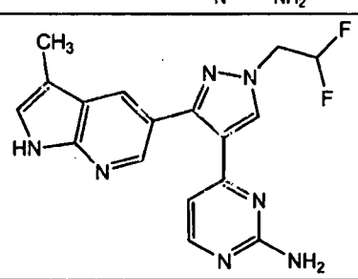
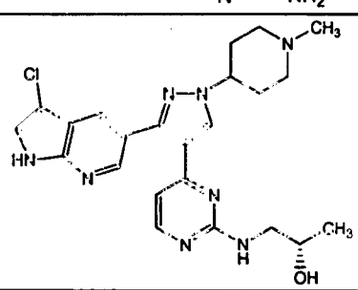
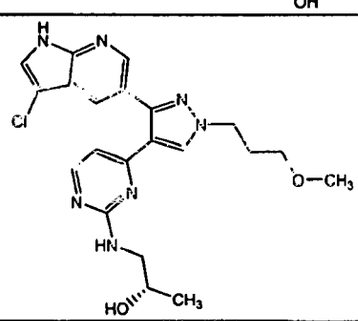
Ex. No./ Method	Structure	Structure Name	^{1}H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-76/B		(2S)-1-({4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.15 (d, 3 H), 2.14 - 2.26 (m, 4 H), 3.23 - 3.36 (m, 1 H), 3.42 (dd, 1 H), 3.59 (td, 2 H), 3.96 (td, 1 H), 4.16 (t, 1 H), 4.17 - 4.37 (m, 2 H), 4.46 (tt, 1 H), 5.54 (t, 1 H), 6.45 (d, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 8.21 (d, 1 H), 8.57 (d, 1 H), 9.45 (br. s., 1 H). M+H: 454.1
B-77/B		4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl]-N-(2,2-difluoroethyl)pyrimidin-2-amine	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.81 (qd, 2 H), 1.98 (d, 2 H), 2.51 - 2.61 (m, 2 H), 3.02 (d, 2 H), 4.20 - 4.29 (m, 1 H), 6.58 (br. s., 1 H), 7.18 (br. s., 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 8.32 (d, 1 H), 8.37 (br. s., 1 H), 11.96 (br. s., 1 H). M+H: 459.2
B-78/B		3-(4-(3-(5-acetyl-6-aminopyridin-3-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)-propanenitrile	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.57 (s, 3 H), 2.64 (br. s., 2 H), 3.65 (q, 2 H), 4.55 (td, 2 H), 5.54 (br. s., 1 H), 6.21 (tt, 1 H), 6.61 (d, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.21 (d, 1 H), 8.23 (d, 1 H), 8.45 (d, 1 H). M+H: 413.2
B-79/B		3-({4-[3-(5-amino-6-methoxypyrazin-2-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.18 (d, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 6.74 (d, 1 H), 6.21 (tt, 1 H), 5.41 (br. t, 1 H), 4.94 (br. s., 2 H), 4.55 (td, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.71 (q, 2 H), 2.70 (t, 2 H). M+H: 402.2
B-80/B		4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-4-(2-[(2-hydroxyethyl)-amino]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzonitrile	1H NMR (MeOD): δ 8.94(1H, s), 8.20(1H, d), 8.13(2H, d), 7.91(2H, d), 7.84(1H, d), 7.33(1H, d), 6.75(1H, d), 3.89(3H, s), 3.66(1H, t), 3.47(1H, t). M+H: 429

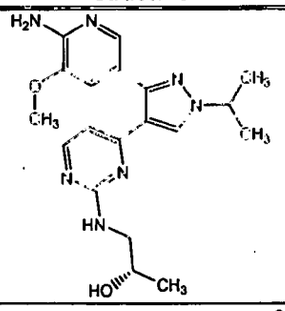
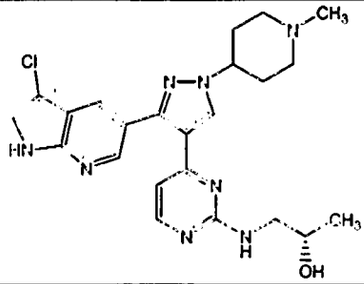
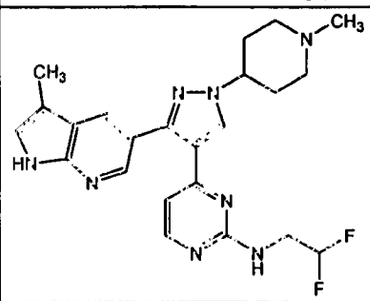
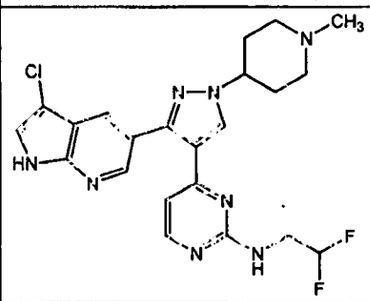
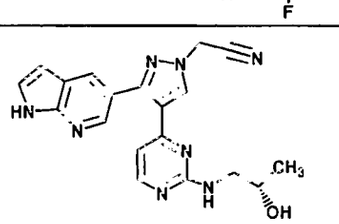
Ex. No./ Method	Structure	Structure Name	^{1}H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-81/B		4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-(6-methoxypyridin-3-yl)pyrimidin-2-amine	1H NMR (MeOD): δ 8.36(1H, s), 8.30(1H, d), 8.25(1H, d), 8.13(1H, d), 8.09(1H, d), 7.55(1H, dd), 7.43(1H, d), 6.78(1H, d), 6.51(1H, d), 6.32(1H, t), 6.17(1H, m), 4.70(2H, td), 3.80(3H, s). M+H: 449
B-82/B		3-(4-(3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propanenitrile	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.66 (t, 2 H), 3.63 - 3.73 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 4.53 (td, 2 H), 4.82 (s, 2 H), 5.42 (t, 1 H), 6.22 (tt, 1 H), 6.60 (d, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 7.85 (d, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.16 (d, 1 H)
B-83/B		3-(4-(3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)-propanenitrile	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (d, 3 H), 2.87 - 3.10 (m, 4 H), 3.34 - 3.43 (m, 1 H), 3.50 (br. s., 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.97 - 4.06 (m, 1 H), 4.33 - 4.44 (m, 1 H), 4.80 (s, 2 H), 4.97 (dq, 1 H), 5.43 (t, 1 H), 6.53 (d, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 7.93 (s, 1 H) 8.02 (s, 1 H), 8.10 (d, 1 H).
B-84/B		(S)-1-(4-(3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-((1s,3s)-3-fluorocyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.13 (d, 3 H), 1.98 (s, 1 H), 2.89 - 3.14 (m, 4 H), 3.27 (dd, 1 H), 3.34 - 3.48 (m, 1 H), 3.94 (s, 1 H), 4.42 (q, 1 H), 4.99 (dq, 1 H), 5.96 (s, 1 H), 6.45 (d, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 8.21 (s, 1 H) 8.56 (s, 1 H), 10.99 (s, 1 H)
B-85/B		(S)-1-(4-(3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-((1r,3r)-3-fluorocyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (d, 3 H), 2.03 (s, 1 H), 2.77 - 2.91 (m, 2 H), 2.95 - 3.08 (m, 2 H), 3.34 - 3.43 (m, 1 H), 3.44 - 3.54 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.97 - 4.06 (m, 1 H), 4.69 (s, 2 H), 5.02 - 5.12 (m, 1 H), 5.34 - 5.55 (m, 1 H), 5.44 (t, 1 H), 6.51 (d, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.97 (s, 1 H) 8.10 (d, 1 H)
B-86/B		(S)-1-(4-(3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-((1r,3r)-3-fluorocyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.15 (d, 3 H), 2.81 - 2.93 (m, 2 H), 2.99 - 3.13 (m, 2 H), 3.25 - 3.35 (m, 1 H), 3.41 (s, 1 H), 3.96 (s, 1 H), 5.07 - 5.17 (m, 1 H), 5.35 - 5.58 (m, 1 H), 5.62 (d, 1 H), 6.43 (d, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 8.21 (d, 1 H), 8.57 (d, 1 H), 9.69 (s, 1 H)

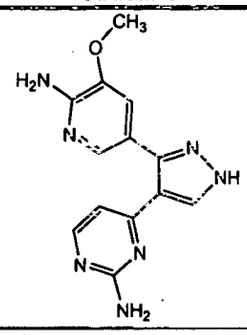
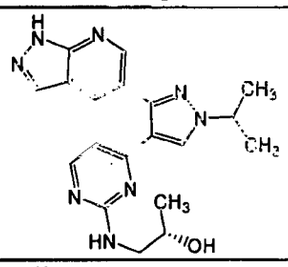
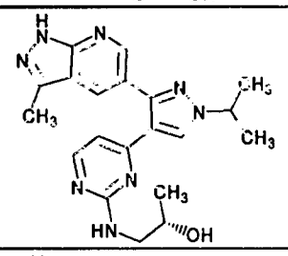
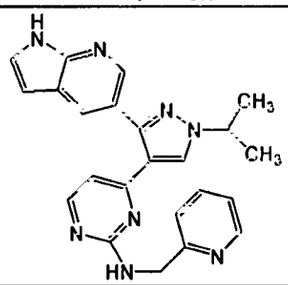
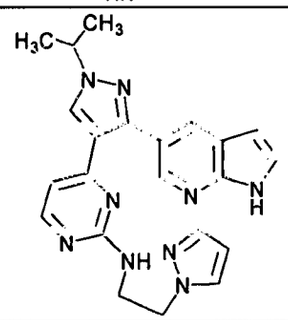
Ex. No./ Method	Structure	Structure Name	^{1}H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-87/B		(2S)-1-(4-(1-(2,2-difluoroethyl)-3-(3-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.06 - 1.23 (m, 3 H), 1.39 (dd, 3 H), 3.32 - 3.35 (m, 1 H), 3.37 - 3.58 (m, 2 H), 3.59 - 3.89 (m, 2 H), 4.07 - 4.16 (m, 1 H), 4.71 (td, 2 H), 6.31 (tt, 1 H), 7.17 (d, 1 H), 7.82 (d, 2 H), 8.17 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H)
B-88/B		3-(4-(1-(2,2-difluoroethyl)-3-(2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propanenitrile	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.62 - 2.70 (m, 2 H), 3.12 (t, 2 H), 3.63 - 3.72 (m, 4 H), 4.52 (td, 2 H), 4.68 (s, 1 H), 5.49 (t, 1 H), 6.19 (tt, 1 H), 6.61 (d, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 8.00 (s, 2 H), 8.17 (d, 1 H)
B-89/B		1-(4-(1-(2,2-difluoroethyl)-3-(2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)-2-methylpropan-2-ol	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.26 (s, 6 H), 3.11 (t, 2 H), 3.42 (d, 2 H), 3.66 - 3.72 (m, 2 H), 4.51 (td, 2 H), 4.62 (s, 1 H), 5.49 (t, 1 H), 6.19 (tt, 1 H), 6.53 (d, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H).
B-90/B		N-(2,2-difluoroethyl)-4-(1-(2,2-difluoroethyl)-3-(2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amine	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 3.11 (t, 2 H), 3.69 (td, 2 H), 3.73 - 3.85 (m, 2 H), 4.52 (td, 2 H), 4.61 (s, 1 H), 5.29 (t, 1 H), 5.86 (tt, 1 H) 6.21 (tt, 1 H), 6.61 (d, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 8.16 (d, 1 H).
B-91/B		3-(4-(1-(2,2-difluoroethyl)-3-(3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propanenitrile	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.47 - 2.59 (m, 2 H), 2.61 (s, 3 H), 3.57 (s, 2 H), 4.59 (td, 2 H), 5.54 (s, 1 H), 6.24 (tt, 1 H), 6.54 (d, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 8.26 (d, 1 H), 8.70 (d, 1 H), 10.54 (s, 1 H)
B-92/B		(S)-1-(4-(1-(2,2-difluoroethyl)-3-((R)-3-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.22 - 1.24 (m, 3 H), 1.35 (d, 3 H), 3.22 - 3.29 (m, 1 H), 3.36 - 3.50 (m, 3 H), 3.82 (t, 1 H), 3.98 - 4.05 (m, 1 H), 4.52 (td, 2 H), 4.56 (s, 1 H), 5.42 (t, 1 H), 6.19 (tt, 1 H), 6.54 (d, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H)

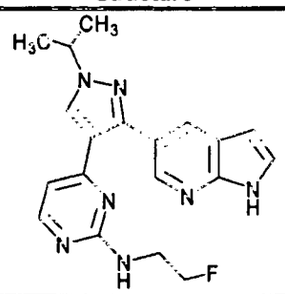
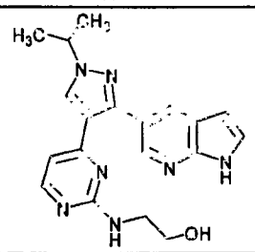
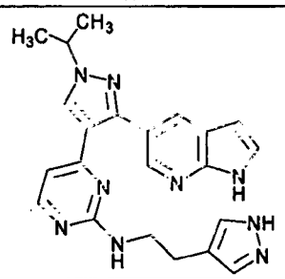
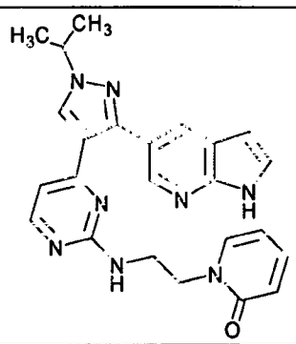
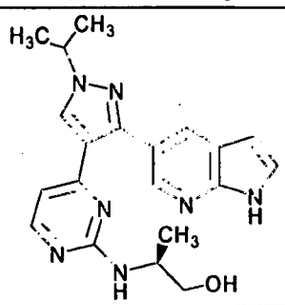
Ex. No./ Method	Structure	Structure Name	^{1}H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-93/B		3-(4-(1-(2,2-difluoroethyl)-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propanenitrile	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.33 (d, 3 H), 2.40 - 2.61 (m, 2 H), 3.52 - 3.65 (m, 2 H), 4.58 (td, 2 H), 5.40 (t, 1 H), 6.24 (tt, 1 H), 6.52 (d, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 8.57 (s, 1 H)
B-94/B		3-(4-(1-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-3-(3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propanenitrile	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.69 (s, 6 H), 2.50 - 2.59 (m, 2 H), 2.62 (s, 3 H), 3.56 (t, 1 H), 3.57 - 3.65 (m, 2 H), 3.92 (d, 2 H), 5.44 (s, 1 H), 6.52 (d, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.15 (d, 1 H), 8.23 (d, 1 H), 8.70 (d, 1 H), 10.30 (s, 1 H)
B-95/B		3-(4-(1-(2,2-difluoroethyl)-3-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-ylamino)propanenitrile	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.58 - 2.73 (m, 2 H), 3.62 (s, 2 H), 3.63 - 3.70 (m, 2 H), 4.55 (td, 2 H), 6.20 (tt, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 8.23 (d, 1 H), 8.39 (s, 1 H)
B-96/B		(2S)-1-({4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 9.44 (br. s., 1 H), 8.57 (d, 1 H), 8.21 (d, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 6.47 (d, 1 H), 6.24 (tt, 1 H), 5.60 (br. s., 1 H), 4.58 (td, 2 H), 4.16 (br. s., 1 H), 3.95 (br. s., 1 H), 3.34 - 3.50 (br. m, 1 H), 3.23 - 3.33 (m, 1 H), 1.14 (d, 3 H). M+H: 434.1
B-97/B		(2S)-1-({4-[3-(3-chloro-2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 9.63 (br. s., 1 H), 8.40 (br. s., 1 H), 8.09 (d, 1 H), 8.00 - 8.04 (m, 2 H), 6.46 (d, 1 H), 5.94 (br. s., 1 H), 4.49 - 4.73 (m, 1 H), 4.38 (br. s., 1 H), 3.84 - 4.12 (br. m, 1 H), 3.39 - 3.56 (br. m, 1 H), 3.24 - 3.38 (m, 1 H), 2.38 (br. s., 3 H), 1.63 (d, 6 H, partially obscured by water), 1.17 (d, 3 H). M+H: 426.2
B-98/B		(2S)-1-[(4-{3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-[(3-methyloxetan-3-yl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyrimidin-2-yl)amino]propan-2-ol	1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 9.20 (br. s., 1 H), 8.56 (d, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.31 (d, 1 H, partially obscured by chloroform), 6.44 (d, 1 H), 5.52 (br. t, 1 H), 4.79 (d, 2 H), 4.48 (d, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 3.86 - 4.03 (br. m, 1 H), 3.36 - 3.51 (br. m, 1 H), 3.23 - 3.35 (m, 1 H), 1.39 (s, 3 H), 1.15 (d, 3 H). M+H: 454.15

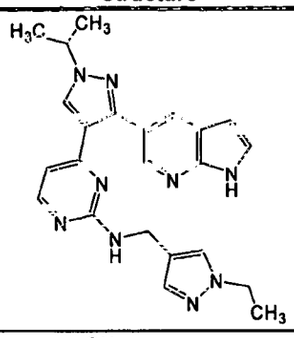
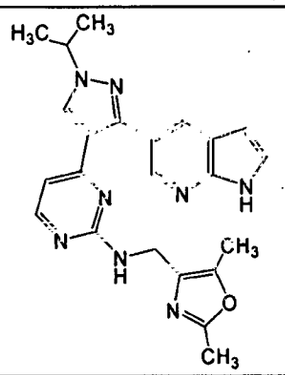
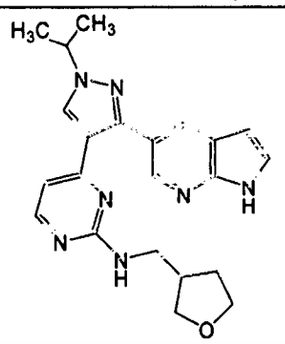
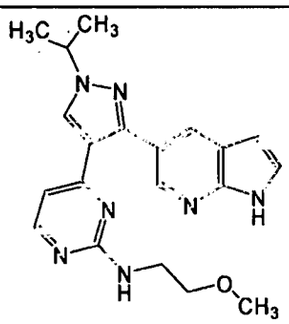
Ex. No./ Method	Structure	Structure Name	^{1}H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-99/B		(2S)-1-({4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-oxetan-3-yl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 9.17 (br. s., 1 H), 8.59 (d, 1 H), 8.23 (d, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.11 (d, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 6.45 (d, 1 H), 5.45 - 5.65 (m, 2 H), 5.20 (t, J=6.57 Hz, 2 H), 5.12 (t, 2 H), 3.85 - 4.03 (br. m, 1 H), 3.37 - 3.53 (br. m, 1 H), 3.24 - 3.37 (m, 1 H), 1.16 (d, 3 H). M+H: 426.1
B-100/B		(2S)-1-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.64 (br. s., 1 H), 8.48 (d, 1 H), 7.90 - 8.15 (m, 3 H), 7.11 (s, 1 H), 6.44 (d, 1 H), 6.24 (tt, 1 H), 5.44 (t, 1 H), 4.47 - 4.67 (m, 2 H), 4.32 (br. s., 1 H), 3.96 (br. s., 1 H), 3.40 (br. s., 1 H), 3.25 - 3.36 (m, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 1.16 (d, 3 H). M+H: 414.1
B-101/B		(2S)-1-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(3-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.14 (d, 3 H), 3.22 - 3.34 (m, 1 H), 3.36 - 3.48 (m, 1 H), 3.95 (s, 1 H), 4.19 (s, 1 H), 4.57 (td, 2 H), 5.68 (s, 1 H), 6.23 (tt, 1 H), 6.47 (d, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 9.33 (s, 1 H). M+H: 418.2
B-102/B		(2S)-1-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.22 (d, 3 H), 3.10 (t, 2 H), 3.33 - 3.41 (m, 1 H), 3.42 - 3.53 (m, 1 H), 3.68 (t, 2 H), 3.94 - 4.07 (m, 1 H), 4.50 (td, 2 H), 4.76 (s, 1 H), 5.60 (t, 1 H), 6.18 (tt, 1 H), 6.54 (d, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.12 (d, 1 H). M+H: 402.2
B-103/B		5-[1-(2,2-difluoroethyl)-4-(2-{[(2S)-2-hydroxypropyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonitrile	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.20 (d, 3 H), 2.97 (dd, 1 H), 3.02 - 3.23 (m, 1 H), 3.60 - 3.79 (m, 1 H), 4.72 (td, 2 H), 6.34 (tt, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 8.14 (d, 1 H), 8.17 - 8.26 (m, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.58 (d, 1 H). M+H: 425.2
B-104/B		(2S)-1-({4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (d, 3 H), 3.33 - 3.42 (m, 1 H), 3.43 - 3.52 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.97 - 4.06 (m, 1 H), 4.52 (td, 2 H), 4.82 (s, 2 H), 5.42 (t, 1 H), 6.20 (tt, 1 H), 6.54 (d, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 8.12 (d, 1 H). M+H: 406.2

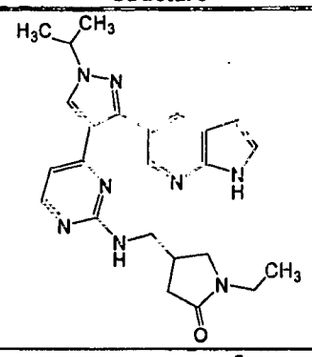
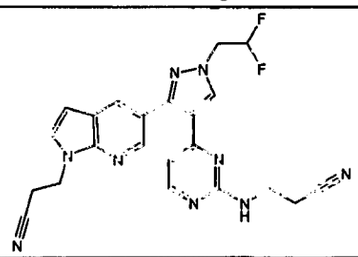
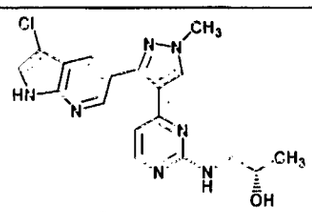
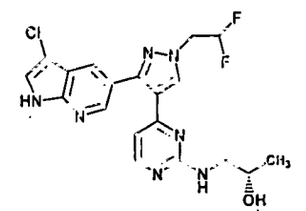
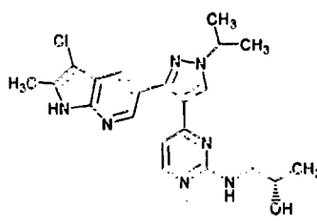
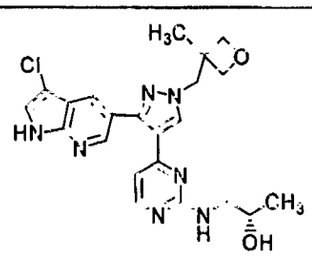
Ex. No./ Method	Structure	Structure Name	^{1}H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-105/B		2-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)ethanol	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.33 (s, 3 H), 3.48 - 3.56 (m, 2 H), 3.76 (t, 2 H), 4.57 (td, 2 H), 5.41 (t, 1 H), 6.23 (tt, 1 H), 6.45 (d, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 8.09 (s, 2 H), 8.45 - 8.49 (m, 1 H), 8.51 (s, 1 H). M+H: 400.2
B-106/B		2-({4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)ethanol	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.20 - 3.30 (m, 2 H), 3.48 (dd, 2 H), 4.71 (td, 2 H), 6.30 (tt, 1 H), 6.61 (d, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H). M+H: 420.2
B-107/B		4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 4.70 - 4.81 (m, 2 H), 6.38 (tt, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 8.14 (d, 1 H), 8.22 (d, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.52 (d, 1 H). M+H: 376.2
B-108/B		4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.33 (s, 3 H), 4.56 (td, 2 H), 5.01 (s, 2 H), 6.23 (td, 1 H), 6.44 (d, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.44 (d, 1 H), 8.75 (s, 1 H). M+H: 356.2
B-109/B		(2S)-1-({4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, MeOH-d) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.2-8.1 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.74 (d, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.73 (m, 2H), 2.49 (m, 4H), 0.70 (s, 3H). M+H: 467.2
B-110/B		(2S)-1-({4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(3-methoxypropyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.11 (d, 3 H), 2.22 (quin, 2 H), 3.25 (br. s., 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.43 (t, 2 H), 3.92 (br. s., 1 H), 4.33 (t, 2 H), 6.46 (d, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 8.03 (d, 1 H), 8.24 (d, 1 H), 8.55 (br. s., 1 H), 10.43 (br. s., 1 H). M+H: 442.2

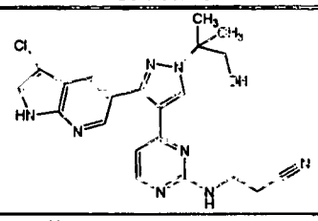
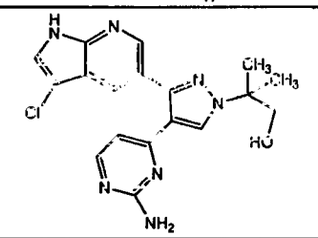
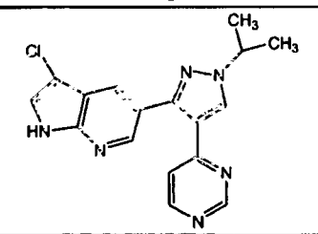
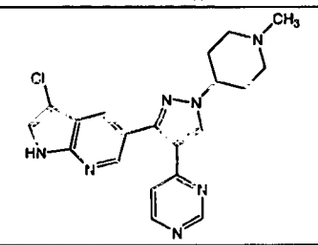
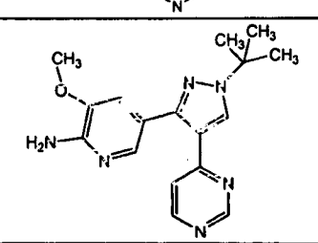
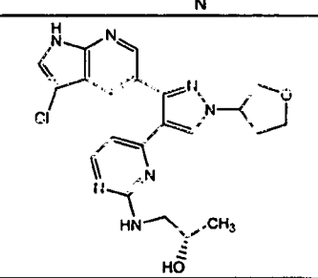
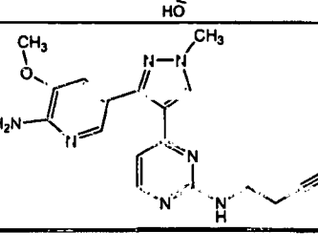
Ex. No./ Method	Structure	Structure Name	^{1}H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-111/B		(2S)-1-({4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (d, 3 H), 1.59 (d, 6 H), 3.34 - 3.42 (m, 1 H), 3.43 - 3.53 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.97 - 4.06 (m, 1 H), 4.52 - 4.61 (m, 1 H), 4.83 (s, 2 H), 5.38 (t, 1 H), 6.53 (d, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.09 (d, 1 H). M+H: 384.2
B-112/B		(2S)-1-({4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.06 (d, 3 H), 2.02 - 2.17 (m, 4 H), 2.21 (d, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.88 - 3.04 (m, 2 H), 3.13 - 3.27 (m, 1 H), 3.27 - 3.44 (m, 1 H), 3.78 - 3.98 (m, 1 H), 4.08 - 4.23 (m, 1 H), 5.48 (br. s., 1 H), 6.37 (d, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7.96 (br. s., 1 H), 8.00 (d, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 8.50 (d, 1 H), 9.38 (br. s., 1 H). M+H: 467.2
B-113/B		N-(2,2-difluoroethyl)-4-[1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.09 - 2.24 (m, 4 H), 2.26 - 2.33 (m, 5 H), 2.36 (s, 3 H), 2.99 - 3.08 (m, 2 H), 3.64 - 3.79 (m, 2 H), 4.19 - 4.29 (m, 1 H), 5.27 - 5.36 (m, 1 H), 5.86 (t, 1 H), 6.48 (d, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 8.05 - 8.10 (m, 3 H), 8.43 (d, 1 H), 8.87 (br. s., 1 H). M+H: 453.2
B-114/B		4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-(2,2-difluoroethyl)pyrimidin-2-amine	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.00 - 2.15 (m, 6 H), 2.23 (s, 3 H), 2.84 - 3.04 (m, 2 H), 4.15 - 4.28 (m, 1 H), 5.55 - 5.87 (m, 1 H), 6.67 (br. s., 1 H), 7.26 (br. s., 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 8.19 (d, 1 H), 8.41 (d, 1 H), 8.49 (br. s., 1 H), 12.05 (br. s., 1 H). M+H: 473.2
C-1/C		[4-[2-((S)-2-Hydroxy-propylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyrazol-1-yl]-acetonitrile	1H NMR (400 MHz, ACETONITRILE-d3) δ ppm 9.78 (br. s., 1H), 8.42 (d, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.05-8.14 (m, 2 H), 7.38 - 7.45 (m, 1 H), 6.42 - 6.56 (m, 2 H), 5.74 (br. s., 1H), 5.25 (s, 2 H), 3.72 (br. s., 1 H), 3.19 (br. s., 1 H), 3.04 (br. s., 1 H), 0.95 (br. s., 3 H). M+H: 375.2

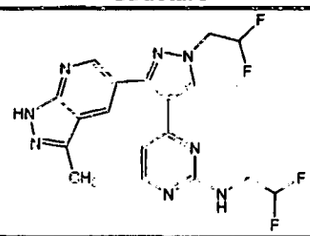
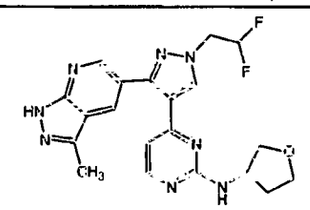
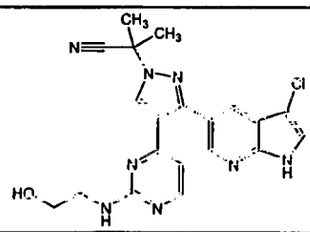
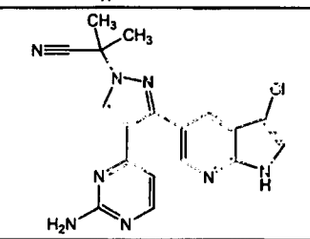
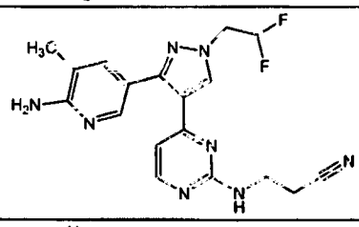
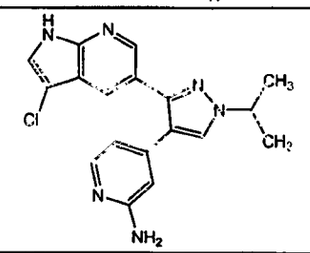
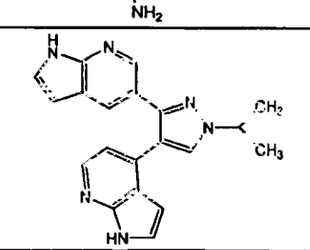
Ex. No./ Method	Structure	Structure Name	^{1}H NMR/MS (m/z +1) M+H
C-2/C		4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 13.99 (br. s., 1 H), 8.89 (d, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.02 (br. s., 1 H), 7.30 (d, 1 H), 7.26 (s, 2 H), 6.89 (br. s., 1 H), 6.63 (br. s., 1 H), 4.58 (s, 3 H). M+H: 284
D-1/D		(2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol	1H NMR (300 MHz, MeOH) δ ppm 0.84 (br. s., 3 H), 1.59 (d, 6 H), 2.66 (br. s., 1 H), 3.03 (br. s., 1 H), 3.65 (br. s., 1 H), 4.56 - 4.72 (m, 1H), 6.68 (br. s., 1 H), 8.09 (d, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.39 (br. s., 1 H), 8.69 (br. s., 1 H). M+H 379
D-2/D		(2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol	1H NMR (300 MHz, MeOH) δ ppm 0.84 (br. s., 3 H), 1.60 (d, 6 H), 2.58 (s, 3 H), 2.65 (br. s., 1 H), 3.03 (br. s., 1 H), 3.63 (br. s., 1 H), 4.55- 4.73 (m, 1 H), 6.70 (br. s., 1 H), 8.10 (d, 1 H), 8.35 (br. s., 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H). M+H: 393
D-3/D		4-(1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(pyridin-2-ylmethyl)pyrimidin-2-amine	1H NMR (400 MHz, ACETONITRILE-d3) δ ppm 9.68 (br. s., 1 H), 8.48 (d, 1 H), 8.38 (d, 1 H), 8.08 - 8.12 (m, 2 H), 8.06 (d, 1 H), 7.63 (t, 1 H), 7.39 (t, 1 H), 7.10 - 7.21 (m, 2 H), 6.46 - 6.51 (m, 2 H), 6.20 (t, 1 H), 4.51 - 4.61 (m, 1 H), 4.48 (br. s., 2 H), 1.54 (d, 6 H). M+H: 411.2
D-4/D		4-[1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[2-(1H-pyrazol-1-yl)ethyl]pyrimidin-2-amine	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.51 (d, 6 H), 4.55 - 4.63 (m, 1 H), 6.16 (br. s., 1 H), 6.47 (br. s., 2 H), 6.86 (br. s., 1 H), 7.39 (br. s., 1 H) 7.47 (br. s., 1 H), 8.10 (br. s., 2 H), 8.32 (br. s., 1 H), 8.38 (br. s., 1 H), 11.64 (br. s., 1 H); four aliphatic protons not visible due to overlap with solvent and water resonances. M+H: 414.2

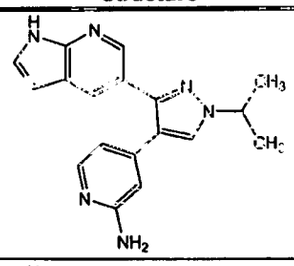
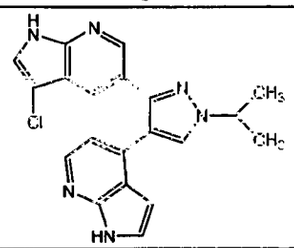
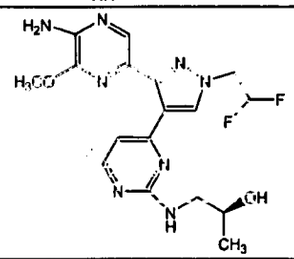
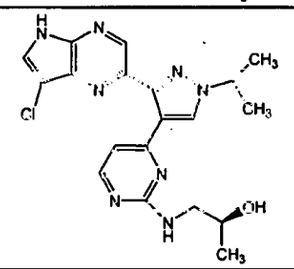
Ex. No./ Method	Structure	Structure Name	^{1}H NMR/MS (m/z +1) M+H
D-5/D		N-(2-fluoroethyl)-4-[1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.50 (d, 6 H), 4.55 - 4.61 (m, 2 H), 4.65 - 4.70 (m, 1 H), 6.48 (br. s., 1 H), 6.55 (br. s., 1 H), 7.01 (br. s., 1 H), 7.48 (br. s., 1 H), 8.07 (br. s., 1 H), 8.10 (br. s., 1 H), 8.30 (br. s., 1 H), 8.38 (br. s., 1 H), 11.64 (br. s., 1 H); two aliphatic protons not visible due to overlap with solvent and water resonances. M+H: 365.2
D-6/D		2-({4-[1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)ethanol	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.50 (d, 6 H), 4.60 (br. m., 1 H), 6.43 (br. s., 1 H), 6.48 (br. s., 1 H), 6.64 (br. s., 1 H), 7.47 (br. s., 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.33 (br. s., 2 H), 11.64 (br. s., 1 H); four aliphatic protons not visible due to overlap with solvent and water resonances. M+H: 364.2
D-7/D		4-[1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[2-(1H-pyrazol-4-yl)ethyl]pyrimidin-2-amine	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.50 (d, J=6.04 Hz, 6 H), 4.55 - 4.62 (m, 1 H), 6.45 (br. s., 1 H), 6.84 (br. s., 1 H), 7.41 (br. s., 2 H), 7.46 (br. s., 1 H), 8.08 (br. s., 1 H), 8.10 (br. s., 1 H), 8.32 (br. s., 2 H); four aliphatic protons not visible due to overlap with solvent and water resonances. M+H: 413.2
D-8/D		1-[2-({4-[1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)ethyl]pyridin-2(1H)-one	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.52 (br. s., 6 H), 4.55 - 4.62 (m, 1 H), 6.06 (br. s., 1 H), 6.32 (br. s., 1 H), 6.42 - 6.50 (m, 2 H), 6.95 (br. s., 1 H), 7.33 (br. s., 1 H), 7.46 (br. s., 1 H), 8.05 (br. s., 1 H), 8.08 (br. s., 1 H), 8.30 (br. s., 1 H), 8.40 (br. s., 1 H), 11.63 (br. s., 1 H); four aliphatic protons not visible due to overlap with solvent and water resonances. M+H: 441.2
D-9/D		(2R)-2-({4-[1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-1-ol	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.96 (br. s., 3 H), 1.50 (d, 6 H), 4.59 (br. m., 1 H), 4.65 (br. s., 1 H), 6.39 (br. s., 1 H), 6.48 (br. s., 1 H), 7.47 (br. s., 1 H), 8.05 (br. s., 1 H), 8.09 (br. s., 1 H), 8.31 (br. s., 2 H), 11.63 (br. s., 1 H); three aliphatic protons not visible due to overlap with solvent and water resonances. M+H: 378.2

Ex. No./ Method	Structure	Structure Name	^{1}H NMR/MS (m/z +1) M+H
D-10/D		N-[(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-4-[1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.28 (t, 3 H), 1.50 (d, 6 H), 3.93 - 4.03 (m, 2 H), 4.10 (br. s., 1 H), 4.56 - 4.63 (m, 1 H), 6.47 (br. s., 1 H), 7.05 (br. s., 1 H), 7.17 (br. s., 1 H), 7.34 (br. s., 1 H), 7.46 (br. s., 1 H), 8.08 (br. s., 1 H), 8.11 (br. s., 1 H), 8.35 (br. s., 2 H), 11.63 (br. s., 1 H); two aliphatic protons not visible due to overlap with solvent and water resonances. M+H: 428.2
D-11/D		N-[(2,5-dimethyl-1,3-oxazol-4-yl)methyl]-4-[1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.50 (d, 6 H), 2.27 (br. s., 3 H), 4.10 (br. s., 2 H), 4.59 (br. m., 1 H), 6.45 (br. s., 1 H), 6.94 (br. s., 1 H), 7.46 (br. s., 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.31 (br. s., 1 H), 8.35 (br. s., 1 H), 11.63 (br. s., 1 H); three aliphatic protons not visible due to overlap with solvent and water resonances. 429.2
D-12/D		4-[1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)pyrimidin-2-amine	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.50 (d, 6 H), 4.55 - 4.62 (m, 1 H), 6.47 (br. s., 1 H), 6.96 (br. s., 1 H), 7.46 (br. s., 1 H), 8.05 (br. s., 1 H), 8.09 (br. s., 1 H), 8.30 (br. s., 1 H), 8.36 (br. s., 1 H), 11.61 (br. s., 1 H); nine aliphatic protons not visible due to overlap with solvent and water resonances. M+H: 404.2
D-13/D		4-[1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-(2-methoxyethyl)-pyrimidin-2-amine	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.50 (d, 6 H), 4.59 (br. m., 1 H), 6.48 (br. s., 1 H), 6.72 (br. s., 1 H), 7.47 (br. s., 1 H), 8.08 (br. s., 2 H), 8.30 (br. s., 1 H), 8.34 (br. s., 1 H), 11.63 (br. s., 1 H); seven aliphatic protons not visible due to overlap with solvent and water resonances. M+H: 378.2

Ex. No./ Method	Structure	Structure Name	^{1}H NMR/MS (m/z +1) M+H
D-14/D		1-ethyl-4-[({4-[1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)methyl]-pyrrolidin-2-one	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.93 (br. s., 3 H), 1.50 (d, 6 H), 3.08 (br. s., 2 H), 4.58 (br. m., 1 H), 6.47 (br. s., 1 H), 7.05 (br. s., 1 H), 7.46 (br. s., 1 H), 8.04 (br. s., 1 H), 8.10 (br. s., 1 H), 8.30 (br. s., 1 H), 8.38 (br. s., 1 H), 11.63 (br. s., 1 H); seven aliphatic protons not visible due to overlap with solvent and water resonances. M+H: 445.2
D-15/D		3-(4-(1-(2,2-difluoroethyl)-3-(1-cyanoethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propanenitrile	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.33 - 2.69 (m, 2 H), 3.02 (t, 2 H), 3.41 - 3.69 (m, 2 H), 4.56 (td, 2 H), 4.63 (dd, 2 H), 5.52 (t, 1 H), 6.23 (tt, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 8.07 (s, 1 H) 8.11 (s, 1 H), 8.15 (d, 1 H), 8.47 (s, 1 H)
E-1/E		(2S)-1-(4-(3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 9.41 (br. s., 1 H), 8.56 (br. s., 1 H), 8.20 (d, 1 H), 8.07 (d, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 6.45 (d, 1 H), 5.94 (br. s., 1 H), 4.04 (s, 3 H), 3.96 (br. s., 1 H), 3.40 (br. s., 1 H), 3.25 - 3.35 (m, 1 H), 1.16 (d, 3 H). M+H: 384.1
E-2/E		(2S)-1-(4-(3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 9.44 (br. s., 1 H), 8.57 (d, 1 H), 8.21 (d, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 6.47 (d, 1 H), 6.24 (tt, 1 H), 5.60 (br. s., 1 H), 4.58 (td, 2 H), 4.16 (br. s., 1 H), 3.95 (br. s., 1 H), 3.34 - 3.50 (br. m, 1 H), 3.23 - 3.33 (m, 1 H), 1.14 (d, 3 H). M+H: 434.1
E-3/E		(2S)-1-(4-(3-(3-chloro-2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 9.63 (br. s., 1 H), 8.40 (br. s., 1 H), 8.09 (d, 1 H), 8.00 - 8.04 (m, 2 H), 6.46 (d, 1 H), 5.94 (br. s., 1 H), 4.49 - 4.73 (m, 1 H), 4.38 (br. s., 1 H), 3.84 - 4.12 (br. m, 1 H), 3.39 - 3.56 (br. m, 1 H), 3.24 - 3.38 (m, 1 H), 2.38 (br. s., 3 H), 1.63 (d, 6 H, partially obscured by water), 1.17 (d, J=6.32 Hz, 3 H). M+H: 426.2
E-4/E		(2S)-1-(4-(3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-((3-methyloxetan-3-yl)methyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol	1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 9.20 (br. s., 1 H), 8.56 (d, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.31 (d, 1 H, partially obscured by chloroform), 6.44 (d, 1 H), 5.52 (br. t, 1 H), 4.79 (d, 2 H), 4.48 (d, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 3.86 - 4.03 (br. m, 1 H), 3.36 - 3.51 (br. m, 1 H), 3.23 - 3.35 (m, 1 H), 1.39 (s, 3 H), 1.15 (d, 3 H). M+H: 454.1

Ex. No./ Method	Structure	Structure Name	^{1}H NMR/MS (m/z +1) M+H
E-5/E		3-({4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-propanenitrile	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.13 (s, 1 H), 8.48 (d, 2 H), 8.23 (d, 1 H), 8.07 (d, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.32 (t, 1 H), 6.63 - 6.91 (m, 1 H), 5.15 (t, 1 H), 3.73 (d, 2 H), 3.26 (br. s., 2 H), 2.32 (br. s., 2 H) 1.62 (s, 6 H). M+H: 437.2
E-6/E		2-[4-(2-amino-pyrimidin-4-yl)-3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-2-methylpropan-1-ol	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.08 (br. s., 1 H), 8.41 (d, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 8.03 (d, 1 H), 7.73 (s, 1 H) 6.45 (s, 2 H), 6.34 (d, 1 H), 5.11 (t, 1 H), 3.67 (d, 2 H), 1.55 (s, 6 H). M+H: 384.2
F-1/F		3-chloro-5-(1-isopropyl-4-pyrimidin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.15 (s, 1 H), 9.06 (d, 1 H), 8.68 (d, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.48 (d, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.45 (dd, 1 H), 4.59 - 4.80 (m, 1 H), 1.60 (d, 6 H). M+H: 339
F-2/F		3-chloro-5-[1-(1-methylpiperidin-4-yl)-4-pyrimidin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.11 (d, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.85 (d, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 6.57 (d, 1 H), 5.72 - 6.14 (m, 1 H), 5.24 (t, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.74 - 3.83 (m, 2 H), 1.67 (s, 9 H). M+H: 394.2
F-3/F		5-(1-tert-butyl-4-pyrimidin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-3-methoxypyridin-2-amine	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.04 (d, 1 H), 8.62 (d, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.41 (dd, 1 H), 7.17 (d, 1 H), 5.89 (s, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 1.61 (s, 9 H). M+H: 325.2
G-1/G		(2S)-1-(4-(3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 11.281 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.217 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.19-4.12 (m, 2H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.97-3.91 (m, 1H), 2.94 (s, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.49-2.36 (m, 1H), 0.92 (s, 3H). M+H: 440
G-2/G		3-({4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile	1H NMR (400 MHz, ACETONITRILE-d3) δ ppm 8.12 (d, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 5.91 (br. t, 1 H), 5.05 (br. s., 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.52 (br. q, 2 H), 2.61 (br. t, 2 H). M+H: 351.2

Ex. No./ Method	Structure	Structure Name	^{1}H NMR/MS (m/z +1) M+H
G-3/G		N-(2,2-difluoroethyl)-4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine	1H NMR (400 MHz, ACETONITRILE-d3) δ ppm 11.18 (br. s., 1 H), 8.62 (d, 1 H), 8.26 (d, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.15 (d, 1 H), 6.64 (d, 1 H), 6.30 (tt, 1 H), 5.87 - 5.93 (br. m, 2 H), 4.63 (td, 2 H), 3.47 (br. s., 2 H), 2.51 (s, 3 H). M+H: 421.2
G-4/G		4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrimidin-2-amine	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 10.81 (br. s., 1 H), 8.70 (d, 1 H), 8.26 (d, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 6.47 (d, 1 H), 6.23 (tt, 1 H), 5.46 (br. s, 1 H), 4.58 (td, 2 H), 4.41 (br. s, 1 H), 3.92 (q, 1 H) , 3.57-3.82 (br. m, 3 H) 2.60 (s, 3 H), 2.15 (br. s, 1 H), 1.81 (br. s, 1 H). M+H: 427.2
G-5/G		2-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-4-{2-[(2-hydroxyethyl)amino]pyrimidin-4-yl}-1H-pyrazol-1-yl]-2-methylpropanenitrile	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.12 (s., 6 H), 3.48 (br. s., 2 H), 3.73 (br. S, 2 H), 6.50 (d, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.57 (s,1 H), 10.01 (br, s, 1 H). M+H: 423
G-6/G		2-[4-(2-aminopyrimidin-4-yl)-3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-2-methylpropanenitrile	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.13 (s., 6 H), 5.68 (br. s., 2 H), 6.49 (d, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.53 (s,1 H), 10.06 (br, s, 1 H). M+H: 379
G-7/G		3-(4-(3-(6-amino-5-methylpyridin-3-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)-propanenitrile	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.09 (s, 3 H) 2.55 - 2.79 (m, 2 H), 3.36 - 3.57 (m, 2 H), 4.51 - 4.84 (m, 2 H), 6.09 - 6.72 (m, 3 H), 7.36 (br. s., 1 H), 7.48 (br. s., 1 H), 7.94 (br. s., 1 H), 8.19 (d, 1 H), 8.38 (br. s., 1 H), 11.90 (s, 1 H). M+H: 385.2
H-1/H		4-(3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-amine	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.51 (d, 6 H), 4.43 - 4.69 (m, 1 H), 6.22 - 6.63 (m, 4 H), 7.72 (d, 1 H), 7.82 (d, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.30 (d, 1 H), 12.08 (d, 1 H). M+H: 353.2
H-2/H		4-(1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-amine	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.50 (d, 6 H), 4.45 - 4.65 (s, 1 H), 5.79 (s, 2 H), 6.25 - 6.38 (m, 2 H), 6.45 (dd, 1 H), 7.40 - 7.55 (m, 1 H), 7.71 - 7.86 (m, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.22 (d, 1 H), 11.68 (br. s., 1 H). M+H: 319.2

Ex. No./ Method	Structure	Structure Name	^{1}H NMR/MS (m/z +1) M+H
H-3/H		4-(1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.55 (d, 6 H), 4.56 - 4.72 (m, 1 H), 6.21 (dd, 1 H), 6.38 (dd, 1 H), 6.79 (d, 1 H), 7.29 - 7.39 (m, 1 H), 7.39 - 7.49 (m, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 8.14 (d, 1 H), 8.21 (s, 1 H) 11.62 (br. s., 2 H). M+H: 343.2
H-4/H		3-chloro-5-(1-isopropyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.55 (d, 6 H), 4.53 - 4.76 (m, 1 H), 6.18 (dd, 1 H), 6.81 (d, 1 H), 7.28 - 7.42 (m, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 11.64 (br. s., 1 H), 11.99 (br. s., 1 H). M+H: 377.2
I-1/I		(2S)-1-({4-[3-(5-amino-6-methoxypyrazin-2-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, ACETONITRILE-d3) δ ppm 8.05 - 8.15 (m, 2 H), 7.83 (s, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 6.27 (tt, 1 H), 5.73 (br. t, 1 H), 5.34 (br. s., 2 H), 4.58 (td, 2 H), 3.81 (br. s., 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.54 (br. s., 1 H), 3.27 - 3.41 (br. m, 1 H), 3.06 - 3.23 (br. m, 1 H), 1.08 (d, 3 H). M+H: 407.2
I-2/I		(2S)-1-({4-[3-(7-chloro-5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol	1H NMR (400 MHz, MeOD) d ppm 8.70 (s. over br. s, 2 H), 8.20 (br. s., 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 4.57 - 4.79 (m, 1 H), 3.66 (br. s., 1 H), 2.91 (br. s., 2 H), 1.64 (d, 6 H), 0.91 (br. s., 3 H). M+H: 413.2

Example J: Raf Biochemical Assay

Compounds of the present invention were evaluated for potency against b-Raf using an *in vitro* kinase assay. Raf kinase activity is measured *in vitro* by determining transfer of radiolabeled 32-P phosphate from ATP to the specific Raf substrate Mek1. Full-length wild type b-Raf is expressed in recombinant form and purified from bacterial or insect cells. Recombinant Mek1 is purified from E. coli bacterial cells. In one assay format (designated G1), the full-length wild type Mek1 is used as the b-Raf substrate. In a second assay format (designated G2), the full-length K97R Mek1 mutant is used as the b-Raf substrate.

In vitro kinase assays are performed in solution containing the following; 50 mM Hepes (pH 7.4), 5 nM b-Raf, 0.8 μM Mek1 , 10 mM MgCl2, 25 μM ATP, 0.002% (v/v) Tween-20, 5 μg/mL leupeptin, 1.2 mM DTT, 2% (v/v) DMSO, 0.2-1.0 μCi [γ-^{32}P]ATP per well.

The assays are performed in wells of a 96 well polypropylene round bottom plate, each well containing 43.5 μL assay mix and 1.5 μL inhibitor compound or DMSO vehicle. 15 μL of b-Raf mix is added and the plate is shaken on a plate shaker and preincubated for 10 minutes at ambient temperature.

The reaction is started by addition of 15 µL ATP mix and shaking. The reaction is terminated after 40 minutes by addition of 25 µL 0.5 M EDTA (pH 7.4).

60 µL of the stopped reaction is transferred to a well of a 96-well nylon 66 Biodyne A membrane Silent Screen filter plate (Nalge/Nunc: 256081). The wells are filtered and washed five times with 0.85% phosphoric acid. The filter is placed in a tray with about 50 mL 0.85% phosphoric acid and gently rotated for 10 minutes on an orbital shaker. The procedure is repeated once with fresh 0.85% phosphoric acid. Five samples of 0.5 µL of ATP mix are also spotted onto filter paper for calculation of specific activity. The filters are air dried for one hour and sandwiched between cellophane wrap on an Amersham Biosciences Storage Phosphor Screen and developed at least over night. The image is read using a Molecular Dynamics Storm 840 phosphoimager. Volumes of spots are calculated using ImageQuant5.1.

Raf kinase activity is calculated from the specific activity of [32-P] ATP, 32-P incorporation into Mek1, and the concentration of b-Raf.

Example K: Raf Cellular Assay

Compounds of the present invention were evaluated for potency against b-Raf using a cellular assay as follows. The activity of Raf kinases in cells is determined by measuring the level of phosphorylation of Mek1/2 at serine 217/221, the site phosphorylated by Raf kinases in vivo. Mek1/2 Ser phosphorylation is measured using anti-phospho-Mek1/2 antibodies (Cell Signaling #9121) in an ELISA format.

Healthy growing human melanoma A2058 cells (harboring a b-Raf mutation) are used for the assay. A2058 cells are grown in 10% FBS DMEM medium. When the cells are near 85%+ confluence, the cells are rinsed with PBS once and trypsinized with trypsin/EDTA for 3 minutes. The cells are resuspended in 10% FBS DMEM and are centrifuged down at 1000 rpm for 5 minutes. The cells are resuspended in 10% FBS DMEM and counted on a cell counter. The cells are seeded at 50,000 cells/well in a volume of 100 µL/well in 10% FBS DMEM in a 96 well flat-bottom plate. The negative control wells receive only 100 µL of 10% FBS DMEM medium without cells. The plate is incubated overnight in a cell culture incubator with 5% CO_2 at 37 °C.

On day 2, testing compounds are prepared in 10% FBS DMEM medium and serially diluted at 1:3 for 11 test concentrations. Each concentration of the compounds is tested in duplicate. The compound solutions are added at 25 µL/well to the corresponding wells in the cell plate, and 25 µL/well of the vehicle (0.5% DMSO in 10% FBS DMEM) is added to the negative control wells (no cells) and the positive control wells (cells without compounds). The plate is incubated for 1 hour in a cell culture incubator with 5% CO_2 at 37 °C. After 1 hour of incubation, the medium is removed, 100 µL/well of cell lysis buffer is added into the cell plate, and the plate is shaken for 15 minutes at room temperature. After 15 minutes, the cell lysates are transferred to an ELISA plate (pre-coated with anti-Mek1 anti-body, Cell Signaling #2352), and the plate is incubated with gentle shaking for 2 hours at room temperature. After 2 hours, the contents of the wells are aspirated and the wells are washed 4 times with wash buffer. 100 µL of phospho-Mek1/2 detection antibody (Cell Signaling #9121) is added into each well and the plate is incubated with gentle shaking for 1 hour at room temperature. After 1 hour, the wells are aspirated and washed 4 times with wash buffer. 100 µL of anti-rabbit IgG HRP-linked antibody (Cell Signaling #7074) is added to each well,

and the plate is incubated with gentle shaking for 1 hour at room temperature. After 1 hour, the contents of the wells are aspirated and the wells are washed 4 times with wash buffer. 100 µL of TMB substrate solution (Sigma #T0440) is added into each well, and the plate is incubated with gentle shaking at room temperature for 10 to 20 minutes. After color development, 100 µL of stop solution (1N hydrochloric acid) is added to each well to terminate color development. The plate is read at 450 nm on an ELISA plate reader.

Table 2: B-Raf Biochemical and Cellular Activity Data

Ex. No.	*pMEK IC50 (µM)*	*b-Raf K_i (µM)*	*b-Raf % inhib @ 1 µM*	*Ex. No.*	*pMEK IC50 (µM)*	*b-Raf K_i (µM)*	*b-Raf % inhib @ 1 µM*
B-1	0.154	0.0005	102	D-2	0.109	0.0003	
B-2	8.67	0.012	97	D-3	1.81	0.0083	93
B-3	0.815	0.011	98	D-4	0.149	<0.0001	100
B-4	3.37	0.272	74	D-5	0.182	0.0005	100
B-5	0.007	0.0002		D-6	0.369	0.00136	101
B-6	0.044	0.0015		D-7	0.386	0.0005	99
B-7	4.01	0.0103		D-8	0.542	0.0007	100
B-8	8.49	10624		D-9	0.918	0.0016	100
B-9	9.26	0.002		D-10	0.923	0.002	100
B-10	5.96	0.005		D-11	1.32	0.0008	100
B-11	0.007	<0.0001		D-12	1.52	0.0014	99
B-12	0.45	0.0016		D-13	2.99	0.0007	100
B-13	6.27	0.0227		D-14	3.14	0.0048	99
B-14	0.51	0.0007	100	E-1	0.223	0.0015	
B-15	3.25	0.0062		E-2	0.015	<0.0001	100
C-1	0.483	0.0039		E-3	0.165	0.0006	
D-1	1.98	0.0033		E-4	0.188	0.0019	

Table 3

Ex. No.	pMEK IC50 (μM)	Ex. No.	pMEK IC50 (μM)	Ex. No.	pMEK IC50 (μM)
B-16	0.024	B-56	0.0833	B-96	0.0141
B-17	0.0619	B-57	0.00295	B-97	0.174
B-18	0.58	B-58	0.00986	B-98	0.146
B-19	0.00271	B-59	0.00686	B-99	0.235
B-20	0.00664	B-60	0.044	B-100	0.00429
B-21	0.00195	B-61	0.0673	B-101	0.107
B-22	0.0263	B-62	0.0481	B-102	0.509
B-23	0.000428	B-63	0.0437	B-103	3.8
B-24	0.00326	B-64	0.0617	B-104	0.00962
B-25	0.00598	B-65	0.00904	B-105	0.00946
B-26	2.2	B-66	0.00287	B-106	0.0105
B-27	0.184	B-67	0.0092	B-107	0.00806
B-28	0.538	B-68	0.0256	B-108	0.0112

Ex. No.	pMEK IC50 (μM)	Ex. No.	pMEK IC50 (μM)	Ex. No.	pMEK IC50 (μM)
B-29	9.39	B-69	0.00298	B-109	0.00469
B-30	0.0002	B-70	0.00233	B-110	0.144
B-31	0.0005	B-71	0.0028	B-111	0.00613
B-32	0.001	B-72	0.00815	B-112	0.0162
B-33	0.00448	B-73	0.0635	B-113	0.00148
B-34	0.0295	B-74	0.00533	B-114	0.00222
B-35	0.193	B-75	0.0238	C-2	1.31
B-36	0.458	B-76	0.012	D-15	0.107
B-37	0.044	B-77	0.0304	E-5	0.000836
B-38	0.0187	B-78	0.0088	E-6	0.00898
B-39	0.0878	B-79	0.001	F-1	0.0499
B-40	0.0482	B-80	0.0953	F-2	0.196
B-41	0.0785	B-81	0.0715	F-3	0.0554

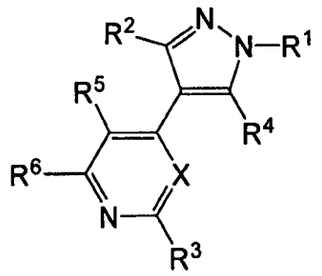
Ex. No.	pMEK IC50 (μM)	Ex. No.	pMEK IC50 (μM)	Ex. No.	pMEK IC50 (μM)
B-42	5.65	B-82	0.000627	G-1	0.0163
B-43	0.0441	B-83	0.0123	G-2	0.00524
B-44	0.00137	B-84	0.0187	G-3	0.0229
B-45	0.319	B-85	0.0219	G-4	0.774
B-46	0.016	B-86	0.0306	G-5	0.0199
B-47	0.0862	B-87	0.51	G-6	0.0173
B-48	0.0303	B-88	0.00693	G-7	0.0285
B-49	0.0224	B-89	0.284	H-1	0.026
B-50	0.00729	B-90	0.0434	H-2	1.02
B-51	0.011	B-91	0.00494	H-3	0.427
B-52	0.00930	B-92	0.28	H-4	0.0663
B-53	1.32	B-93	0.000275	I-1	2.79
B-54	0.00124	B-94	0.0133	I-2	0.02

Ex. No.	pMEK IC50 (μM)	Ex. No.	pMEK IC50 (μM)	Ex. No.	pMEK IC50 (μM)
B-55	0.0636	B-95	1.67		

Claims

We claim:

1) In another embodiment, the present invention is a compound of Formula (II)



(II)

wherein:

X is N or CR^7;

R^1 is H, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{14} aryl, C_2-C_9 cycloheteroalkyl, or C_2-C_9 heteroaryl, wherein each of said C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{14} aryl, C_2-C_9 cycloheteroalkyl, and C_2-C_9 heteroaryl is optionally substituted with one or more R^8;

R^2 is C_2-C_9 cycloheteroalkyl or C_2-C_9 heteroaryl, wherein each of said C_2-C_9 cycloheteroalkyl and C_5-C_{14} heteroaryl is optionally substituted with one or more R^8; or optionally where R^2 is C_2-C_9 heteroaryl, the hydrogen atoms on any 2 adjacent ring atoms may combine to form a 5-7 membered cycloalkyl optionally substituted by one or more R^8, a 5-7 membered cycloheteroalkyl optionally substituted by one or more R^8, or a 5-7 membered heteroaryl optionally substituted by one or more R^8;

R^3 is H or $-NR^9R^{10}$; or where X is CR^7, R^3 may combine with R^7 to form a 5-7 membered heteroaryl optionally substituted by one or more R^8, 5-7 membered cycloheteroalkyl optionally substituted by one or more R^8, phenyl optionally substituted by one or more R^8, or 5-7 membered cycloalkyl optionally substituted by one or more R^8;

R^4, R^5, R^6, R^7 are each independently H, $-NR^{11}R^{12}$, -CN, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NO_2$, $-SR^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-OR^{11}$, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{14} aryl, C_2-C_9 cycloheteroalkyl, or C_2-C_9 heteroaryl wherein each of said C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{14} aryl, C_2-C_9 cycloheteroalkyl, or C_2-C_9 heteroaryl is optionally substituted with one or more R^8;

each R^8 is independently $-OR^{11}$, fluorine, chlorine, bromine, oxo, cyano, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)N(R^{13}R^{14})$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-NO_2$, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{14} aryl, C_2-C_9 cycloheteroalkyl, C_2-C_9 heteroaryl, or $-(CH_2)_nC(O)R^{11}$, wherein each of said C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{14} aryl, C_2-C_9 cycloheteroalkyl, and C_2-C_9 heteroaryl is optionally substituted with one or more R^{11};

R^9 and R^{10} are each independently H, $-C(O)N(R^{13}R^{14})$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{14} aryl, C_2-C_9 cycloheteroalkyl, or C_2-C_9 heteroaryl, wherein each of said C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{14} aryl, C_2-C_9 cycloheteroalkyl,

and C_2-C_9 heteroaryl is optionally substituted with at least one R^{11}; or R^9 and R^{10} taken together with the nitrogen to which they are attached combine to form a 4-7 membered cycloheteroalkyl ring optionally substituted with one or more R^{11};

each R^{11} and R^{12} is independently fluorine, chlorine, bromine, -OH, -C(O)R^{13}, -C(O)OR^{13}, -SR^{13}, -S(O)$_2$$R^{13}$, -O$R^{13}$, -N$R^{13}$$R^{14}$, -C(O)N($R^{13}$$R^{14}$), cyano, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_{11} heteroalkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, -O-(C_3-C_8 cycloalkyl), -S-(C_3-C_8 cycloalkyl), C_6-C_{14} aryl, -O-(C_6-C_{14} aryl), -S-(C_6-C_{14} aryl), C_2-C_9 cycloheteroalkyl, and C_2-C_9 heteroaryl, wherein each of C_3-C_8 cycloalkyl, -O-(C_3-C_8 cycloalkyl), -S-(C_3-C_8 cycloalkyl), C_6-C_{14} aryl, -O-(C_6-C_{14} aryl), -S-(C_6-C_{14} aryl), C_2-C_9 cycloheteroalkyl, and C_2-C_9 heteroaryl, is optionally substituted with one or more R^{13};

each R^{13} and R^{14} is independently H, oxo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_{11} heteroalkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, -O-(C_3-C_8 cycloalkyl), -S-(C_3-C_8 cycloalkyl), C_6-C_{14} aryl, -O-(C_6-C_{14} aryl), -S-(C_6-C_{14} aryl), C_2-C_9 cycloheteroalkyl, and C_2-C_9 heteroaryl, wherein each of C_3-C_8 cycloalkyl, -O-(C_3-C_8 cycloalkyl), -S-(C_3-C_8 cycloalkyl), C_6-C_{14} aryl, -O-(C_6-C_{14} aryl), -S-(C_6-C_{14} aryl), C_2-C_9 cycloheteroalkyl, and C_2-C_9 heteroaryl, is optionally substituted with one or more group selected from fluorine, chlorine, bromine, -OH, cyano, and C_1-C_6 alkyl;

n is 0, 1, 2, 3, or 4;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2) The compound according to claim 1, wherein X is N, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3) The compound according to claim 1, wherein X is CR^7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4) The compound according to claim 1, wherein R^4 is H, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5) The compound according to claim 1, wherein R^5 is H, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

6) The compound according to claim 1, wherein R^6 is H, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

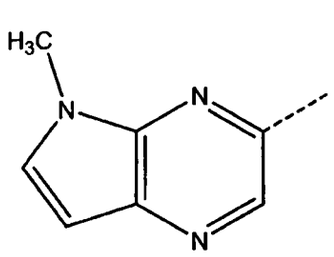
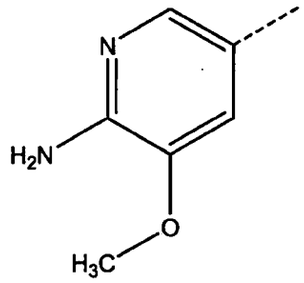
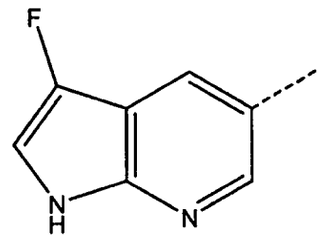
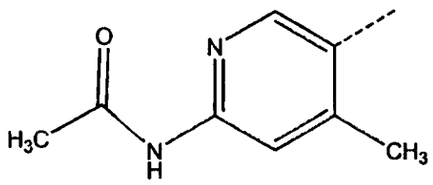
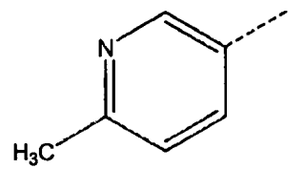
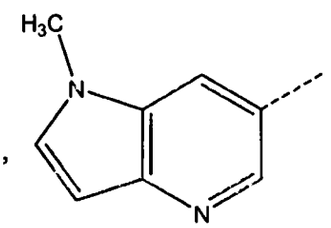
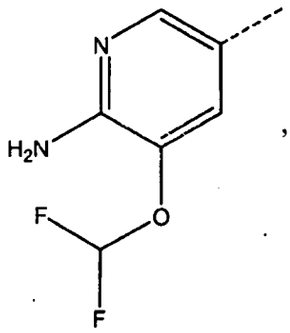
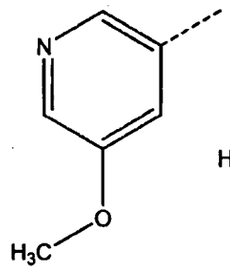
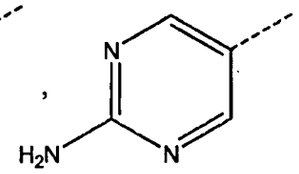
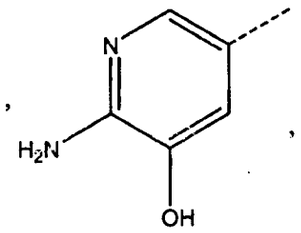
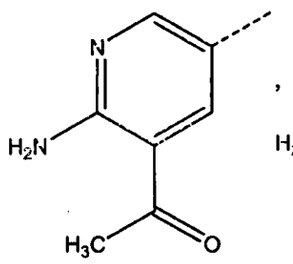
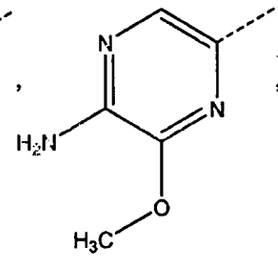
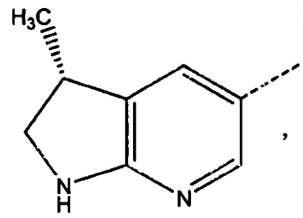
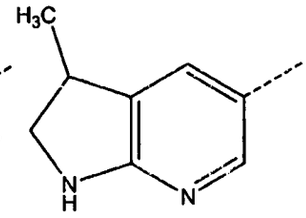
7) The compound according to claim 1, wherein R^4, R^5, and R^6 are H, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

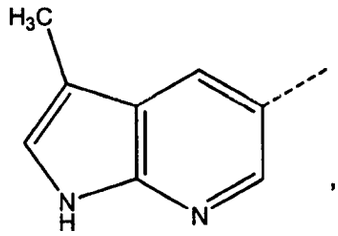
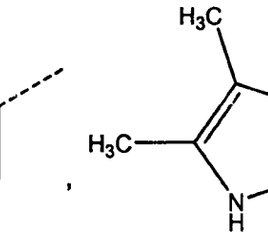
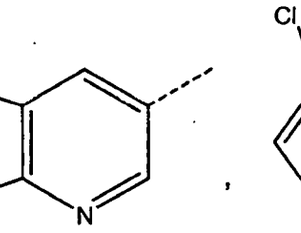
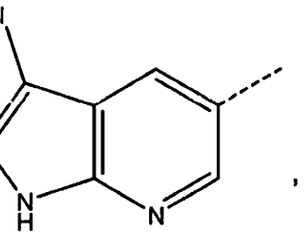
8) The compound according to claim 1, wherein R^1 is C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one or more R^8, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9) The compound according to claim 1, wherein R^1 is selected from methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, 2,2-difluoroethyl, cyanomethyl, difluorocyclobutanyl, (3-methyloxetan-3-yl)methyl, 1,1-dimethyl-2-hydroxyethyl, 1-methyl-1-cyanoethyl, difluoromethyl, tert-butyl, 3-hydroxypropan-2-yl, piperidinyl, N-acetyl-piperidinyl, H, tetrahydro-2H-pyranyl, tetrahydrofuranyl, 4-cyanophenyl, cis-fluorocyclobutanyl, trans-fluorocyclobutanyl, oxetanyl, and N-methyl-piperidinyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10) The compound according to claim 9, wherein R^1 is selected from methyl, isopropyl, (3-methyloxetan-3-yl)methyl, 2,2-difluoroethyl, and cyanomethyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

11) The compound according to claim 1, wherein R^2 is selected from the group consisting of

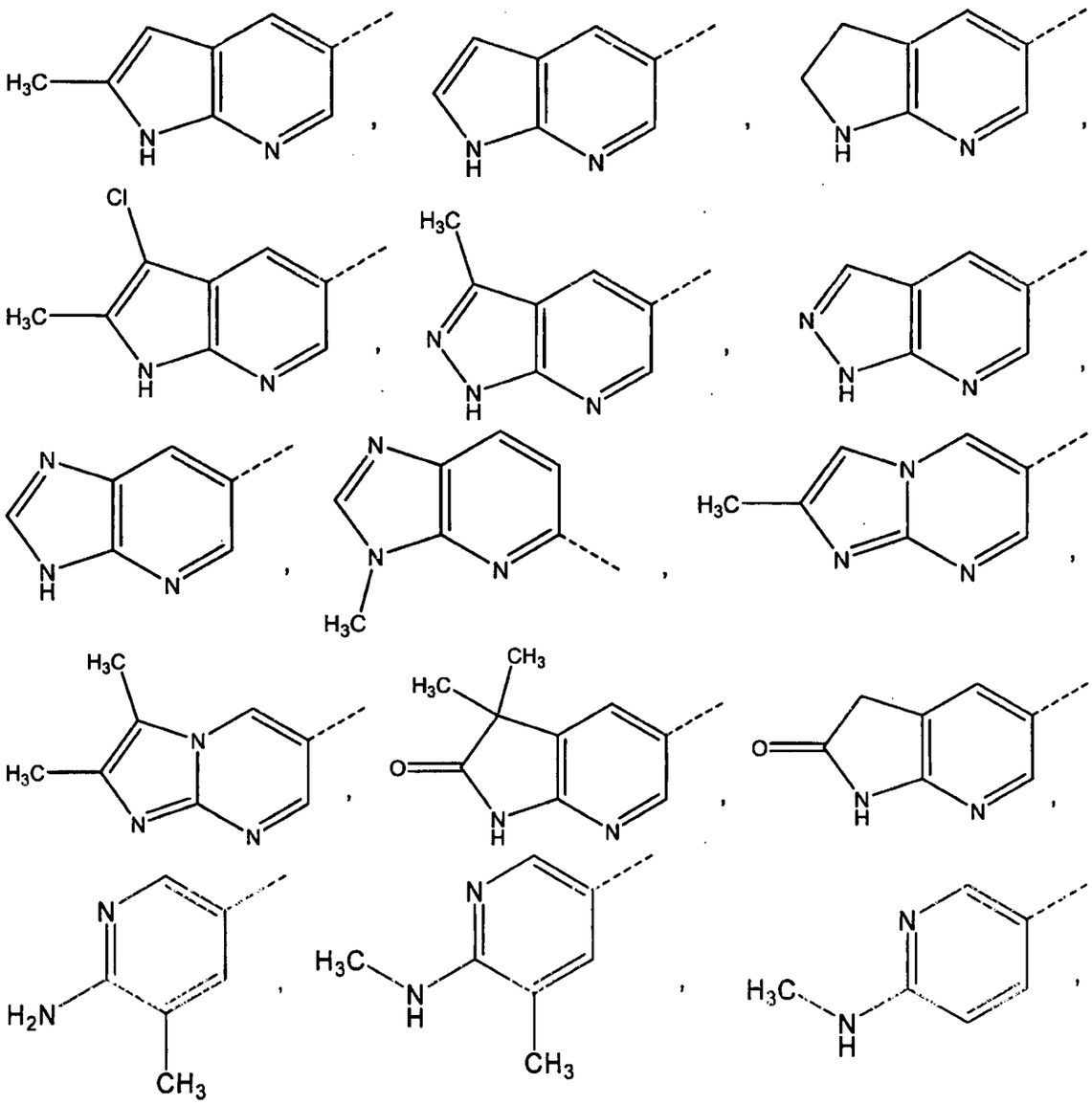

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

5

,

,

,

,

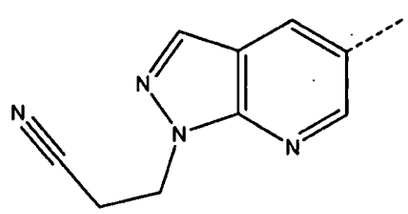
,

,

,



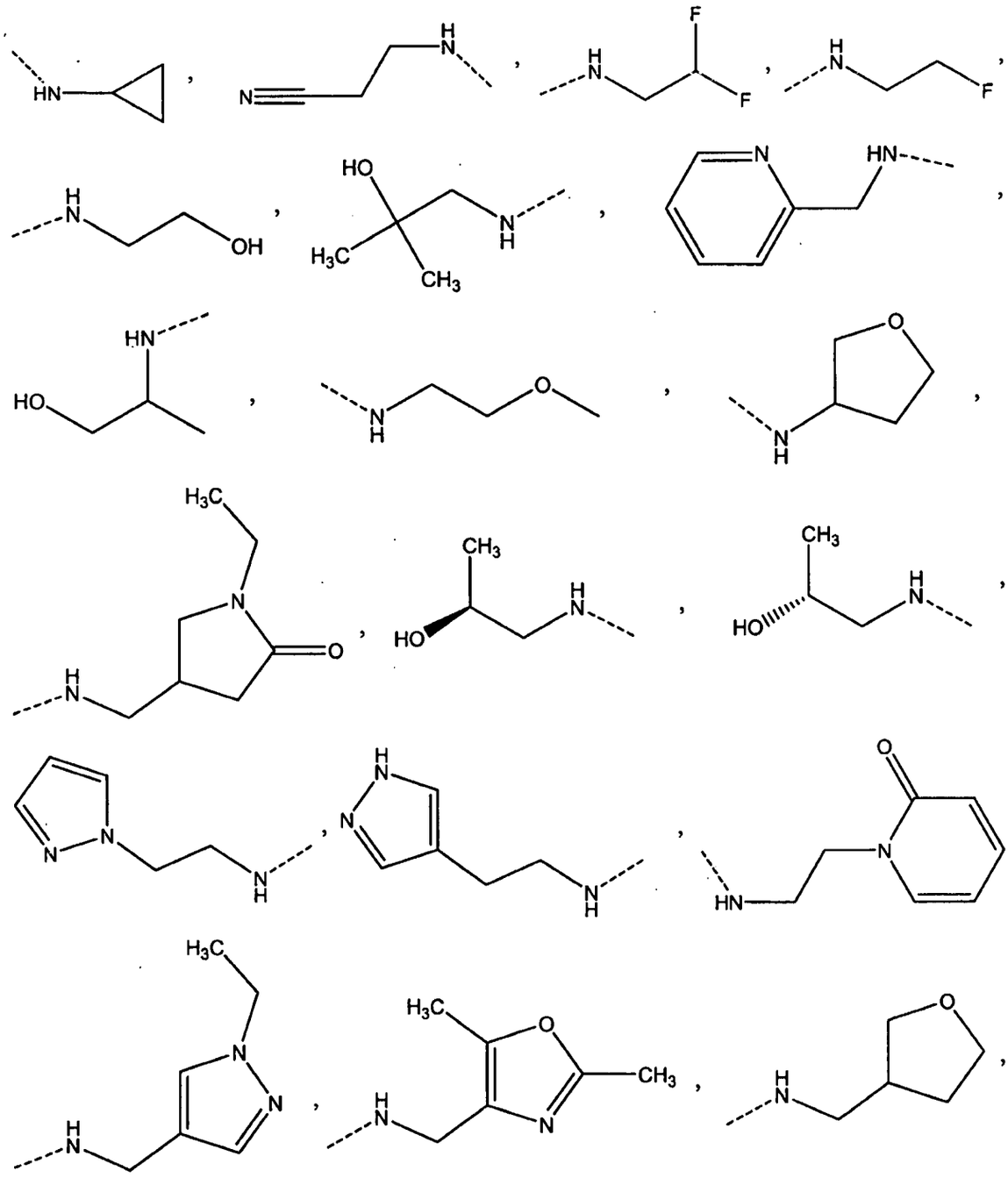
and

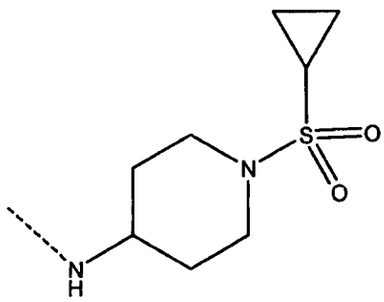
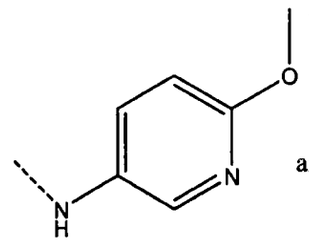
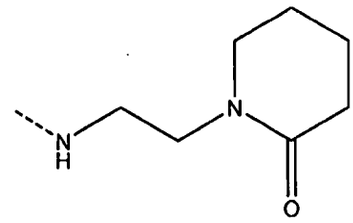


or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

12) The compound according to claim 1, wherein R^3 is $-NR^9R^{10}$.

13) The compound according to claim 12, wherein R^3 is NH_2, H,





and


or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

14) The compound according to claim 1, wherein the compound is selected from the group consisting of (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, (2S)-1-(4-(3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, (2S)-1-(4-(3-(2,3-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, 4-[1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[2-(1H-pyrazol-1-yl)ethyl]pyrimidin-2-amine, (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, N-(2-fluoroethyl)-4-[1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine, (2S)-1-(4-(3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, 2-({4-[1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)ethanol, 4-[1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[2-(1H-pyrazol-4-yl)ethyl]pyrimidin-2-amine, (2S)-1-(4-(3-(2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, [4-[2-((S)-2-Hydroxy-propylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyrazol-1-yl]-acetonitrile, 1-[2-({4-[1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)ethyl]pyridin-2(1H)-one, (2R)-2-({4-[1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-1-ol, N-[(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-4-[1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine, N-[(2,5-dimethyl-1,3-oxazol-4-yl)methyl]-4-[1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine, 4-[1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)pyrimidin-2-amine, 4-(1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(pyridin-2-ylmethyl)pyrimidin-2-amine, (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, 4-[1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-(2-methoxyethyl)pyrimidin-2-amine, 1-ethyl-4-[({4-[1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)methyl]pyrrolidin-2-one, (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(5-methyl-6-(methylamino)pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(5-methyl-5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, (2S)-1-(4-(1-methyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(2-methylimidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(6-(methylamino)pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, (2S)-1-(4-(3-(2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, (2S)-1-(4-(1-(2,2-difluoroethyl)-3-(1H-

pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, (2S)-1-(4-(3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, (2S)-1-(4-(3-(3-chloro-2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, (2S)-1-(4-(1-((3-methyloxetan-3-yl)methyl)-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, 5-(4-(2-((S)-2-hydroxypropylamino)pyrimidin-4-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3,3-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-one, (2S)-1-(4-(3-(3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol and (2S)-1-(4-(3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-((3-methyloxetan-3-yl)methyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15) The compound according to claim 1, wherein the compound is selected from the group consisting of (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, (2S)-1-(4-(3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, (2S)-1-(4-(3-(2,3-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, (2S)-1-(4-(3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol and (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol; or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In a further embodiment, the compound is (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In a further embodiment, the compound is (2S)-1-(4-(3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In a further embodiment, the compound is (2S)-1-(4-(3-(2,3-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In a further embodiment, the compound is (2S)-1-(4-(3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

16) The compound according to claim 1, wherein the compound is selected from 4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-cyclopropylpyrimidin-2-amine, (2S)-1-({4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(3,3-difluorocyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, (2S)-1-({4-[3-(6-amino-5-methylpyridin-3-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, 3-({4-[3-(3-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 3-({4-[3-(2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 3-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(3-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 3-({4-[3-(2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 3-({4-[1-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 3-({4-[3-(3-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 3-({4-[1-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, N-{5-[4-(2-[(2-cyanoethyl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-4-methylpyridin-2-yl}acetamide, N-[1-(cyclopropyl-sulfonyl)piperidin-4-yl]-4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-

4-yl]pyrimidin-2-amine, 3-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(6-methylpyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, (2S)-1-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, 3-({4-[3-(5-amino-6-methoxypyrazin-2-yl)-1-tert-butyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 3-({4-[3-(5-amino-6-methoxypyrazin-2-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 3-({4-[3-(5-amino-6-methoxypyrazin-2-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 3-({4-[3-(5-amino-6-methoxypyrazin-2-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 2-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-4-(2-{[(2S)-2-hydroxypropyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-2-methylpropanenitrile, (2S)-1-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, 3-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, and 3-({4-[1-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-3-(1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

17) The compound according to claim 1, wherein the compound is selected from 3-({4-[1-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-3-(1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, (2S)-1-[(4-{3-[6-amino-5-(difluoromethoxy)-pyridin-3-yl]-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl}pyrimidin-2-yl)amino]propan-2-ol, 4-[1-(difluoromethyl)-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine, (2S)-1-({4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, (2S)-1-({4-[3-(2-aminopyrimidin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, 4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine, 3-({4-[1-(difluoromethyl)-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-propanenitrile, 2-amino-5-[4-(2-{[(2S)-2-hydroxypropyl]-amino}pyrimidin-4-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl]pyridin-3-ol, 3-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(5-methoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 3-({4-[3-(6-amino-5-methylpyridin-3-yl)-1-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-propanenitrile, 2-[4-{2-[(2,2-difluoroethyl)amino]pyrimidin-4-yl}-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-2-methylpropan-1-ol, 3-({4-[1-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-3-(5-methoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 3-({4-[1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-propanenitrile, 3-({4-[1-isopropyl-3-(3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 3-({4-[3-(5-acetyl-6-aminopyridin-3-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 3-{[4-(1-isopropyl-3-pyridin-3-yl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-propanenitrile, 4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-tert-butyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-(2,2-difluoroethyl)pyrimidin-2-amine, (2R)-2-[4-(2-aminopyrimidin-4-yl)-3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-1-ol, 4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine, 3-({4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-propanenitrile, 2-[4-(2-aminopyrimidin-4-yl)-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-2-methylpropan-1-ol, 4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl]-N-(2,2-difluoroethyl)pyrimidin-2-amine, and 4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

18) The compound according to claim 1, wherein the compound is selected from (2S)-1-({4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, 4-[1-isopropyl-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine, 4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine, 3-chloro-5-(1-piperidin-4-yl-4-pyrimidin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine, 4-[1-tert-butyl-3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine, (2S)-1-({4-[1-tert-butyl-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, 4-[1-(1-acetylpiperidin-4-yl)-3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-(2,2-difluoroethyl)-pyrimidin-2-amine, 4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-(2,2-difluoroethyl)-pyrimidin-2-amine, 3-({4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-(2,2-difluoroethyl)-pyrimidin-2-amine, 3-({4-[1-tert-butyl-3-(3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 3-({4-[1-tert-butyl-3-(2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 3-[(4-{3-(5-methoxypyridin-3-yl)-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}pyrimidin-2-yl)amino]propanenitrile, 3-({4-[1-tert-butyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-propanenitrile, 3-[(4-{3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}pyrimidin-2-yl)amino]propanenitrile, (2S)-1-({4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, 4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl]-N-(2,2-difluoroethyl)pyrimidin-2-amine, 3-(4-(3-(5-acetyl-6-aminopyridin-3-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)-propanenitrile, 3-({4-[3-(5-amino-6-methoxypyrazin-2-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-4-{2-[(2-hydroxyethyl)-amino]pyrimidin-4-yl}-1H-pyrazol-1-yl]-benzonitrile, 4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-(6-methoxypyridin-3-yl)pyrimidin-2-amine, 3-(4-(3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propanenitrile, 3-(4-(3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)-propanenitrile, (S)-1-(4-(3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-((1s,3s)-3-fluorocyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, (S)-1-(4-(3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-((1r,3r)-3-fluorocyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, (S)-1-(4-(3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-((1r,3r)-3-fluorocyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, (2S)-1-(4-(1-(2,2-difluoroethyl)-3-(3-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, 3-(4-(1-(2,2-difluoroethyl)-3-(2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propanenitrile, and 1-(4-(1-(2,2-difluoroethyl)-3-(2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)-2-methylpropan-2-ol, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

19) The compound according to claim 1, wherein the compound is selected from N-(2,2-difluoroethyl)-4-(1-(2,2-difluoroethyl)-3-(2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amine, 3-(4-(1-(2,2-difluoroethyl)-3-(3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propanenitrile, (S)-1-(4-(1-(2,2-difluoroethyl)-3-((R)-3-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, 3-(4-(1-(2,2-difluoroethyl)-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propanenitrile, 3-(4-(1-(1-

hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-3-(3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propanenitrile, 3-(4-(1-(2,2-difluoroethyl)-3-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-ylamino)propanenitrile, (2S)-1-({4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, (2S)-1-({4-[3-(3-chloro-2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, (2S)-1-[(4-{3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-[(3-methyloxetan-3-yl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyrimidin-2-yl)amino]propan-2-ol, (2S)-1-({4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-oxetan-3-yl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, (2S)-1-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, (2S)-1-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(3-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, (2S)-1-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, 5-[1-(2,2-difluoroethyl)-4-(2-{[(2S)-2-hydroxypropyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonitrile, (2S)-1-({4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, 2-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)ethanol, 2-({4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)ethanol, 4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine, 4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine, (2S)-1-({4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, (2S)-1-({4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(3-methoxypropyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, (2S)-1-({4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, (2S)-1-({4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, N-(2,2-difluoroethyl)-4-[1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine, 4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-(2,2-difluoroethyl)pyrimidin-2-amine, 4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine, 3-(4-(1-(2,2-difluoroethyl)-3-(1-cyanoethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propanenitrile, 3-({4-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-propanenitrile, 2-[4-(2-amino-pyrimidin-4-yl)-3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-2-methylpropan-1-ol, 3-chloro-5-(1-isopropyl-4-pyrimidin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine, 3-chloro-5-[1-(1-methylpiperidin-4-yl)-4-pyrimidin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine, 5-(1-tert-butyl-4-pyrimidin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-3-methoxypyridin-2-amine, (2S)-1-(4-(3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol, 3-({4-[3-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, N-(2,2-difluoroethyl)-4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amine, 4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrimidin-2-amine, 2-[3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-4-{2-[(2-hydroxyethyl)amino]pyrimidin-4-yl}-1H-pyrazol-1-yl]-2-methylpropanenitrile, 2-[4-(2-aminopyrimidin-4-yl)-3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-2-methylpropanenitrile, 3-(4-(3-(6-amino-5-methylpyridin-3-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)-

propanenitrile, 4-(3-(3-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-amine, 4-(1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-amine, 4-(1-isopropyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine, 3-chloro-5-(1-isopropyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine, (2S)-1-({4-[3-(5-amino-6-methoxypyrazin-2-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol, (2S)-1-({4-[3-(7-chloro-5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-ol , or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20) The compound according to claim 1, wherein the compound is selected from 3-({4-[1-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-3-(5-methoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 3-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 3-({4-[3-(5-amino-6-methoxypyrazin-2-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, (2S)-1-(4-(1-isopropyl-3-(3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ol and 3-(4-(3-(5-acetyl-6-aminopyridin-3-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)-propanenitrile, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

21) The compound according to claim 1, wherein the compound is selected from 3-({4-[1-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-3-(5-methoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 3-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, 3-({4-[3-(5-amino-6-methoxypyrazin-2-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, and 3-(4-(3-(5-acetyl-6-aminopyridin-3-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)-propanenitrile, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

22) A compound comprising 3-({4-[1-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-3-(5-methoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

23) A compound comprising 3-({4-[1-(2,2-difluoroethyl)-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

24) A compound comprising 3-({4-[3-(5-amino-6-methoxypyrazin-2-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propanenitrile, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25) A compound comprising 3-(4-(3-(5-acetyl-6-aminopyridin-3-yl)-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)-propanenitrile, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

26) A pharmaceutical composition, comprising at least one compound according to any one of the preceding claims, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

27) A method of treating abnormal cell growth, or any Raf-mediated disease or condition, in a mammal in need thereof, comprising the step of administering to said mammal a therapeutically effective amount of at least one compound according to any one of claims 1-25, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

28) The method of claim 27, wherein the abnormal cell growth is cancerous.

29) The method of claim 27, wherein the abnormal cell growth in non-cancerous.

30) A method of inhibiting Raf enzymatic activity, comprising contacting a Raf enzyme with a Raf-inhibiting amount of at least one compound according to any one of claims 1-25, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

31) The use of a compound according to any one of claims 1-25, or a salt or solvate thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of abnormal cell growth in a mammal.

COMPUESTOS DE PIRAZOL

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de Estados Unidos Nº 60/953.235 presentada el 1 de agosto de 2007 y de la Solicitud Provisional de Estados Unidos Nº 61/080.054 presentada el 11 de julio de 2008, cuyos contenidos se incorporan en este documento como referencia en su totalidad.

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a compuestos, a su síntesis y a su uso como moduladores o inhibidores de la enzima Raf. Los compuestos de la presente invención son útiles para modular (por ejemplo, inhibir) la actividad de Raf y para tratar enfermedades o afecciones mediadas por Raf, tales como, por ejemplo, patologías asociadas con un crecimiento celular anormal, tal como cáncer.

Antecedentes

La "ruta Erk" es una ruta de transducción de señales intracelulares usada por casi todos los tipos de células humanas para traducir señales extracelulares en decisiones celulares, incluyendo proliferación, diferenciación, senescencia o apoptosis (Wellbrock y col., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 11: 875-885 (2004)). Uno de los componentes invariables de esta ruta es la GTPasa Ras, que recibe señales de receptores de membrana y activa las proteína quinasas Raf, que activan las proteína quinasas Mek, que a su vez activan las proteína quinasas Erk. Las quinasas Erk activadas fosforilan varias dianas nucleares y citoplasmáticas para iniciar diversas decisiones celulares. La importancia biológica de Raf en la ruta Erk está subrayada por el descubrimiento de que

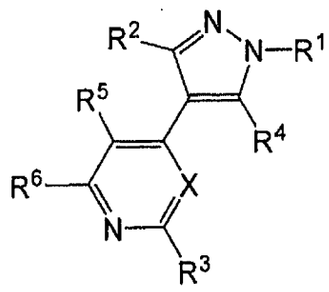
formas mutadas de Raf están asociadas con ciertos tumores malignos humanos (véase, por ejemplo, Monia y col., *Nature Medicine* 2: 668-675 (1996); Davies y col., *Nature* 417: 949-954 (2002)}. Se han identificado tres genes diferentes en mamíferos que codifican proteínas Raf; a-Raf, b-Raf y c-Raf (también conocida como Raf-1) y se conocen variantes isofórmicas que son el resultado de un corte y empalme diferencial de ARNm (Chong y col., *EMBO J.* 20: 3716-3727 (2001)). La ruta Erk se activa por mutación en varios cánceres humanos, más frecuentemente por mutación de los genes Ras o b-Raf. Generalmente se producen mutaciones en los genes Ras y b-Raf en los mismos tipos tumorales, incluyendo cánceres de colon, pulmón y páncreas y melanoma, pero habitualmente son mutuamente excluyentes. Esto sugiere que la activación de Ras o Raf es suficiente para la activación de la ruta y el desarrollo del cáncer.

Puesto que con frecuencia las células tumorales se hacen dependientes o "adictas" a una o dos rutas de señalización claves para su supervivencia (véase, por ejemplo, Jonkers y col., *Cancer Cell.* 6: 535-538 (2004)), la ruta Erk representa una diana muy atractiva para la intervención farmacológica para tratar el cáncer. En general, las proteínas quinasas se consideran dianas deseables para la terapia farmacológica, como prueban los éxitos recientes al fijar como diana el receptor del factor de crecimiento y tirosina quinasas intracelulares. Los inhibidores de Mek se han mostrado prometedores en ensayos clínicos, sin embargo, existen abundantes pruebas para indicar una señalización de Raf independiente de Mek que también puede contribuir al desarrollo del cáncer (Wellbrock y col, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 11: 875-885 (2004)). Por lo tanto, los tratamientos dirigidos contra quinasas Raf prometen

un enfoque alternativo y complementario para el tratamiento de tumores en los que están mutados los genes de Ras o Raf.

Sumario

En una realización, la presente invención es un compuesto de Fórmula (I)



(I)

en la que:

X es N o CR^7;

R^1 es H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, cicloheteroalquilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, donde cada uno de dichos alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, cicloheteroalquilo C_2-C_9 y heteroarilo C_2-C_9 está opcionalmente sustituido con uno o más R^8;

R^2 es cicloheteroalquilo C_2-C_9 o heteroarilo C_5-C_{14}, donde cada uno de dichos cicloheteroalquilo C_2-C_9 y heteroarilo C_5-C_{14} está opcionalmente sustituido con uno o más R^8;

R^3 es H o $-NR^9R^{10}$;

cada uno de R^4, R^5, R^6, R^7 es independientemente H, $-NR^9R^{10}$, -CN, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-NO_2$, $-SR^9$, $-OR^9$, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, cicloheteroalquilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-

C_9 donde cada uno de dichos alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, cicloheteroalquilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9 está opcionalmente sustituido con uno o más R^8;

cada R^8 es independientemente -OH, flúor, cloro, bromo, ciano, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)N(R^9R^{10})$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-NO_2$, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, cicloheteroalquilo C_2-C_9, heteroarilo C_2-C_9 o $-(CH_2)_nC(O)R^9$, donde cada uno de dichos cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, cicloheteroalquilo C_2-C_9 y heteroarilo C_2-C_9 está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11};

cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, cicloheteroalquilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, donde cada uno de dichos alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, cicloheteroalquilo C_2-C_9 y heteroarilo C_2-C_9 está opcionalmente sustituido con al menos un R^{11}; o R^9 y R^{10} tomados junto con el nitrógeno al que están unidos se combinan para formar un anillo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^{11};

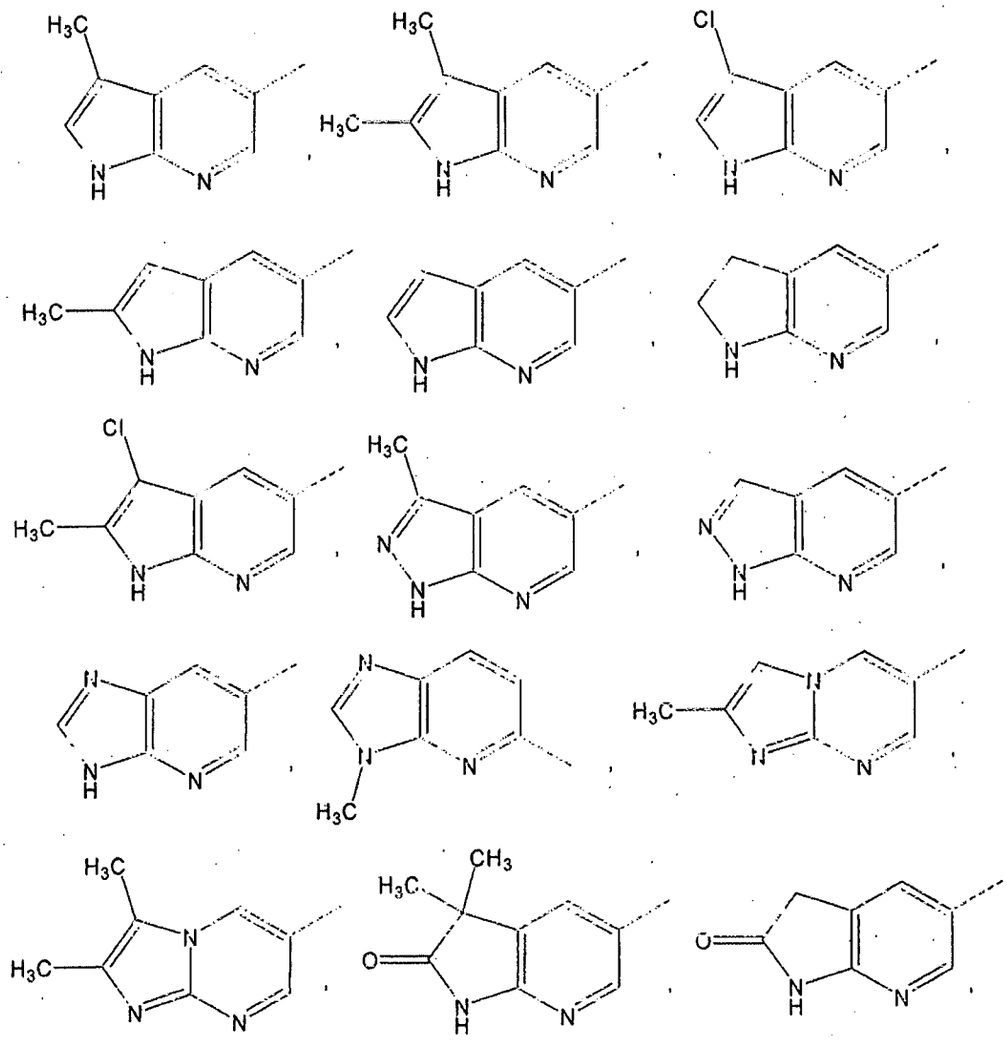
cada R^{11} es independientemente flúor, cloro, bromo, -OH, ciano, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_{11}, cicloalquilo C_3-C_8, -O-(cicloalquilo C_3-C_8), -S-(cicloalquilo C_3-C_8), arilo C_6-C_{14}, -O-(arilo C_6-C_{14}), -S-(arilo C_6-C_{14}), cicloheteroalquilo C_2-C_9 y heteroarilo C_2-C_9, donde cada uno de cicloalquilo C_3-C_8, -O-(cicloalquilo C_3-C_8), -S-(cicloalquilo C_3-C_8), arilo C_6-C_{14}, -O-(arilo C_6-C_{14}), -S-(arilo C_6-C_{14}), cicloheteroalquilo C_2-C_9 y heteroarilo C_2-C_9 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de flúor, cloro, bromo, -OH, ciano, y alquilo C_1-C_6;

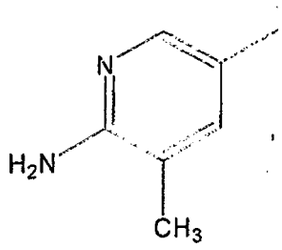
n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

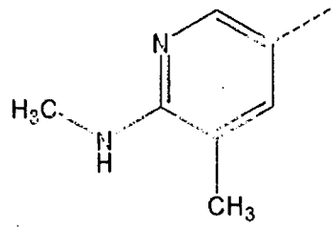
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

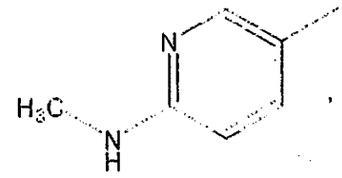
En un aspecto de esta realización, X es N. En otro aspecto de esta realización, X es CR^7. En un aspecto adicional, R^4 es H. En un aspecto adicional de esta realización, R^5 es H. En un aspecto más de esta realización, R^6 es H. En otro aspecto adicional de esta realización, R^4, R^5 y R^6 son H. En un aspecto más de esta realización, R^1 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más R^8. En un aspecto más de esta realización, R^1 es alquilo C_1-C_6 sustituido con al menos un R^8. En un aspecto más de esta realización, R^1 se selecciona de metilo, isopropilo, (3-metiloxetan-3-il)metilo, 2,2-difluoroetilo y acetonitrilo. En otro aspecto de esta realización, R^3 es $-NR^9R^{10}$.

En otro aspecto de esta realización, R^2 se selecciona del grupo que está constituido por

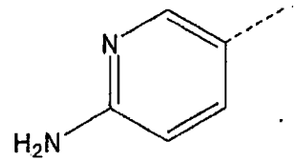




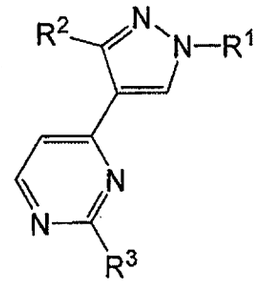




y



En una realización más, la invención es un compuesto de Fórmula (la) que tiene la siguiente estructura:



(la)

en la que:

R^1 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más R^8;

R^2 es cicloheteroalquilo C_2-C_9 o heteroarilo C_5-C_{14}, donde cada uno de dichos cicloheteroalquilo C_3-C_{12} y heteroarilo C_2-C_9 está opcionalmente sustituido con uno o más R^8;

R^3 es H o $-NR^9R^{10}$;

cada R^8 es independientemente -OH, flúor, cloro, bromo, ciano, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)N(R^9R^{10})$, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-

C_3, arilo C_6-C_{14}, cicloheteroalquilo C_2-C_9, heteroarilo C_2-C_9 o -$(CH_2)_nC(O)R^9$, donde cada uno de dichos cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, cicloheteroalquilo C_2-C_9 y heteroarilo C_2-C_9 está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11};

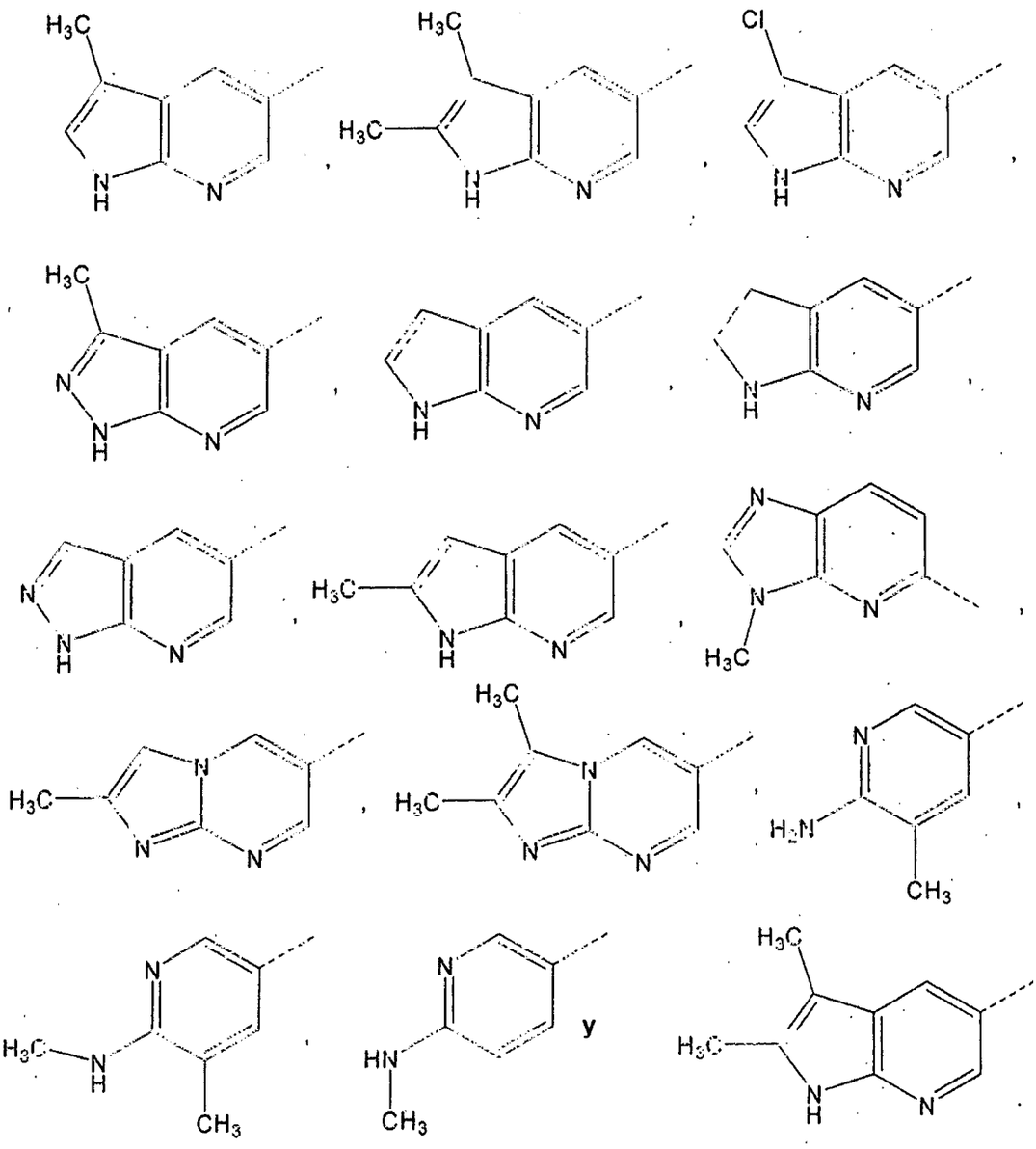
cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, cicloheteroalquilo C_3-C_9 o heteroarilo C_5-C_9, donde cada uno de dichos alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, cicloheteroalquilo C_2-C_9, y heteroarilo C_2-C_9 está opcionalmente sustituido con al menos un R^{11}; o R^9 y R^{10} tomados junto con el nitrógeno al que están unidos se combinan para formar un anillo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^{11};

cada R^{11} es independientemente flúor, cloro, bromo, -OH, ciano, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_{11}, cicloalquilo C_3-C_8, -O-(cicloalquilo C_3-C_8), -S-(cicloalquilo C_3-C_8), arilo C_6-C_{14}, -O-(arilo C_6-C_{14}), -S-(arilo C_6-C_{14}), cicloheteroalquilo C_2-C_9 y heteroarilo C_2-C_9, donde cada uno de cicloalquilo C_3-C_8, -O-(cicloalquilo C_3-C_8), -S-(cicloalquilo C_3-C_8), arilo C_6-C_{14}, -O-(arilo C_6-C_{14}), -S-(arilo C_6-C_{14}), cicloheteroalquilo C_2-C_9 y heteroarilo C_2-C_9 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de flúor, cloro, bromo, -OH, ciano, y alquilo C_1-C_6;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

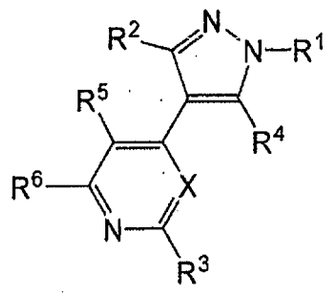
En un aspecto de esta realización, R^1 se selecciona de metilo, isopropilo, (3-metiloxetan-3-il)metilo, 2,2-difluoroetilo y acetonitrilo. En otro aspecto de esta realización, R^3 es -NR^9R^{10}.

En otro aspecto de esta realización, R^2 se selecciona del grupo que está constituido por



y

En otra realización, la presente invención es un compuesto de Fórmula (II)



(II)

en la que:

X es N o CR^7;

R^1 es H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, cicloheteroalquilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, donde cada uno de dichos alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, cicloheteroalquilo C_2-C_9 y heteroarilo C_2-C_9 está opcionalmente sustituido con uno o más R^8;

R^2 es cicloheteroalquilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, donde cada uno de dichos cicloheteroalquilo C_2-C_9 y heteroarilo C_5-C_{14} está opcionalmente sustituido con uno o más R^8; u opcionalmente cuando R^2 es heteroarilo C_2-C_9, los átomos de hidrógeno sobre 2 átomos adyacentes cualquiera en el anillo pueden combinarse para formar un cicloalquilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^8, un cicloheteroalquilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^8, o un heteroarilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^8;

R^3 es H o $-NR^9R^{10}$; o cuando X es CR^7, R^3 puede combinarse con R^7 para formar un heteroarilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^8, cicloheteroalquilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^8, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^8, o cicloalquilo de 5-7

miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^8;

cada uno de R^4, R^5, R^6, R^7 es independientemente H, $-NR^{11}R^{12}$, -CN, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NO_2$, $-SR^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-OR^{11}$, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, cicloheteroalquilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, donde cada uno de dichos alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, cicloheteroalquilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9 está opcionalmente sustituido con uno o más R^8;

cada R^8 es independientemente $-OR^{11}$, flúor, cloro, bromo, oxo, ciano, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)N(R^{13}R^{14})$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-NO_2$, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, cicloheteroalquilo C_2-C_9, heteroarilo C_2-C_9 o $-(CH_2)_nC(O)R^{11}$ donde cada uno de dichos cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, cicloheteroalquilo C_2-C_9 y heteroarilo C_2-C_9 está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11};

cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente H, $-C(O)N(R^{13}R^{14})$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, cicloheteroalquilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, donde cada uno de dichos alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, cicloheteroalquilo C_2-C_9 y heteroarilo C_2-C_9 está opcionalmente sustituido con al menos un R^{11}; o R^9 y R^{10} tomados junto con el nitrógeno al que están unidos se combinan para formar un anillo cicloheteroalquilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^{11};

cada R^{11} y R^{12} es independientemente flúor, cloro, bromo, -OH, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-OR^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)N(R^{13}R^{14})$, ciano, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_{11}, cicloalquilo C_3-C_8, -O-(cicloalquilo C_3-C_8), -S-(cicloalquilo C_3-C_8), arilo C_6-C_{14}, -O-(arilo C_6-C_{14}), -S-(arilo C_6-C_{14}),

cicloheteroalquilo C_2-C_9 y heteroarilo C_2-C_9, donde cada uno de cicloalquilo C_3-C_8, -O-(cicloalquilo C_3-C_8), -S-(cicloalquilo C_3-C_8), arilo C_6-C_{14}, -O-(arilo C_6-C_{14}), -S-(arilo C_6-C_{14}), cicloheteroalquilo C_2-C_9 y heteroarilo C_2-C_9 está opcionalmente sustituido con uno o más R^{13};

cada R^{13} y R^{14} es independientemente H, oxo, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_{11}, cicloalquilo C_3-C_8, -O-(cicloalquilo C_3-C_8), -S-(cicloalquilo C_3-C_8), arilo C_6-C_{14}, -O-(arilo C_6-C_{14}), -S-(arilo C_6-C_{14}), cicloheteroalquilo C_2-C_9 y heteroarilo C_2-C_9, donde cada uno de cicloalquilo C_3-C_8, -O-(cicloalquilo C_3-C_8), -S-(cicloalquilo C_3-C_8), arilo C_6-C_{14}, -O-(arilo C_6-C_{14}), -S-(arilo C_6-C_{14}), cicloheteroalquilo C_2-C_9 y heteroarilo C_2-C_9 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de flúor, cloro, bromo, -OH, ciano y alquilo C_1-C_6;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

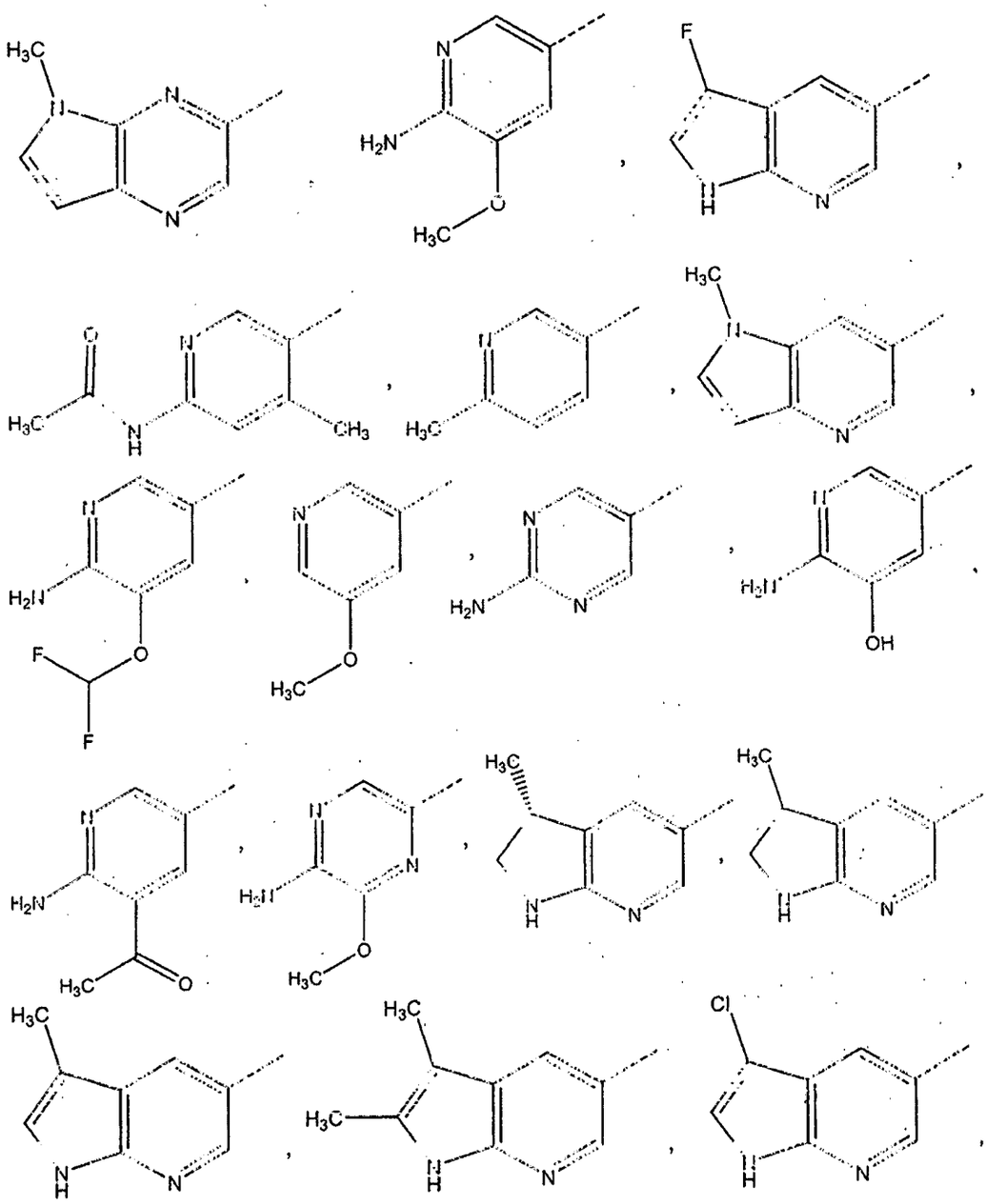
En un aspecto de esta realización, X es N, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro aspecto de esta realización, X es CR^7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto adicional, R^4 es H, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto más de esta realización, R^5 es H, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto adicional de esta realización, R^6 es H, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro aspecto adicional de esta realización, R^4, R^5 y R^6 son H, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto más de esta realización, R^1 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más R^8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto más de esta realización, R^1 es alquilo C_1-C_6 sustituido con al menos un R^8, o una sal

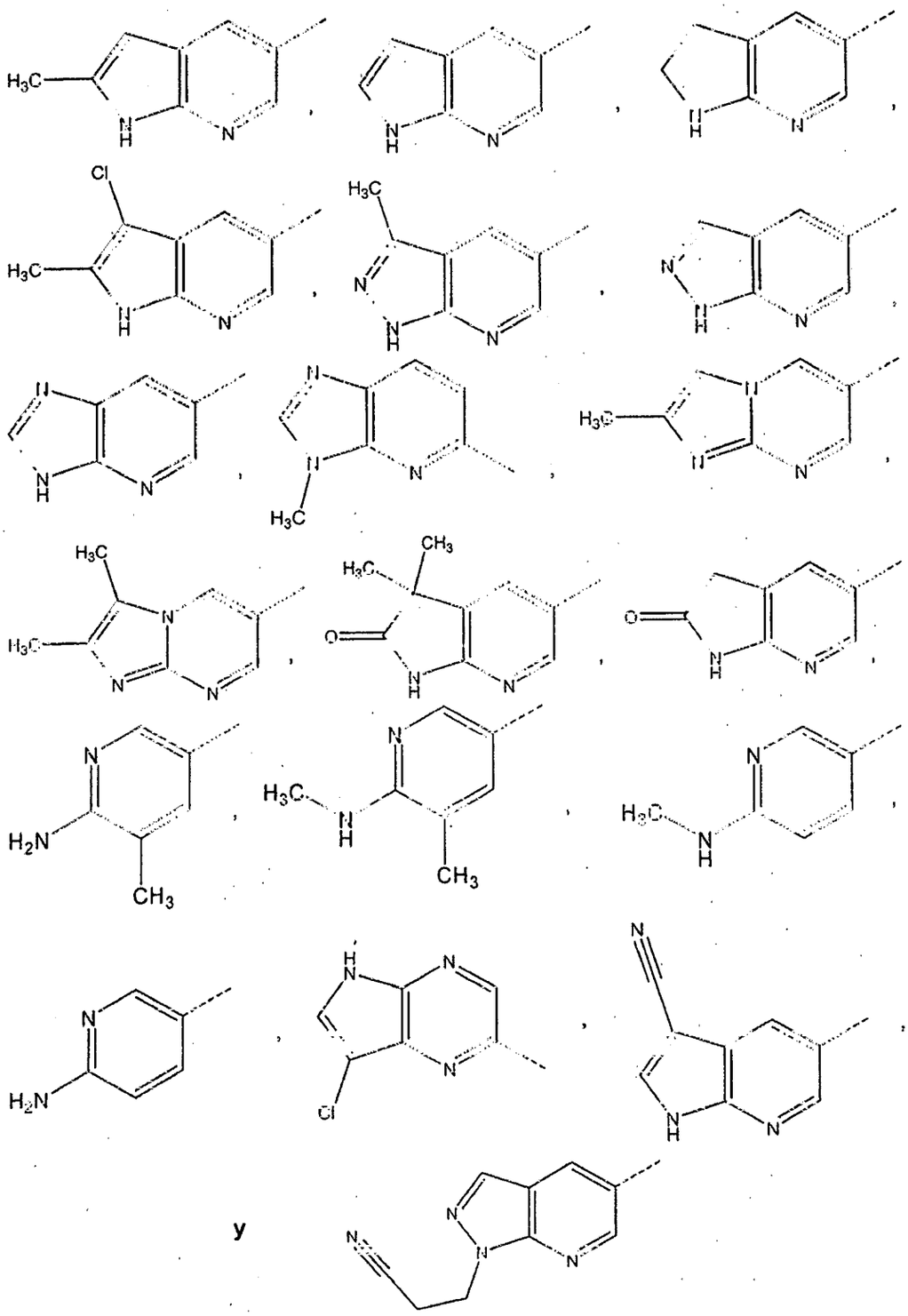
farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto de esta realización, R^1 se selecciona de metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, 2,2-difluoroetilo, cianometilo, difluorociclobutanilo, (3-metiloxetan-3-il)metilo, 1,1-dimetil-2-hidroxietilo, 1-metil-1-cianoetilo, difluorometilo, *terc*-butilo, 3-hidroxipropan-2-ilo, piperidinilo, *N*-acetil-piperidinilo, H, tetrahidro-2*H*-piranilo, tetrahidrofuranilo, 4-cianofenilo, cis-fluorociclobutanilo, *trans*-fluorociclobutanilo, oxetanilo y *N*-metil-piperidinilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un aspecto más de esta realización, R^1 se selecciona de metilo, isopropilo, (3-metiloxetan-3-il)metilo, 2,2-difluoroetilo y acetonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En otro aspecto de esta realización, R^3 es $-NR^9R^{10}$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto de esta realización, R^2 se selecciona del grupo que está constituido por

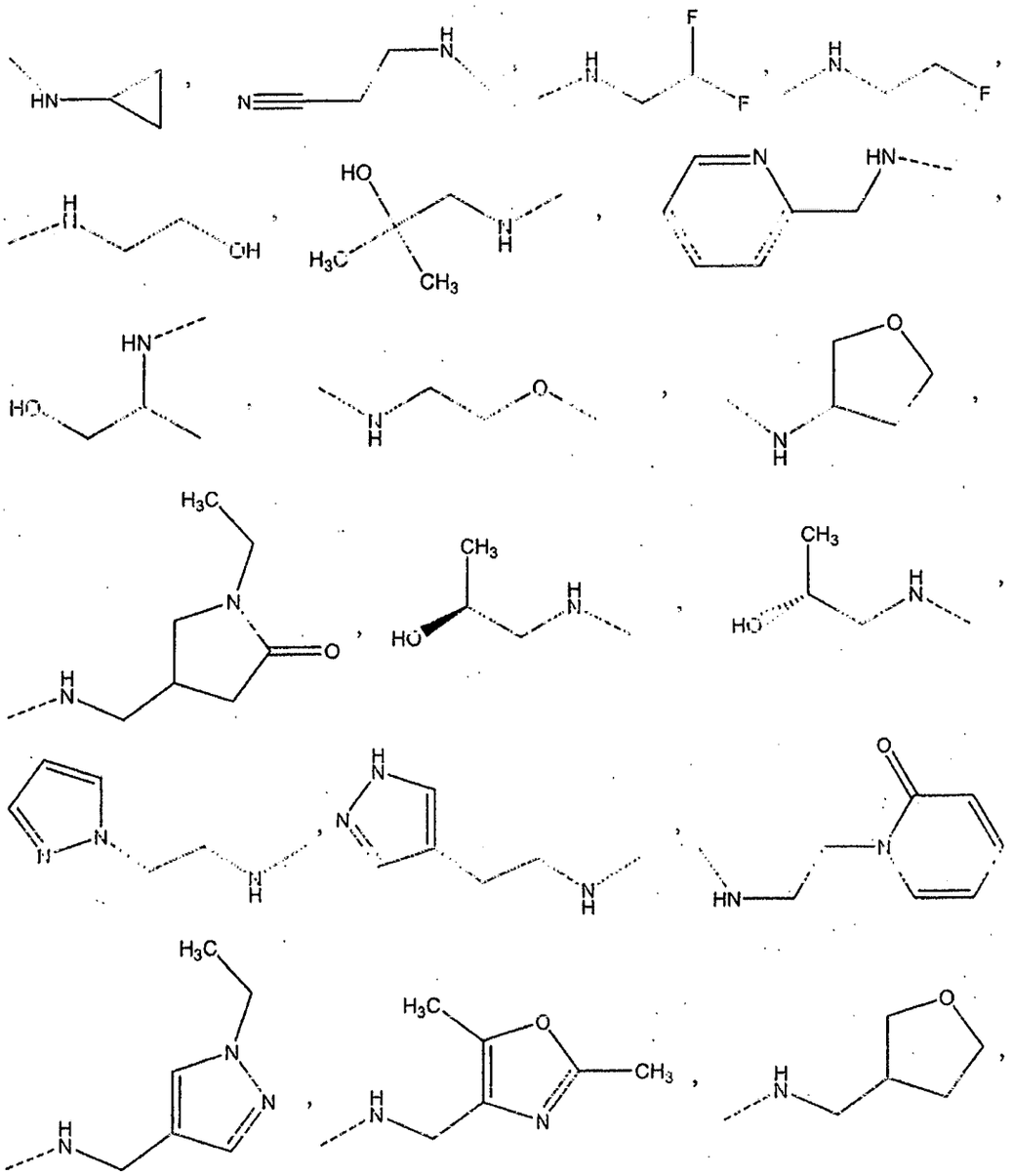


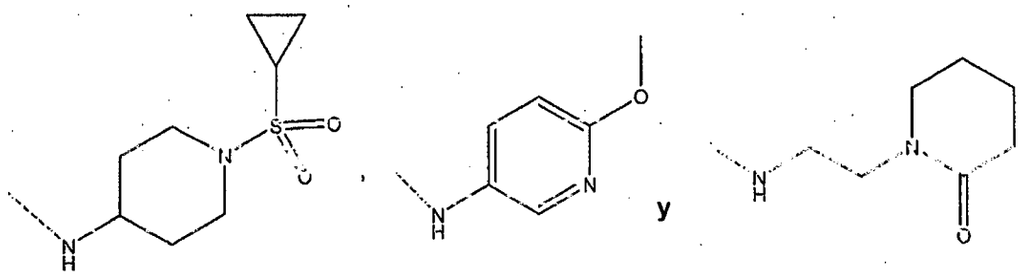


y

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

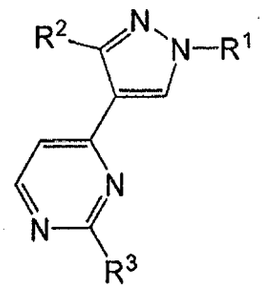
En otro aspecto de esta realización, R^3 es $-NR^9R^{10}$. En otro aspecto de esta realización, R^3 es NH_2, H,





o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización más, la invención es un compuesto de Fórmula (IIa) que tiene la siguiente estructura:



(IIa)

en la que:

R^1 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más R^8;

R^2 es cicloheteroalquilo C_2-C_9 o heteroarilo C_5-C_{14}, donde cada uno de dichos cicloheteroalquilo C_3-C_{12} y heteroarilo C_2-C_9 está opcionalmente sustituido con uno o más R^8;

R^3 es H o $-NR^9R^{10}$;

cada R^8 es independientemente $-OR^{11}$, flúor, cloro, bromo, oxo, ciano, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)N(R^{13}R^{14})$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-NO_2$, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, cicloheteroalquilo C_2-C_9, heteroarilo C_2-C_9, o $-(CH_2)_nC(O)R^9$, donde cada uno de dichos cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, cicloheteroalquilo C_2-C_9 y heteroarilo C_2-C_9 está opcionalmente

sustituido con uno o más R^{11};

cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente H, $-C(O)N(R^{13}R^{14})$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, cicloheteroalquilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, donde cada uno de dichos alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, cicloheteroalquilo C_2-C_9 y heteroarilo C_2-C_9 está opcionalmente sustituido con al menos un R^{11}; o R^9 y R^{10} tomados junto con el nitrógeno al que están unidos se combinan para formar un anillo cicloheteroalquilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^{11};

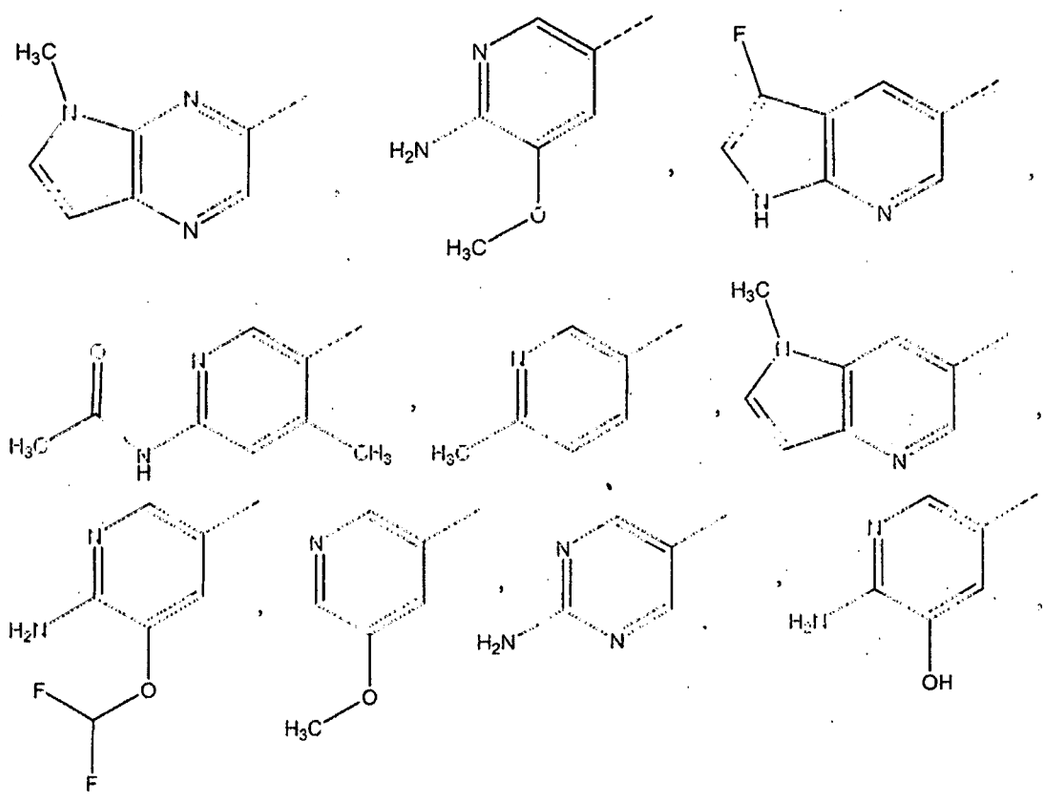
cada R^{11} y R^{12} es independientemente flúor, cloro, bromo, -OH, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-OR^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)N(R^{13}R^{14})$, ciano, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_{11}, cicloalquilo C_3-C_8, -O-(cicloalquilo C_3-C_8), -S-(cicloalquilo C_3-C_8), arilo C_6-C_{14}, -O-(arilo C_6-C_{14}), -S-(arilo C_6-C_{14}), cicloheteroalquilo C_2-C_9 y heteroarilo C_2-C_9, donde cada uno de cicloalquilo C_3-C_8, -O-(cicloalquilo C_3-C_8), -S-(cicloalquilo C_3-C_8), arilo C_6-C_{14}, -O-(arilo C_6-C_{14}), -S-(arilo C_6-C_{14}), cicloheteroalquilo C_2-C_9 y heteroarilo C_2-C_9 está opcionalmente sustituido con uno o más R^{13};

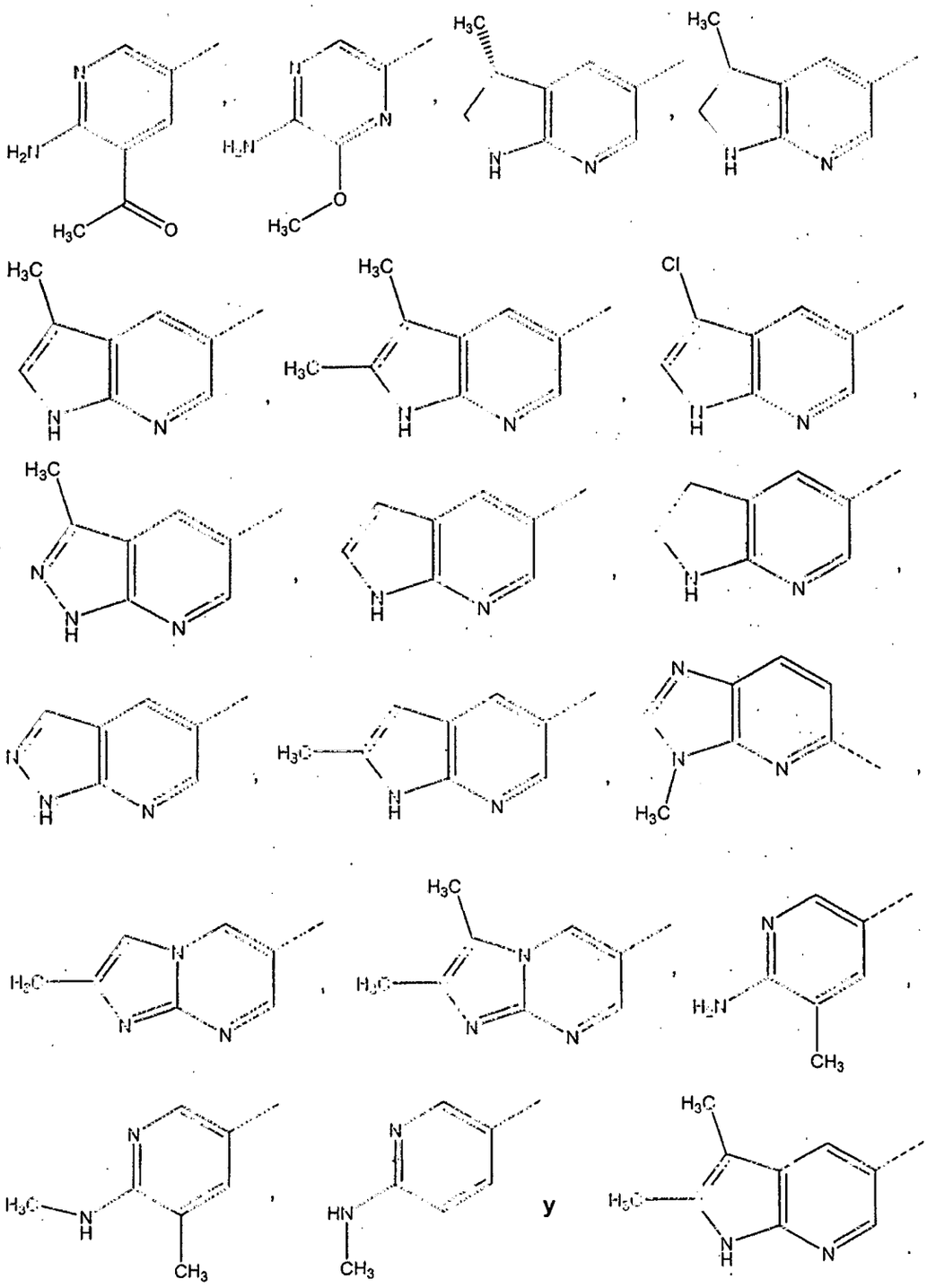
cada R^{13} y R^{14} es independientemente H, oxo, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_{11}, cicloalquilo C_3-C_8, -O-(cicloalquilo C_3-C_8), -S-(cicloalquilo C_3-C_8), arilo C_6-C_{14}, -O-(arilo C_6-C_{14}), -S-(arilo C_6-C_{14}), cicloheteroalquilo C_2-C_9 y heteroarilo C_2-C_9, donde cada uno de cicloalquilo C_3-C_8, -O-(cicloalquilo C_3-C_8), -S-(cicloalquilo C_3-C_8), arilo C_6-C_{14}, -O-(arilo C_6-C_{14}), -S-(arilo C_6-C_{14}), cicloheteroalquilo C_2-C_9 y heteroarilo C_2-C_9 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de flúor, cloro, bromo, -OH, ciano y alquilo C_1-C_6;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un aspecto de esta realización, R^1 se selecciona de metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, 2,2-difluoroetilo, cianometilo, difluorociclobutanilo, (3-metiloxetan-3-il)metilo, 1,1-dimetil-2-hidroxietilo, 1-metil-1-cianoetilo, difluorometilo, *terc*-butilo, 3-hidroxipropan-2-ilo, piperidinilo, *N*-acetil-piperidinilo, H, tetrahidro-2*H*-piranilo, tetrahidrofuranilo, 4-cianofenilo, cis-fluorociclobutanilo, *trans*-fluorociclobutanilo, oxetanilo y *N*-metil-piperidinilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto de esta realización, R^2 se selecciona del grupo que está constituido por

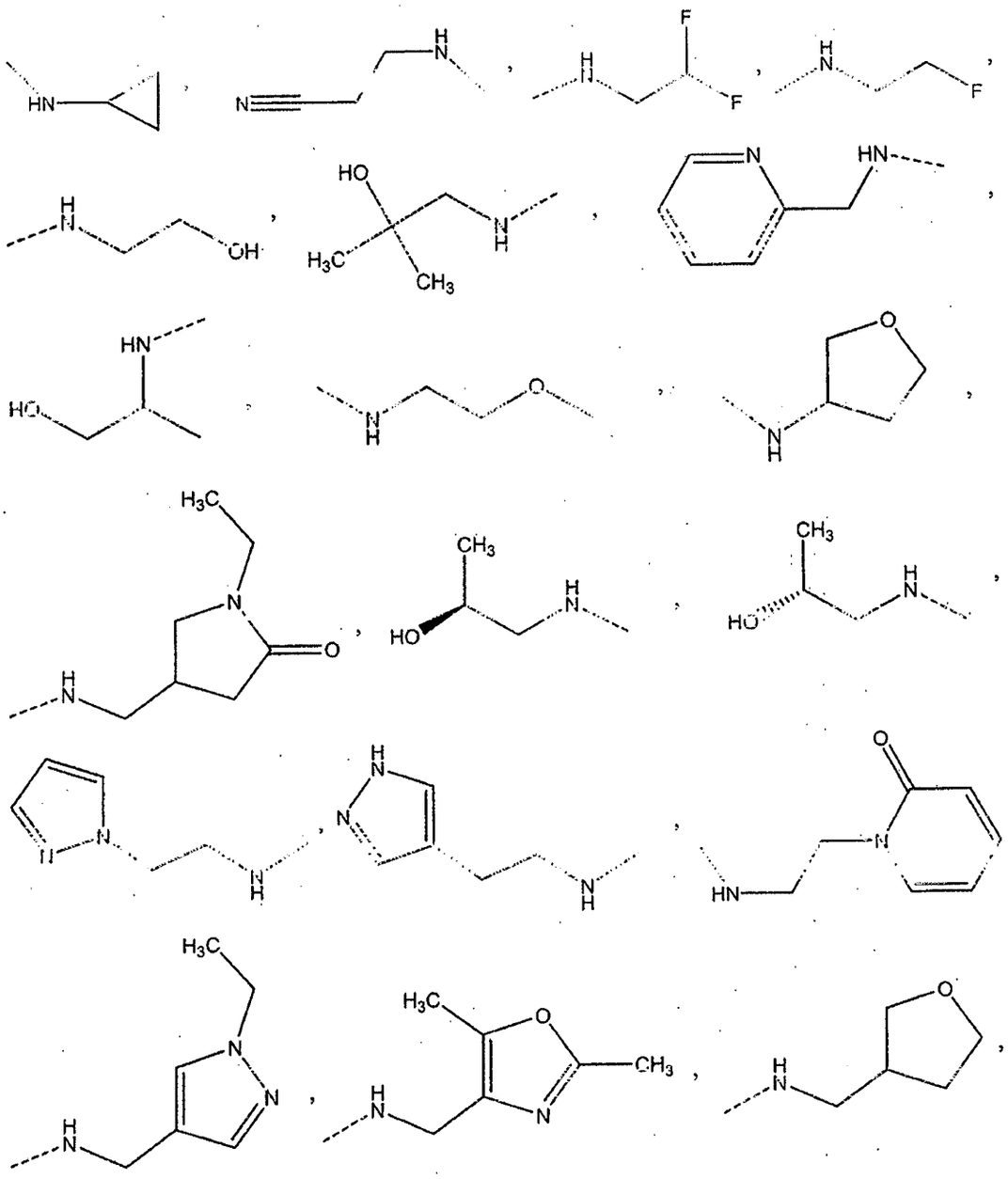


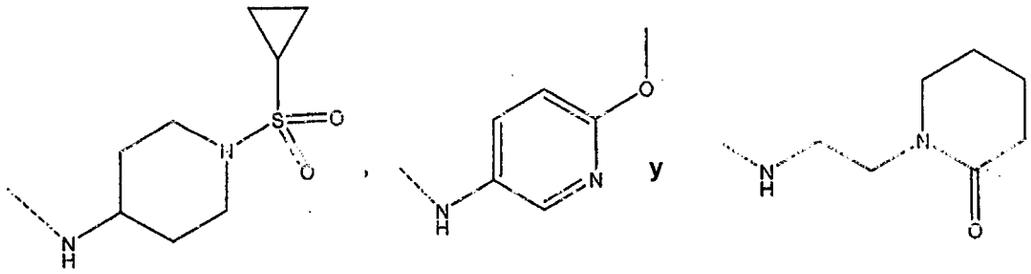


y

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto de esta realización, R^3 es $-NR^9R^{10}$. En otro aspecto de esta realización, R^3 es NH_2, H,





o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización más, la presente invención es un compuesto seleccionado del grupo que está constituido por (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, (2*S*)-1-(4-(3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, (2*S*)-1-(4-(3-(2,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, 4-[1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[2-(1*H*-pirazol-1-il)etil]pirimidin-2-amina, (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, *N*-(2-fluoroetil)-4-[1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina, (2*S*)-1-(4-(3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, 2-({4-[1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)etanol, 4-[1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[2-(1*H*-pirazol-4-il)etil]pirimidin-2-amina, (2*S*)-1-(4-(3-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, [4-[2-((S)-2-hidroxi-propilamino)-pirimidin-4-il]-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-pirazol-1-il]-acetonitrilo, 1-[2-({4-[1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)etil]piridin-

2(1*H*)-ona, (2*R*)-2-({4-[1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-1-ol, *N*-[(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-4-[1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina, *N*-[(2,5-dimetil-1,3-oxazol-4-il)metil]-4-[1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina, 4-[1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)pirimidin-2-amina, 4-(1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2-amina, (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, 4-[1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(2-metoxietil}pirimidin-2-amina, 1-etil-4-[({4-[1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)metil]pirrolidin-2-ona, (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(5-metil-6-(metilamino)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(5-metil-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, (2*S*)-1-(4-(1-metil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(2-metilimidazolo[1,2-a]pirimidin-6-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(6-(metilamino)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, (2*S*)-1-(4-(3-(2,3-dimetilimidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, (2*S*)-1-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, (2*S*)-1-(4-(3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, (2*S*)-1-(4-(3-(3-cloro-2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-

ilamino)propan-2-ol, (2*S*)-1-(4-(1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, 5-(4-(2-((S)-2-hidroxipropilamino)pirimidin-4-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)-3,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-b]-piridin-2(3*H*)-ona, (2*S*)-1-(4-(3-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol y (2*S*)-1-(4-(3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización más, la presente invención es un compuesto seleccionado del grupo que está constituido por (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, (2*S*)-1-(4-(3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, (2*S*)-1-(4-(3-(2,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, (2*S*)-1-(4-(3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol y (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una realización más, el compuesto es (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización más, el compuesto es (2*S*)-1-(4-(3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización más, el compuesto es (2*S*)-1-(4-(3-(2,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, o una

202

sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización más, el compuesto es (2*S*)-1-(4-(3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización más, el compuesto se selecciona de 4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-ciclopropilpirimidin-2-amina, (2*S*)-1-({4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(3,3-difluorociclobutil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol, (2*S*)-1-({4-[3-(6-amino-5-metilpiridin-3-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol, 3-({4-[3-(3-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 3-({4-[3-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 3-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-{3-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 3-({4-[3-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 3-({4-[1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 3-({4-[3-{3-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 3-({4-[1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, *N*-{5-[4-{2-[(2-cianoetil)amino]pirimidin-4-il}-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-3-il]-4-metilpiridin-2-il}acetamida, *N*-[1-(ciclopropil-sulfonil)piperidin-4-il]-4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina, 3-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(6-metilpiridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, (2*S*)-1-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-

4-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol, 3-({4-[3-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-1-*terc*-butil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 3-({4-[3-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 3-({4-[3-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 3-({4-[3-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 2-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4-(2-{[(2S)-2-hidroxipropil]amino}pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il]-2-metilpropanonitrilo, (2*S*)-1-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol, 3-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo y 3-({4-[1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-3-(1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización más, el compuesto se selecciona de 3-({4-[1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-3-(1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino-propanonitrilo, (2*S*)-1-[(4-{3-[6-amino-5-(difluorometoxi)-piridin-3-il]-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il}pirimidin-2-il)amino]propan-2-ol, 4-[1-(difluorometil)-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina, (2*S*)-1-({4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol, (2*S*)-1-({4-[3-{2-aminopirimidin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol, 4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina, 3-({4-[1-(difluorometil)-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)-propanonitrilo, 2-amino-5-[4-(2-{[(2*S*)-2-hidroxipropil]-

amino}pirimidin-4-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il]piridin-3-ol, 3-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(5-metoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 3-({4-[3-(6-amino-5-metilpiridin-3-il)-1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)-propanonitrilo, 2-[4-{2-[(2,2-difluoroetil)amino]pirimidin-4-il}-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-1-il]-2-metilpropan-1-ol, 3-({4-[1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-3-(5-metoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 3-({4-[1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)-propanonitrilo, 3-({4-[1-isopropil-3-(3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 3-({4-[3-(5-acetil-6-aminopiridin-3-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 3-{[4-(1-isopropil-3-piridin-3-il-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-il]amino}-propanonitrilo, 4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1-*terc*-butil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(2,2-difluoroetil)pirimidin-2-amina, (2R)-2-[4-(2-aminopirimidin-4-il)-3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-1-il]propan-1-ol, 4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina, 3-({4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)-propanonitrilo, 2-[4-(2-aminopirimidin-4-il)-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-1-il]-2-metilpropan-1-ol, 4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(2,2-difluoroetil)pirimidin-2-amina y 4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización más, el compuesto se selecciona de (2*S*)-1-({4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol, 4-[1-isopropil-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-

pirazol-4-il]pirimidin-2-amina, 4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina, 3-cloro-5-(1-piperidin-4-il-4-pirimidin-4-il-1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina, 4-[1-*terc*-butil-3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina, (2*S*)-1-({4-[1-*terc*-butil-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol, 4-[1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(2,2-difluoroetil)-pirimidin-2-amina, 4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(2,2-difluoroetil)-pirimidin-2-amina, 3-({4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(2,2-difluoroetil)-pirimidin-2-amina, 3-({4-[1-*terc*-butil-3-(3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 3-({4-[1-*terc*-butil-3-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 3-[(4-{3-(5-metoxipiridin-3-il)-1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]-1*H*-pirazol-4-il}pirimidin-2-il)amino]propanonitrilo, 3-({4-[1-*terc*-butil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)-propanonitrilo, 3-[(4-{3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]-1*H*-pirazol-4-il}pirimidin-2-il)amino]propanonitrilo, (2*S*)-1-({4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino}propan-2-ol, 4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(2,2-difluoroetil)pirimidin-2-amina, 3-(4-(3-(5-acetil-6-aminopiridin-3-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-propanonitrilo, 3-({4-[3-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-4-{2-[(2-hidroxietil)-

amino]pirimidin-4-il}-1*H*-pirazol-1-il]-benzonitrilo, 4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(6-metoxipiridin-3-il)pirimidin-2-amina, 3-(4-(3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propanonitrilo, 3-(4-(3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-propanonitrilo, (*S*)-1-(4-(3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-((1s,3s)-3-fluorociclobutil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, (*S*)-1-(4-(3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1-((1r,3r)-3-fluorociclobutil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, (*S*)-1-(4-(3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-((1r,3r)-3-fluorociclobutil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, (2*S*)-1-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-3-(3-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, 3-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-3-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propanonitrilo y 1-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-3-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización más, el compuesto se selecciona de *N*-(2,2-difluoroetil)-4-(1-(2,2-difluoroetil)-3-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina, 3-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-3-(3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propanonitrilo, (*S*)-1-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-3-((R)-3-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, 3-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propanonitrilo, 3-(4-(1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-(3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propanonitrilo, 3-(4-

(1-(2,2-difluoroetil)-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)-pirimidin-2-ilamino)propanonitrilo, (2*S*)-1-({4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol, (2*S*)-1-({4-[3-(3-cloro-2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol, (2S)-1-[(4-{3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-[(3-metiloxetan-3-il)metil]-1*H*-pirazol-4-il}pirimidin-2-il)amino]propan-2-ol, (2*S*)-1-({4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-oxetan-3-il-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol, (2*S*)-1-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol, (2*S*)-1-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(3-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol, (2*S*)-1-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol, 5-[1-(2,2-difluoroetil)-4-(2-{[(2S)-2-hidroxipropil]amino}pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il]-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo, (2*S*)-1-({4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol, 2-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)etanol, 2-({4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(2,2-difluoroetil))-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)etanol, 4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina, 4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina, (2*S*)-1-({4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol, (2*S*)-1-({4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(3-metoxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol, (2*S*)-1-({4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-

il}amino)propan-2-ol, (2*S*)-1-({4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol, *N*-(2,2-difluoroetil)-4-[1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina, 4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(2,2-difluoroetil)pirimidin-2-amina, 4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina, 3-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-3-(1-cianoetil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propanonitrilo, 3-({4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)-propanonitrilo, 2-[4-(2-amino-pirimidin-4-il)-3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-1-il]-2-metilpropan-1-ol, 3-cloro-5-(1-isopropil-4-pirimidin-4-il-1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina, 3-cloro-5-[1-(1-metilpiperidin-4-il)-4-pirimidin-4-il-1*H*-pirazol-3-il]-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina, 5-(1-*terc*-butil-4-pirimidin-4-il-1*H*-pirazol-3-il)-3-metoxipiridin-2-amina, (2*S*)-1-(4-(3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, 3-({4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, *N*-(2,2-difluoroetil)-4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina, 4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-2-amina, 2-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4-{2-[(2-hidroxietil)amino]pirimidin-4-il}-1*H*-pirazol-1-il]-2-metilpropanonitrilo, 2-[4-(2-aminopirimidin-4-il)-3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-1-il]-2-metilpropanonitrilo, 3-(4-(3-(6-amino-5-metilpiridin-3-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-propanonitrilo, 4-(3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina, 4-(1-isopropil-3-(1*H*-

pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina, 4-(1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina, 3-cloro-5-(1-isopropil-4-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-b]-piridina, (2*S*)-1-({4-[3-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol, (2*S*)-1-({4-[3-(7-cloro-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización más, el compuesto se selecciona de 3-({4-[1-{2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-3-(5-metoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 3-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 3-({4-[3-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, (2S)-1-(4-(1-isopropil-3-(3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol y 3-(4-(3-(5-acetil-6-aminopiridin-3-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-propanonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización más, el compuesto se selecciona de 3-({4-[1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-3-(5-metoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 3-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 3-({4-[3-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo y 3-(4-(3-(5-acetil-6-aminopiridin-3-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-propanonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización más, el compuesto es (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(3-

metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización más, el compuesto es (2S)-1-(4-(1-isopropil-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización más, el compuesto es (2*S*)-1-(4-(3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización más, el compuesto es (2*S*)-1-(4-(3-(2,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización más, el compuesto es (2*S*)-1-(4-(3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización más, el compuesto es 3-({4-[1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-3-(5-metoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización más, el compuesto es 3-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo En una realización más, el compuesto es 3-({4-[3-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo En una realización más, el compuesto es 3-(4-(3-(5-acetil-6-aminopiridin-3-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-propanonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización más, el compuesto se selecciona de cualquier grupo de los 10 compuestos mostrados en la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente

aceptable de los mismos.

Una realización más es cualquiera de los aspectos descritos anteriormente junto con cualquiera de los otros aspectos descritos anteriormente que no sea incoherente con el mismo.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto como se ha descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para tratar crecimiento celular anormal, o cualquier enfermedad o afección mediada por Raf, en un mamífero que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, en una realización el crecimiento celular anormal es canceroso. En una realización más el crecimiento celular anormal es no canceroso.

La presente invención se refiere además a un procedimiento para inhibir la actividad enzimática de Raf que comprende poner en contacto una enzima Raf con una cantidad inhibidora de Raf de al menos un compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención se refiere además al uso de cualquiera de los compuestos descritos en este documento, o una sal o solvato de los mismos, en la preparación de un medicamento para el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero.

La presente invención se refiere además a procedimientos para preparar

los compuestos descritos en este documento usando procedimientos como los mostrados en los ejemplos específicos de este documento y en los procedimientos sintéticos generales A, B, C, D, E, F, G, H e I descritos en este documento.

La presente invención se refiere además a cualquiera de los compuestos descritos en este documento, o sales o solvatos de los mismos, para uso como un medicamento. La presente invención se refiere además al uso de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente, o sales o solvatos de los mismos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del crecimiento celular anormal.

Descripción Detallada

Como se usan en este documento, los términos "que comprende" y "que incluye" se usan en su sentido amplio y no limitante.

Los términos "halo" y/o "halógeno" se refieren a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "oxo", como se usa en este documento, se refiere a un oxígeno unido covalentemente a un átomo de carbono en un alquilo, cicloalquilo o cicloheteroalquilo con un doble enlace de tal forma que el carbono esté en el estado de hibridación sp^2 y el grupo funcional resultante sea una cetona.

El término "alquilo C_1-C_6" se refiere a un radical de hidrocarburo alifático saturado que incluye grupos de cadena lineal y de cadena ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo (C_1 a C_6) incluyen metilo, etilo, propilo, 2-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, pentilo y similares.

El término "alquenilo C_2-C_8", como se usa en este documento, significa un resto alquilo que comprende 2 a 8 carbonos y que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. El doble enlace carbono-carbono en un grupo tal puede estar en cualquier sitio a lo largo de la cadena de 2 a 8 carbonos que dé como resultado un compuesto estable. Tales grupos incluyen tanto los isómeros E como Z de dicho resto alquenilo. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero sin limitación, etenilo, propenilo, butenilo, alilo y pentenilo. El término "alilo", como se usa en este documento, significa un grupo -$CH_2CH=CH_2$. El término "C(R)=C(R)", como se usa en este documento, representa un doble enlace carbono-carbono en el que cada carbono está sustituido con un grupo R.

Como se usa en este documento, el término "alquinilo C_2-C_8" significa un resto alquilo que comprende de 2 a 8 átomos de carbono y que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. El triple enlace carbono-carbono en un grupo tal puede estar en cualquier sitio a lo largo de la cadena de 2 a 8 carbonos que dé como resultado un compuesto estable. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero sin limitación, etino, propino, 1-butino, 2-butino, 1-pentino, 2-pentino, 1-hexino, 2-hexino y 3-hexino.

El término "alcoxi C_1-C_6", como se usa en este documento, significa un grupo O-alquilo en el que dicho grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono y es lineal, ramificado o cíclico. Como alternativa, "alcoxi C_1-C_6" se usa indistintamente en este documento con "O-alquilo C_1-C_6". Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, *iso*-propiloxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *terc*-butoxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi.

El término "heteroalquilo C_1-C_{11}" se refiere a un grupo alquilo de cadena

lineal o ramificada que tiene un total de 2 a 12 átomos en la cadena, incluyendo de 1 a 11 átomos de carbono, y uno o más átomos de los cuales es un heteroátomo seleccionado de S, O y N, con la condición de que dicha cadena no contenga dos átomos de O adyacentes o dos átomos de S adyacentes. Los átomos de S en dichas cadenas pueden estar opcionalmente oxidados con uno o dos átomos de oxígeno para producir sulfuros y sulfonas, respectivamente. Además, los grupos heteroalquilo C_1-C_{11} en los compuestos de la presente invención pueden contener un grupo oxo en cualquier carbono o heteroátomo que dé como resultado un compuesto estable. Grupos heteroalquilo C_1-C_{11} a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, alcoholes, alquil éteres, alquilaminas primarias, secundarias y terciarias, amidas, cetonas, ésteres, sulfuros y sulfonas.

El término "arilo C_6-C_{14}", como se usa en este documento, significa un grupo obtenido a partir de un hidrocarburo aromático que contiene de 6 a 14 átomos de carbono y que puede ser, por ejemplo, monocíclico, bicíclico o tricíclico. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero sin limitación, fenilo o naftilo. Los términos "Ph" y "fenilo", como se usan en este documento, significan un grupo -C_6H_5. El término "bencilo", como se usa en este documento, significa un grupo -$CH_2C_6H_5$.

El término "ariloxi C_6-C_{14}", como se usa en este documento, significa un grupo O-arilo en el que dicho grupo arilo es un grupo obtenido a partir de un hidrocarburo aromático que contiene de 6 a 14 átomos de carbono y que puede ser, por ejemplo, monocíclico, bicíclico o tricíclico. Como alternativa, "ariloxi C_6-C_{14}" se usa indistintamente en este documento con "-O-arilo C_6-C_{14}". Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero sin limitación, fenolilo o naftolilo.

9/15

El término "-S-arilo C_6-C_{14}", como se usa en este documento, significa un grupo S-arilo en el que dicho grupo arilo es un grupo obtenido a partir de un hidrocarburo aromático que contiene de 6 a 14 átomos de carbono y que puede ser, por ejemplo, monocíclico, bicíclico o tricíclico.

"Heteroarilo C_2-C_9", como se usa en este documento, significa un grupo heterocíclico aromático que tiene un total de 5 a 10 átomos en su anillo y que contiene de 2 a 9 átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente de O, S y N y con la condición de que el anillo de dicho grupo no contenga dos átomos de O adyacentes o dos átomos de S adyacentes. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillos benzo-condensados. Son ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizinilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, 1*H*-pirrolo[2,3-b]piridinilo, 1*H*-pirazolo[3,4-b]piridinilo, 3*H*-imidazo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo y furopiridinilo. Los grupos heteroarilo C_4 a C_9 pueden estar C-enlazados o N-enlazados cuando sea posible. Por ejemplo, un grupo obtenido a partir de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (N-enlazado) o pirrol-3-ilo (C-enlazado). Además, un grupo obtenido a partir de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (N-enlazado) o imidazol-3-ilo (C-enlazado).

"Cicloheteroalquilo C_2-C_9", como se usa en este documento, significa un grupo monocíclico, bicíclico, tricíclico, espirocíclico o tetracíclico no aromático

que tiene un total de 4 a 13 átomos en su sistema de anillo y que contiene de 2 a 9 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente de O, S y N y con la condición de que el anillo de dicho grupo no contenga dos átomos de O adyacentes o dos átomos de S adyacentes. Además, tales grupos cicloheteroalquilo C_2 a C_9 pueden contener un sustituyente oxo en cualquier átomo disponible que dé como resultado un compuesto estable. Por ejemplo, un grupo tal puede contener un átomo oxo en un átomo de carbono o nitrógeno disponible. Un grupo tal puede contener más de un sustituyente oxo si es químicamente factible. Además, se entiende que cuando un grupo cicloheteroalquilo C_2 a C_9 tal contiene un átomo de azufre, dicho átomo de azufre puede estar oxidado con uno o dos átomos de oxígeno para producir un sulfóxido o sulfona. Un ejemplo de un grupo cicloheteroalquilo de 4 miembros es azetidinilo (obtenido a partir de azetidina). Un ejemplo de un grupo cicloheteroalquilo de 5 miembros es pirrolidinilo. Un ejemplo de un grupo cicloheteroalquilo de 6 miembros es piperidinilo. Un ejemplo de un grupo cicloheteroalquilo de 9 miembros es indolinilo. Un ejemplo de un grupo cicloheteroalquilo de 10 miembros es 4*H*-quinolizinilo. Otros ejemplos de tales grupos cicloheteroalquilo C_2 a C_9 incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2*H*-piranilo, 4*H*-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-

azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabiciclo[4.1.0]heptanilo, 3*H*-indolilquinolizinilo, 3-oxopiperazinilo, 4-metilpiperazinilo, 4-etilpiperazinilo, 1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-ilo, 1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-2(3*H*)-ona, 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridinilo y 6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-d]pirimidinilo.

El término "grupo cicloalquilo C_3-C_8" significa una estructura de anillos saturados, monocíclicos, condensados, espirocíclicos o policíclicos que tiene un total de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptilo y adamantilo.

El término "ciano" se refiere a un grupo -C≡N.

El término "sustituido" significa que el grupo o resto especificado lleva uno o más sustituyentes. El término "sin sustituir" significa que el grupo especificado no lleva sustituyentes. El término "opcionalmente sustituido" significa que el grupo especificado está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes. Debe entenderse que en los compuestos de la presente invención, cuando se dice que un grupo está "sin sustituir" o está "sustituido" con menos grupos de los que completarían las valencias de todos los átomos en el compuesto, las valencias restantes en un grupo tal se completan con hidrógeno. Por ejemplo, si un grupo arilo C_6, también denominado "fenilo" en este documento, está sustituido con un sustituyente adicional, un especialista en la técnica entenderá que un grupo tal tiene 4 posiciones abiertas restantes sobre átomos de carbono del anillo arilo C_6 (6 posiciones iniciales, menos una a la que está unido el resto del compuesto de la presente invención, menos un sustituyente adicional, dejando 4). En tales casos, cada uno de los 4 átomos de carbono restantes se une a un átomo de hidrógeno para completar sus

valencias. Análogamente, si se dice que un grupo arilo C_6 en los presentes compuestos está "disustituido", un especialista en la técnica entenderá que significa que el arilo de C_6 tiene 3 átomos de carbono restantes que están sin sustituir. Cada uno de esos átomos de carbono sin sustituir está unido a un átomo de hidrógeno para completar sus valencias.

El término "solvato" se usa para describir un complejo molecular entre compuestos de la presente invención y moléculas de disolvente. Los ejemplos de solvatos incluyen, pero sin limitación, compuestos de la invención en combinación con agua, isopropanol, etanol, metanol, dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de etilo, ácido acético, etanolamina o mezclas de los mismos. El término "hidrato" puede usarse cuando dicho disolvente es agua. Se contempla específicamente que en la presente invención una molécula de disolvente pueda estar asociada con una molécula de los compuestos de la presente invención, tal como un hidrato. Además, se contempla específicamente que en la presente invención, más de una molécula de disolvente pueda estar asociada con una molécula de los compuestos de la presente invención, tal como un dihidrato. Además, se contempla específicamente que en la presente invención menos de una molécula de disolvente pueda estar asociada con una molécula de los compuestos de la presente invención, tal como un hemihidrato. Además, los solvatos de la presente invención se contemplan como solvatos de compuestos de la presente invención que mantienen la eficacia biológica de la forma no hidrato de los compuestos.

El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en este documento, significa una sal de un compuesto de la presente invención que mantiene la eficacia biológica de los ácidos y bases libres del derivado

especificado y que no es indeseable biológicamente o de otra forma.

El término "formulación farmacéuticamente aceptable", como se usa en este documento, significa una combinación de un compuesto de la invención, o una sal o solvato del mismo, y un vehículo, diluyente y/o excipiente(s) que son compatibles con un compuesto de la presente invención y no es nociva para el receptor de la misma. Pueden prepararse formulaciones farmacéuticas por procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse con excipientes, diluyentes o vehículos comunes y formarse en comprimidos, cápsulas y similares. Los ejemplos de excipientes, diluyentes y vehículos que son adecuados para tales formulaciones incluyen los siguientes: cargas y sustancias de relleno tales como almidón, azúcares, manitol y derivados de silicio; agentes aglutinantes tales como carboximetilcelulosa y otros derivados de celulosa, alginatos, gelatina y polivinilpirrolidona; agentes humectantes tales como glicerol; agentes disgregantes tales como povidona, almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa sódica, goma agar, carbonato cálcico y bicarbonato sódico; agentes para retardar la disolución tales como parafina; aceleradores de la resorción tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes tensioactivos tales como alcohol cetílico, monoestearato de glicerol; vehículos adsorbentes tales como caolín y bentonita; y lubricantes tales como talco, estearato de calcio y magnesio y polietilenglicoles sólidos. Las formas farmacéuticas finales pueden ser píldoras, comprimidos, polvos, pastillas, sobres, obleas o polvos empaquetados estériles y similares, dependiendo del tipo de excipiente usado. Además, se contempla específicamente que las formulaciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención puedan

contener más de un principio activo. Por ejemplo, tales formulaciones pueden contener más de un compuesto de acuerdo con la presente invención. Como alternativa, tales formulaciones pueden contener uno o más compuestos de la presente invención y uno o más agentes adicionales que reducen el crecimiento celular anormal.

El término "cantidad inhibidora de Raf", como se usa en este documento, se refiere a la cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato del mismo, que se requiere para inhibir la actividad enzimática de Raf *in vivo*, tal como en un mamífero, o *in vitro*. La cantidad de tales compuestos que se requiere para causar dicha inhibición puede determinarse sin una experimentación excesiva usando los procedimientos descritos en este documento y los conocidos por los especialistas en la técnica.

El término "inhibición de la actividad de la enzima Raf", como se usa en este documento, significa disminuir la actividad o el funcionamiento de la enzima Raf *in vitro* o *in vivo*, tal como en un mamífero, tal como un ser humano, poniendo en contacto la enzima con un compuesto de la presente invención.

El término "Raf", como se usa en este documento, significa a-Raf, b-Raf, c-Raf o mutantes de las mismas, o cualquiera de las variantes de corte y empalme isofórmicas de Raf conocidas.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en este documento, significa una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato del mismo, que, cuando se administra a un mamífero que necesite tal tratamiento, es suficiente para lograr el tratamiento, como se define en este documento. Por lo tanto, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato del mismo, es una

cantidad suficiente para modular o inhibir la actividad de la enzima Raf de tal modo que se reduzca o mitigue una patología que esté mediada por la actividad de la enzima Raf.

Los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento" con respecto al crecimiento celular anormal o a cualquier enfermedad o afección mediada por Raf en un mamífero, particularmente un ser humano, incluyen: (i) prevenir que se produzca la enfermedad o afección en un sujeto que pueda estar predispuesto a la afección, de tal modo que el tratamiento constituye un tratamiento profiláctico para la afección patológica; (ii) modular o inhibir la enfermedad o afección, es decir, detener su evolución; (iii) aliviar la enfermedad o afección, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o afección; o (iv) aliviar y/o mitigar la enfermedad o afección o los síntomas que resultan de la enfermedad o afección, por ejemplo, aliviando una respuesta inflamatoria sin abordar la enfermedad o afección subyacente. Con respecto al crecimiento celular anormal, tal como cáncer, estos términos simplemente significan que aumentará la esperanza de vida de un individuo afectado por un crecimiento celular anormal o que se reducirán uno o más de los síntomas de la enfermedad.

A menos que se indique otra cosa, todas las referencias en este documento a los compuestos de la invención incluyen referencias a sales, solvatos y complejos de los mismos, incluyendo polimorfos, estereoisómeros, tautómeros y versiones isotópicamente marcadas de los mismos. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden ser sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Un "crecimiento celular anormal", como se usa en este documento, a

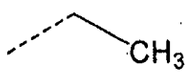
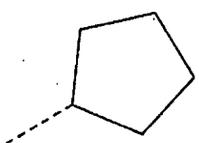
menos que se indique otra cosa, se refiere a un crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo, pérdida de la inhibición por contacto), incluyendo el crecimiento anormal de células normales y el crecimiento de células anormales. Esto incluye, pero sin limitación, el crecimiento anormal de: células tumorales (tumores) que proliferan por expresión de una tirosina quinasa mutada o sobreexpresión de una tirosina quinasa receptora; células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce la activación de una tirosina quinasa aberrante; cualquier tumor que prolifere por tirosina quinasas receptoras; cualquier tumor que prolifere por la activación de una serina/treonina quinasa aberrante; células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce la activación de una serina/treonina quinasa aberrante; tumores, tanto benignos como malignos, que expresan un oncogén Ras activado; células tumorales, tanto benignas como malignas, en las que la proteína Ras se activa como resultado de una mutación oncogénica en otro gen; células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce la activación de una Ras aberrante. Los ejemplos de tales enfermedades proliferativas benignas son psoriasis, hipertrofia prostática benigna, virus del papiloma humano (VPH) y reestenosis. El "crecimiento celular anormal" también se refiere a e incluye el crecimiento anormal de células, tanto benignas como malignas, que resulta de la actividad de la enzima farnesil proteína transferasa.

Los términos "crecimiento celular anormal" y "trastorno hiperproliferativo" se usan indistintamente en esta solicitud.

El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen

constitución química idéntica pero difieren con respecto a la organización de sus átomos o grupos en el espacio. En particular, el término "enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Los términos "racémico" o "mezcla racémica", como se usan en este documento, se refieren a una mezcla 1:1 de enantiómeros de un compuesto en particular. El término "diastereómeros", por otro lado, se refiere a la relación entre una pareja de estereoisómeros que comprenden dos o más centros asimétricos y no son imágenes especulares entre sí.

Los compuestos de la presente invención son útiles para modular o inhibir la actividad de Raf. Por consiguiente, estos compuestos son útiles para la prevención y/o tratamiento de patologías asociadas con un crecimiento celular anormal tal como cáncer solos o junto con otros agentes anticancerosos.

De acuerdo con un convenio usado en la técnica, el símbolo se usa en las fórmulas estructurales de este documento para representar el enlace que es el punto de unión del resto o sustituyente con el núcleo o estructura principal. De acuerdo con otro convenio, en algunas fórmulas estructurales de este documento, los átomos de carbono y sus átomos de hidrógeno unidos no se representan explícitamente, por ejemplo,  representa un grupo etilo y  representa un grupo ciclopentilo, etc.

Los compuestos de la presente invención pueden tener átomos de carbono asimétricos. Los enlaces carbono-carbono de los compuestos de la

presente invención pueden representarse en este documento usando una línea continua (——), una cuña continua (▬) o una cuña discontinua (·····). El uso de una línea continua para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que se incluyen todos los estereoisómeros posibles (por ejemplo, enantiómeros específicos, mezclas racémicas, etc.) en ese átomo de carbono. El uso de una cuña continua o discontinua para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que sólo pretender incluirse el estereoisómero mostrado. Es posible que los compuestos de la invención puedan contener más de un átomo de carbono asimétrico. En esos compuestos, el uso de una línea continua para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que se pretende incluir todos los estereoisómeros posibles. Por ejemplo, a menos que se indique otra cosa, se entiende que los compuestos de la presente invención pueden existir como enantiómeros y diastereómeros o como racematos y mezclas de los mismos. El uso de una línea continua para representar enlaces a uno o más átomos de carbono asimétricos en un compuesto de la invención y el uso de una cuña continua o discontinua para representar enlaces a otros átomos de carbono asimétricos en el mismo compuesto pretende indicar que está presente una mezcla de diastereómeros.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato usando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral a alta presión (HPLC). Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso

en el que el compuesto contenga un resto ácido o básico, un ácido o base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o los dos diaestereoisómeros convertirse en el enantiómero o enantiómeros puros correspondientes por medios bien conocidos por un especialista en la técnica. Los compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, normalmente HPLC, sobre una resina asimétrica con una fase móvil que está constituida por un hidrocarburo, normalmente heptano o hexano, que contiene isopropanol del 0 al 50%, normalmente del 2 al 20% y del 0 al 5% de una alquilamina, normalmente dietilamina al 0,1%. La concentración del eluato produce la mezcla enriquecida. Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse por técnicas convencionales conocidas por los especialistas en la técnica. Véase, por ejemplo "Stereochemistry of Organic Compounds" por E L Eliel (Wiley, Nueva York, 1994), cuya descripción se incorpora en este documento como referencia en su totalidad.

Cuando un compuesto de la invención contiene un grupo alquenilo o alquenileno, son posibles los isómeros geométricos *cis/trans* (o Z/E). Cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima o un resto aromático, puede producirse isomería tautomérica ('tautomería'). Los ejemplos de tautomería incluyen tautómeros de ceto y enol. Un sólo compuesto puede mostrar más de un tipo de isomería. Dentro del alcance de la invención se incluyen todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomería y mezclas de uno o más de los mismos.

Los isómeros *cis/trans* pueden separarse por técnicas convencionales bien conocidas por los especialistas en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma de profármacos. Por lo tanto, algunos derivados de compuestos de Fórmula (I), que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos, cuando se administran a un mamífero, pueden convertirse en un compuesto de Fórmula (I) que tenga la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan "profármacos". Los profármacos pueden producirse, por ejemplo, reemplazando funcionalidades apropiadas presentes en el compuesto de Fórmula (I) con ciertos restos conocidos por los especialistas en la técnica. Véase, por ejemplo "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi y W Stella) y "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association), cuyas descripciones se incorporan en este documento como referencia en su totalidad. Algunos ejemplos de tales profármacos incluyen: un resto de éster en lugar de un grupo funcional de ácido carboxílico; un resto de éter o un resto de amida en lugar de un grupo funcional de alcohol; y un resto de amida en lugar de un grupo funcional de amino primario o secundario. Otros ejemplos de grupos de reemplazo son conocidos por los especialistas en la técnica. Véase, por ejemplo "Design of Prodrugs" por H Bundgaard (Elsevier, 1985), cuya descripción se incorpora en este documento como referencia en su totalidad. También es posible que ciertos compuestos de Fórmula (I) puedan actuar por sí mismos como profármacos de otros compuestos de Fórmula (I).

Pueden prepararse sales de la presente invención de acuerdo con procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica. Los ejemplos de sales incluyen, pero sin limitación, sales acetato, acrilato, bencenosulfonato, benzoato (tales como clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato y metoxibenzoato), bicarbonato, bisulfato, bisulfito, bitartrato, borato, bromuro, butino-1,4-dioato, edetato cálcico, camsilato, carbonato, cloruro, caproato, caprilato, clavulanato, citrato, decanoato, diclorhidrato, dihidrogenofosfato, edetato, edisilato, estolato, esilato, etilsuccinato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolato, glicolilarsanilato, heptanoato, hexino-1,6-dioato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, γ-hidroxibutirato, yoduro, isobutirato, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metafosfato, metanosulfonato, metilsulfato, monohidrogenofosfato, mucato, napsilato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, nitrato, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fenilacetatos, fenilbutirato, fenilpropionato, ftalato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, propanosulfonato, propionato, propiolato, pirofosfato, pirosulfato, salicilato, estearato, subacetato, suberato, succinato, sulfato, sulfonato, sulfito, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro y valerato.

Los compuestos de la presente invención que son básicos en la naturaleza son capaces de formar una gran diversidad de sales diferentes con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque tales sales deben ser farmacéuticamente aceptables para la administración a animales, normalmente es deseable en la práctica aislar inicialmente el compuesto de la presente invención de la mezcla de reacción en forma de una sal farmacéuticamente

inaceptable y después simplemente convertir esta última en el compuesto de base libre por tratamiento con un reactivo alcalino y posteriormente convertir esta última base libre en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos de los compuestos base de esta invención pueden prepararse por tratamiento del compuesto base con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico seleccionado en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado, tal como metanol o etanol. Después de la evaporación del disolvente, se obtiene la sal sólida deseada. La sal del ácido deseada también puede precipitarse de una solución de la base libre en un disolvente orgánico mediante la adición a la disolución de un ácido mineral u orgánico apropiado.

Aquellos compuestos de la presente invención que son ácidos en la naturaleza son capaces de formar sales de bases con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de tales sales incluyen las sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos y particularmente las sales de sodio y potasio. Todas estas sales se preparan por técnicas convencionales. Las bases químicas que se usan como reactivos para preparar las sales farmacéuticamente aceptables de bases de esta invención son las que forman sales no tóxicas de bases con los compuestos ácidos de la presente invención. Tales sales no tóxicas de bases incluyen las que se obtienen a partir de tales cationes farmacológicamente aceptables tales como sodio, potasio, calcio y magnesio, etc. Estas sales pueden prepararse por tratamiento de los compuestos ácidos correspondientes con una disolución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente aceptables deseados y después por evaporación de la disolución resultante a sequedad, preferiblemente a presión

reducida. Como alternativa, también pueden prepararse mezclando disoluciones alcanólicas inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino deseado, y después evaporando la disolución resultante a sequedad de la misma manera que antes. En cualquier caso, preferiblemente se emplean cantidades estequiométricas de reactivos con el fin de garantizar la completa reacción y rendimientos máximos del producto final deseado.

Si el compuesto inventivo es una base, la sal deseada puede prepararse por cualquier procedimiento adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido de piranosidilo, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxi ácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido *p*-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal deseada puede prepararse por cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo, por tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo, o similares. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas obtenidas a partir de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas

obtenidas a partir de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

En el caso de agentes que son sólidos, se entiende por los especialistas en la técnica que los compuestos, agentes y sales de la invención pueden existir en diferentes formas cristalinas o polimórficas, incluyéndose todas ellas dentro del alcance de la presente invención y de las fórmulas especificadas.

La invención también incluye compuestos marcados con isótopos de la invención, donde uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para la inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^{2}H y ^{3}H, carbono, tales como ^{11}C, ^{13}C y ^{14}C, cloro, tales como ^{36}Cl, flúor, tales como ^{18}F, yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I, nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N, oxígeno, tales como ^{15}O, ^{17}O y ^{18}O, fósforo, tales como ^{32}P y azufre, tales como ^{35}S. Algunos compuestos marcados con isótopos de la invención, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, ^{3}H, y carbono-14, ^{14}C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y simples medios de detección. La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, ^{2}H, puede producir ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menos requerimientos de dosificación e incluso puede preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, puede ser útil en estudios de

Tomografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato.

Los compuestos marcados con isótopos de la invención pueden prepararse, en general, por técnicas convencionales conocidas por los especialistas en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en este documento usando un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otra manera.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en composiciones farmacéuticas como se describe a continuación en cualquier forma farmacéutica reconocible por el especialista como adecuada. Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la presente invención y un vehículo o diluyente inerte farmacéuticamente aceptable.

Para tratar o prevenir enfermedades o afecciones mediadas por Raf, una composición farmacéutica de la invención se administra en una formulación adecuada preparada combinando una cantidad terapéuticamente eficaz (es decir, una cantidad eficaz moduladora, reguladora o inhibidora de Raf para conseguir la eficacia terapéutica) de al menos un compuesto de la presente invención (como un principio activo) con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, que pueden seleccionarse, por ejemplo, entre diluyentes, excipientes y adyuvantes que faciliten el procesamiento de los compuestos activos en las preparaciones farmacéuticas finales.

Los vehículos farmacéuticos empleados pueden ser sólidos o líquidos. Vehículos sólidos a modo de ejemplo son lactosa, sacarosa, talco, gelatina, goma agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, ácido esteárico y

similares. Vehículos líquidos a modo de ejemplo son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, agua y similares. Análogamente, las composiciones inventivas pueden incluir un material de retardo o de liberación temporalizada conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metacrilato de metilo o similares. Pueden añadirse aditivos o excipientes adicionales para conseguir las propiedades de formulación deseadas. Por ejemplo, pueden añadirse un potenciador de la biodisponibilidad, tal como Labrasol, Gelucire o similares, o un formulador, tal como CMC (carboximetilcelulosa), PG (propilenglicol) o PEG (polietilenglicol). El Gelucire®, un vehículo semisólido que protege los principios activos de la luz, la humedad y la oxidación, puede añadirse, por ejemplo, cuando se prepara una formulación de cápsula.

Si se usa un vehículo sólido, la preparación puede formularse en comprimidos, colocarse en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o gránulos o formarse en un trocisco o pastilla. La cantidad de vehículo sólido puede variar, pero generalmente será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Si se usa un vehículo líquido, la preparación puede estar en forma de jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, disolución o suspensión inyectable estéril en una ampolla o vial o suspensión líquida no acuosa. Si se usa un vehículo semisólido, la preparación puede estar en forma de formulaciones de cápsula de gelatina dura y blanda. Las composiciones inventivas se preparan en una forma de dosificación unitaria apropiada para el modo de administración, por ejemplo, administración por vía parenteral u oral.

Para obtener una forma de dosis soluble en agua estable, puede disolverse una sal de un compuesto de la presente invención en una disolución

acuosa de un ácido orgánico o inorgánico, tal como una disolución 0,3 M de ácido succínico o ácido cítrico. Si no está disponible una forma de sal soluble, el agente puede disolverse en un co-disolvente adecuado o en combinaciones de co-disolventes. Los ejemplos de co-disolventes adecuados incluyen alcohol, propilenglicol, polietilenglicol 300, polisorbato 80, glicerina y similares en concentraciones que varían del 0 al 60% del volumen total. En una realización a modo de ejemplo, un compuesto de la presente invención se disuelve en DMSO y se diluye con agua. La composición también puede estar en forma de una disolución o una forma de sal del componente activo en un vehículo acuoso apropiado tal como agua o disolución salina isotónica o disolución de dextrosa.

La formulación apropiada es dependiente de la vía de administración seleccionada. Para inyección, los agentes de los compuestos de la presente invención pueden formularse en disoluciones acuosas, preferiblemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como disolución de Hanks, disolución de Ringer o tampón de disolución salina fisiológica. Para la administración por vía transmucosa se usan penetrantes apropiados de la barrera que se va a permear en la formulación. Tales penetrantes se conocen generalmente en la técnica.

Para una administración por vía oral, los compuestos pueden formularse por combinación de los compuestos activos con vehículos farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica. Tales vehículos permiten que los compuestos de la invención se formulen como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, pastas, suspensiones y similares, para ingesta por vía oral por un sujeto que se trata. Pueden obtenerse

preparaciones farmacéuticas para uso oral usando un excipiente sólido en mezcla con el principio activo (agente), opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos después de añadir adyuvantes adecuados, si se desea, para obtener los núcleos de comprimidos o grageas. Los excipientes adecuados incluyen: cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; y preparaciones de celulosa, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, goma agar o ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato sódico.

Se proporcionan núcleos de grageas con recubrimientos adecuados. Para este fin, pueden usarse disoluciones de azúcares concentrados que opcionalmente pueden contener goma arábiga, polivinilpirrolidona, gel Carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los recubrimientos de comprimidos o grageas para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de agentes activos.

Preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen cápsulas duras hechas de gelatina, así como cápsulas selladas blandas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los principios activos en mezcla con cargas tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los agentes activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos

adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden añadirse estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral deberían estar en dosificaciones adecuadas para tal administración. Para la administración por vía bucal, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos o pastillas formuladas de una forma convencional.

Para la administración por vía intranasal o por inhalación, los compuestos para usar de acuerdo con la presente invención pueden administrarse de forma conveniente en la forma de una presentación de pulverización en aerosol a partir de envases presurizados o de un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorodifluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad dosificada. Pueden formularse cápsulas y cartuchos de gelatina para usar en un inhalador o insuflador y similares que contienen una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Los compuestos pueden formularse para la administración por vía parenteral por inyección, por ejemplo, mediante inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

Las formulaciones farmacéuticas para administración por vía parenteral incluyen disoluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Además, las suspensiones de los agentes activos pueden prepararse como suspensiones oleosas para inyección apropiadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos o liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumenten la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes adecuados o agentes que aumenten la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de disoluciones altamente concentradas.

Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril sin pirógenos, antes de usar.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos de la presente invención también pueden formularse como una preparación de liberación prolongada. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble. Un vehículo farmacéutico para compuestos hidrófobos es un sistema de co-disolvente que comprende alcohol bencílico, un tensioactivo no

polar, un polímero orgánico miscible en agua y una fase acuosa. El sistema de co-disolvente puede ser un sistema de co-disolvente de VPD. El VPD es una disolución de alcohol bencílico al 3% p/v, 8% p/v del tensioactivo no polar polisorbato 80 y 65% p/v de polietilenglicol 300, enrasado con etanol absoluto. El sistema de co-disolvente de VPD (VPD:5W) contiene VPD diluido 1:1 con dextrosa al 5% en una disolución de agua. Este sistema de co-disolvente disuelve bien compuestos hidrófobos y produce por sí mismo una baja toxicidad tras una administración sistémica. Las proporciones de un sistema de co-disolvente pueden variarse convenientemente sin sacrificar sus características de solubilidad y toxicidad. Además, la identidad de los componentes co-disolventes puede variarse: por ejemplo, pueden usarse otros tensioactivos no polares de baja toxicidad en lugar de polisorbato 80; el tamaño de la fracción de polietilenglicol puede variarse; otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar al polietilenglicol, por ejemplo, polivinilpirrolidona; y otros azúcares o polisacáridos pueden sustituir a la dextrosa.

Como alternativa, pueden emplearse otros sistemas de administración para compuestos farmacéuticos hidrófobos. Liposomas y emulsiones son ejemplos conocidos de vehículos o excipientes de administración para fármacos hidrófobos. Ciertos disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido también pueden emplearse, aunque habitualmente a costa de una mayor toxicidad debida a la naturaleza tóxica del DMSO. Además, los compuestos pueden administrarse usando un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido diversos materiales de liberación sostenida y son conocidos por los especialistas en la técnica. Las cápsulas de

liberación sostenida pueden, dependiendo de su naturaleza química, liberar los compuestos en unas pocas semanas hasta más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y de la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, pueden emplearse estrategias adicionales para la estabilización de proteínas.

Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender vehículos o excipientes de fase sólida o fase de gel adecuados. Estos vehículos o excipientes pueden proporcionar una mejora destacada en la biodisponibilidad de fármacos poco solubles. Los ejemplos de tales vehículos o excipientes incluyen carbonato cálcico, fosfato cálcico, azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como polietilenglicoles. Además, pueden usarse aditivos o excipientes tales como Gelucire®, Capryol®, Labrafil®, Labrasol®, Lauroglycol®, Plurol®, Peceol® Transcutol® y similares.

Además, la composición farmacéutica puede incorporarse en un parche cutáneo para la administración del fármaco directamente sobre la piel.

Se apreciará que las dosificaciones reales de los agentes de esta invención variarán de acuerdo con el agente particular que se use, la composición particular formulada, el modo de administración y el lugar particular, el huésped y la enfermedad que se trate. Los especialistas en la técnica pueden determinar las dosificaciones óptimas para un conjunto dado de condiciones usando ensayos de determinación de dosificaciones convencionales en vista de los datos experimentales para un compuesto dado. Para la administración por vía oral, una dosis diaria a modo de ejemplo generalmente empleada será de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal, con periodos de tratamiento repetidos a

intervalos apropiados.

Además, las formulaciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden contener un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato del mismo, en una cantidad de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2000 mg, o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1500 mg, o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg, o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 750 mg, o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg.

Además, las formulaciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden contener un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato del mismo, en una cantidad de aproximadamente el 0,5% p/p a aproximadamente el 95% p/p, o de aproximadamente el 1% p/p a aproximadamente el 95% p/p, o de aproximadamente el 1% p/p a aproximadamente el 75% p/p, o de aproximadamente el 5% p/p a aproximadamente el 75% p/p, o de aproximadamente el 10% p/p a aproximadamente el 75% p/p, o de aproximadamente el 10% p/p a aproximadamente el 50% p/p.

Los compuestos de la presente invención, o sales o solvatos del mismo, pueden administrarse a un mamífero que padezca un crecimiento celular anormal, tal como un ser humano, solo o como parte de una formulación farmacéuticamente aceptable, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día o incluso más frecuentemente.

Los especialistas en la técnica entenderán que con respecto a los

compuestos de la presente invención, la formulación farmacéutica particular, la dosificación y el número de dosis administradas al día a un mamífero que requiere tal tratamiento son elecciones dentro del conocimiento de un especialista en la técnica y pueden determinarse sin una experimentación excesiva.

Esta invención también se refiere a un procedimiento para el tratamiento de crecimiento celular anormal en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o una sal o solvato del mismo, que es eficaz en el tratamiento de crecimiento celular anormal.

En una realización de este procedimiento, el crecimiento celular anormal es cáncer, incluyendo, pero sin limitación, mesotelioma, cáncer hepatobiliar (hepático y de los conductos biliares), un tumor primario o secundario del SNC, un tumor cerebral primario o secundario, cáncer de pulmón (CPCNP y CPCP), cáncer óseo, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o del cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer ovárico, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer gastrointestinal (gástrico, colorrectal y duodenal), cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, cáncer testicular, leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide crónica, linfomas

linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o del uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, linfoma no hodgkin, tumores de la médula espinal, glioma del tronco cerebral, adenoma pituitario, cáncer adrenocortical, cáncer de la vesícula biliar, mieloma múltiple, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.

En una realización de la presente invención, el cáncer se selecciona de cáncer de pulmón (CPCNP y CPCP), cáncer de la cabeza o del cuello, cáncer ovárico, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de mama, cáncer del riñón o del uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, linfoma no hodgkin, tumores de la médula espinal o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.

En otra realización de la presente invención, el cáncer se selecciona de cáncer de pulmón (CPCNP y CPCP), cáncer ovárico, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.

En otra realización de la presente invención el cáncer se selecciona de cáncer de pulmón (CPCNP y CPCP), cáncer ovárico, cáncer de colon, cáncer rectal o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.

En otra realización de dicho procedimiento, dicho crecimiento celular anormal es una enfermedad proliferativa benigna, incluyendo, pero sin limitación, psoriasis, hipertrofia prostática benigna o reestenosis.

Esta invención también se refiere a un procedimiento para el tratamiento

de crecimiento celular anormal en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato del mismo, que es eficaz en el tratamiento de crecimiento celular anormal en combinación con un agente antitumoral seleccionado del grupo que está constituido por inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, antihormonas y antiandrógenos.

En una realización de la presente invención, el agente antitumoral usado junto con un compuesto de la presente invención y composiciones farmacéuticas descritas en este documento es un agente antiangiogénico, inhibidor de quinasa, inhibidor de quinasa omnipresente o inhibidor del factor de crecimiento. Los inhibidores de quinasa omnipresente preferidos incluyen Sutent™ (sunitinib), descrito en la Patente de Estados Unidos Nº 6.573.293 (Pfizer, Inc, NY, Estados Unidos). Los agentes antiangiogénicos incluyen, pero sin limitación, los siguientes agentes, tales como inhibidores de EGF, inhibidores de EGFR, inhibidores de VEGF, inhibidores de VEGFR, inhibidores de TIE2, inhibidores de IGF1R, inhibidores de COX-II (ciclooxigenasa II), inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa de la matriz 2) e inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa de la matriz 9).

Los inhibidores de VEGF preferidos incluyen, por ejemplo, Avastin (bevacizumab), un anticuerpo monoclonal anti-VEGF de Genentech, Inc. of South San Francisco, California. Los inhibidores de VEGF adicionales incluyen CP-547.632 (Pfizer Inc., NY, Estados Unidos), AG13736 (Pfizer Inc.), ZD-6474 (AstraZeneca), AEE788 (Novartis), AZD-2171, VEGF Trap

(Regeneron/Aventis), Vatalanib (también conocido como PTK-787, ZK-222584: Novartis & Schering AG), Macugen (pegaptanib octasódico, NX-1838, EYE-001, Pfizer Inc./Gilead/Eyetech), IM862 (Cytran Inc. of Kirkland, Washington, Estados Unidos); y angiozima, una ribozima sintética de Ribozyme (Boulder, Colorado) y Chiron (Emeryville, California) y combinaciones de los mismos.

Se describen inhibidores de VEGF útiles en la práctica de la presente invención en la Patente de Estados Unidos Nº 6.534.524 y 6.235.764, incorporándose ambas en su totalidad para todos los fines. Se describen inhibidores de VEGF adicionales en, por ejemplo, los documentos WO 99/24440, en WO 95/21613, WO 99/61422, Patente de Estados Unidos Nº 5.834.504, WO 98/50356, Patente de Estados Unidos Nº 5.883.113, Patente de Estados Unidos Nº 5.886.020, Patente de Estados Unidos Nº 5.792.783, Patente de Estados Unidos Nº 6.653.308, WO 99/10349, WO 97/32856, WO 97/22596, WO 98/54093, WO 98/02438, WO 99/16755 y WO 98/02437, incorporándose todos como referencia en su totalidad.

Otros compuestos antiangiogénicos incluyen acitretina, fenretinida, talidomida, ácido zoledrónico, angiostatina, aplidina, cilengtida, combretastatina A-4, endostatina, halofuginona, rebimastat, removab, Revlimid, escualamina, ucraína, Vitaxina y combinaciones de los mismos.

Otros agentes antiproliferativos que pueden usarse en combinaciones con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de la enzima farnesil proteína transferasa e inhibidores de la tirosina quinasa receptora PDGFr, incluyendo los compuestos descritos y reivindicados en las siguientes: Patente de Estados Unidos Nº 6.080.769; Patente de Estados Unidos Nº 6.194.438; Patente de Estados Unidos Nº 6.258.824; Patente de Estados

Unidos Nº 6.586.447; Patente de Estados Unidos Nº 6.071.935; Patente de Estados Unidos Nº 6.495.564; y Patente de Estados Unidos Nº 6.150.377; Patente de Estados Unidos Nº 6.596.735; Patente de Estados Unidos Nº 6.479.513; WO 01/40217; U.S. 2003-0166675. Cada una de las patentes y solicitudes de patente anteriores se incorporan en este documento como referencia en su totalidad.

Los inhibidores de PDGRr incluyen, pero sin limitación, los descritos en los números de publicación de solicitud de patente internacional WO01/40217 y WO2004/020431, cuyo contenido se incorpora en su totalidad para todos los fines. Los inhibidores de PDGFr preferidos incluyen CP-673.451 y CP-868.596 de Pfizer y sus sales.

Los inhibidores de GARF preferidos incluyen AG-2037 de Pfizer (pelitrexol y sus sales). Se describen inhibidores de GARF útiles en la práctica de la presente invención en la Patente de Estados Unidos Nº 5.608.082 que se incorpora en su totalidad para todos los fines.

Los ejemplos de inhibidores de COX-II útiles que pueden usarse junto con un compuesto de Fórmula (I) y composiciones farmacéuticas descritas en este documento incluyen CELEBREX™ (celecoxib), parecoxib, deracoxib, ABT-963, MK-663 (etoricoxib), COX-189 (Lumiracoxib), BMS 347070, RS 57067, NS-398, Bextra (valdecoxib), paracoxib, Vioxx (rofecoxib), SD-8381, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoil-fenil)-1*H*-pirrol, 2-(4-etoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1*H*-pirrol, T-614, JTE-522, S-2474, SVT-2016, CT-3, SC-58125 y Arcoxia (etoricoxib). Además, se describen inhibidores de COX-II en las Solicitudes de Patente de Estados Unidos Nº US 2005-0148627 y US 2005-0148777, cuyos contenidos se incorporan en su totalidad para todos los fines.

En una realización particular, el agente antitumoral es celecoxib (Patente de Estados Unidos Nº 5.466.823), valdecoxib (Patente de Estados Unidos Nº 5.633.272), parecoxib (Patente de Estados Unidos Nº 5.932.598), deracoxib (Patente de Estados Unidos Nº 5.521.207), SD-8381 (Patente de Estados Unidos Nº 6.034.256, Ejemplo 175), ABT-963 (documento WO 2002/24719), rofecoxib (CAS Nº 162011-90-7), MK-663 (o etoricoxib) como se describe en el documento WO 1998/03484, COX-189 (Lumiracoxib) como se describe en el documento WO 1999/11605, BMS-347070 (Patente de Estados Unidos Nº 6.180.651), NS-398 (CAS 123653-11-2), RS 57067 (CAS 17932-91-3), 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoil-fenil)-1*H*-pirrol, 2-(4-etoxifenil)-4-metil-1-(4-suifamoilfenil)-1*H*-pirrol, o meloxicam.

Otros inhibidores útiles como agentes antitumorales usados en combinación con un compuesto de la presente invención y composiciones farmacéuticas descritas en este documento incluyen aspirina y fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINED) que inhiben la enzima que genera prostaglandinas (ciclooxigenasa I y II), dando como resultado niveles inferiores de prostaglandinas, incluyen pero sin limitación los siguientes, Salsalato (Amigesic), Diflunisal (Dolobid), ibuprofeno (Motrin), Ketoprofeno (Orudis), Nabumetona (Relafen), Piroxicam (Feldene), Naproxeno (Aleve, Naprosyn), Diclofenac (Voltaren), Indometacina (Indocin), Sulindac (Clinoril), Tolmetina (Tolectin), Etodolac (Lodine), Ketorolac (Toradol), Oxaprozina (Daypro) y combinaciones de los mismos.

Los inhibidores de COX-I preferidos incluyen ibuprofeno (Motrin), nuprina, naproxeno (Aleve), indometacina (Indocin), nabumetona (Relafen) y combinaciones de los mismos.

246

Los agentes dirigidos usados en combinación con un compuesto de la presente invención y composiciones farmacéuticas descritas en este documento incluyen inhibidores de EGFr tales como Iressa (gefitinib, AstraZeneca), Tarceva (erlotinib u OS1-774, OSI Pharmaceuticals Inc.), Erbitux (cetuximab, Imclone Pharmaceuticals, Inc.), EMD-7200 (Merck AG), ABX-EGF (Amgen Inc. y Abgenix Inc.), HR3 (gobierno cubano), anticuerpos IgA (Universidad de Erlangen-Nuremberg), TP-38 (IVAX), proteína de fusión de EGFR, vacuna de EGF, inmunoliposomas anti-EGFr (Hermes Biosciences Inc.) y combinaciones de los mismos. Los inhibidores de EGFr preferidos incluyen Iressa, Erbitux, Tarceva y combinaciones de los mismos.

Otros agentes antitumorales incluyen los seleccionados de inhibidores del receptor Erb omnipresente o inhibidores del receptor ErbB2, tales como CP-724.714 (Pfizer, Inc.), CI-1033 (canertinib, Pfizer, Inc.), Herceptin (trastuzumab, Genentech Inc.), Omitarg (2C4, pertuzumab, Genentech Inc.), TAK-165 (Takeda), GW-572016 (lonafarnib, GlaxoSmithKline), GW-282974 (GlaxoSmithKline), EKB-569 (Wyeth), PKI-166 (Novartis), dHER2 (vacuna de HER2, Corixa y GlaxoSmithKline), APC8024 (vacuna de HER2, Dendreon), anticuerpo biespecífico anti-HER2/neu (Decof Cancer Center), B7.her2.IgG3 (Agensys), AS HER2 (Research Institute for Rad Biology & Medicine), anticuerpos biespecíficos trifuncionales (Universidad de Munich) y mAB AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc) y mAB 2B-1 (Chiron) y combinaciones de los mismos.

Los agentes antitumorales selectivos de erb preferidos incluyen Herceptin, TAK-165, CP-724.714, ABX-EGF, HER3 y combinaciones de los mismos. Los inhibidores del receptor erbb omnipresente preferidos incluyen

GW572016, CI-1033, EKB-569 y Omitarg y combinaciones de los mismos.

Los inhibidores de erbB2 adicionales incluyen los descritos en los documentos WO 98/02434, WO 99/35146, WO 99/35132, WO 98/02437, WO 97/13760, WO 95/19970, Patente de Estados Unidos Nº 5.587.458 y Patente de Estados Unidos Nº 5.877.305, incorporándose cada uno de ellos como referencia en su totalidad. También se describen inhibidores del receptor ErbB2 útiles en la presente invención en las Patentes de Estados Unidos 6.465.449 y 6.284.764 y en el documento WO 2001/98277, incorporándose cada uno de ellos como referencia en su totalidad en este documento.

Además, pueden seleccionarse otros agentes antitumorales de los siguientes agentes, BAY-43-9006 (Onyx Pharmaceuticals Inc.), Genasense (augmerosen, Genta), Panitumumab (Abgenix/Amgen), Zevalin (Schering), Bexxar (Corixa/GlaxoSmithKline), Abarelix, Alimta, EPO 906 (Novartis), discodermolida (XAA-296), ABT-510 (Abbott), Neovastat (Aeterna), enzastaurina (Eli Lilly), Combrestatin A4P (Oxigene), ZD-6126 (AstraZeneca), flavopiridol (Aventis), CYC-202 (Cyclacel), AVE-8062 (Aventis), DMXAA (Roche/Antisoma), Thymitaq (Eximias), Temodar (temozolomida, Schering Plough) y Revilimd (Celegene) y combinaciones de los mismos.

Otros agentes antitumorales pueden seleccionarse de los siguientes agentes, CyPat (acetato de ciproterona), Histerelin (acetato de histrelina), Plenaixis (abarelix de liberación prolongada), Atrasentan (ABT-627), Satraplatin (JM-216), thalomid (Thalidomide), Theratope, Temilifene (DPPE), ABI-007 (paclitaxel), Evista (raloxifeno), Atamestane (Biomed-777), Xyotax (poliglutamato de paclitaxel), Targetin (bexarotina) y combinaciones de los mismos.

Además, otros agentes antitumorales pueden seleccionarse de los siguientes agentes Trizaone (tirapazamina), Aposyn (extsulind), Nevastat (AE-941), Ceplene (diclorhidrato de histamina), Orathecin (rubitecan), Virulizin, Gastrimmune (G17DT), DX-8951f (mesilato de exatecan), Onconase (ranpirnasa), BEC2 (mitumoab), Xcytrin (motexafina gadolinio) y combinaciones de los mismos.

Pueden seleccionares agentes antitumorales adicionales de los siguientes agentes, CeaVac (CEA), NeuTrexin (glucuronato de trimetresato) y combinaciones de los mismos. Pueden seleccionarse agentes antitumorales adicionales de los siguientes agentes OvaRex (oregovomab), Osidem (IDM-1) y combinaciones de los mismos. Pueden seleccionarse agentes antitumorales adicionales de los siguientes agentes Advexin (ING 201), Tirazone (tirapazamina) y combinaciones de los mismos. Pueden seleccionarse agentes antitumorales adicionales de los siguientes agentes, RSR13 (efaproxiral), Cotara (131I chTNT 1/b), NBI-3001 (IL-4) y combinaciones de los mismos. Pueden seleccionarse agentes antitumorales adicionales de los siguientes agentes, Canvaxin, vacuna de GMK, PEG Interon A, Taxoprexin (DHA/paciltaxel) y combinaciones de los mismos.

Otros agentes antitumorales incluyen inhibidor de MEK1/2 de Pfizer PD325901, inhibidor de MEK de Array Biopharm ARRY-142886, inhibidor de CDK2 de Bristol Myers BMS-387.032, inhibidor de CDK de Pfizer PD0332991 y AXD-5438 de AstraZeneca y combinaciones de los mismos.

Además, también pueden utilizarse inhibidores de mTOR como CCI-779 (Wyeth) y derivados de rapamicina RAD001 (Novartis) y AP-23573 (Ariad), inhibidores de HDAC, SAHA (Merck Inc./Aton Pharmaceuticals) y

combinaciones de los mismos. Los agentes antitumorales adicionales incluyen inhibidor de aurora 2 VX-680 (Vertex) e inhibidor de Chk1/2 XL844 (Exilixis).

Los siguientes agentes citotóxicos, por ejemplo, uno o más seleccionados del grupo que está constituido por epirubicina (Ellence), docetaxel (Taxotere), paclitaxel, Zinecard (dexrazoxano), rituximab (Rituxan), mesilato de imatinib (Gleevec) y combinaciones de los mismos, pueden usarse en combinación con un compuesto de la presente invención y composiciones farmacéuticas descritas en este documento.

La invención también contempla el uso de los compuestos de la presente invención junto con terapia hormonal, incluyendo pero sin limitación, exemestano (Aromasin, Pfizer Inc.), leuprorelina (Lupron o Leuplin, TAP/Abbott/Takeda), anastrozol (Arimidex, Astrazeneca), gosrelina (Zoladex, AstraZeneca), doxercalciferol, fadrozol, formestano, citrato de tamoxifeno (tamoxifeno, Nolvadex, AstraZeneca), Casodex (AstraZeneca), Abarelix (Praecis), Treistar y combinaciones de los mismos.

La invención también se refiere al uso de los compuestos de la presente invención junto con agentes de terapia hormonal tales como antiestrógenos incluyendo, pero sin limitación, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, letrozol (Femara, Novartis), antiandrógenos tales como bicalutamida, flutamida, mifepristona, nilutamida, Casodex™ (bicalutamida de (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida) y combinaciones de los mismos.

Además, la invención proporciona un compuesto de la presente invención solo en combinación con uno o más productos de cuidados paliativos, por ejemplo, un producto seleccionado del grupo que está

constituido por Filgrastim (Neupogen), ondansetrona (Zofran), Fragmin, Procrit, Aloxi, Emend, o combinaciones de los mismos.

Los agentes citotóxicos particularmente preferidos incluyen Camptosar, Erbitux, Iressa, Gleevec, Taxotere y combinaciones de los mismos.

Los siguientes inhibidores de la topoisomerasa I pueden utilizarse como agentes antitumorales: camptotecina; irinotecan HCl (Camptosar); edotecarina; oratecina (Supergen); exatecan (Daiichi); BN-80915 (Roche); y combinaciones de los mismos. Los inhibidores de la topoisomerasa II particularmente preferidos incluyen epirubicina (Ellence).

Los agentes alquilantes incluyen, pero sin limitación, N-óxido de mostaza de nitrógeno, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan, busulfan, mitobronitol, carbocuona, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida, AMD-473, altretamina, AP-5280, apazicuona, brostalicina, bendamustina, carmustina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, mafosfamida y mitolactol; compuestos alquilantes coordinados con platino incluyen, pero sin limitación, cisplatino, Paraplatino (carboplatino), eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, Eloxatin (oxaliplatino, Sanofi) o satrplatino y combinaciones de los mismos. Los agentes alquilantes particularmente preferidos incluyen Eloxatin (oxaliplatino).

Los antimetabolitos incluyen, pero sin limitación, metotrexato, ribosido de 6-mercaptopurina, mercaptopurina, 5-fluorouracilo (5-FU) solo o en combinación con leucovorina, tegafur, UFT, doxifluridina, carmofur, citarabina, ocfosfato de citarabina, enocitabina, S-1, Alimta (premetrexed disódico, LY231514, MTA), Gemzar (gemcitabina, Eli Lilly), fludarabina, 5-azacitidina, capecitabina, ciadribina, clofarabina, decitabina, eflornitina, etinilcitidina,

arabinosido de citosina, hidroxiurea, TS-1, melfalan, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, premetrexed disódico, pentostatina, pelitrexol, raltitrexed, triapina, trimetrexato, vidarabina, vincristina, vinorrelbina; o por ejemplo, uno de los antimetabolitos preferidos descritos en la Solicitud de Patente Europea Nº 239362 tal como ácido *N*-(5-[*N*-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-*N*-metilamino]-2-tenoil)-*L*-glutámico y combinaciones de los mismos.

Los antibióticos incluyen antibióticos intercalantes e incluyen, pero sin limitación: aclarubicina, actinomicina D, amrubicina, anamicina, adriamicina, bleomicina, daunorubicina, doxorubicina, elsamitrucina, epirubicina, galarubicina, idarubicina, mitomicina C, nemorubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarubicina, rebecamicina, estimalamero, estreptozocina, valrubicina, zinostatina y combinaciones de los mismos.

Las sustancias antitumorales derivadas de plantas incluyen, por ejemplo, las seleccionadas de inhibidores mitóticos, por ejemplo vinblastina, docetaxel (Taxotere), paclitaxel y combinaciones de los mismos.

Los agentes inhibidores de la topoisomerasa citotóxicos incluyen uno o más agentes seleccionados del grupo que está constituido por aclarubicina, amonafida, belotecan, camptotecina, 10-hidroxicamptotecina, 9-aminocamptotecina, diflomotecan, irinotecan HCl (Camptosar), edotecarina, epirubicina (Ellence), etopósido, exatecan, gimatecan, lurtotecan, mitoxantrona, pirarubicina, pixantrona, rubitecan, sobuzoxano, SN-38, taflupósido, topotecan y combinaciones de los mismos.

Los agentes inhibidores de la topoisomerasa citotóxicos preferidos incluyen uno o más agentes seleccionados del grupo que está constituido por camptotecina, 10-hidroxicamptotecina, 9-aminocamptotecina, irinotecan HCl

(Camptosar), edotecarina, epirubicina (Ellence), etopósido, SN-38, topotecan y combinaciones de los mismos.

Los agentes inmunológicos incluyen interferones y números otros agentes potenciadores inmunes. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a, interferón gamma-1b (Actimmune), o interferón gamma-n1 y combinaciones de los mismos. Otros agentes incluyen filgrastim, lentinan, sizofilan, TheraCys, ubenimex, WF-10, aldesleukin, alemtuzumab, BAM-002, dacarbazina, daclizumab, denileukin, ozogamicina gemtuzumab, ibritumomab, imiquimod, lenograstim, lentinan, vacuna de melanoma (Corixa), molgramostim, OncoVAX-CL, sargramostim, tasonermin, tecleukin, timalasin, tositumomab, Virulizin, Z-100, epratuzumab, mitumomab, oregovomab, pemtumomab (Y-muHMFG1), Provenge (Dendreon) y combinaciones de los mismos.

Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de organismos vivos o las respuestas biológicas, tales como supervivencia, crecimiento o diferenciación de células tisulares para dirigirlas para que tengan una actividad antitumoral. Tales agentes incluyen krestina, lentinan, sizofiran, picibanilo, ubenimex y combinaciones de los mismos.

Otros agentes anticancerosos que pueden usarse en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen alitretinoina, ampligen, atrasentan bexaroteno, bortezomib. Bosentan, calcitriol, exisulind, finasterida, fotemustina, ácido ibandrónico, miltefosina, mitoxantrona, l-asparaginasa, procarbazina, dacarbazina, hidroxicarbamida, pegaspargasa, pentostatina, tazarotne, Telcyta (TLK-286, Telik Inc.), Velcade (bortemazib, Millenium),

53

tretinoína y combinaciones de los mismos.

Los compuestos coordinados con platino incluyen, pero sin limitación, cisplatino, carboplatino, nedaplatino, oxaliplatino y combinaciones de los mismos,

Los derivados de camptotecina incluyen, pero sin limitación, camptotecina, 10-hidroxicamptotecina, 9-aminocamptotecina, irinotecan, SN-38, edotecarina, topotecan y combinaciones de los mismos.

Otros agentes antitumorales incluyen mitoxantrona, l-asparaginasa, procarbazina, dacarbazina, hidroxicarbamida, pentostatina, tretinoína y combinaciones de los mismos.

También pueden utilizarse agentes antitumorales capaces de potenciar respuestas inmunes antitumorales, tales como anticuerpos de CTLA4 (antígeno 4 de linfocitos citotóxicos) y otros agentes capaces de bloquear CTLA4 tales como MDX-010 (Medarex) y compuestos de CTLA4 descritos en la Patente de Estados Unidos Nº 6.682.736; y agentes antiproliferativos tales como otros inhibidores de la farnesil proteína transferasa, por ejemplo, los inhibidores de la farnesil proteína transferasa. Además, anticuerpos de CTLA4 específicos que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención incluyen los descritos en las Patentes de Estados Unidos Nº 6.682.736 y 6.682.736, incorporándose ambas en este documento como referencia en su totalidad.

Los anticuerpos de IGF1R específicos que pueden usarse en los procedimientos de combinación de la presente invención incluyen los descritos en el documento WO 2002/053596, que se incorpora en este documento como referencia en su totalidad.

Los anticuerpos de CD40 específicos que pueden usarse en la presente invención incluyen los descritos en el documento WO 2003/040170, que se incorpora en este documento como referencia en su totalidad.

También pueden emplearse agentes de terapia génica como agentes antitumorales tales como TNFerade (GeneVec), que expresa TNF alfa en respuesta a radioterapia.

En una realización de la presente invención pueden usarse estatinas en combinación con un compuesto de la presente invención y composiciones farmacéuticas del mismo. Pueden seleccionarse estatinas (inhibidores de la HMG-CoA reductasa) del grupo que está constituido por Atorvastatina (Lipitor™, Pfizer Inc.), Provastatina (Pravachol™, Bristol-Myers Squibb), Lovastatina (Mevacor™, Merck Inc.), Simvastatina (Zocor™, Merck Inc.), Fluvastatina (Lescol™, Novartis), Cerivastatina (Baycol™, Bayer), Rosuvastatina (Crestor™, AstraZeneca), Lovostatina y Niacina (Advicor™, Kos Pharmaceuticals), derivados y combinaciones de las mismas.

En una realización preferida, la estatina se selecciona del grupo que está constituido por Atovastatina y Lovastatina, derivados y combinaciones de las mismas. Otros agentes útiles como agentes antitumorales incluyen Caduet.

Procedimientos de Preparación

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse usando las rutas de reacción y esquemas sintéticos que se describen a continuación, empleando las técnicas disponibles en la técnica usando materiales de partida que están fácilmente disponibles. Los especialistas en la técnica entenderán que puede usarse una diversidad de reactivos y grupos protectores diferentes

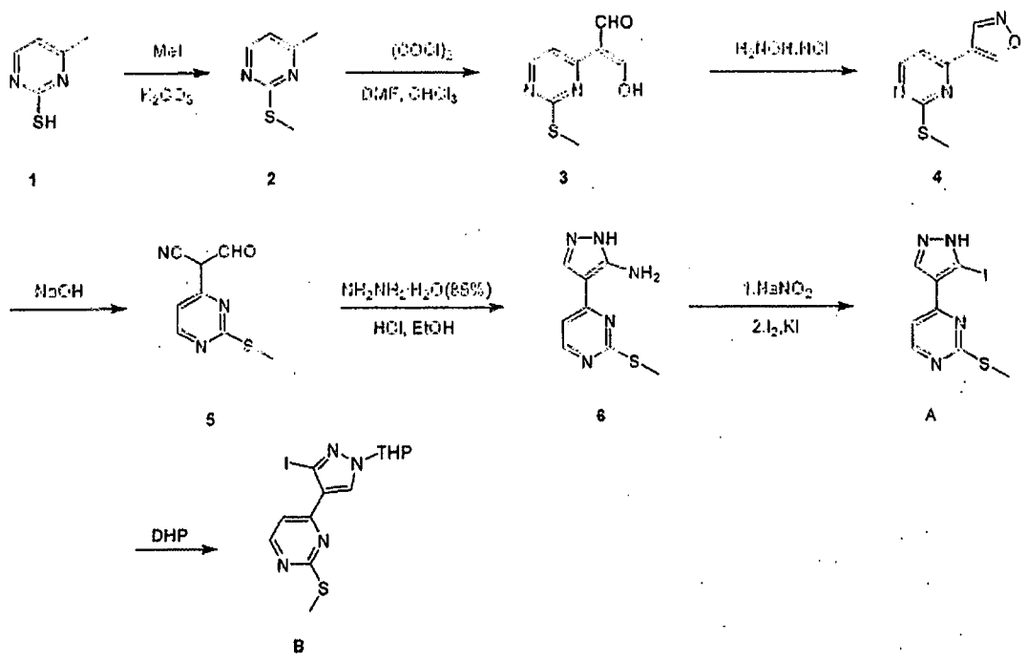
para producir compuestos de la invención de acuerdo con los siguientes esquemas generales.

Por consiguiente, cuando se usan términos tales como "base apropiada", "catalizador apropiado", "agente oxidante apropiado" y similares en los esquemas generales que se muestran a continuación, los especialistas en la técnica serán capaces de reconocer diversas alternativas que pueden usarse.

La preparación de ciertas realizaciones de la presente invención se describe con detalle en los ejemplos que siguen los esquemas generales expuestos en este documento. Los especialistas en la técnica reconocerán que las preparaciones descritas pueden adaptarse fácilmente para preparar otras realizaciones de la presente invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención puede realizarse por modificaciones evidentes para los especialistas en la técnica, por ejemplo, protegiendo apropiadamente los grupos implicados, cambiando a otros reactivos adecuados conocidos en la técnica o realizando modificaciones convencionales de las condiciones de reacción. Como alternativa, otras reacciones indicadas en este documento o conocidas en la técnica se reconocerán como adaptables para preparar otros compuestos de la invención.

En un procedimiento sintético general, los compuestos intermedios reactivos de la estructura general representada por **A** y **B** se preparan de acuerdo con el **Procedimiento A.**

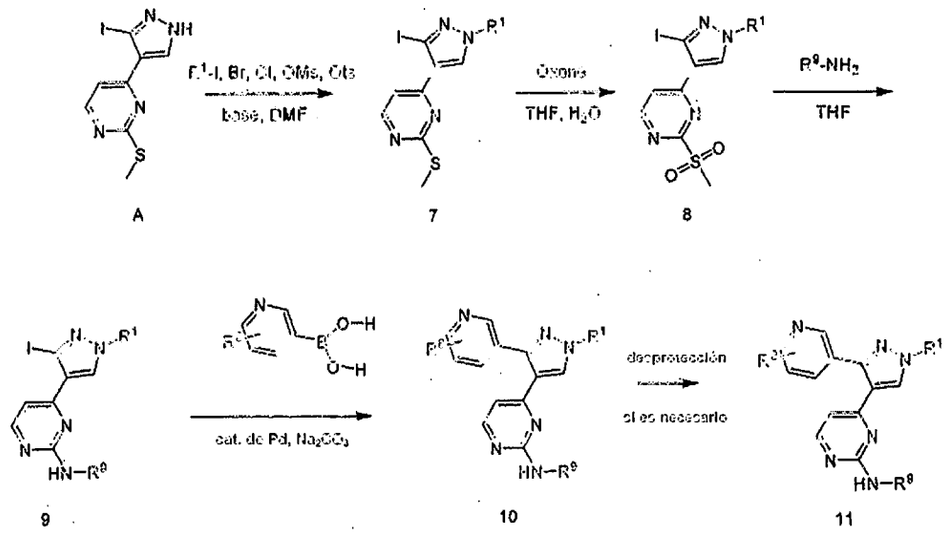
Procedimiento A



La reacción del tiol (1) con un agente de metilación en presencia de una base apropiada produce un tio-metil éter de la fórmula **2**. El tratamiento de **2** con cloruro de oxalilo permite la formación de un aldehído representado por la fórmula **3**. El aldehído **3** puede transformarse adicionalmente en un isoxazol representado por la fórmula **4** por tratamiento con hidroxilamina. El isoxazol **4** puede escindirse al aldehído **5** por tratamiento con una base apropiada. El isoxazol **5** puede transformarse adicionalmente para dar una pirazolina del tipo mostrado en la fórmula **6** por reacción con hidracina. El pirazol **6** puede convertirse en **A** por una secuencia de dos etapas que implica la reacción con $NaNO_2$ seguido de la reacción con yoduro. Finalmente, **A** puede convertirse en **B** por reacción de la mina con dihidropirano.

En otro procedimiento sintético general, los compuestos de la estructura general representada por **11** se preparan de acuerdo con el **procedimiento B**.

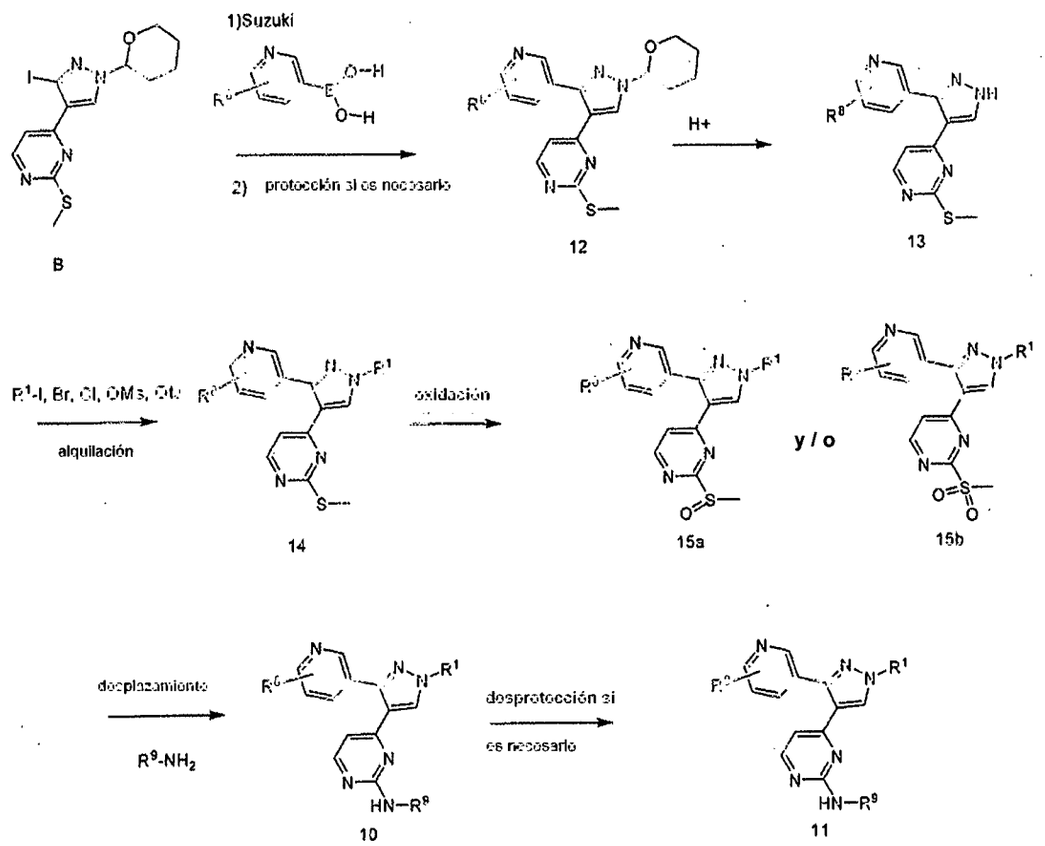
Procedimiento B



El reactivo intermedio **A** puede prepararse usando el **Procedimiento A**. La introducción de R_1 en **7** puede realizarse por alquilación de **A** en condiciones apropiadas para acoplar un agente de reacción (por ejemplo, R^1-I, R^1-Br, R^1-Cl, R^1-OMs, R^1-OTs, o similares) al mismo. El azufre en **7** puede oxidarse a sulfonas **8** por un agente de oxidación apropiado, tal como oxone. La introducción de aminas en el anillo de pirimidina puede realizarse por desplazamiento del azufre por una amina para producir **9**. El acoplamiento de Suzuki de **9** con un ácido borónico (o éster borónico) adecuado en presencia de un catalizador apropiado, tal como un catalizador de paladio, produce los productos intermedios **10**. Finalmente, si los compuestos **10** requieren desprotección de cualquier grupo protector restante, tal desprotección puede realizarse por diversos procedimientos para producir los compuestos **11**. Estos procedimientos son conocidos por los especialistas en la técnica (por ejemplo, véase T. Greene y P. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición 1999, John Willey & Sons).

En otro procedimiento sintético general, los compuestos de la estructura general representada por **10** y **11** también pueden prepararse de acuerdo con el **Procedimiento C**.

Procedimiento C

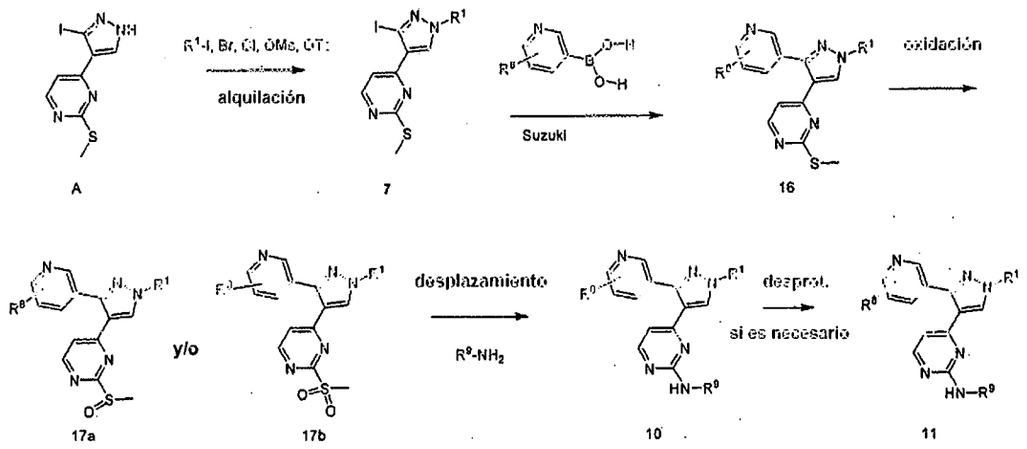


El reactivo intermedio **B** puede prepararse usando el **Procedimiento A**. El acoplamiento de Suzuki de **B** con un ácido borónico (o éster borónico) adecuado en presencia de un catalizador apropiado, tal como un catalizador de paladio, produce los productos intermedios **12**. La amina protegida con THP puede revelarse por desprotección usando diversos procedimientos para producir la amina **13**. Los procedimientos para retirar un THP de una amina son conocidos por los especialistas en la técnica (por ejemplo, véase T. Greene y

P. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición 1999, John Wiley & Sons). La introducción de R_1 en **14** puede realizarse por alquilación de **13** en condiciones apropiadas para acoplar un agente de reacción (por ejemplo, R^1-I, R^1-Br, R^1-Cl, R^1-OMs, R^1-OTs, o similares) con el mismo. El azufre en **14** puede oxidarse a **15a** y/o **15b** por tratamiento con un agente de oxidación apropiado, tal como ozono. La introducción de aminas en el anillo de pirimidina puede realizarse por desplazamiento del azufre con una amina para producir **10**. Finalmente, si los compuestos **10** requieren desprotección de cualquier grupo protector restante, tal desprotección puede realizarse por diversos procedimientos para producir los compuestos **11**.

En otro procedimiento sintético general, los compuestos de la estructura general representada por **20** y **22** se representan de acuerdo con el **Procedimiento D**.

Procedimiento D



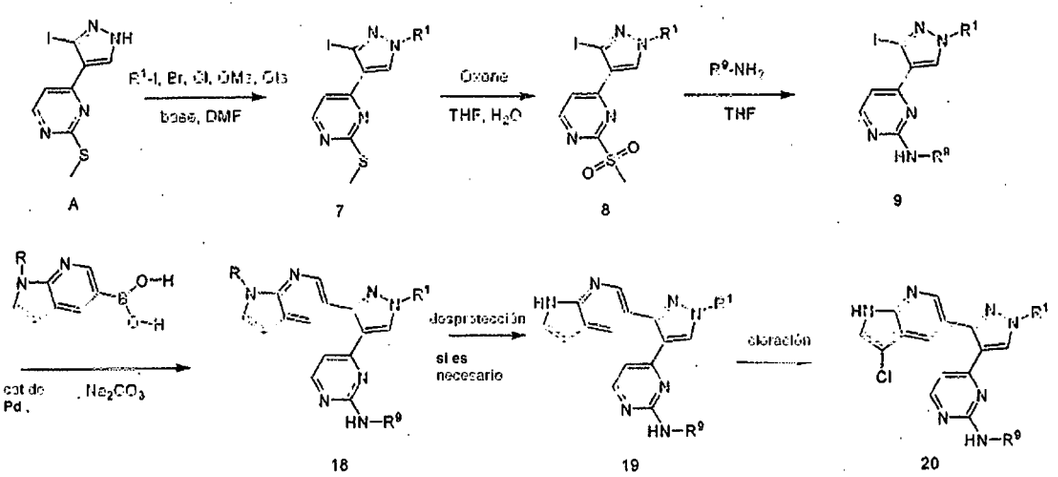
El reactivo intermedio **A** puede prepararse usando el **Procedimiento A**. La introducción de R^1 en **7** puede realizarse por alquilación de **A** en condiciones apropiadas para acoplar un agente de reacción (por ejemplo, R^1-I,

160

R^1-Br, R^1-Cl, R^1-OMs, R^1-OTs, o similares) con el mismo. El acoplamiento de Suzuki de **7** con un ácido borónico (o éster borónico) apropiado en presencia de un catalizador apropiado, tal como un catalizador de paladio, produce los productos intermedios **16**. El azufre en **16** puede oxidarse a **17a** y/o **17b** por tratamiento con un agente de oxidación apropiado, tal como ozono. La introducción de aminas en el anillo de pirimidina puede realizarse por desplazamiento del azufre con una amina para producir **10**. Finalmente, si los compuestos **10** requieren desprotección de cualquier grupo protector restante, tal desprotección puede realizarse por diversos procedimientos para producir los compuestos **11**.

En otro procedimiento sintético general, los compuestos representados por **20** se preparan de acuerdo con el **Procedimiento E**.

Procedimiento E



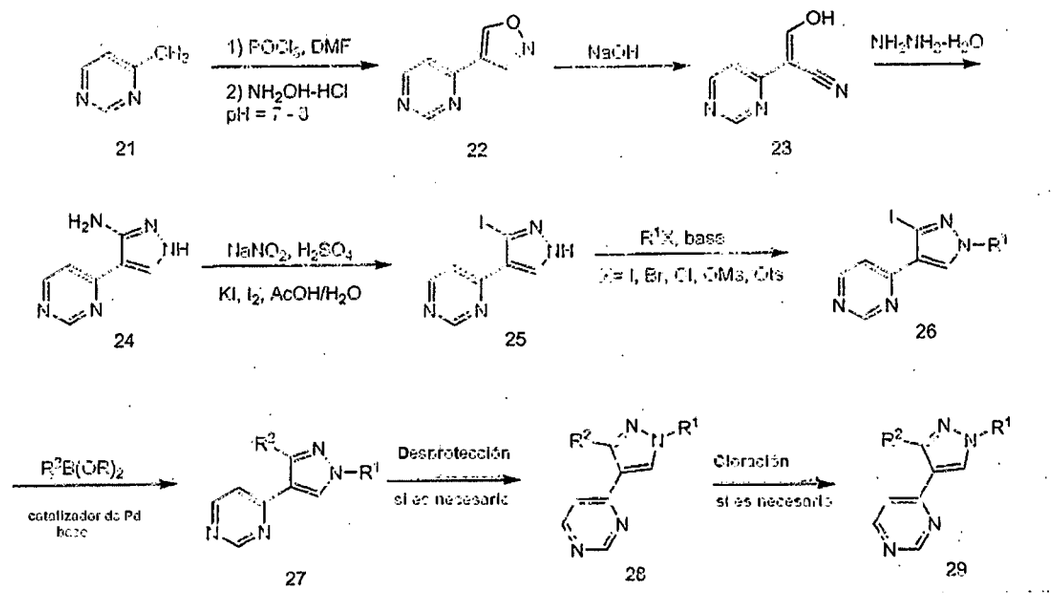
El reactivo intermedio **A** puede prepararse usando el **Procedimiento A**. La introducción de R_1 en **7** puede realizarse por alquilación de **A** en condiciones apropiadas para acoplar un agente reactivo (por ejemplo, R^1-I, R^1-Br, R^1-Cl, R^1-OMs, R^1-OTs, o similares) con el mismo. El azufre en **7** puede

961

oxidarse a sulfonas **8** por un agente de oxidación apropiado, tal como oxone. La introducción de aminas en el anillo de pirimidina puede realizarse por desplazamiento del azufre por una amina para producir **9**. El acoplamiento de Suzuki de **9** con un ácido borónico (o éster borónico) adecuado (donde R es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno adecuado) en presencia de un catalizador apropiado, tal como un catalizador de paladio, produce los productos intermedios **18**. Si los compuestos **18** requieren desprotección de cualquier grupo protector restante, tal desprotección puede realizarse por diversos procedimientos para producir los compuestos **19**. Finalmente, los compuestos **19** pueden clorarse en condiciones de cloración apropiadas para proporcionar los compuestos **20**.

En otro procedimiento sintético general, los compuestos representados por **29** pueden prepararse de acuerdo con el **Procedimiento F.**

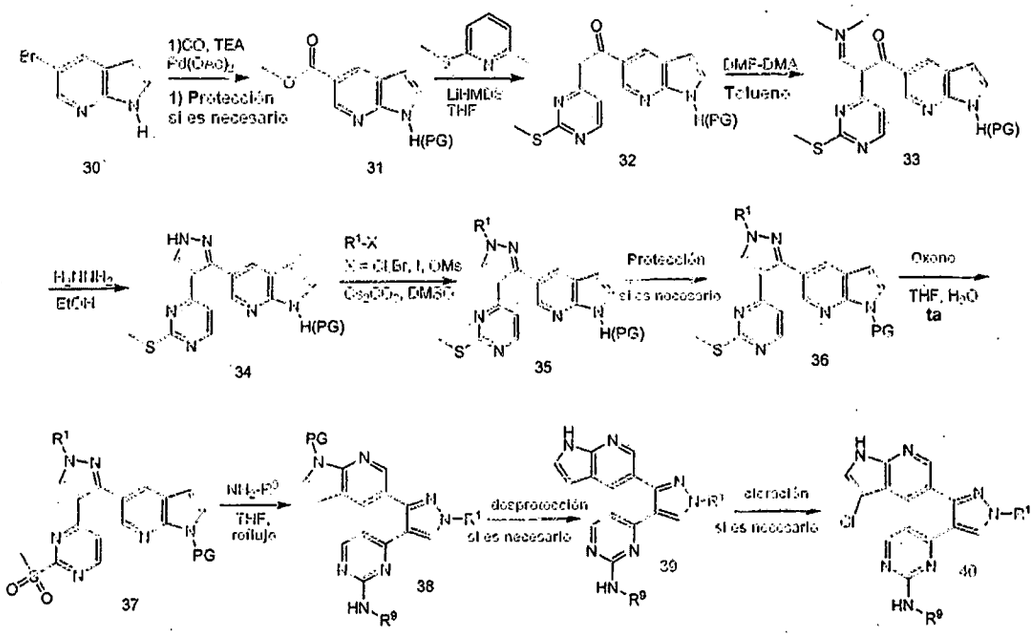
Procedimiento F



La preparación del isoxazol **22** se realiza mediante reacción de Vilsmeier sobre 4-metilpirimidina o picolina seguido de condensación con hidroxilamina. La apertura del anillo del isoxazol con una base apropiada, tal como hidróxido sódico, se sigue de condensación con hidracina para producir el aminopirazol **24**. Una reacción de Sandmeyer convierte el grupo amino en un yodopirazol (**25**) y, antes de la reacción de acoplamiento de Suzuki, el NH del pirazol se alquila con un grupo R^3 preferido o se protege con un grupo protector para producir **26**. Una reacción de acoplamiento de Suzuki de **26** con un ácido borónico o éster borónico adecuado completa la síntesis de los compuestos representados por **27**. La desprotección y/o cloración pueden realizarse si es necesario como se ha descrito previamente para producir **28** ó **29,** respectivamente.

En otro procedimiento sintético general, los compuestos representados por **40** pueden prepararse de acuerdo con el **Procedimiento G**.

Procedimiento G

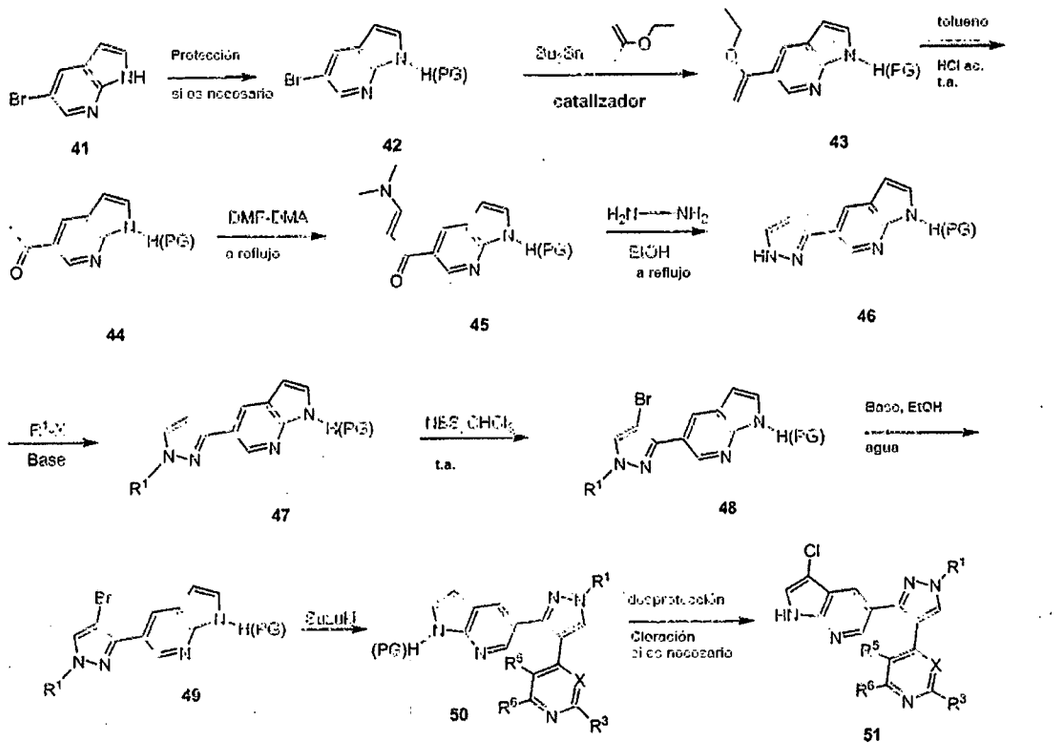


El compuesto **31** puede prepararse a partir de 5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina **30** por reacción con monóxido de carbono en presencia de un catalizador apropiado seguido de protección del nitrógeno del pirrol si es necesario. El compuesto **31** puede condensarse con 2-metil-6-(metiltio)piridina por reacción en presencia de una base apropiada, tal como LiHMDS, para proporcionar **32**. La imina en el compuesto **33** puede incorporarse por reacción de **32** con DMF-DMA para dar **33**. El compuesto **33** puede ciclarse para formar el pirazol **34** por reacción con hidracina. El NH del pirazol se alquila con un grupo R^1 preferido o se protege con un grupo protector para producir **35**. Si la posición 1 en el grupo 1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina es H, la protección con un grupo protector adecuado, tal como besilato, se realiza por medios conocidos para proporcionar **36**. La oxidación del Oxone del grupo metiltio proporciona **37**. El grupo SO_2Me puede desplazarse por calentamiento con una amina adecuada para proporcionar **38**. La desprotección y/o cloración puede realizarse si es

necesario como se ha descrito previamente para producir **39** ó **40,** respectivamente.

En otro procedimiento sintético general, los compuestos representados por **51** pueden prepararse de acuerdo con el **Procedimiento H**.

Procedimiento H

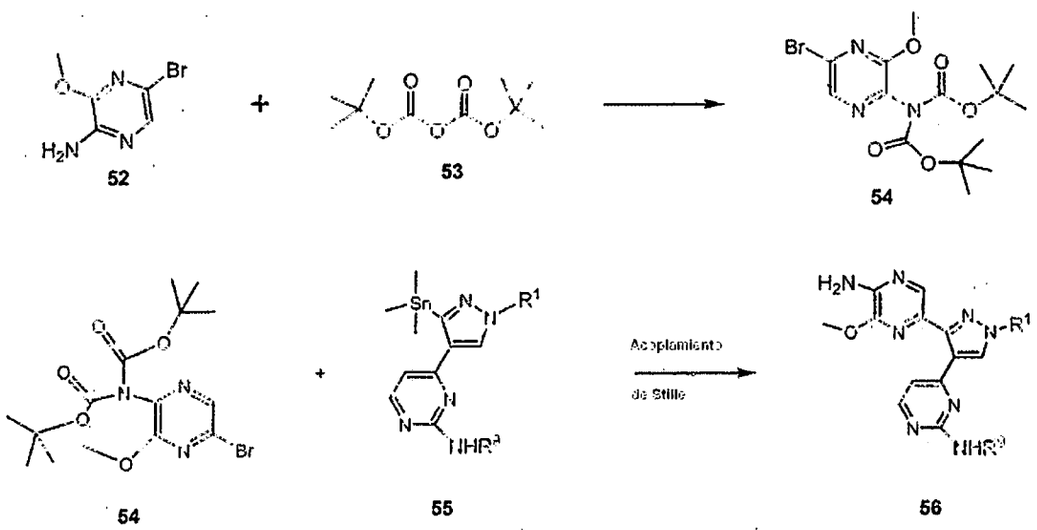


El compuesto **41** puede protegerse en el nitrógeno del pirrol, si es necesario, para proporcionar el compuesto **42**. Una reacción de acoplamiento en presencia de un reactivo de estaño apropiado y un catalizador apropiado puede proporcionar un compuesto del tipo **43**. El compuesto **43** puede convertirse después en la cetona **44** por calentamiento con un ácido apropiado, seguido de condensación con DMF-DMA para formar la enona **45**. El compuesto **45** puede ciclarse para formar el pirazol **46** por reacción con

hidracina. El NH del pirazol se alquila con un grupo R^1 preferido o se protege con un grupo protector para producir **47**. Una reacción de acoplamiento de Suzuki de **49** con un ácido borónico o éster borónico adecuado completa la síntesis de los compuestos representados por **50**. La desprotección y/o cloración puede realizarse si es necesario como se ha descrito previamente para producir los compuestos del tipo **51**.

En otro procedimiento sintético general, los compuestos representados por **56** pueden prepararse de acuerdo con el **Procedimiento I**.

Procedimiento I



Un haluro del tipo **52** puede hacerse reaccionar con un anhídrido **53** para formar el compuesto **54**. El compuesto **54** puede acoplarse, mediante acoplamiento de Stille, a un producto intermedio **55** apropiado para proporcionar productos del tipo **56**. El producto intermedio **55** puede preparase por reacción de un compuesto del tipo **9** con un reactivo de estaño apropiado.

Ejemplos

Los ejemplos y preparaciones proporcionados a continuación ilustran y

ejemplifican adicionalmente los compuestos de la presente invención y los procedimientos de preparación de tales compuestos. Los Ejemplos B-1 a I-1 proporcionan etapas sintéticas detalladas para preparar diversos compuestos específicos de la presente invención. La Tabla 1 muestra los datos analíticos para compuestos que se prepararon usando los procedimientos descritos en este documento. La Tabla 2 y la Tabla 3 muestran los datos bioquímicos y celulares para los compuestos de los Ejemplos B-1 a I-2. Debe entenderse que el alcance de la presente invención no se limita de ninguna manera por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones. En los siguientes ejemplos, las moléculas con un solo centro quiral, a menos que se indique otra cosa o se indique por la fórmula estructural o el nombre químico, existen en forma de una mezcla racémica. Las moléculas con dos o más centros quirales, a menos que se indique otra cosa o se indique por la fórmula estructural o el nombre químico, existen en forma de una mezcla racémica de diastereómeros. Los enantiómeros/diastereómeros individuales pueden obtenerse por procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica.

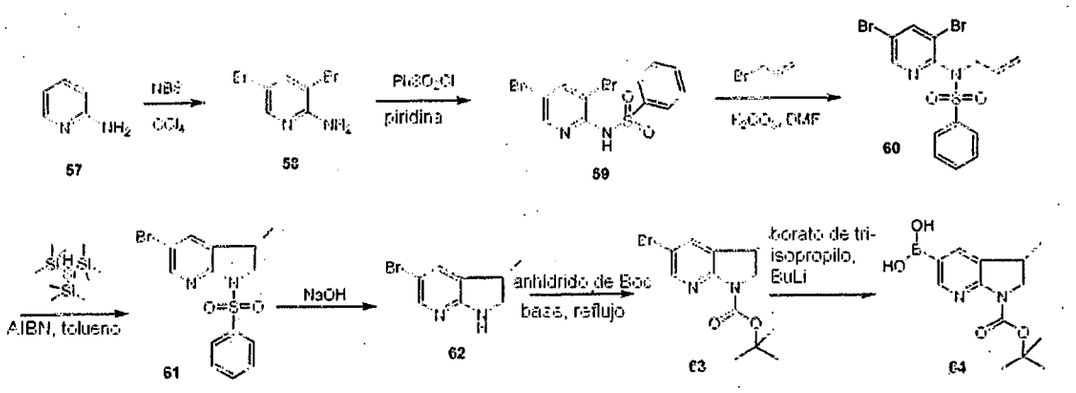
Los diversos materiales de partida y otros reactivos se adquirieron de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Company, y se usaron sin purificación adicional, a menos que se indique otra cosa. Los espectros de RMN ^{1}H se registraron en un instrumento Bruker que funcionaba a 300 MHz o a 400 MHz y los espectros de RMN ^{13}C se registraron funcionando a 75 MHz. Los espectros de RMN se obtuvieron forma de disoluciones en $CDCl_3$ (informados en ppm) usando cloroformo como patrón de referencia (7,25 ppm y 77,00 ppm) o DMSO-D_6 (2,50 ppm y 39,51 ppm) o CD_3OD (3,4 ppm y 4,8 ppm y 49,3 ppm) o tetrametilsilano interno (0,00 ppm) cuando era apropiado. Se

usaron otros disolventes de RMN cuando era necesario. Cuando se indican las multiplicidades de los picos, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), a (ensanchado), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se dan, se indican en Hertzios (Hz). En este documento pueden usarse las siguientes abreviaturas: Et_2O (éter dietílico); DMF (*N,N*-dimetilformamida); THF (tetrahidrofurano); DHP (dihidropirano), DCM (diclorometano); DMA (dimetilacetal); DBU (1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno); LiHMDS o LHMDS (hexametildisilazida de litio); TBME (*terc*-butil metil éter); LDA (diisopropilamida de litio); DMSO (dimetilsulfóxido); MeOH (metanol); EtOH (etanol); EtOAc (acetato de etilo); THF (tetrahidrofurano); Ac (acetilo); Me (metilo); Et (etilo); y Ph (fenilo).

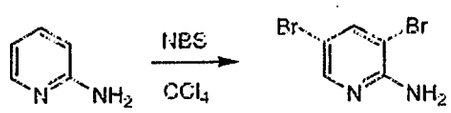
Productos intermedios de ácido borónico y éster borónico:

Todos los ácidos y ésteres borónicos están disponibles en el mercado, se conocen en la bibliografía o pueden prepararse de acuerdo con los siguientes procedimientos. Un especialista en la técnica apreciará fácilmente que los siguientes se exponen meramente como productos intermedios de ácido borónico y éster borónico a modo de ejemplo, y que estos productos intermedios a modo de ejemplo pueden modificarse con procedimientos conocidos para proporcionar una gran diversidad de ácidos borónicos y ésteres borínicos posibles que pueden usarse para preparar compuestos dentro del alcance de las reivindicaciones.

Preparación de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilborónico (64)

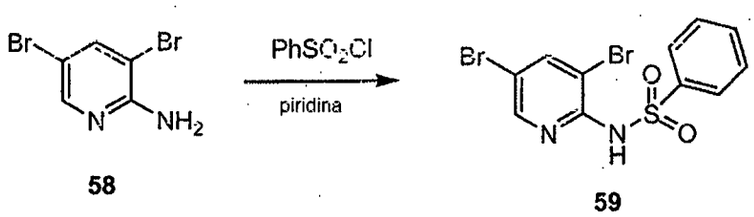


Etapa 1:



A una suspensión agitada del compuesto **57** (74 g, 0,80 mol) en CCl_4 (2 l) se le añadió en porciones NBS (296 g, 1,68 mol) a 20°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El análisis por CCF (1:4 de EtOAc/Hexano) mostró que el material se había consumido completamente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío, dando el compuesto **58** (170 g, 83,7%) en forma de un sólido pardo.

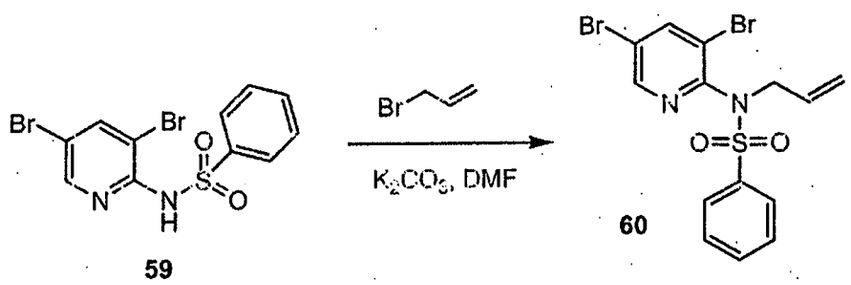
Etapa 2:



Una mezcla del compuesto **58** (172 g, 0,688 mol) y cloruro de bencenosulfonilo (182,2 g, 1,032 mol) en piridina (1000 ml) se calentó a 85°C

con agitación durante 72 horas. El análisis por CCF (1:4 de EtOAc/Hexano) mostró que la mayor parte del material se había consumido. La piridina se retiró al vacío. El residuo se suspendió en EtOAc y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (de 1:40 a 1:4 de EtOAc/éter de petróleo), dando el compuesto **59** (65 g, 24,2%) en forma de un sólido de color amarillo.

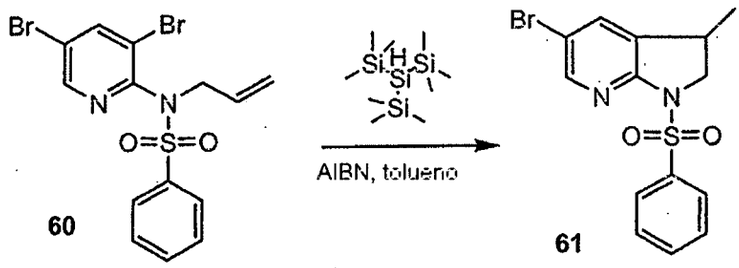
Etapa 3:



59 **60**

Una mezcla del compuesto **3** (45 g, 0,115 mol), 3-bromopropeno (45,7 g, 0,38 mol) y K_2CO_3 (63,5 g, 0,46 mol) en DMF seca (900 ml) se calentó a 110°C con agitación durante 16 h en atmósfera de N_2. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (1,5 l) y se extrajo tres veces con EtOAc (1 l). El disolvente orgánico combinado se lavó tres veces con agua (1 l) y salmuera (1 l), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se lavó con éter de petróleo, dando el compuesto **60** (39 g, 78,9%) en forma de un sólido de color amarillo.

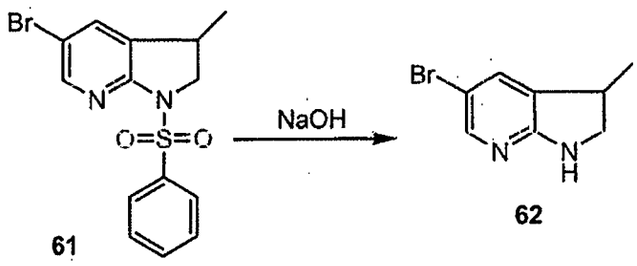
Etapa 4:



60 61

Una mezcla del compuesto **60** (47,4 g, 0,11 mol), *tris*(trimetilsilil)silano (54,7 g, 0,22 mol) y azobisisobutironitrilo (AIBN, 18 g, 0,11 mol) en tolueno seco (1000 ml) se calentó a 80-83°C durante 3 horas en atmósfera de N_2. El análisis por CCF (1:4 de EtOAc/Hexano) mostró que el material se había consumido completamente. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (de 1:100 a 1:30 de EtOAc/éter de petróleo), dando el producto (10 g, 25,8%) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 5:

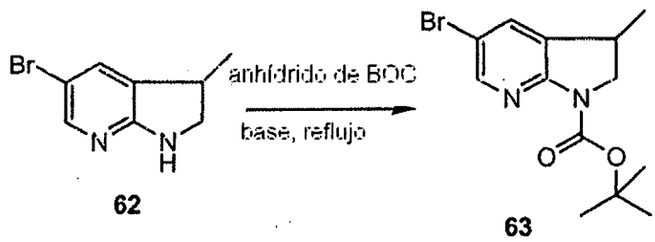


61 62

A una disolución en agitación del compuesto **61** (800 mg, 2,26 mmol) en 10 ml de etanol en ebullición se le añadieron gota a gota 2,0 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico (127 mg, 2,26 mmol). La reacción se cerró herméticamente y después se calentó en un baño de aceite a 100°C y se controló por EM-CL. La reacción permaneció homogénea y 5 horas después, el análisis por EM-CL indicó que la reacción se había completado. La reacción se

concentró a sequedad a alto vacío. El material residual resultante se agitó en 100 ml de DCM durante una noche y después se filtró. El análisis por EM-CL indicó que los sólidos no contenían el material deseado y mientras tanto el filtrado se concentró, dando el compuesto **62** (458 mg, 94,9%) en forma de un sólido de color blanquecino.

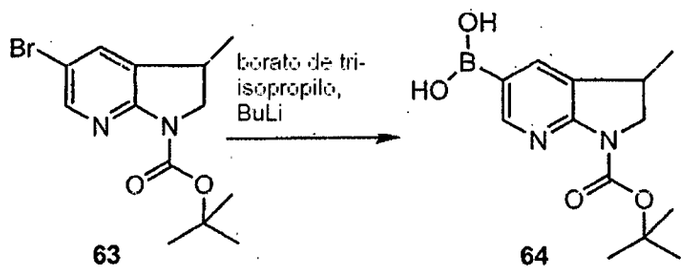
Etapa 6:



62 **63**

Una mezcla del compuesto **62** (458 mg, 2,15 mmol), anhídrido de Boc (563 mg, 2,58 mmol) y 1,1-diisopropiletilamina (305 mg, 2,37 mmol) en 50 ml de THF anhidro se calentó a reflujo durante 2 h en atmósfera de nitrógeno. El análisis por CCF indicó que la reacción se había completado. La reacción se concentró a sequedad a presión reducida. El material residual se repartió entre EtOAc (100 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró y después se cargó sobre una columna de 150 g de gel de sílice. La elución con EtOAc al 0-5% en DCM dio el compuesto **63** (460 mg, 68,4%) en forma de un sólido de color blanquecino.

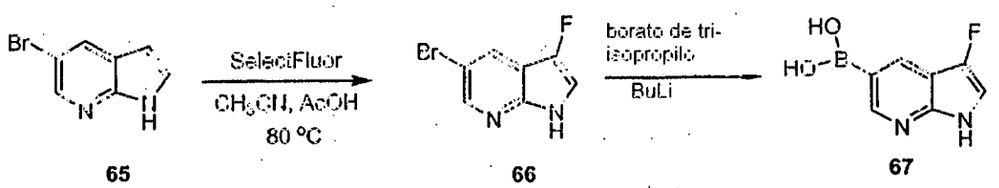
Etapa 7:



63 64

A una disolución en agitación del compuesto **63** (460 mg, 1,47 mmol) y borato de triisopropilo (691 mg, 3,67 mmol) en 25 ml de THF seco a -78ºC se le añadió gota a gota una disolución de butil-litio (2,5 M en hexanos, 1,47 ml, 3,67 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a -78ºC y se controló mediante análisis por EM-CL. 2 h después, el análisis por EM-CL indicó que la reacción se había completado. La reacción se inactivó con 25 ml de agua y se concentró a presión reducida hasta alcanzar un volumen total de aproximadamente 15 ml. El material residual se lavó con éter (2 x 10 ml) y la fase acuosa se puso en un baño de hielo-agua. Mientras se agitaba, se añadió cuidadosamente gota a gota una disolución acuosa 10 N de HCl hasta alcanzar pH = 7. La filtración y el lavado con hielo-agua (3 x 5 ml) dieron el compuesto **64** (208 mg, 51%) en forma de un sólido de color blanco.

Preparación de ácido 3-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilborónico (67)



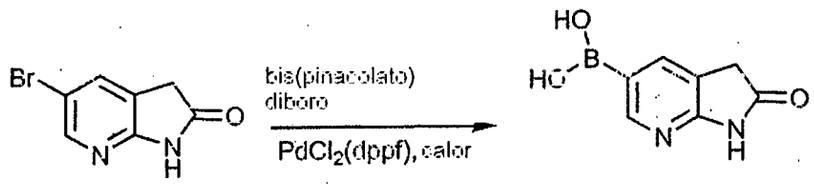
65 66 67

A una disolución del compuesto **65** (4 g, 20 mmol) en MeCN (500 ml) y AcOH (100 ml) se le añadió Select-Fluor (10 g, 30 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 80ºC durante una noche. El análisis por CCF (5:1 de éter de

petróleo/EtOAc) indicó el consumo completo del compuesto **1**. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10:1 de éter de petróleo/EtOAc), produciendo el compuesto **66** (0,64 g, 13%) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^{1}H: (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,434 (s a, 1H), 8,311-8,280 (m, 1H), 8,056-8,023 (m, 1H), 7,191 (s, 1H), 7,086-7,053 (m, 1H).

A una disolución en agitación del compuesto **66** (250 mg, 1,16 mmol) y borato de triisopropilo (547 mg, 2,91 mmol) en 3 ml de THF seco a -78°C se le añadió gota a gota una disolución de butil-litio (2,5 M en hexanos, 1,16 ml, 2,91 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a -78°C y se controló mediante análisis por EM-CL. 2 h después, el análisis por EM-CL indicó 1:1:1 de MP:desbromo-MP:producto deseado. Se añadieron 1,16 ml más de *n*-butil-litio. La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a -78°C durante una hora más, se inactivó con 3 ml de agua y se concentró a presión reducida hasta alcanzar un volumen total de aproximadamente 3 ml. El material residual se lavó con éter (2 x 10 ml) y la fase acuosa se puso en un baño de hielo-agua. Mientras se agitaba, se añadió cuidadosamente gota a gota una disolución acuosa 10 N de HCl hasta alcanzar un valor de pH = 7. Se formó una suspensión lechosa y la filtración no produjo una cantidad significativa de sólidos. La mezcla se concentró a alto vacío, dando el compuesto **67** (200 mg, 95%) en forma de un sólido de color blanquecino.

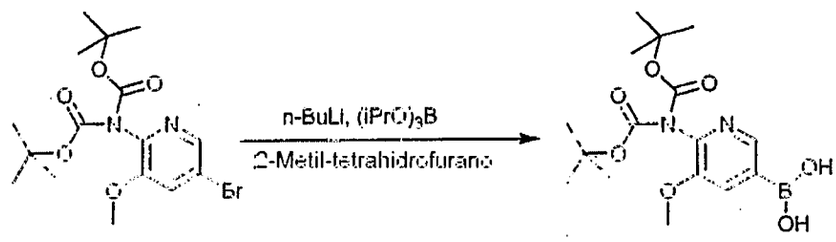
Preparación de ácido 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilborónico (69)



68 **69**

Una mezcla del compuesto **68** (1,0 g, 4,7 mmol), *bis*(pinacolato)diboro (1,79 g, 7,04 mmol), acetato potásico (1,38 g, 14,1 mmol) y catalizador $PdCl_2$(dppf) (68,7 mg, 0,094 mmol) en 20 ml de DMF se calentó en un reactor de microondas a 100ºC durante 60 min. El análisis por EM-CL indicó que la reacción se había completado en un 20%. La reacción se calentó en un baño de aceite a 100ºC durante una noche. El análisis por EM-CL indicó que la reacción se había completado. La reacción se concentró a sequedad a alto vacío. Después, el material residual se repartió entre EtOAc (50 ml) y salmuera (30 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml)). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y después se concentraron para dar un material residual. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con MeOH al 2-5% en DCM dio un polvo de color blanquecino como producto deseado (803 mg, 66%). RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,35 (s, 12 H) 3,56 (s, 2 H) 7,85 (s, 1 H) 8,54 (s, 1 H).

Preparación de 71

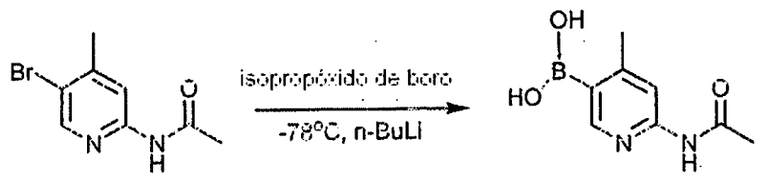


70 **71**

A una disolución del compuesto **70** (40 g, 99,2 mmol) e $(iPrO)_3B$ (59,2

ml, 258 mmol) en 2-metil-tetrahidrofurano (496 ml) (496 ml) enfriada a -60°C se le añadió *n*-BuLi (108 ml, 267 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -60°C durante 2 horas. El análisis por CCF (éter de petróleo:EtOAc = 2:1) indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (500 ml) y se concentró a presión reducida. La disolución acuosa se acidificó con HCl conc. a pH = 5. El precipitado se filtró y la torta de filtro se lavó con agua en hielo, dando el producto (60 g, rendimiento: 82,19%) en forma de un sólido de color blanco.

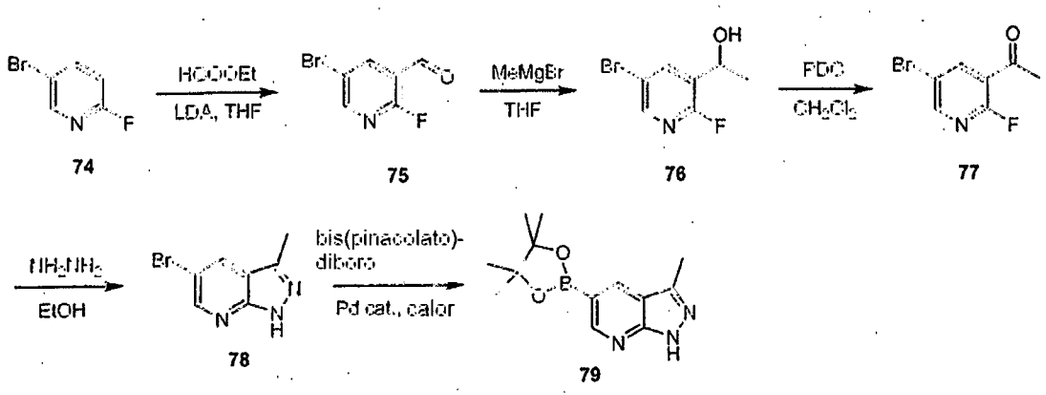
Preparación de ácido 6-acetamido-4-metilpiridin-3-ilborónico (73)



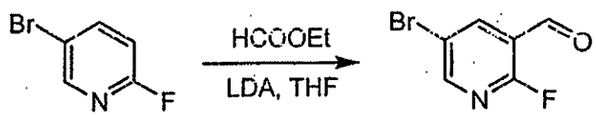
72 **73**

A una disolución agitada de la 2-acetilamino-5-bromo-4-metilpiridina (1,858 g, 8,11 mmol) e isopropóxido de boro (7,5 ml, 32,4 mmol) en THF enfriada a -78°C se le añadió *n*-butil-litio (4,1 ml, 41 mmol de una disolución 10 M en hexanos). Después de 1 hora a -78°C, la reacción se inactivó con agua y se calentó a temperatura ambiente. El THF se retiró a presión reducida. Se añadió HCl 2 N hasta que se desarrolló un precipitado. Se filtró y se lavó con una cantidad mínima de agua y se secó al vacío. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,07 (s, 3 H) 2,39 (s, 3 H) 7,84 (s, 1 H) 8,09 (s, 2 H) 8,33 (s, 1 H) 10,36 (s, 1 H).

Preparación de 3-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridina (79)



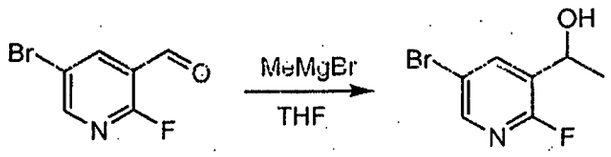
Etapa 1



A una disolución agitada de diisopropilamina (50 g, 0,5 mol) en THF seco (1000 ml) se le añadió gota a gota *n*-BuLi (200 ml, 0,5 mol) a -78ºC en atmósfera de N_2. Después de la adición, la mezcla resultante se dejó calentar a 0ºC, se mantuvo durante 10 minutos y se enfrió de nuevo a -78ºC. Se añadió gota a gota una mezcla del compuesto **74** (80 g, 0,455 mol) en THF (1000 ml) a la disolución de LDA a -78ºC en atmósfera de N_2. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a -78ºC durante 30 minutos. Después, a la mezcla se le añadió en porciones éster etílico del ácido fórmico (50 g, 0,68 mol) a -78ºC. Después de 2 minutos, la mezcla resultante se inactivó con una disolución de ácido cítrico al 10% en THF (400 ml) a -78ºC. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se vertió en H_2O (500 ml), se extrajo con EtOAc (500 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío, dando el

compuesto **75** (92 g, 99%) en forma de un sólido de color amarillo.

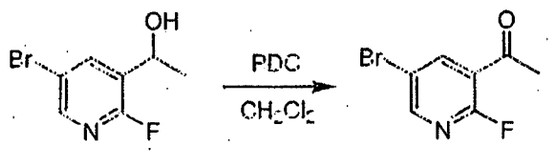
Etapa 2:



75 **76**

A una disolución del compuesto **75** (92 g, 0,455 mol) en THF (2 l) se le añadió en porciones MeMgBr (230 ml, 0,69 mol) a -78°C en atmósfera de N_2. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por CCF (10:1 de éter de petróleo/EtOAc) indicó el consumo completo del compuesto 2. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado (300 ml), se extrajo con EtOAc (1 l x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 l), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío, dando el compuesto en bruto **76**, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 10:1 de éter de petróleo/EtOAc), produciendo el compuesto puro **76** (85 g, 85%) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 3:

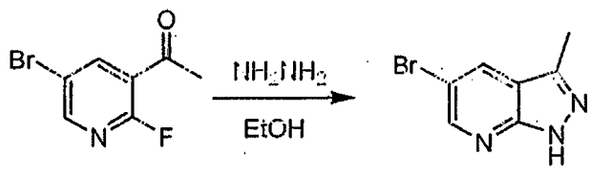


76 **77**

A una mezcla de PDC (365 g, 0,97 mol) y CH_2Cl_2 (2000 ml) se le añadió el compuesto **76** (85 g, 0,39 mol) a 0°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El

análisis por CCF (10:1 de éter de petróleo/EtOAc) indicó que la reacción se había completado. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío, dando el compuesto en bruto **77**, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 50:1 de éter de petróleo/EtOAc), produciendo el compuesto puro **77** (56 g, 63%) en forma de un sólido de color amarillo.

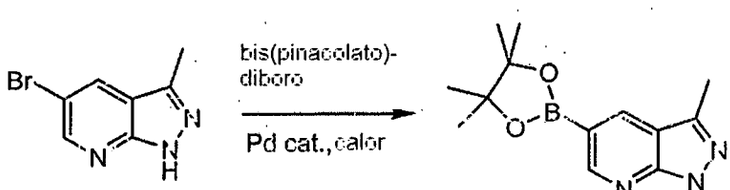
Etapa 4:



77 **78**

A una disolución del compuesto **77** (40 g, 0,184 mol) en etanol (300 ml) se le añadió NH_2NH_2 (27,6 g, 0,553 mol) a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. El análisis por CCF (3:1 de éter de petróleo/EtOAc) indicó el consumo completo del compuesto **77**. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío, dando el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, de 10:1 a 3:1 de éter de petróleo/EtOAc), produciendo **78** (30 g, 76%) en forma de un sólido de color blanco.

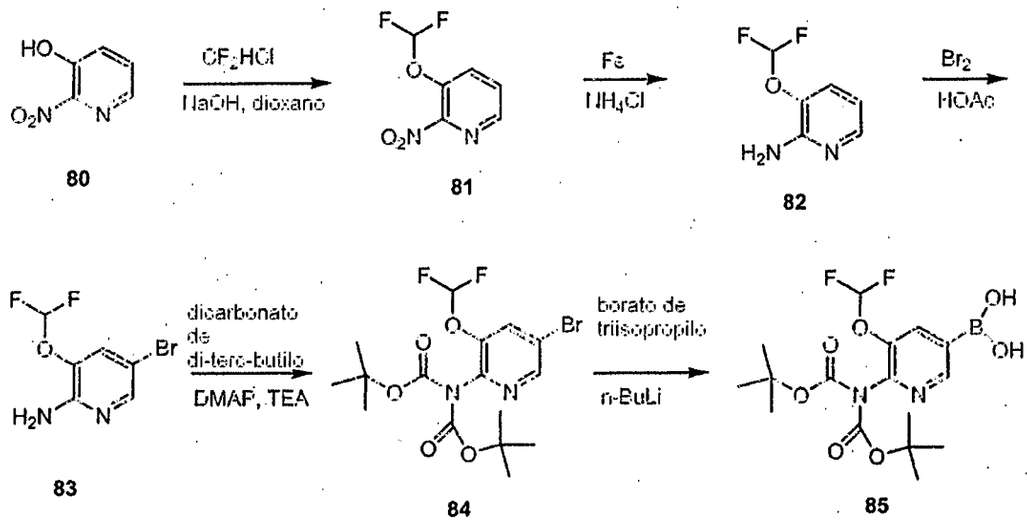
Etapa 5:



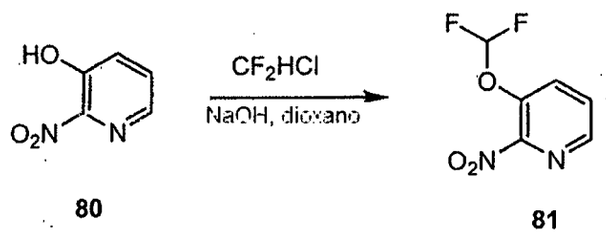
78 **79**

Una suspensión de 5-bromo-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridina (1,04 g, 40,987 mmol), *bis*(pinacolato)diboro (1,93 g, 7,45 mmol, 1,5 equiv.), acetato potásico (1,66 g, 16,9 mmol, 3,04 equiv.) y complejo de dicloruro de [1,1'-*Bis*(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (1:1) (0,109 g, 0,149 mmol, 0,03 equiv.) en 10 ml de DMSO anhidro se desgasificó burbujeando nitrógeno mediante una aguja durante 20 min. Después, la reacción se calentó en un reactor de microondas a 150ºC durante 2 horas (alta absorción). Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió en H_2O (200 ml) y EtOAc (200 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de celite compactado y el filtrado se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío, dando un aceite oscuro que se purificó por una columna biotage (Si 40 + M); cargada con hexanos; eluyendo con EtOAc/Hexanos (0-30%: 900 ml, 30-30%: 900 ml, 30-50%; 900 ml, fracciones de 27 ml), produciendo el producto en forma de un sólido de color blanco (1,19 g, 93,6%). RMN ^{1}H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,88 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 8,51 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 2,60 (s, 3 H) 1,30 (s, 6 H) 1,25 (s, 6 H); NH no observado en RMN.

Preparación del compuesto 85

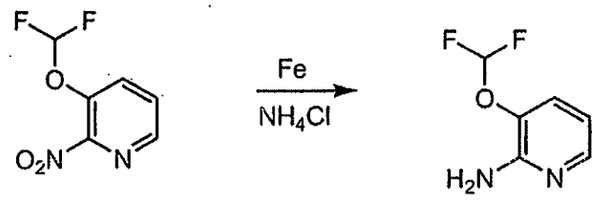


Etapa 1



Una disolución del compuesto **80** (28 g, 0,2 mol) y NaOH (40 g, 1 mol) en dioxano (450 ml) y H_2O (150 ml) a 70ºC se burbujeó a través de gas CF_2HCl durante 20 min y se agitó a la misma temperatura durante una noche. El análisis por CCF (2:1 de éter de petróleo/EtOAc) indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se extrajo con Et_2O (3 x 300 ml) y las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío, dando el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (30:1-3:1 de éter de petróleo/EtOAc), produciendo el compuesto **81** (20 g, 52,6%) en forma de un líquido de color amarillo.

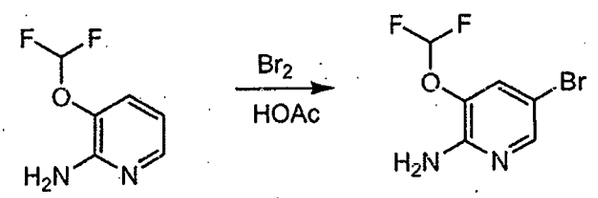
Etapa 2:



81 **82**

A una disolución del compuesto **81** (10 g, 0,0526 mol) en EtOH/H_2O (2:1, 450 ml) se le añadió polvo de hierro (15 g, 0,268 mol), seguido de la adición de NH_4Cl (7,5 g, 0,14 mol) en una porción. Después de la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. El análisis por CCF (2:1 de éter de petróleo/EtOAc) indicó que la reacción se había completado. EtOH se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre $NaHCO_3$ ac. saturado (500 ml) y EtOAc (400 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 300 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío, dando el compuesto **82** (8,0 g, 95%) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 3:

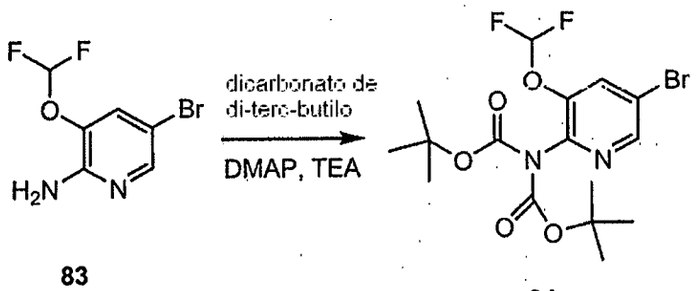


82 **83**

A una disolución del compuesto **82** (8,0 g, 0,05 mol) en AcOH (100 ml) se le añadió gota a gota bromo (8,0 g, 0,05 mol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis por CCF (2:1 de éter de petróleo/EtOAc) indicó que la reacción se había completado. El

AcOH se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre $NaHCO_3$ ac. saturado (200 ml) y EtOAc (200 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 300 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío, dando el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (8:1-4:1 de éter de petróleo/EtOAc), produciendo el producto **83** (10,9 g, 91,2%) en forma de un sólido de color amarillo.

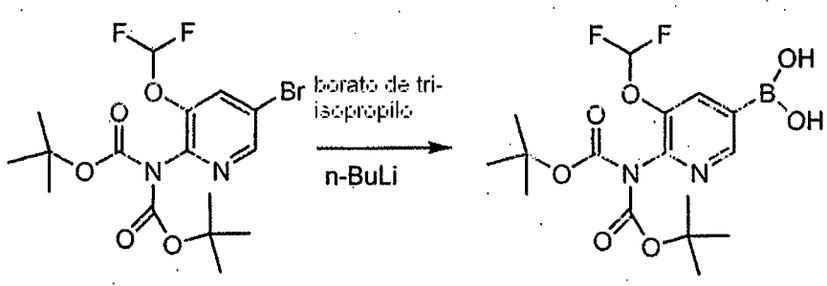
Etapa 4:



83 **84**

A una disolución del compuesto **83** (5,61 g, 23,5 mmol) en acetonitrilo (250 ml) se le añadieron dicarbonato de di-*terc*-butilo (15,65 g, 71,71 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (571 mg, 4,67 mmol) y trietilamina (16,5 ml, 118 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, después se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 10-25% en hexanos), dando el compuesto **84** (9,53 g, 92,4%) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 5:

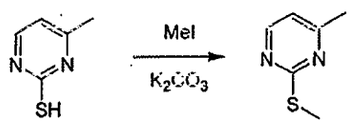


84 **85**

Una disolución del bromuro **84** (3,30 g, 7,51 mmol) y borato de triisopropilo (4,4 ml, 19 mmol) en 2-metil-tetrahidrofurano (38 ml) se enfrió a -65ºC (temperatura del baño) en un baño de hielo seco/isopropanol. Se añadió gota a gota una disolución de *n*-butil-litio 2,5 M en hexanos (7,5 ml, 19 mmol) durante 3 minutos. Después de agitar a -65ºC durante 3 horas, se añadió agua desionizada (10 ml), el baño de refrigeración se retiró y la disolución se dejó calentar a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo acuoso se extrajo con éter dietílico (2 x 20 ml). Estos extractos se desecharon. La fase acuosa se enfrió a 0ºC, se acidificó con HCl 6 N a pH 3 y se extrajo con éter dietílico (20 ml), seguido de acetato de etilo (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, dando el ácido borónico en bruto **85** en forma de una espuma de color amarillo (2,27 g, ~60% de pureza, rendimiento sin corregir del 75%). Este ácido borónico en bruto se usó en reacciones de Suzuki sin purificación adicional.

Ejemplo A-1: Preparación de los productos intermedios reactivos A y B de acuerdo con el Procedimiento A

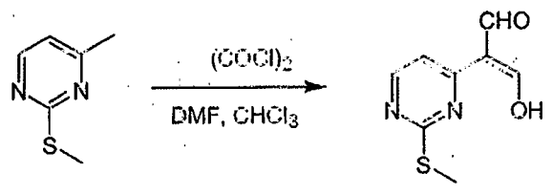
Preparación de 4-metil-2-(metiltio)pirimidina (2)



1 2

Una mezcla del compuesto 4-metilpirimidina-2-tiol (500 g, 3,05 mol), yodometano (611 g, 4,27 mol) y K_2CO_3 (915 g, 6,71 mol) en THF (4 l) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con éter (500 ml x 2). El filtrado se concentró y se secó al vacío, dando el compuesto **2** (380 g, 89,2%) en forma de un aceite de color amarillo.

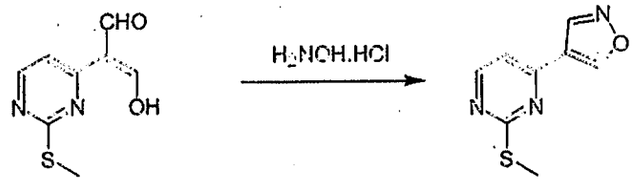
Preparación de (*E*)-3-hidroxi-2-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)acrilaldehído (3)



2 3

A una disolución de DMF (114,9 g, 1,57 mol) en $CHCl_3$ (800 ml) se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (190,3 g, 1,50 mol) a 0ºC. Después de la adición, la mezcla resultante se calentó a 30ºC y se agitó durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a 0ºC y a la mezcla se le añadió 4-metil-2-(metiltio)pirimidina **(2)** (100 g, 0,714 mol). La mezcla resultante se calentó a 40ºC y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta se lavó con $CHCl_3$ (150 ml x 3) y se secó al vacío, dando (*E*)-3-hidroxi-2-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)acrilaldehído (**3**) (342,0 g, 100%) en forma de un sólido de color amarillo.

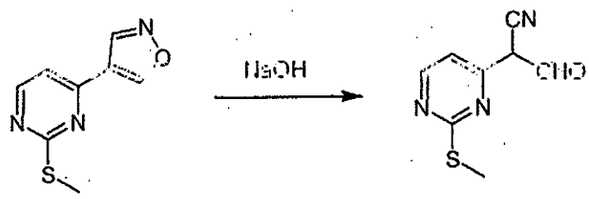
Preparación de 4-(isoxazol-4-il)-2-(metiltio)pirimidina (4)



3 4

A una disolución de clorhidrato de hidroxilamina (60,0 g, 0,86 mol) en agua (2 l) se le añadió en porciones (*E*)-3-hidroxi-2-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)acrilaldehído (**3**) (342 g, 0,714 mol). Después de la adición, la mezcla se calentó a 60ºC y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y la disolución se ajustó a un valor de pH de aproximadamente 4 mediante la adición de $NaHCO_3$ ac. al 10%. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (200 ml x 2) y se secó al vacío, dando 4-(isoxazol-4-il)-2-(metiltio)pirimidina (**4**) (112 g, 81,2%) en forma de un sólido de color amarillo.

Preparación de 2-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-3-oxopropanonitrilo (5)

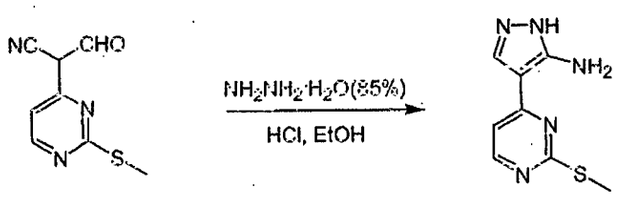


4 5

Una mezcla de 4-(isoxazol-4-il)-2-(metiltio)pirimidina (**4**) (112,0 g, 0,58 mol) y NaOH (23,2 g) en agua/MeOH (350 ml/350 ml) se agitó a 70ºC durante 6 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se ajustó a pH 3,5 con ácido cítrico. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua (500 ml x 3) y éter etílico (500 ml x 3). Después, el precipitado se secó al vacío, dando 2-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-3-oxopropanonitrilo (**5**) (100 g, 89,3%) en

forma de un sólido de color amarillo.

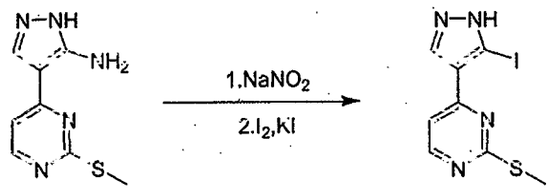
Preparación de 4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-5-amina (6)



5 6

Una suspensión de 2-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-3-oxopropanonitrilo (**5**) (100 g, 0,52 mol), $NH_2NH_2·H_2O$ (85%, 31,2 g, 0,62 mol) y HCl conc. (60 ml) en etanol (1 l) se agitó a reflujo durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se lavó con éter (200 ml x 3) y se suspendió en H_2O (200 ml). La mezcla se basificó con Na_2CO_3 ac. saturado a pH 9 y el precipitado se recogió. El sólido se lavó con H_2O (100 ml x 3) y éter (200 ml x 3) y después se secó al vacío, dando 4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-5-amina (**6**) (56,8 g, 51,8%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CD_3CN): δ 8,295 (d, 1H), 7,826 (s, 1H), 7,101 (d, 2H), 5,800 (d, 1H), 2,586 (s, 3H).

Preparación de 4-(5-yodo-1*H*-pirazol-4-il)-2-(metiltio)pirimidina (A)

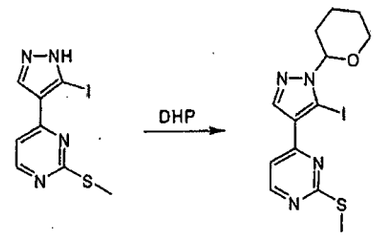


6 A

Una disolución de $NaNO_2$ (20,0 g, 0,29 mol) en agua (150 ml) se vertió en una disolución de 4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-5-amina **6** (50,0 g,

0,24 mol) en una mezcla de ácido acético glacial (400 ml) y agua (100 ml) a -3ºC. La temperatura aumentó a -1ºC. A la disolución obtenida se le añadió H_2SO_4 concentrado (10 ml) y se añadió gota a gota una disolución de yoduro potásico (120,0 g, 1,2 mol) y I_2 (123,0 g, 10,48 mol) en agua (200 ml). La disolución obtenida se calentó a 50ºC durante 2 h y la mezcla se neutralizó con amoniaco acuoso. El exceso de yodo se trató con $Na_2S_2O_3$. El precipitado se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía (THF: EtOAc = 4:1), dando 4-(5-yodo-1*H*-pirazol-4-il)-2-(metiltio)pirimidina (**A**) (42,2 g, 54,6%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8,55 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 2,55 (s, 3H).

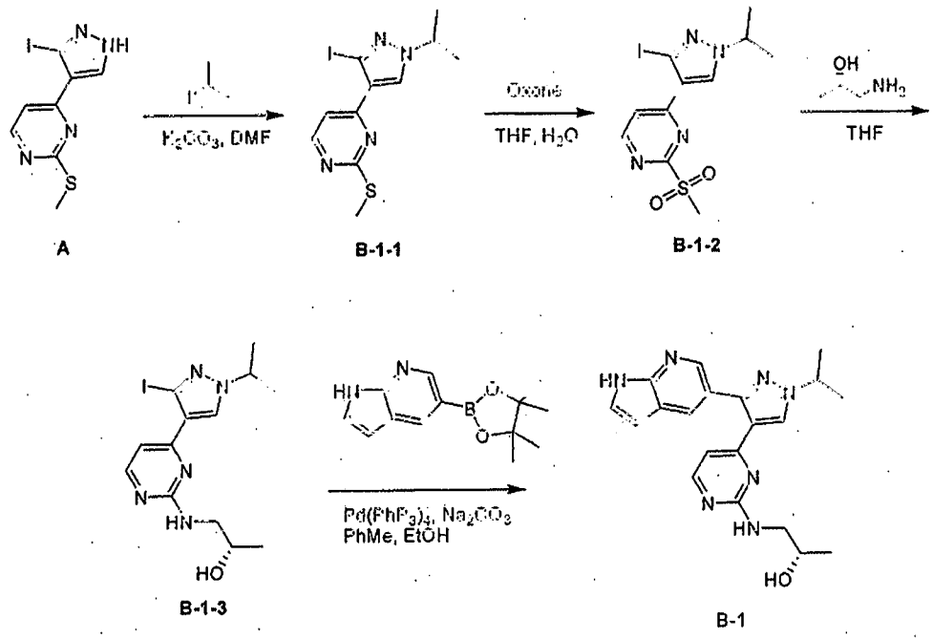
Ejemplo A-2: Procedimiento para la preparación de 4-(5-yodo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(metiltio)pirimidina (B)



A B

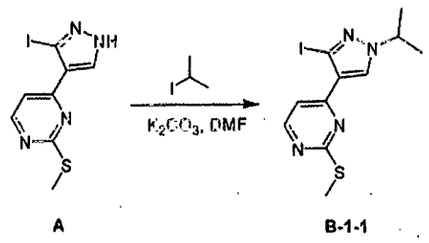
Una mezcla del compuesto A (75,0 g, 0,235 mmol), DHP (39,6 g, 0,471 mmol) y TsOH·H_2O (7,5 g) se agitó a 60ºC durante 6 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc:éter de petróleo = 1:15), dando 4-(5-yodo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(metiltio)pirimidina (B) (57,6 g, 60,8%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,495 (d, 1H), 8,400 (s, 1H), 7,638 (d, 1H), 5,398 (m, 1H), 4,070 (m, 1H), 3,732 (m, 1H), 2,796 (s, 3H), 2,110 (m, 3H), 1,900 (m, 3H).

Ejemplo B-1: Preparación de (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (B-1)



A B-1-1 B-1-2 B-1-3 B-1

Preparación de 4-(3-yodo-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metiltio)pirimidina (B-1-1)

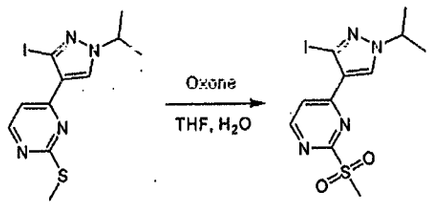


A B-1-1

Una mezcla de 4-(5-yodo-1*H*-pirazol-4-il)-2-(metiltio)pirimidina (**A**) (31,8 g, 0,1 mol), 2-yodo-propano (85 g, 50 ml, 0,5 mol) y K_2CO_3 (16,5 g, 0,12 mol) en DMF (500 ml) se calentó a 40-50ºC durante una noche. Cuando el análisis por CCF (hexano:EtOAc = 15:1) mostró que la reacción se había completado, la DMF se evaporó a presión reducida. El residuo se recogió con EtOAc (400

ml). La mezcla se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, dando el producto en bruto, que se purificó por HPLC prep., dando la 4-(3-yodo-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)-2-(metiltio)pirimidina pura **B-1-1** (17 g, 47,2%) en forma de un aceite de color amarillo.

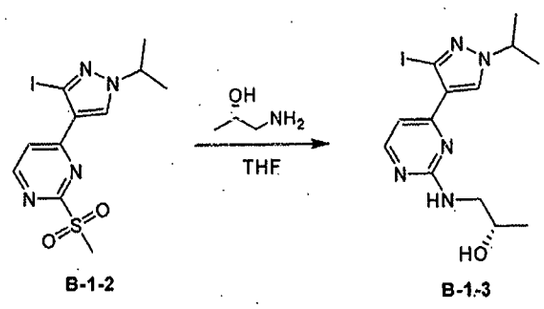
Preparación de 4-(3-yodo-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)-2-(metilsulfonil)pirimidina (B-1-2)



B-1-1 B-1-2

A una disolución de la 4-(3-yodo-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)-2-(metiltio)pirimidina **B-1-1** (15,5 g, 43 mmol) en THF (350 ml) y agua (350 ml) se le añadió oxone (39,6 g, 64,6 mmol) a 0 - 5ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a ta durante una noche. El análisis por CCF (hexano: EtOAc = 5:1) mostró que la reacción se había completado y se añadió EtOAc (500 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, dando 4-(3-yodo-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)-2-(metilsulfonil)pirimidina **B-1-2** (16 g, 94,9%).

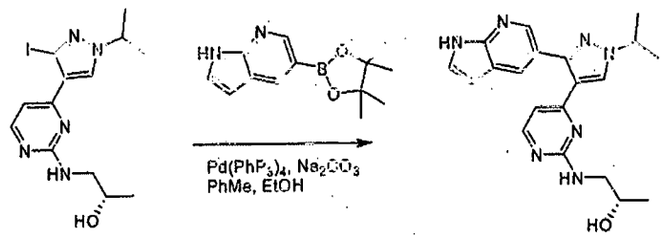
Preparación de (2*S*)-1-(4-(3-yodo-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (B-1-3)



B-1-2 B-1-3

Una mezcla de 4-(3-yodo-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)-2-(metilsulfonil)pirimidina **B-1-2** (16 g, 40 mmol) y (*S*)-1-amino-propan-2-ol (9 g, 122 mmol) en THF (160 ml) se calentó a reflujo durante una noche. El análisis por CCF (hexano: EtOAc = 2:1) mostró que la reacción se había completado, a la mezcla se le añadieron EtOAc (80 ml) y NaCl acuoso saturado (80 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se separó, se lavó con NaCl acuoso saturado (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, dando (2*S*)-1-(4-(3-yodo-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (**B-1-3**) (15 g, 96,9%) en forma de un aceite pardo.

Preparación de (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (B-1)

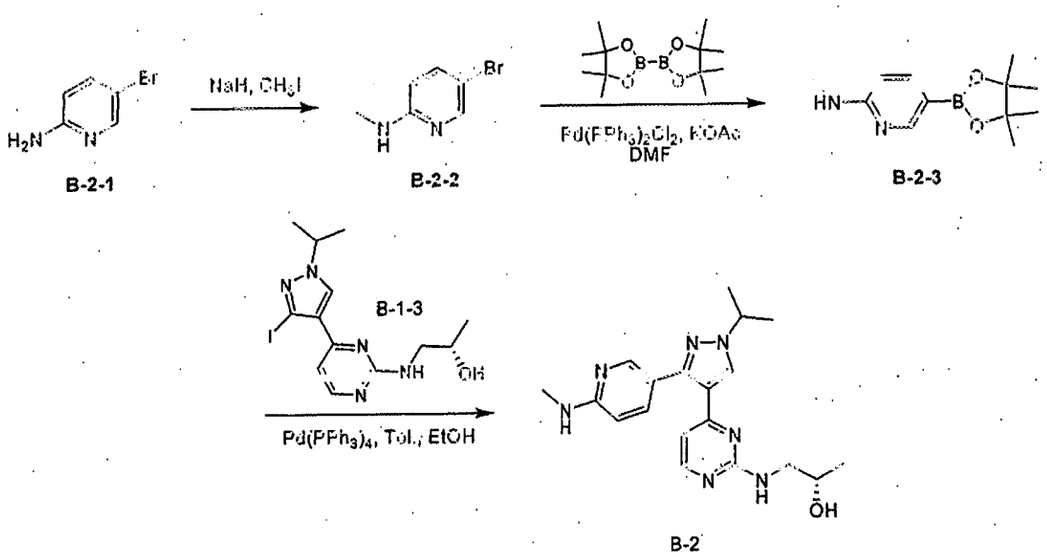


B-1-3 B-1

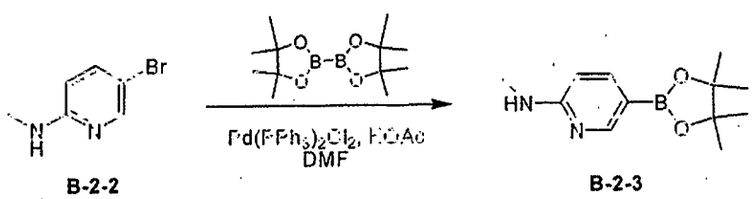
A una disolución de (2*S*)-1-(4-(3-yodo-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol **B-1-3** (0,312 g, 0,8 mmol) en tolueno (15 ml) y EtOH (5 ml) se le añadieron ácido 1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilborónico (0,40 g, 1,6 mmol) y Na_2CO_3 ac. 2 N (1,24 ml) y la mezcla resultante se desgasificó en

atmósfera de N_2 durante 2 minutos. Después, se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0,23 g, 0,2 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo. La mezcla resultante se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. La fase orgánica se separó y se concentró, el residuo se purificó por HPLC prep., produciendo (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (**B-1**) (0,260 g, 66,19%) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo B-2: Preparación de (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(6-(metilamino)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (B-2)

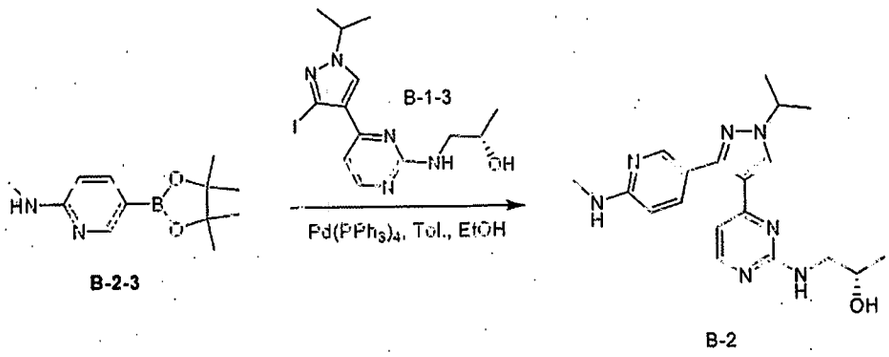


Preparación de *N*-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina B-2-3



A una disolución de 5-bromo-*N*-metilpiridin-2-amina **B-2-2** (1 g, 5,37 mmol) en DMF (30 ml) se le añadieron KOAc (1,58 g, 16,1 mmol) y *bis*(pinacolato)diboro (2 g, 8,06 mmol). La mezcla resultante se desgasificó en atmósfera de N_2 durante 2 minutos. Después se añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,5 g, 0,53 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo. La reacción se calentó a 80~90ºC y se agitó durante una noche. La DMF se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió con EtOAc (40 ml), se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, dando la *N*-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina en bruto **B-2-3** (2,3 g), que se usó directamente en la siguiente etapa.

Preparación de (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(6-(metilamino)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (B-2)

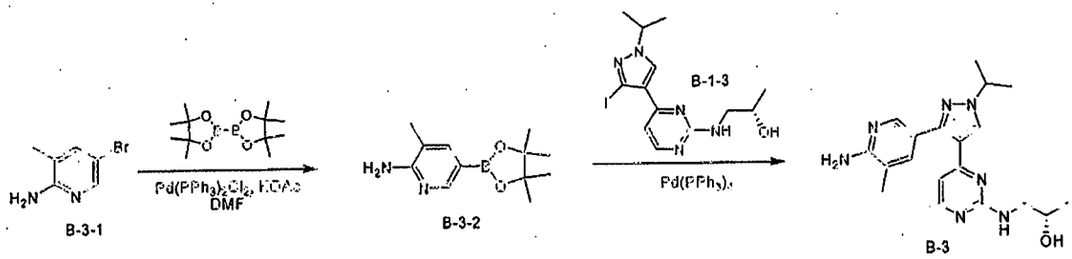


B-2-3 **B-2**

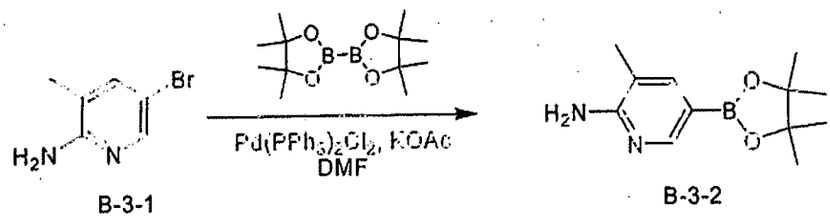
A una disolución de (2*S*)-1-(4-(3-yodo-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (**9**) (0,65 g, 1,68 mmol) en tolueno (20 ml) y EtOH (7 ml) se le añadieron la *N*-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina **12** (1,44 g, 3,36 mmol en teoría) y Na_2CO_3 ac. 2 N (2,5 ml). La mezcla resultante se desgasificó en atmósfera de N_2 durante 2 minutos. Después, se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0,2 g, 0,168 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo. La reacción se calentó a 80~90ºC y se agitó durante una noche. La

mezcla se enfrió. La fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep., produciendo el (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(6-(metilamino)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (**B-2**) (0,020 g, 3,2%) en forma de un sólido de color amarillo claro.

Ejemplo B-3: Preparación de (2*S*)-1-(4-(3-{6-amino-5-metilpiridin-3-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (B-3)



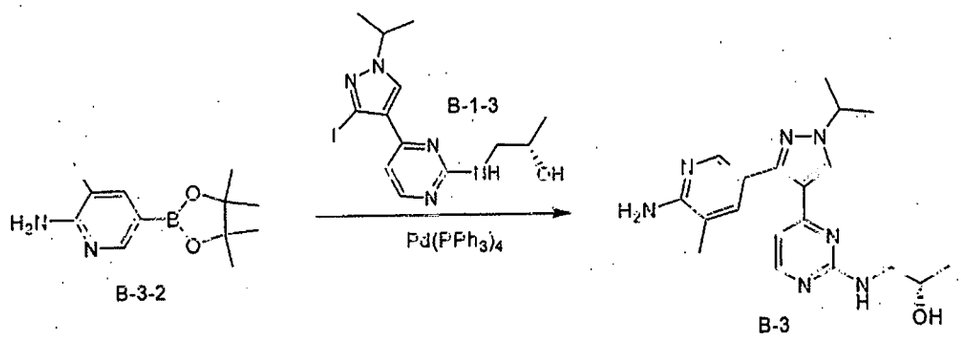
Preparación de 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (B-3-2)



A una disolución de 5-bromo-3-metilpiridin-2-amina **B-3-1** (2 g, 11 mmol) en DMF (70 ml) se le añadieron KOAc (3,2 g, 33 mmol) y *bis*(pinacolato)diboro (4,1 g, 16 mmol). La mezcla resultante se desgasificó en atmósfera de N_2 durante 2 minutos. Después, se añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1 g, 1,1 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo. La reacción se calentó a 80~90ºC y se agitó durante una noche. La mezcla se vertió en agua (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 3) y la fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, dando la 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

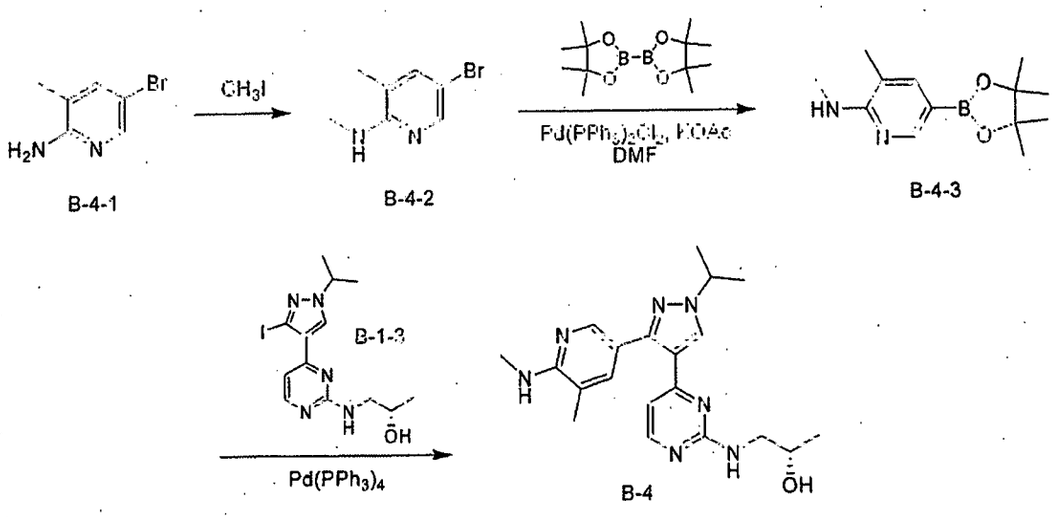
dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina en bruto (**B-3-2**) (3,5 g), que se usó directamente en la siguiente etapa.

Preparación de (2*S*)-1-(4-(3-(6-amino-5-metilpiridin-3-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (B-3)

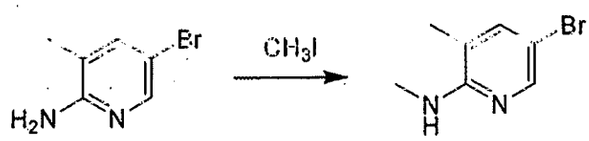


A una disolución de (2*S*)-1-(4-(3-yodo-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (**B-1-3**) (0,52 g, 1,34 mmol) en tolueno (21 ml) y EtOH (7 ml) se le añadieron 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (**B-3-2**) (1 g, 2,68 mmol en teoría) y Na_2CO_3 ac. 2 N (2 ml). La mezcla resultante se desgasificó en atmósfera de N_2 durante 2 minutos. Después, se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0,15 g, 0,134 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo. La reacción se calentó a 80~90ºC y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió. La fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep., produciendo (2*S*)-1-(4-(3-(6-amino-5-metilpiridin-3-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (**B-3**) (0,057 g, 11,6%) en forma de un sólido de color amarillo claro.

Ejemplo B-4: Preparación de (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(5-metil-6-(metilamino)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (B-4)



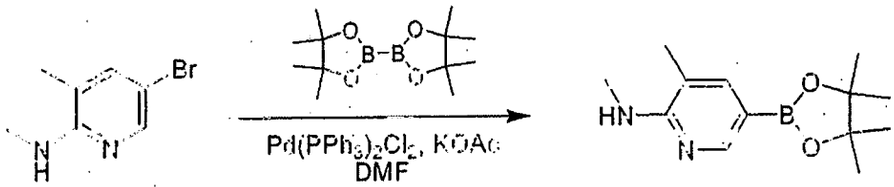
Preparación de 5-bromo-N,3-dimetilpiridin-2-amina (B-4-2)



A una disolución de 5-bromo-3-metilpiridin-2-amina (**B-4-1**) (3,7 g, 0,02 mol) en THF (50 ml) se le añadió en porciones NaH (0,8 g, 0,02 mol) a 0ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 0,5 h y se enfrió de nuevo a 0ºC. Se añadió lentamente yodometano (2,8 g, 0,02 mol). Se dejó que la mezcla resultante alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El análisis por CCF (EtOAc:éter de petróleo = 1:4) mostró que la reacción se había completado. Se añadieron NaCl acuoso saturado (10 ml) y EtOAc (10 ml). La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:8), dando la 5-bromo-N,3-dimetilpiridin-2-amina (**B-4-2**) (2,3 g, 57,8%) en forma de un sólido de color blanco.

Preparación de N,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-

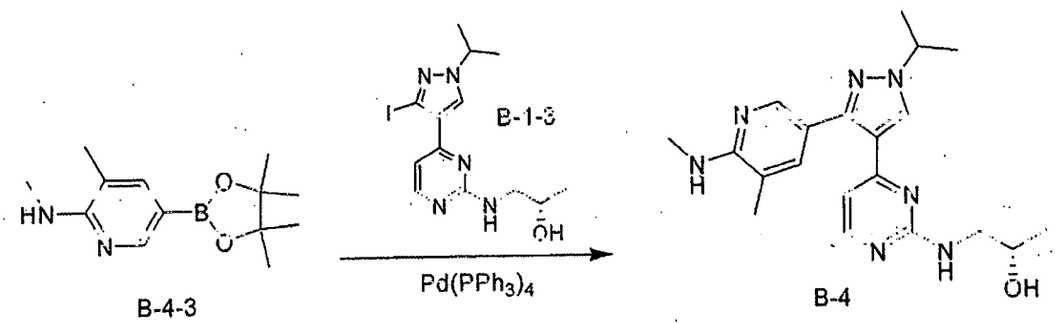
il)piridin-2-amina (B-4-3)



B-4-2 B-4-3

A una disolución de 5-bromo-N,3-dimetilpiridin-2-amina (**B-4-2**) (2,3 g, 11,4 mmol) en DMF (70 ml) se le añadieron KOAc (3,35 g, 34,2 mmol) y *bis*(pinacolato)diboro (4,34 g, 17,1 mmol). La mezcla resultante se desgasificó en atmósfera de N_2 durante 2 minutos. Después, se añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1 g, 1,1 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo. La reacción se calentó a 80~90ºC y se agitó durante una noche. La mezcla se vertió en NaCl acuoso saturado (80 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, dando la N,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina en bruto (**B-4-3**) (3,5 g), que no se purificó y se usó directamente en la siguiente etapa.

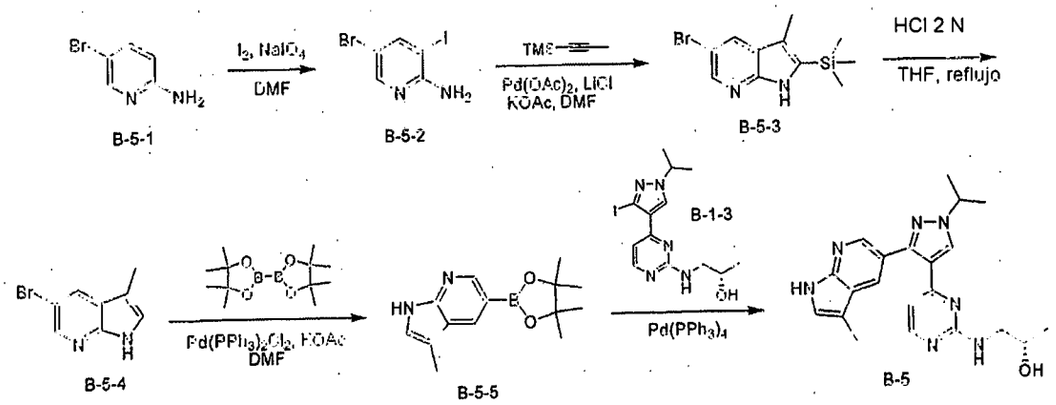
Preparación de (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(5-metil-6-(metilamino)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (B-4)



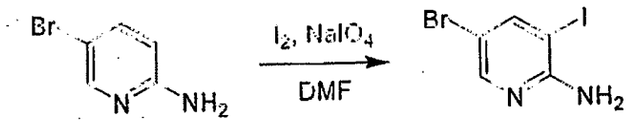
B-4-3 B-4

A una disolución de (2*S*)-1-(4-(3-yodo-1*H*-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (**B-1-3**) (1 g, 2,58 mmol) en tolueno (30 ml) y EtOH (10 ml) se le añadieron N,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (**B-4-3**) (2 g, 6,3 mmol en teoría) y Na_2CO_3 ac. 2 N (4 ml). La mezcla resultante se desgasificó en atmósfera de N_2 durante 2 minutos. Después, se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0,3 g, 0,26 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo. La reacción se calentó a 80~90ºC y se agitó durante una noche. El análisis por EM mostró que la reacción se había completado y la mezcla se enfrió. La fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep., produciendo (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(5-metil-6-(metilamino)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (**B-4**) (0,167 g, 16,98%) en forma de un sólido de color amarillo claro.

Ejemplo B-5: Preparación de (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (B-5)



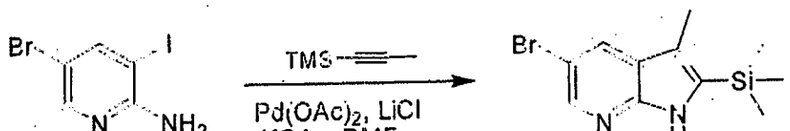
Preparación de 5-bromo-3-yodopiridin-2-amina (B-5-2)



B-5-1 B-5-2

Una mezcla de 5-bromopiridin-2-amina (**B-5-1**) (50 g, 0,29 mol), I_2 (59 g, 0,233 mol) y $NaIO_4$ (24,8 g, 0,116 mol) en DMF 600 ml se agitó a 80-90°C durante una noche. El análisis por CCF (EtOAc:éter de petróleo = 1:5) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se disolvió en EtOAc (500 ml), se lavó con agua (100 ml) y NaCl acuoso saturado (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, dando el compuesto en bruto **B-5-2**, que se purificó por una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (12:1), produciendo la 5-bromo-3-yodopiridin-2-amina pura (**B-5-2**) (35 g, 40,5%) en forma de un sólido de color naranja.

Preparación de 5-bromo-3-metil-2-(trimetilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (B-5-3)

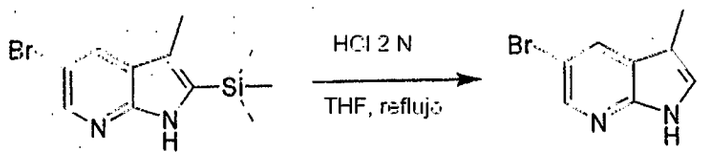


B-5-2 B-5-3

A una disolución de 5-bromo-3-yodopiridin-2-amina (**B-5-2**) (30 g, 0,1 mol) en DMF (600 ml) se le añadieron KOAc (29,4 g, 0,3 mol) y LiCl (4,25 g, 0,1 mol). Después de que la mezcla se desgasificara 3 veces en atmósfera de N_2, se añadió $Pd(OAc)_2$ (2,24 g, 0,01 mol) y la mezcla se desgasificó de nuevo. Después, se añadió trimetil-prop-1-inil-silano (56 g, 0,5 mol). La mezcla

resultante se calentó a 80-100ºC durante 2 días. El análisis por CCF (EtOAc:éter de petróleo = 1:5) mostró que la reacción se había completado. El exceso de DMF se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (500 ml), se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, dando el producto en bruto, que se purificó por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200) (éter de petróleo, después EtOAc:éter de petróleo = 1:10), dando 5-bromo-3-metil-2-(trimetilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (**B-5-3**) (no pura, 5 g, 17,7%) en forma de un aceite pardo.

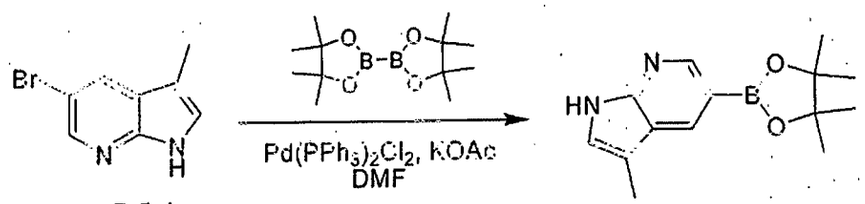
Preparación de 5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (B-5-4)



B-5-3 B-5-4

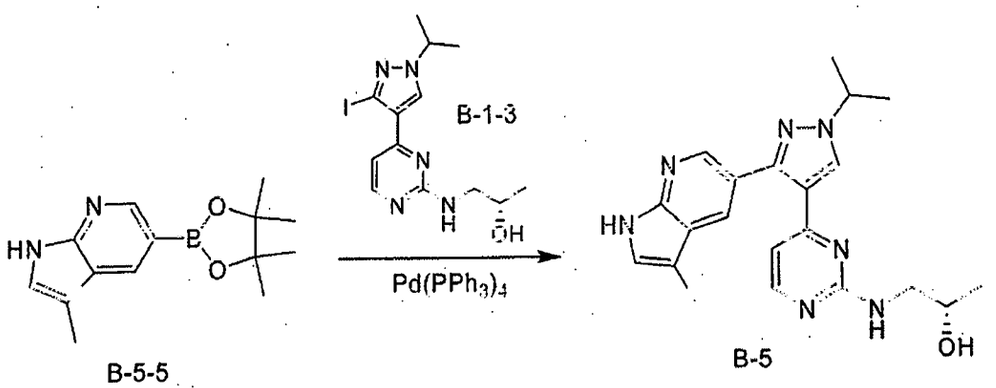
A una disolución de 5-bromo-3-metil-2-(trimetilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (**B-5-3**) (5 g, 17,8 mmol) en THF (50 ml) se le añadió HCl 2 N (20 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante una noche. El análisis por HPLC mostró que la reacción se había completado. Después de concentrar la mezcla a presión reducida, el residuo se disolvió en $NaHCO_3$ acuoso (20 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, dando el producto en bruto, que se purificó por HPLC prep., dando 5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (**B-5-4**) (2 g, 53,2%) en forma de un sólido pálido.

Preparación de 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (B-5-5)



A una disolución de 5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (**B-5-4**) (0,5 g, 2,37 mmol) en DMF (150 ml) se le añadieron KOAc (0,7 g, 7,11 mmol) y *bis*(pinacolato)diboro (0,72 g, 2,84 mmol). La mezcla resultante se desgasificó en atmósfera de N_2 durante 2 minutos. Después, se añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,2 g, 0,237 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo. La reacción se calentó a 80~90ºC y se agitó durante una noche. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, dando la 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina en bruto (**B-5-5**) (0,7 g), que se usó directamente en la siguiente etapa.

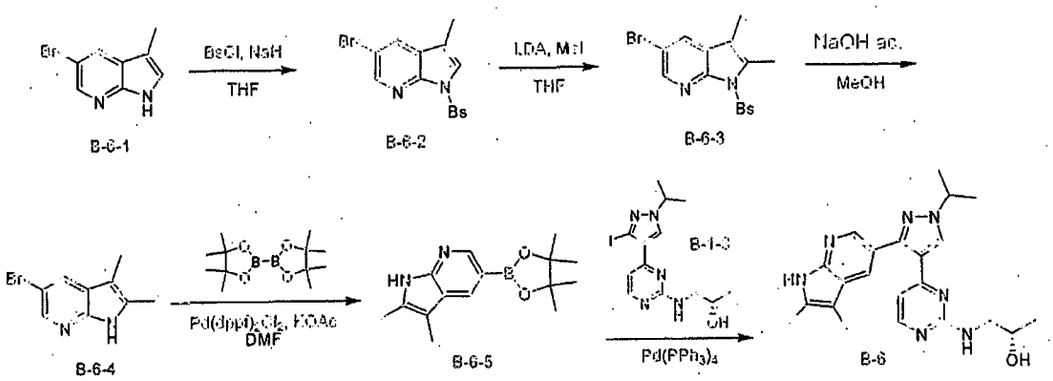
Preparación de (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (B-5)



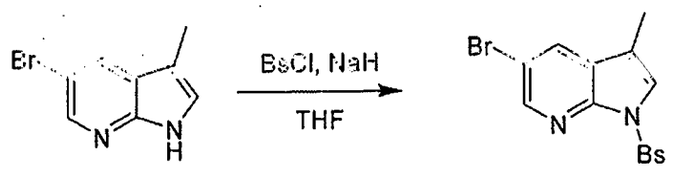
A una disolución de (2*S*)-1-(4-(3-yodo-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-

il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (**9**) (0,65 g, 1,7 mmol) en tolueno (21 ml) y EtOH (7 ml) se le añadieron 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina **21** (0,7 g, 2,37 mmol en teoría) y Na_2CO_3 ac. 2 N (2,5 ml). La mezcla resultante se desgasificó en atmósfera de N_2 durante 2 minutos. Después, se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0,19 g, 0,17 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo. La reacción se calentó a 80~90ºC y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió. La fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep., produciendo (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (**B-5**) (0,150 mg, 16,2%) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo B-6: Preparación de (2*S*)-1-(4-(3-(2,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (B-6)



Preparación de 5-bromo-3-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (B-6-2)



B-6-1 B-6-2

A una disolución de 5-bromo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (**B-6-1**) (1,2 g, 5,68 mmol) en THF (30 ml) se le añadió NaH (0,34 g, 8,5 mmol) en atmósfera de N_2 a 0ºC. 30 minutos después, se añadió cloruro de 4-bromofenilsulfonilo (1,2 g, 6,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El análisis por CCF (éter de petróleo:EtOAc = 5:1) mostró que la reacción se había completado. Se añadió NaCl acuoso saturado (10 ml) y la mezcla se filtró, dando 5-bromo-3-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (**B-6-2**) (0,8 g) en forma de un sólido de color blanco. La fase orgánica se separó del filtrado, se concentró hasta alcanzar un volumen de 8 ml y después se filtró, dando 5-bromo-1-(4-bromofenilsulfonil)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (0,5 g). Se combinaron dos extracciones, dando 5-bromo-3-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (**B-6-2**) (1,3 g, 65,2%) en forma de un sólido de color blanco.

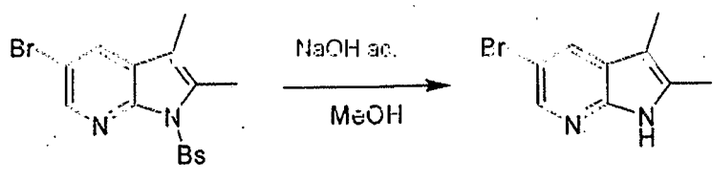
Preparación de 5-bromo-2,3-dimetil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (B-6-3)

B-6-2 B-6-3

A una suspensión de 5-bromo-1-(4-bromofenilsulfonil)-3-metil-1*H*-

pirrolo[2,3-b]piridina (**B-6-2**) (0,9 g, 2,56 mmol) en THF (20 ml) se le añadió gota a gota LDA (15 ml, 0,2 M en THF) a -40ºC. La mezcla se agitó a -10 ~ -20ºC durante 0,5 hora. Se añadió gota a gota yoduro de metilo (0,55 g 3,84 mmol) a -40 ~ -30ºC. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por EM-CL mostró que la reacción se había completado. A la mezcla se le añadieron NaCl acuoso saturado (10 ml) y EtOAc (10 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró, dando 5-bromo-2,3-dimetil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (**B-6-3**) (0,9 g, 96,3%, que contenía una pequeña cantidad de material de partida (**B-6-2**) en forma de un sólido de color amarillo claro.

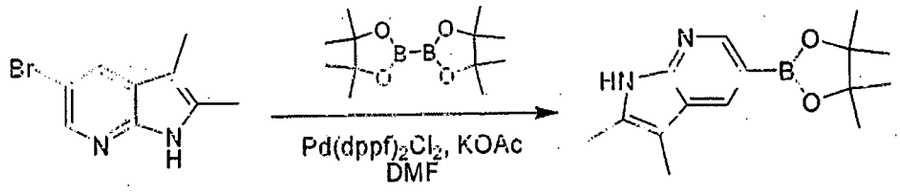
Preparación de 5-bromo-2,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (B-6-4)



B-6-3 B-6-4

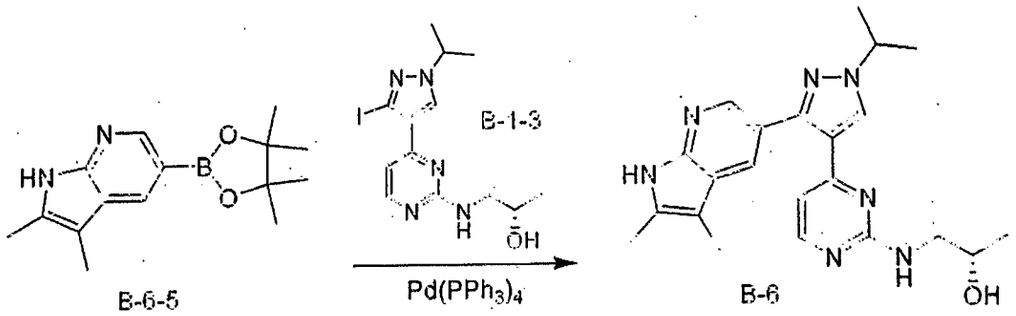
A una suspensión de 5-bromo-2,3-dimetil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (**B-6-3**) (0,9 g, 2,5 mmol) en THF (30 ml) y MeOH (30 ml) se le añadió NaOH ac. (al 20%, 19 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. El análisis por CCF (éter de petróleo:EtOAc = 5:1) mostró que la reacción se había completado. Después de retirar el disolvente a presión reducida, a la mezcla se le añadieron agua (20 ml) y CH_2Cl_2 (20 ml). La fase orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La mezcla se concentró, dando una mezcla en bruto que se purificó por HPLC prep., produciendo 5-bromo-2,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (**B-6-4**) (0,4 g, 72,4%) en forma de un sólido de color blanco.

Preparación de 2,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (B-6-5)



A una disolución de 5-bromo-2,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (**B-6-4**) (0,4 g, 1,77 mmol) en DMF (30 ml) se le añadieron KOAc (0,52 g, 5,3 mmol) y *bis*(pinacolato)diboro (0,68 g, 2,65 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó en atmósfera de N_2 durante 2 minutos. Después, se añadió $Pd(dppf)_2Cl_2$ (40 mg, 0,049 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo. La reacción se calentó a 80~90°C y se agitó durante una noche. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, dando la 2,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina en bruto (**B-6-5**) (0,7 g), que no se purificó y se usó directamente en la siguiente etapa.

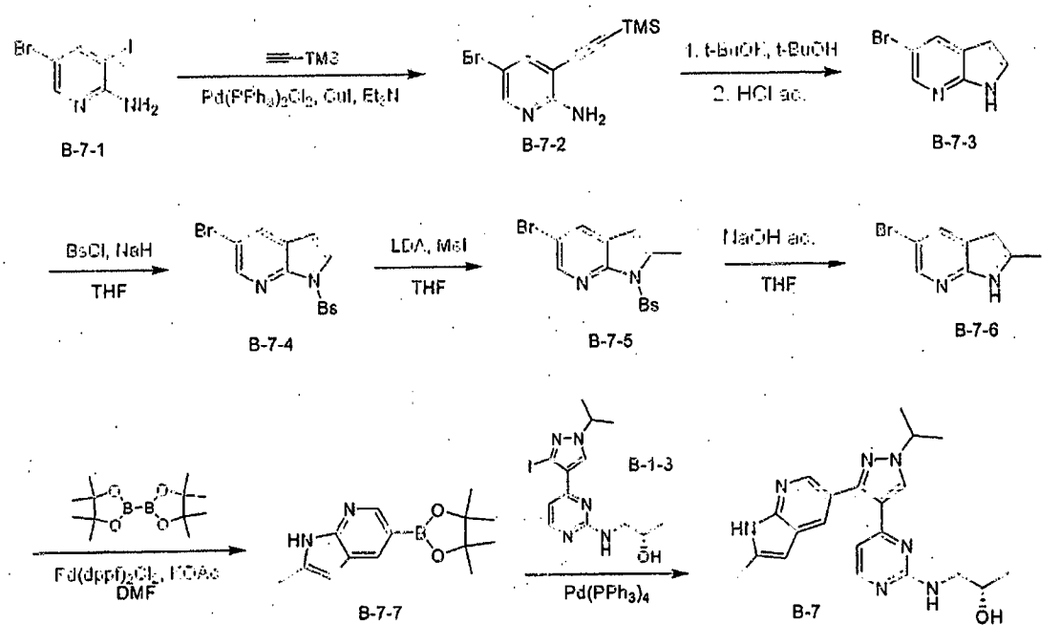
Preparación de (2*S*)-1-(4-(3-(2,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (B-6)



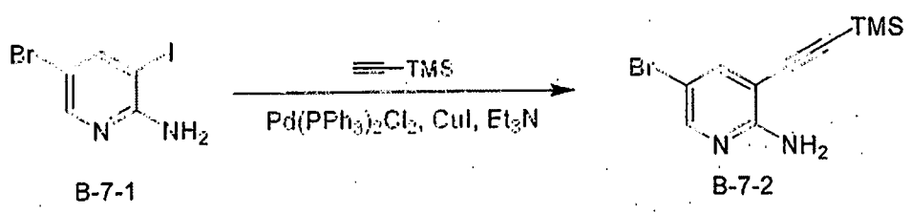
A una disolución de (2*S*)-1-(4-(3-yodo-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-

il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (**B-1-3**) (0,34 g, 0,885 mmol) en tolueno (30 ml) y EtOH (10 ml) se le añadieron 2,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (**B-6-5**) (0,7 g, 1,77 mmol en teoría) y Na_2CO_3 ac. 2 N (1,3 ml). La mezcla resultante se desgasificó en atmósfera de N_2 durante 2 minutos. Después, se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (68 mg, 0,058 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo. La reacción se calentó a 80~90°C y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió. La fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep., produciendo (2*S*)-1-{4-(3-(2,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (**B-6**) (0,170 mg, 23,6%) en forma de un sólido de color amarillo claro.

Ejemplo B-7: Preparación de (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (B-7)



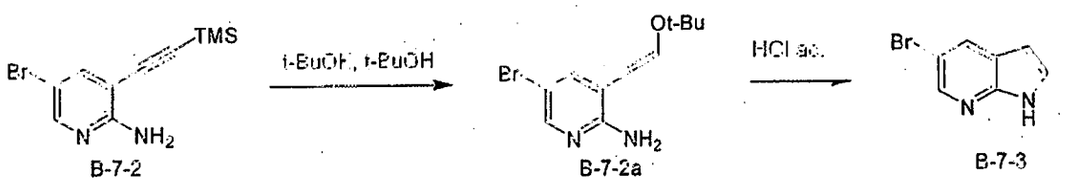
Preparación de 5-bromo-3-(2-(trimetilsilil)etinil)piridin-2-amina (B-7-2)



B-7-1 B-7-2

A una disolución de 5-bromo-3-yodopiridin-2-amina (**B-7-1**) (20 g, 66,9 mmol) en Et_3N (200 ml) se le añadió CuI (1,27 g, 6,69 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con N_2 durante 2 minutos. Después, se añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,4 g, 20,1 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo. Después, a la mezcla se le añadió gota a gota etinil-trimetil-silano (7,2 g, 73,6 mmol) a 0ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El análisis por CCF (éter de petróleo:EtOAc = 5:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se evaporó a presión reducida, dando la mezcla en bruto que se purificó por una columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (20:1), produciendo la 5-bromo-3-(2-(trimetilsilil)etinil)piridin-2-amina (**B-7-2**) (10 g, 55,6%) en forma de un sólido de color blanco.

Preparación de 5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (B-7-3)

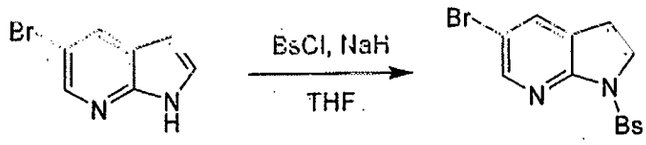


B-7-2 B-7-2a B-7-3

A una disolución de 5-bromo-3-(2-(trimetilsilil)etinil)piridin-2-amina (**B-7-2**) (9,5 g, 35,3 mmol) en *t*-BuOH (100 ml) se le añadió *t*-BuOK (10,5 g, 141,3 mmol). La mezcla se agitó a 80ºC durante 20 horas. El análisis por CCF (éter de petróleo:EtOAc = 5:1) mostró que la reacción se había completado.

Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió ácido clorhídrico concentrado (50 ml). Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas. El análisis por CCF (éter de petróleo:EtOAc = 5:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (100 ml). La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se diluyó con agua (100 ml) y se hizo básico mediante la adición de hidróxido sódico al 50%. La mezcla se extrajo con EtOAc (150 ml x 3). Las fases orgánicas se lavaron con agua (100 ml) y cloruro sódico saturado (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida, produciendo 5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (**B-7-3**) (6,2 g, 88,6%) en forma de un sólido de color amarillo claro.

Preparación de 5-bromo-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (B-7-4)

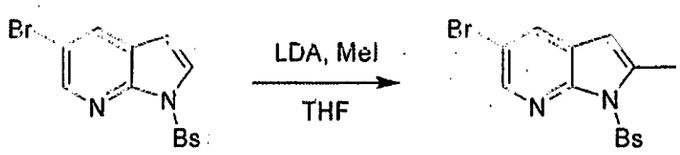


B-7-3 B-7-4

A una suspensión de 5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (**B-7-3**) (6,2 g, 0,031 mol) en THF (100 ml) se le añadió NaH (1,51 g, 0,037 mol) en atmósfera de N_2. 30 minutos después, se añadió BsCl (3,58 g, 0,035 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por CCF (éter de petróleo:EtOAc = 5:1) mostró que la reacción se había completado. A la mezcla se le añadieron agua (200 ml) y EtOAc (50 ml x 3). La fase orgánica se separó y se concentró, dando 5-bromo-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (**B-7-4**) (10 g, 94,3%) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,465 (s, 1H), 8,141-8,114 (d, 2H), 7,905 (s, 1H), 7,679-7,669 (d, 1H),

7,586-7,529 (m, 1H), 7,430-7,351 (2, 1H), 6,458-6,475 (d, 1H).

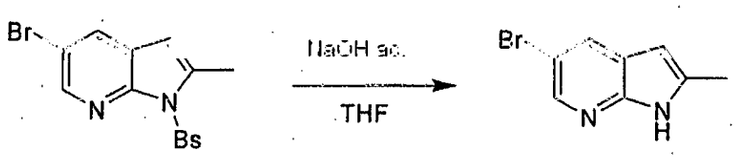
Preparación de 5-bromo-1-(4-bromofenilsulfonil)-2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (B-7-5)



B-7-4 B-7-5

A una suspensión de 5-bromo-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (**B-7-4**) (10 g, 0,03 mol) en THF (50 ml) se le añadió gota a gota LDA (200 ml, 0,21 M en THF) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante una hora. Después, se añadió gota a gota MeI (5,2 g 0,038 mol) a -78°C. La reacción se agitó a -70°C durante 3 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por EM-CL mostró que la reacción se había completado. A la mezcla se le añadieron agua (200 ml) y EtOAc (100 ml x 3). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró, dando 5-bromo-1-(4-bromofenilsulfonil)-2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (**B-7-5**) (6 g, 57,7%) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,390-8,385 (d, 1H), 8,176-8,145 (d, 2H), 7,828-7,823 (d, 1H), 7,613-7,576 (t, 1H), 7,517-7,479 (t, 2H), 6,254 (s, 1H), 2,748 (s, 3H).

Preparación de 5-bromo-2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (B-7-6)

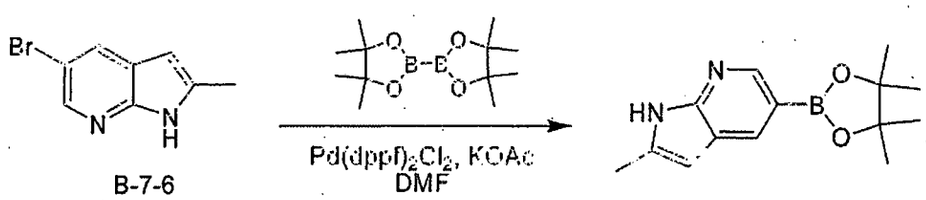


B-7-5 B-7-6

A una suspensión de 5-bromo-1-(4-bromofenilsulfonil)-2-metil-1*H*-

pirrolo[2,3-b]piridina (**B-7-5**) (4 g, 11,4 mmol) en THF (20 ml) se le añadió NaOH ac. (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. El análisis por EM-CL mostró que la reacción se había completado. A la mezcla se le añadieron agua (100 ml) y EtOAc (50 ml x 3). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró, dando la mezcla en bruto que se purificó por HPLC prep., produciendo 5-bromo-2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (**B-7-6**) (1,2 g, 50,2%) en forma de un sólido de color blanco.

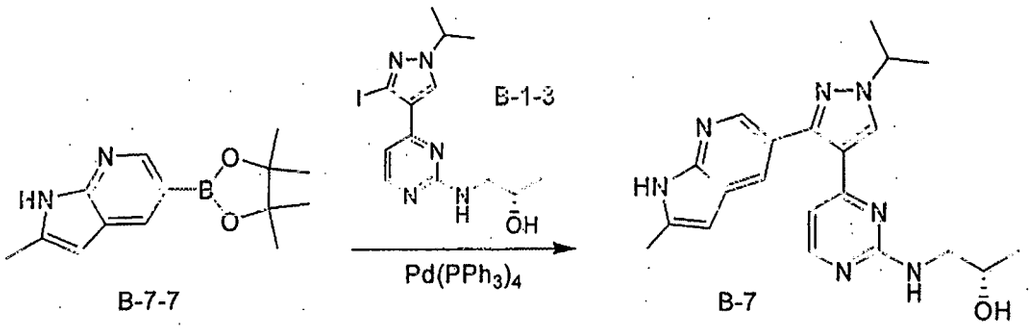
Preparación de 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (B-7-7)



B-7-6 B-7-7

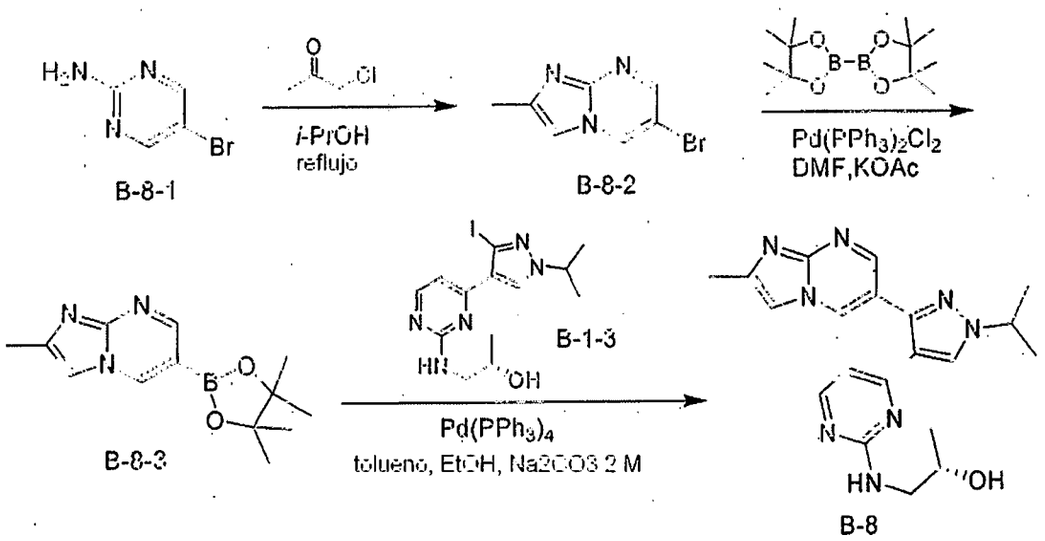
A una mezcla de 5-bromo-2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (**B-7-6**) (0,5 g, 2,4 mmol), *bis*(pinacolato)diboro (1,2 g, 4,7 mmol) y KOAc (0,7 g, 7,1 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió $Pd(dppf)_2Cl_2$ (0,05 g, 0,06 mmol). La mezcla se desgasificó en atmósfera de N_2 durante 2 minutos. Después, la mezcla se agitó a 80ºC durante una noche. El análisis por CCF (CH_2Cl_2:MeOH = 20:1) mostró que la reacción se había completado. A la mezcla se le añadieron agua (50 ml) y EtOAc (50 ml x 3). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró, dando la 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina en bruto (**B-7-7**) (1,8 g) en forma de un sólido pardo.

Preparación de (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (B-7)

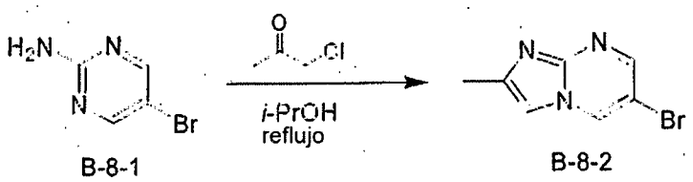


A una suspensión de 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (**B-7-7**) (1,8 g, 2,3 mmol en teoría) y (2*S*)-1-(4-(3-yodo-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (**B-1-3**) (0,45 g, 1,2 mmol) en tolueno/EtOH (3:1, 50 ml) se le añadió Na_2CO_3 ac. (1,7 ml, 2 M). La mezcla se desgasificó en atmósfera de N_2 durante 2 minutos y a la mezcla se le añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0,05 g, 0,042 mmol) y se desgasificó de nuevo. La mezcla se agitó a 80°C durante 30 horas. El análisis por CCF (CH_2Cl_2:MeOH = 20:1) mostró que la reacción se había completado. A la mezcla se le añadieron agua (50 ml) y EtOAc (50 ml x 3). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró, dando el producto en bruto que se purificó por HPLC prep., produciendo (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (**B-7**) (0,169 g, 18,6%) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo B-8: Preparación de (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (B-8)

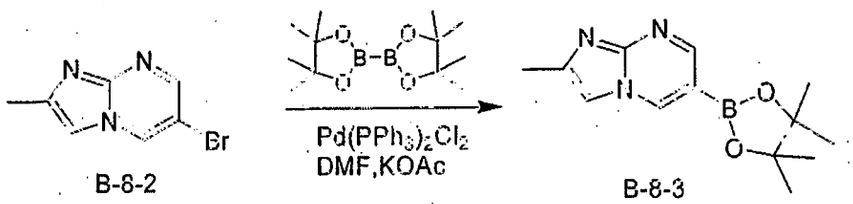


Preparación de 6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]pirimidina (B-8-2).



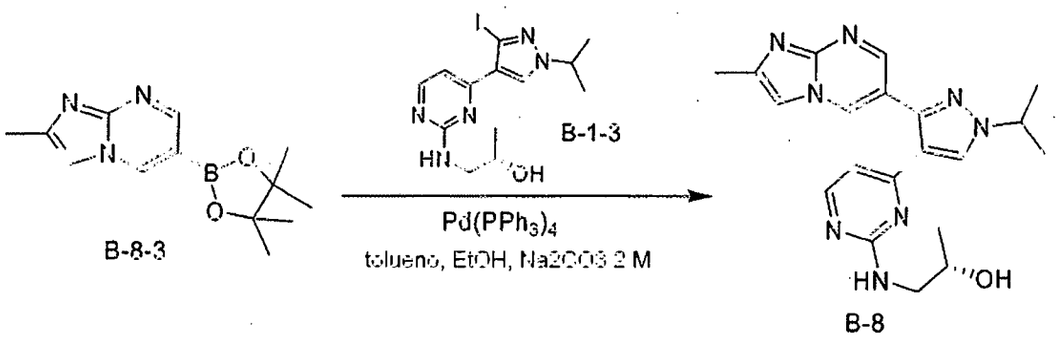
A una disolución de 5-bromopirimidin-2-amina (170,0 g, 0,98 mol) en *i*-PrOH (2 l) y DMF (500 ml) se le añadió 1-cloropropan-2-ona (606 g, 6,53 mol) y después la mezcla se agitó a 100°C durante 16 h. El análisis por CCF (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:2) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó con Na_2CO_3 y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1), produciendo el compuesto **B-8-2** (10,0 g, 4,8%) en forma de un sólido de color amarillo.

Preparación de 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidina (B-8-3).



A una disolución del compuesto **B-8-3** (3,0 g, 14,1 mmol) en DMF (60 ml) se le añadieron *bis*(pinacolato)diboro (3,95 g, 15,5 mmol) y KOAc (4,58 g, 42,4 mmol). La mezcla resultante se desgasificó en atmósfera de N_2 durante 2 minutos. Después, se añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,20 g, 0,23 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo. La mezcla resultante se calentó a 90°C y se agitó durante una noche. El análisis por CCF (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:2) mostró que la reacción se había completado. Después, la mezcla se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró, dando el compuesto en bruto **B-8-3** (2,5 g) en forma de un sólido pardo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

Preparación de (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(2-metil-imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (B-8).

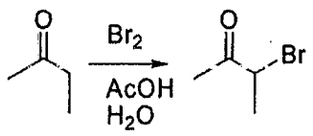


A una disolución del compuesto **B-1-3** (2,0 g, 5,16 mmol) en tolueno (48 ml) y EtOH (16 ml) se le añadieron el compuesto en bruto **B-8-3** (2,5 g, 9,26 mmol) y Na_2CO_3 acuoso 2 N (7,5 ml). La mezcla resultante se desgasificó en atmósfera de N_2 durante 2 minutos. Después, se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0,41 g,

0,36 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo. La mezcla resultante se calentó a 80ºC y se agitó durante una noche. El análisis por CCF (CH_2Cl_2:MeOH = 20:1) mostró que la reacción se había completado y la mezcla se enfrió. La fase orgánica se separó y se concentró y el residuo se purificó por HPLC prep., dando el compuesto (**B-8**) (60 mg, 1,6%) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo B-9: Preparación de (2*S*)-1-(4-(3-(2,3-dimetilimidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol PF-04597926, (B-9)

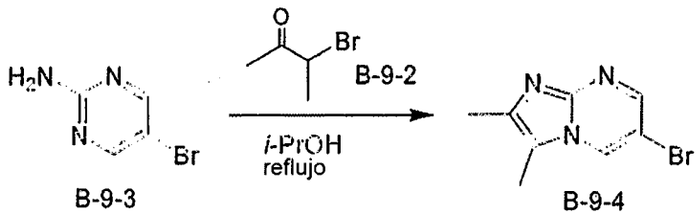
Preparación de 3-bromobutan-2-ona (B-9-2).



B-9-1 B-9-2

A una disolución de butan-2-ona (600 g, 8,3 mol) en AcOH (500 ml) y H_2O (2 l) se le añadió gota a gota bromo (360 g, 8,5 mol) a 70ºC durante 3 h y después la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. El análisis por CCF (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1) mostró que la reacción se había completado. Se añadió agua (1 l) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (400 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se destiló, produciendo el compuesto **B-9-2** (400 g, 70%) en forma de un aceite de color amarillo.

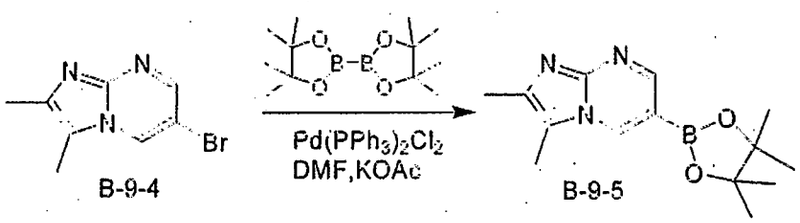
Preparación de 6-bromo-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]pirimidina (B-9-4).



B-9-3 B-9-4

A una disolución de 5-bromopirimidin-2-amina (400 g, 2,2 mol) en *i*-PrOH (2 l) y DMF (500 ml) se le añadió el compuesto **B-9-2** (400 g, 2,6 mol), la mezcla resultante se agitó a 100ºC durante 20 h. El análisis por CCF (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) mostró que la reacción se había completado y la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de Na_2CO_3 acuoso y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1), produciendo el compuesto **B-9-4** (12,0 g, 2,4%) en forma de un sólido de color amarillo.

Preparación de 2,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidina (B-9-5).

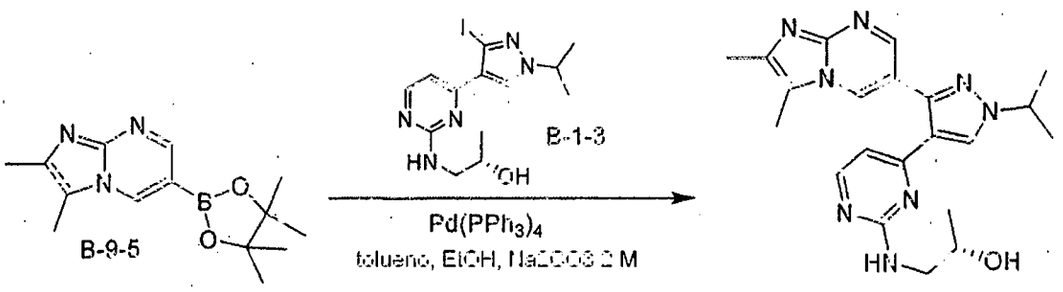


B-9-4 B-9-5

A una disolución del compuesto **B-9-4** (2,0 g, 8,92 mmol) en DMF (60 ml) se le añadieron *bis*(pinacolato)diboro (2,79 g, 11 mmol) y KOAc (2,74 g, 30 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó en atmósfera de N_2 durante 2 minutos. Después, se añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,20 g, 0,23 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo. La mezcla resultante se calentó a 90ºC y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió, se filtró y el filtrado se concentró,

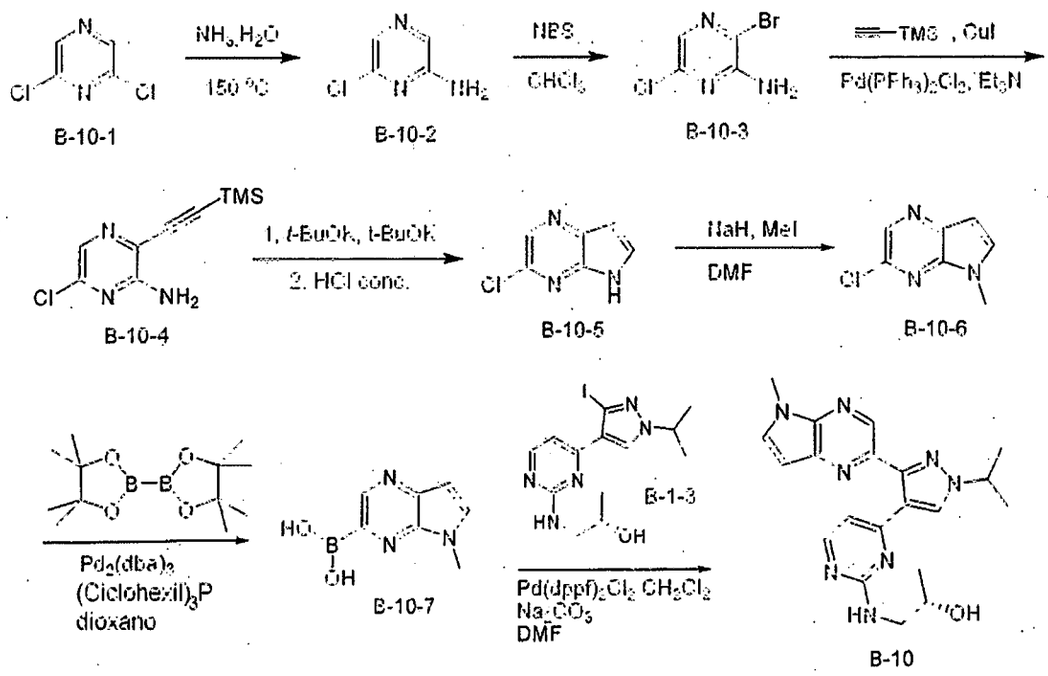
dando el compuesto en bruto **B-9-5** (2,4 g) en forma de un sólido pardo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

Preparación de (2*S*)-1-(4-(3-(2,3-dimetilimidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (B-9)

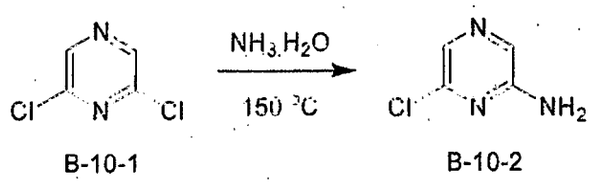


A una disolución del compuesto **B-1-3** (2,0 g, 5,16 mmol) en tolueno (48 ml) y EtOH (16 ml) se le añadieron el compuesto **B-9-5** (2,4 g) y Na_2CO_3 acuoso 2 N (7,5 ml) y la mezcla resultante se desgasificó en atmósfera de N_2 durante 2 minutos. Después, se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0,41 g, 0,36 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo. La mezcla resultante se calentó a 80°C y se agitó durante una noche. Cuando la mezcla se enfrió, la fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep., dando el compuesto **B-9** (220 mg, 1,6%) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo B-10: Preparación de (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(5-metil-5*H*-pirrolo[3,2-b]pirazin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (B-10)

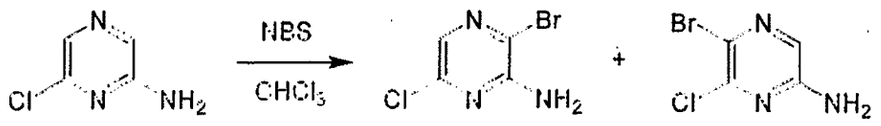


Preparación de 6-cloropirazin-2-amina (B-10-2).



Una mezcla de 2,6-dicloropirazina (300 g, 2 mol) y NH_3 ac. al 28% (6 l) se agitó a 140°C en un sistema cerrado herméticamente durante 14 horas. El análisis por CCF (3:1 de éter de petróleo/EtOAc) indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 l x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (3 l), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío, dando el compuesto en bruto **B-10-2,** que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 2:1 de éter de petróleo/EtOAc), produciendo el compuesto puro **B-10-2** (410 g, rendimiento: 59,7%) en forma de un sólido de color blanco.

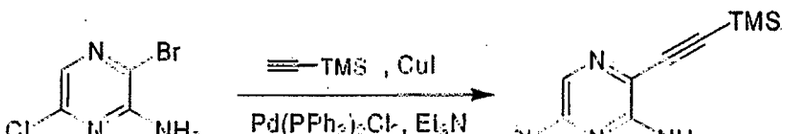
Preparación de 3-bromo-6-cloropirazin-2-amina (B-10-3).



B-10-2 B-10-3 B-10-3b

A una disolución del compuesto **B-10-2** (110 g, 0,65 mol) en $CHCl_3$ (1,5 l) se le añadió en porciones *N*-bromo-succinimida (151,3 g, 0,65 mol) a 0°C en atmósfera de N_2. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El análisis por CCF (3:1 de éter de petróleo/EtOAc) indicó que la mayor parte del compuesto **B-10-2** se había consumido. La mezcla de reacción se lavó secuencialmente con Na_2CO_3 saturado (1 l x 3), H_2O (1 l x 3) y NaCl acuoso saturado (1 l), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 1:20 de EtOAc/hexano), produciendo el compuesto puro **B-10-3b** (35 g) y el compuesto puro **B-10-3** (45 g, 28%) en forma de un sólido de color amarillo.

Preparación de 6-cloro-3-(2-(trimetilsilil)etinil)pirazin-2-amina (B-10-4).

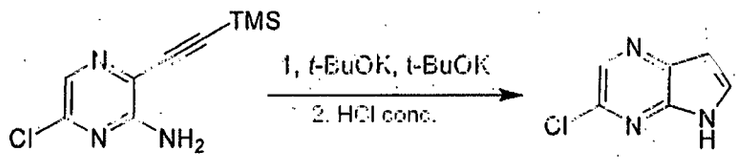


B-10-3 B-10-4

A una mezcla del compuesto **B-10-3** (70 g, 0,336 mol), CuI (6,3 g, 0,0336 mol) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (7 g) en Et_3N (1 l) se le añadió gota a gota etinil-trimetil-silano (35,6 g, 0,352 mol) a 0°C en atmósfera de N_2. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas. El análisis por CCF (5:1 de éter de petróleo/EtOAc) indicó el

consumo completo del material de partida. La mezcla se concentró al vacío, dando el compuesto en bruto **B-10-4,** que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 20:1 de éter de petróleo/EtOAc), produciendo el compuesto puro **B-10-4** (36,5 g, rendimiento del 42%) en forma de un sólido de color amarillo.

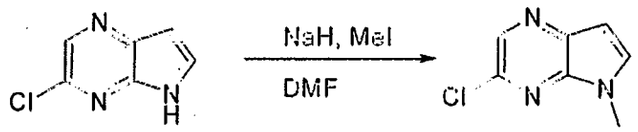
Preparación de 3-cloro-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazina (B-10-5).



B-10-4 B-10-5

Una disolución del compuesto **B-10-4** (32 g, 0,14 mol) y *t*-BuOK (63,5 g, 0,57 mol) en *t*-BuOH (1 l) se agitó a 80°C durante una noche. El análisis por CCF (5:1 de éter de petróleo/EtOAc) indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después, a la mezcla se le añadió HCl conc. (200 ml). La mezcla resultante se calentó a 80°C y se calentó a reflujo durante una noche. El análisis por CCF (5:1 de éter de petróleo/EtOAc) indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió en agua (1 l) y se extrajo con EtOAc (1 l x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con Na_2CO_3 al 50% (300 ml), H_2O (500 ml) y NaCl acuoso saturado (1 l), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío, dando el compuesto en bruto **B-10-5** que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 10:1 de éter de petróleo/EtOAc), produciendo el compuesto puro **B-10-5** (15 g, rendimiento: 63%) en forma de un sólido de color amarillo.

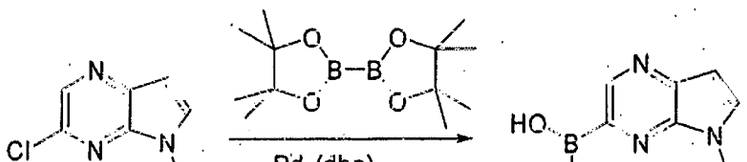
Preparación de 3-cloro-5-metil-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazina (B-10-6).



B-10-5 B-10-6

Se preparó una disolución de 310 mg (1,95 mmol) del compuesto **B-10-5** en 3 ml de DMF anhidra. Esta mezcla se añadió a una disolución de 125 mg (3,05 mmol) de una dispersión al 60% de NaH en aceite mineral en 3 ml de DMF anhidra. Se usaron 6 ml más de DMF para aclarar el recipiente. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadieron 150 µl más (2,40 mmol) de MeI. Se dejó en agitación durante 2 h. El análisis por EM-CL mostró un pico M+H = 168 con patrón isotópico de Cl. La mezcla de reacción se vertió lentamente en una disolución saturada de NH_4Cl (100 ml) y después se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se filtraron. La cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc/Hexano dio 257 mg (rendimiento del 76%) del compuesto **B-10-6** en forma de un sólido de color amarillo.

Preparación de ácido 5-metil-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-ilborónico (B-10-7).

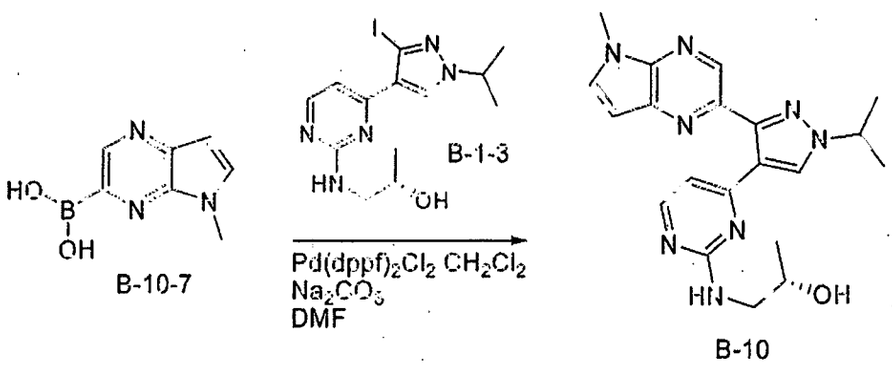


B-10-6 B-10-7

En un matraz se disolvieron 36 mg (0,128 mmol) de triciclohexilfosfina y 48 mg (0,052 mmol) de $Pd_2(dba)_3$ en 5 ml de dioxano anhidro. Se burbujeó

argón durante 10 minutos y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 20 minutos más. A esto se le añadieron 429 mg (1,69 mmol) de *bis*(pinacolato)diboro. Finalmente, se añadió una suspensión de 257 mg (1,53 mmol) del compuesto **B-10-6** y 226 mg (2,30 mmol) de KOAc en 5 ml de dioxano. El matraz de reacción se equipó con un condensador de aire y se calentó a 80ºC durante una noche. Después de 24 h, la mezcla de reacción se vertió en NaCl acuoso saturado, se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml) y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y los disolventes se retiraron al vacío. Se realizó una columna de gradiente en Biotage con $CHCl_3$ a 15% de (NH_4OH al 5% en EtOH) en $CHCl_3$ para aislar el compuesto **B-10-7** en forma de un sólido pardo (73 mg, rendimiento del 27%).

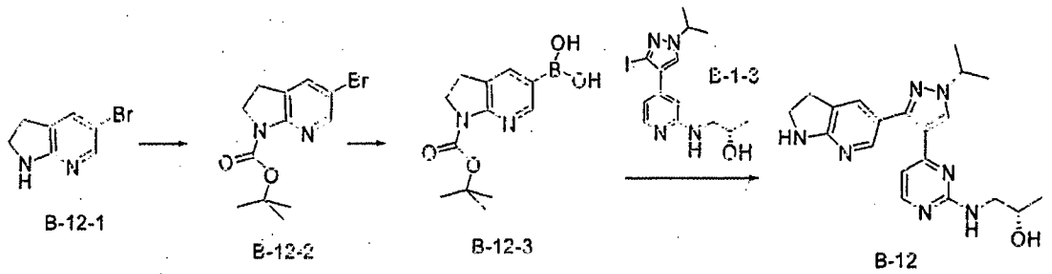
Preparación de (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(5-metil-5*H*-pirrolo[3,2-b]pirazin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (B-10)



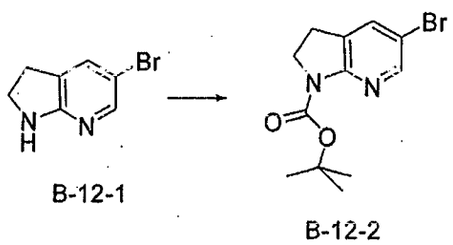
En un matraz se disolvieron 155 mg (0,40 mmol) del compuesto **B-1-3** y 73 mg (0,41 mmol) del ácido borónico **B-10-7** en 6 ml de DMF anhidra. A esta mezcla se le añadieron 600 µl de una disolución de Na_2CO_3 2,0 M. Se burbujeó gas argón en la mezcla de reacción durante 10 minutos. Finalmente, se añadieron 17 mg (0,052 mmol) del catalizador $Pd(dppf)_2CH_2Cl_2$ y la reacción se

calentó a 80°C durante una noche. Después de 20 h, la mezcla de reacción se vertió en 40 ml de NaCl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío. El compuesto (**B-5-10**) se aisló por HPLC en forma de un sólido vidrioso con un rendimiento del 20% (34 mg).

Ejemplo B-12: Preparación de (2*S*)-1-(4-(3-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (B-12)



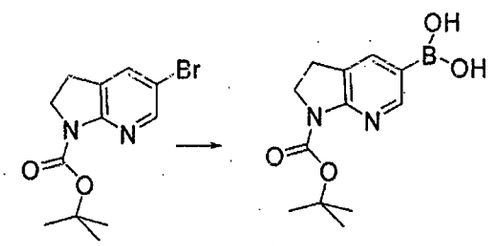
Preparación de 5-bromo-2,3-dihidropirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de *terc*-butilo (B-12-2)



A una disolución agitada de 5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (500 mg, 2,51 mmol) y anhídrido de Boc (658 mg, 3,01 mmol) en 10 ml de DMF se le añadió diisopropiletilamina (357 mg, 2,76 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una hora en atmósfera de nitrógeno. El análisis por CCF indicó que la reacción se había completado. La reacción se concentró a sequedad (a alto vacío). El material residual se repartió entre EtOAc y NaCl acuoso

saturado. La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografió sobre un cartucho de 15 g precargado de gel de sílice. La elución con EtOAc al 0-5% en DCM dio 5-bromo-2,3-dihidropirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de *terc*-butilo **(B-12-2)** en forma de un sólido de color blanquecino (725 mg). RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,56 (s, 9 H) 3,05 (t, J = 8,59 Hz, 2 H) 4,03 (t, 2 H) 7,50 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 8,26 (d, J = 2,02 Hz, 1 H).

Preparación de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilborónico (B-12-3)

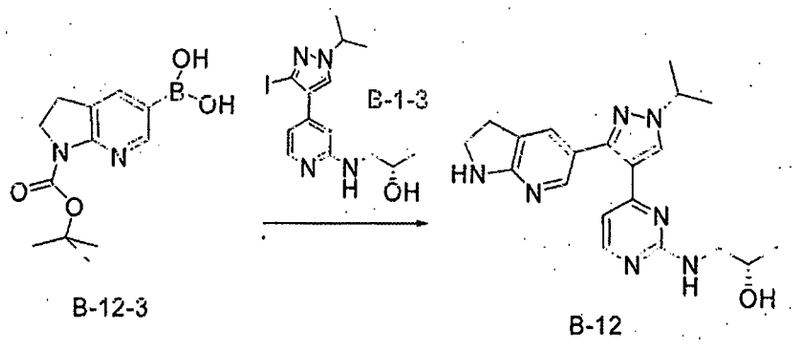


B-12-2 B-12-3

A una mezcla de 5-bromo-2,3-dihidropirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de *terc*-butilo **(B-12-2)** (725 mg, 2,42 mmol) y *bis*(pinacolato)diboro (894 mg, 3,52 mmol) en 20 ml de DMF se le añadieron acetato potásico (691 mg, 7,04 mmol) y complejo de [1,1-*Bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y diclorometano (1:1) (34,3 mg, 0,0469 mmol). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 100°C durante 60 min. El análisis por EM-CL indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a sequedad a alto vacío. El material residual se repartió entre EtOAc y NaCl acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se

filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió sobre un cartucho de 25 g de gel de sílice con MeOH al 1~4% en DCM como disolvente. El producto en bruto y se usó tal cual en la siguiente etapa.

Preparación de (2*S*)-1-(4-(3-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (B-12)

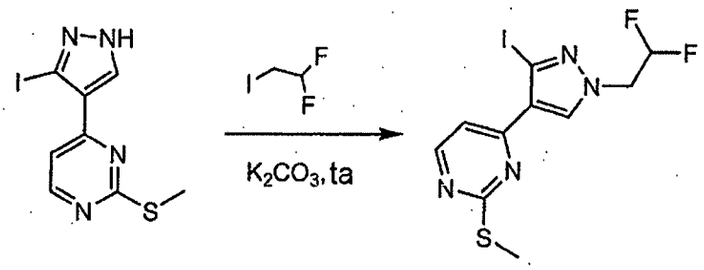


A una disolución de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilborónico (**B-12-3**) (546 mg, 2,07 mmol) y (2*S*)-1-(4-(3-yodo-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (400 mg, 1,03 mmol) en 10 ml de DMF se le añadieron complejo de [1,1-*Bis*(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II) y diclorometano (1:1) (22,7 mg, 0,031 mmol) y una disolución acuosa 2 N de carbonato sódico (1,55 ml, 3,10 mmol). La mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno durante 5 min y después se calentó en el microondas durante 1 hora a 100ºC. El análisis por EM-CL indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a alto vacío para dar un material residual. El material residual se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó una vez con NaCl acuoso saturado y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un residuo. Después, el residuo se cargó sobre un cartucho de 25 g de gel de sílice. La elución primero con EtOAc al 50% en DCM y después MeOH al 2-

5% en 1:3 de MTBE:DCM dio el producto protegido con Boc en forma de un sólido de color blanco. El tratamiento con HCl 4 N en dioxano en DCM durante una noche a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno seguido de retirada del disolvente dio un material residual de color parduzco. Este material residual se disolvió en DCM, se lavó con bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato sódico, se concentró y después se cargó sobre un cartucho de 15 g de gel de sílice. La elución con MeOH al 2-5% en DCM dio (2*S*)-1-(4-(3-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol **(B-12)** en forma de una espuma blanca (125 mg).

Ejemplo B-33: Preparación de 3-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo

Preparación de 4-(1-(2,2-difluoroetil)-3-yodo-1*H*-pirazol-4-il)-2-(metiltio)pirimidina (B-33-1)

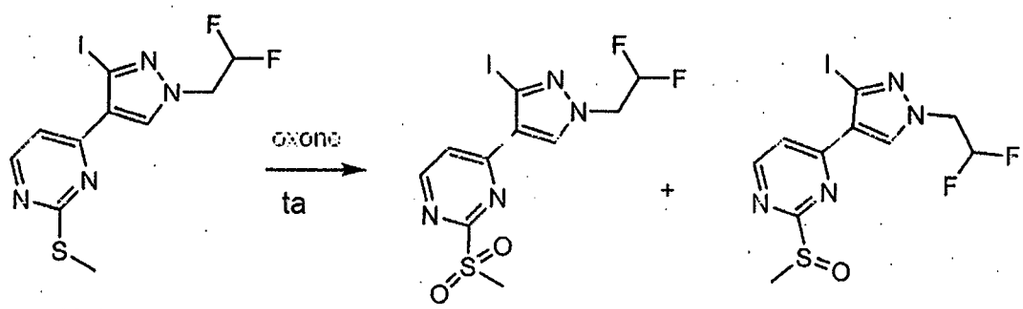


A **B-33-1**

A una disolución del producto intermedio **A** (83 g, 0,26 mol) en DMF (600 ml) se le añadieron K_2CO_3 (58 g, 0,417 mol) y 1,1-difluoro-2-yodo-etano (60 g, 0,313 mol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por CCF (CH_2Cl_2:MeOH = 20:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró y el sólido se diluyó con CH_2Cl_2 (500 ml). La suspensión se filtró y el filtrado se concentró, dando el producto en

bruto, que se purificó por CFS prep., dando el compuesto **B-33-1** (41,1 g, 41,3%) en forma de un sólido de color blanco.

Preparación de 4-(1-(2,2-difluoroetil)-3-yodo-1*H*-pirazol-4-il)-2-(metilsulfonil)pirimidina y/o 4-(1-(2,2-difluoroetil)-3-yodo-1*H*-pirazol-4-il)-2-(metilsulfinil)pirimidina

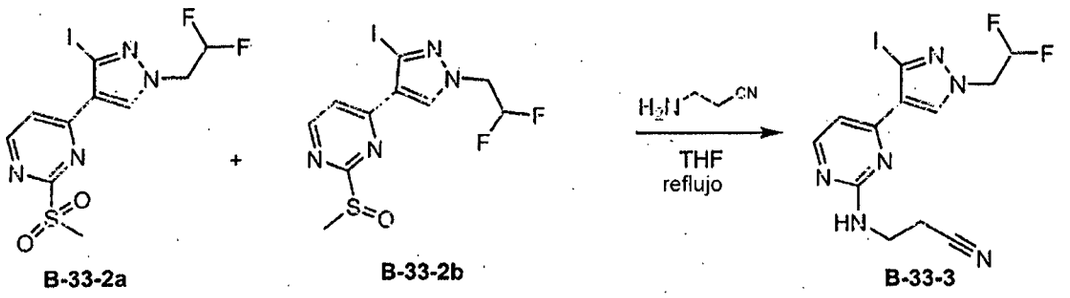


B-33-1 **B-33-2a** **B-33-2b**

A una disolución del compuesto **B-33-1** (41,1 g, 0,107 mol) en THF (360 ml) se le añadió una disolución de Oxone (81,2 g, 0,132 mol) en H_2O (200 ml). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por CCF (CH_2Cl_2:MeOH = 10:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró durante aproximadamente un segundo. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (600 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml x 2), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, dando una mezcla de sulfona y sulfóxido (7:3 determinada mediante análisis por HPLC) (38,6 g, 88,2%) en forma de un sólido de color amarillo.

Preparación de 3-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-3-yodo-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propanonitrilo (B-33-3)

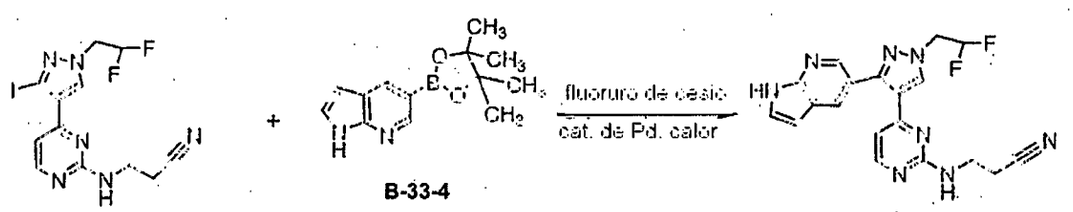
326



B-33-2a + B-33-2b → B-33-3

A una mezcla de sulfona y sulfóxido (16 g, 0,039 mol) en THF (250 ml) se le añadió 3-amino-propionitrilo (16 g, 0,23 mol). Después, la mezcla se agitó a 80ºC durante dos días. El análisis por CCF (CH_2Cl_2:MeOH = 10:1) mostró que la reacción no se había completado. La mezcla se agitó a esta temperatura durante otro día. La mezcla se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH_2Cl_2:MeOH = 80:1), dando el compuesto **B-33-3** (9,8 g, 61,5%) en forma de un sólido de color blanco.

Preparación de 3-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-d]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo (B-33)

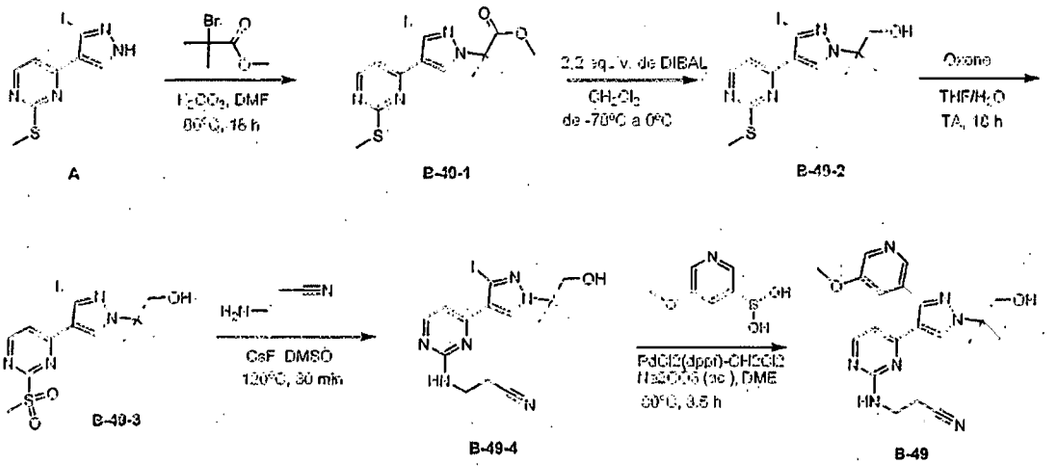


B-33-3 + B-33-4 → B-33

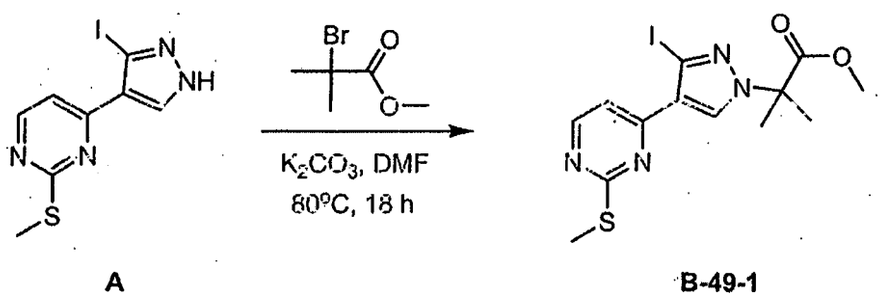
Una mezcla de la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina **B-33-4,** que se preparó a partir de 5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina de acuerdo con procedimientos bibliográficos conocidos (145 mg, 0,594 mmol), 3-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-yodo-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo (200 mg, 0,495 mmol) y fluoruro de cesio (1,48 ml de una disolución acuosa 1 M) en 3 ml de DME se desoxigenó con un burbujeador

de nitrógeno durante 5 min y después se añadió complejo 1:1 de [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (41 mg, 0,05 mmol). Después, la mezcla se calentó en un reactor de microondas a 80°C durante 2,5 horas. La reacción se desgasificó y se añadió catalizador recién preparado (20 mg). La mezcla se calentó en el microondas a 80°C durante 4 horas más. La mezcla oscura resultante se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se redujeron hasta el mínimo volumen. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de metanol al 0-8% (que contenía hidróxido de amonio al 10%) en una mezcla de *terc*-butil metil éter y diclorometano (1:1), dando el producto deseado en forma de un sólido de color naranja pálido. Este material se trituró dos veces con *terc*-butil metil éter, dando 82 mg (42%) de 3-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo analíticamente puro en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, ACETONITRILO-d_6) δ ppm 9,73 (s a, 1 H), 8,37 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,10 (d, J = 5,31 Hz, 1 H), 8,08 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,35 - 7,46 (m, 1 H), 6,54 (d, J = 3,79 Hz, 1 H), 6,51 (dd, J = 3,54, 2,02 Hz, 1 H), 6,30 (tt, J = 55,04, 3,82 Hz, 1 H), 5,91 (t a, J = 6,82 Hz, 1 H), 4,62 (td, J = 14,65, 3,79 Hz, 2 H), 3,39 (s a, 2 H), 2,40 (s a, 2 H).

Ejemplo B-49: Preparación de 3-(4-(1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-(5-metoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propanonitrilo



Preparación de 2-(3-yodo-4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilpropanoato de metilo (B-49-1)

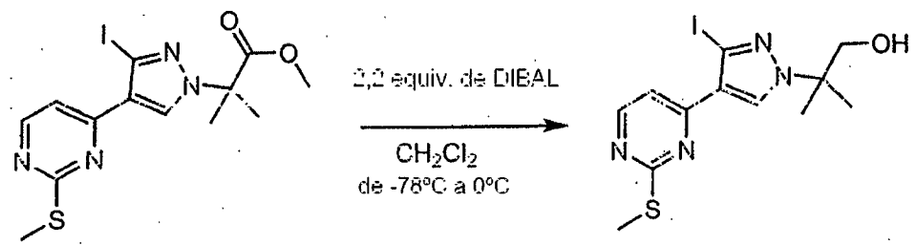


A **B-49-1**

A una mezcla del compuesto **A** (60 g, 0,19 mol) y 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo (102 g, 0,57 mol) en DMF (400 ml) se le añadió en una porción carbonato potásico recién molido (65 g, 0,47 mol). La mezcla de reacción se agitó a 80ºC durante 18 horas. El análisis por EM-CL indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se repartió entre acetato de etilo (1200 ml) y salmuera (300 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc al 5-30% en éter

de petróleo como eluyente, dando el compuesto **B-49-1** (62 g, 78%) en forma de un jarabe, que solidificó después de un periodo de reposo.

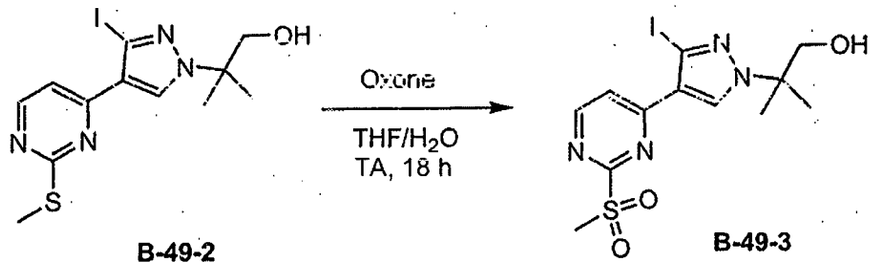
Preparación de 2-(3-yodo-4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilpropan-1-ol (B-49-2)



B-49-1 **B-49-2**

A una disolución del compuesto **B-49-1** (48 g, 0,11 mol) en CH_2Cl_2 seco (1800 ml) a -78°C se le añadió gota a gota disolución de DIBAL (256 ml, 1 M) mediante una jeringa. La mezcla se agitó de -78°C a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de MeOH (80 ml) y después la mezcla se diluyó con sal de Rochelle ac. saturada y CH_2Cl_2. La suspensión resultante se agitó vigorosamente hasta que las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron, dando 70 g de un aceite amarillo. El aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando éter al 0-40% en DCM como eluyente, dando el compuesto **B-49-2** (20 g, 45%) en forma de un sólido de color blanco.

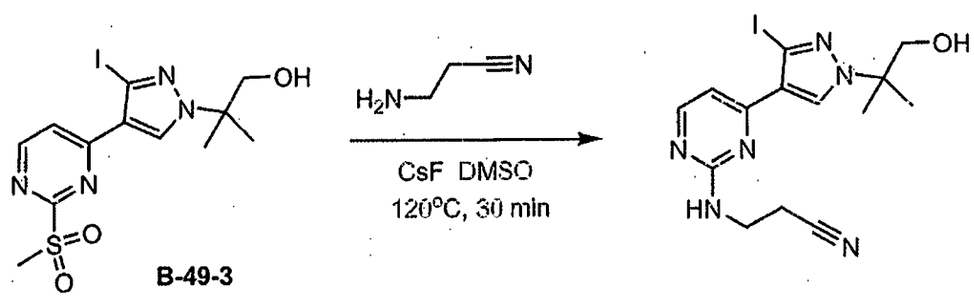
Preparación de 2-(3-yodo-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilpropan-1-ol (B-49-3)



B-49-2 **B-49-3**

Una mezcla del compuesto **B-49-3** (20 g, 51 mmol) y Oxone (61,5 g, 0,10 mol) en THF (300 ml) y agua (300 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (2 l) y salmuera (600 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (1 l x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna corta usando éter al 0-50%/DCM como eluyente, produciendo el producto **B-49-3** (15 g, 74%) en forma de un sólido de color blanco.

Preparación de 3-(4-(1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-yodo-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propanonitrilo (B-49-4)

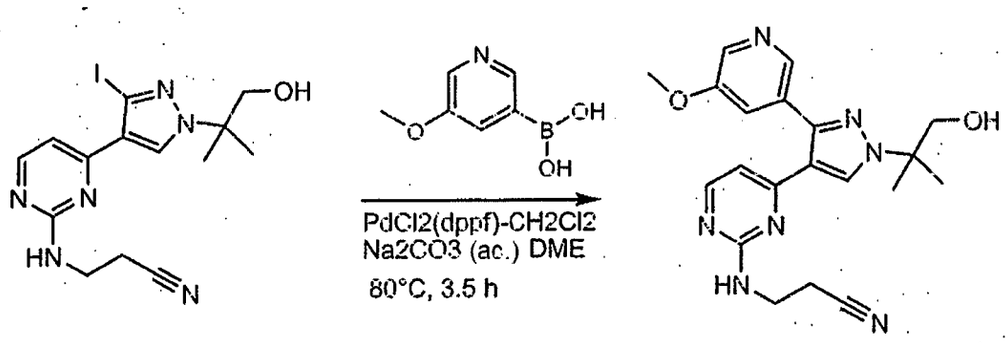


B-49-3 **B-49-4**

Un recipiente de reacción para microondas se cargó con la sulfona **B-49-3** (6 g, 14,3 mmol, en cinco series), 3-aminopropanonitrilo (3,0 g, 42,9 mmol) y CsF (2,39 g, 15,7 mmol) en DMSO (60 ml). La disolución resultante se sometió a irradiación con microondas a 120°C durante 30 minutos. La mezcla de

reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre EtOAc (600 ml) y salmuera (100 ml x 3). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna corta usando EtOAc al 0-50% en éter de petróleo como eluyente y se purificó adicionalmente por HPLC prep., produciendo el producto **B-49-4** (3,055 g, 55%) en forma de un sólido de tipo espuma de color pardo.

Preparación de 3-(4-(1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-(5-metoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propanonitrilo (B-49)

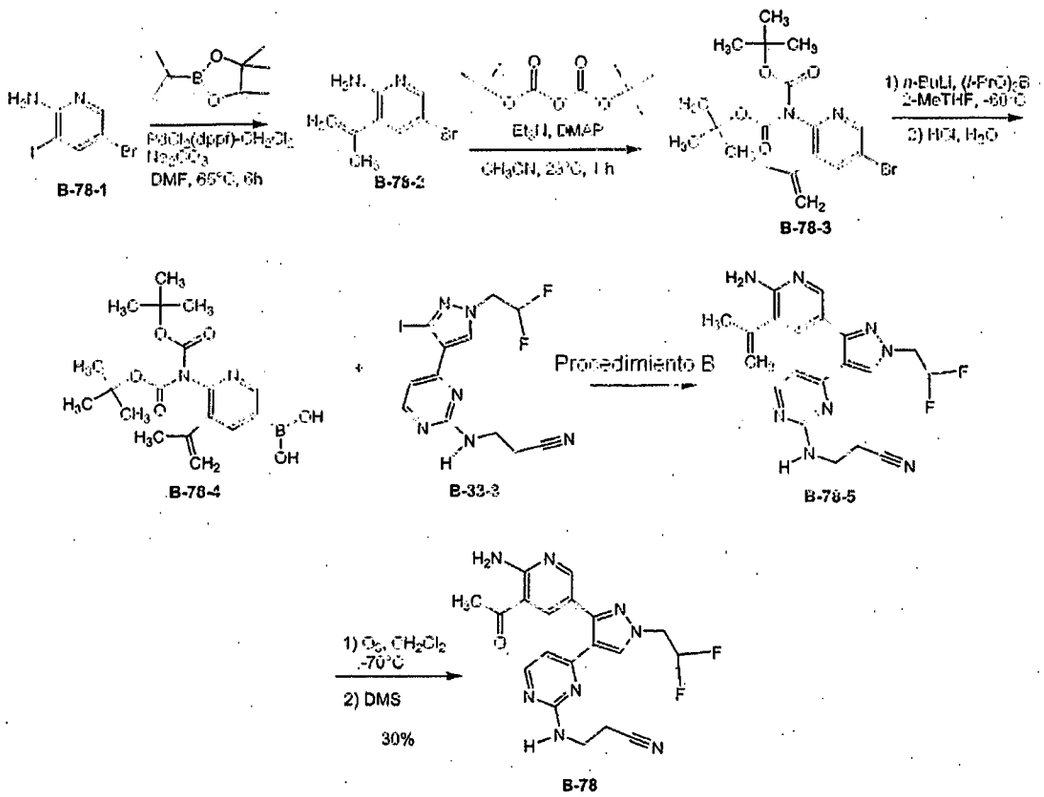


B-49-4 **B-49**

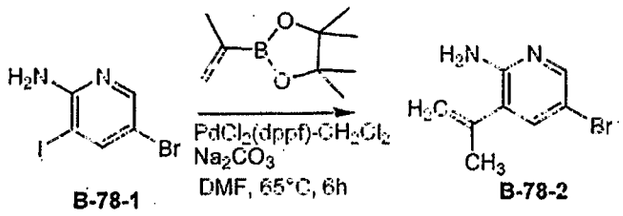
Una disolución del yoduro **B-49-4** (156,2 mg, 0,374 mmol) y ácido 5-metoxipiridina-3-borónico (122,1 mg, 0,798 mmol) disuelto en DME (3,7 ml) se desgasificó por evacuación hasta que el disolvente comenzó a ebullir, seguido de purgado con argón, 3 ciclos. Se añadieron 1,5 ml de una disolución acuosa 2,0 M de carbonato sódico y 25,5 mg de complejo de dicloruro de [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (0,035 mmol) y se desgasificó durante 3 ciclos más. Se calentó en un baño de aceite a 80ºC durante 3,5 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre 25 ml de acetato de etilo y

10 ml de agua desionizada. La fase acuosa se extrajo de nuevo con 15 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-20% de [etanol + hidróxido de amonio conc. al 5%] en acetato de etilo. El producto se liofilizó, dando el compuesto **B-49** (128,4 mg, 84%) en forma de un sólido de color rosa pálido.

Preparación de 3-(4-(3-(5-acetil-6-aminopiridin-3-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propanonitrilo (B-78)

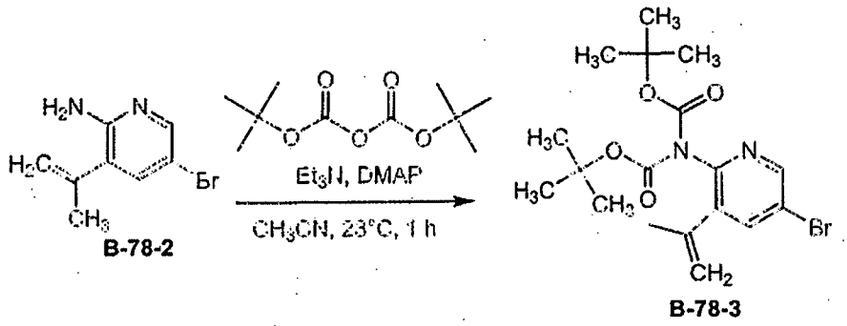


Preparación de 5-bromo-3-(prop-1-en-2-il)piridin-2-amina (B-78-2)



Una disolución de 2-amino-5-bromo-3-yodopiridina **B-78-1** (4,75 g, 15,9 mmol), pinacol éster del ácido isopropenilborónico (3,28 ml, 2,94 g, 17,5 mmol) y complejo de dicloruro de [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]-paladio (II) y diclorometano (1:1) (295 mg, 0,403 mmol) en dimetilformamida (48 ml) se trató con 24 ml de una disolución acuosa 2,0 M de carbonato sódico. La mezcla bifásica resultante se agitó en atmósfera de argón en un baño de aceite a 65ºC durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con 200 ml de acetato de etilo y 75 ml de agua desionizada y después se filtró por succión para retirar algún precipitado insoluble de color negro. Después de la separación, la fase acuosa se extrajo de nuevo con 100 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, dando 5,87 g de un aceite de color pardo. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 10-50% en hexanos), dando el compuesto **B-78-2** (2,5501 g, 75,3%) en forma de un sólido de color castaño.

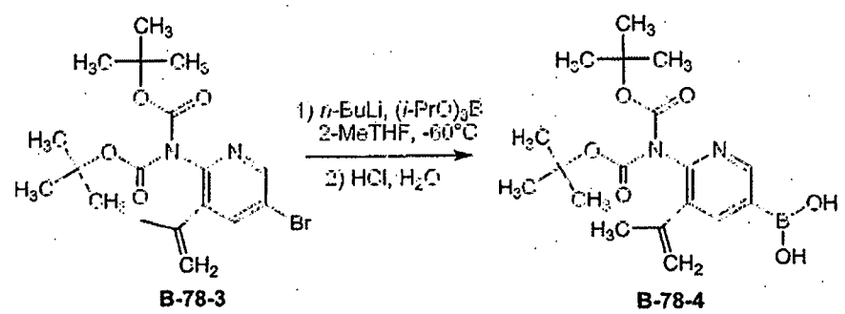
Preparación de B-78-3



B-78-2 **B-78-3**

Una disolución del compuesto **B-78-2** (2,50 g, 11,7 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (7,75 g, 35,5 mmol), trietilamina (8,3 ml, 60 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (391 mg, 3,1 mmol) en acetonitrilo (59 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los disolventes se retiraron a presión reducida y después el residuo se repartió entre 100 ml de acetato de etilo y 25 ml de una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo de nuevo con 30 ml de acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, dando 5,38 g de un gel de color naranja. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-40% en hexanos), produciendo el compuesto **B-78-3** (4,22 g, 87%) en forma de un aceite incoloro.

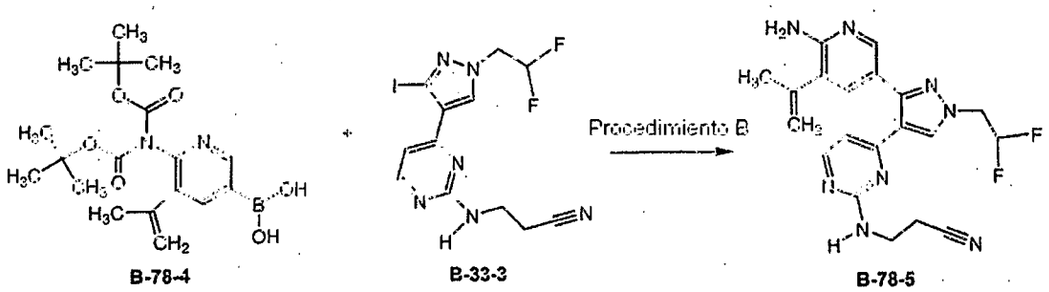
Preparación de B-78-4



B-78-3 **B-78-4**

Una disolución de **B-78-3** (4,15 g, 10,0 mmol) y borato de triisopropilo (5,8 ml, 4,8 g, 25 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (67 ml) se enfrió a -70ºC (temperatura interna). A esto se le añadieron gota a gota 16 ml (25,6 mmol) de una disolución 1,6 M de *n*-butil-litio en hexanos durante 4 minutos. Después de agitar a -70ºC durante 30 minutos, se añadieron 25 ml de agua desionizada y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo acuoso se extrajo con éter dietílico (2 x 30 ml). Estos extractos se desecharon. La fase acuosa se acidificó a pH 2 con HCl 6 N y se agitó a temperatura ambiente durante una noche, provocando la formación de un precipitado granular de color blanco. El precipitado se recogió por filtración por succión y se secó en una estufa de vacío a 50ºC durante 6 horas, dando el ácido borónico **B-78-4** (2,9348 g, 62,2%) en forma de un polvo blanco.

Preparación de 3-(4-(3-(6-amino-5-(prop-1-en-2-il)piridin-3-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propanonitrilo (B-78-5)



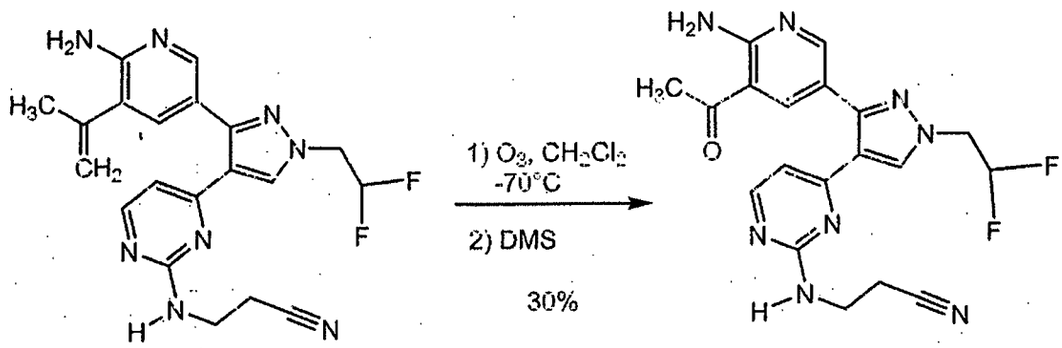
B-78-4 B-33-3 B-78-5

Una disolución del ácido borónico **B-78-4** (721,4 mg, 1,88 mmol), el yoduro **B-33-3** (576,0 mg, 1,425 mmol) y el complejo de dicloruro de [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (66,5 mg, 0,091 mmol) en DME (14,2 ml) se trató con una disolución acuosa 2,0 M de carbonato sódico (2,4 ml) y la mezcla bifásica resultante calentó en un baño de aceite a

936

80ºC durante 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua desionizada (25 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con 25 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se disolvió en diclorometano (27 ml), se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6,5 h. Después, el disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, dando una brea de color pardo. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-20% de [etanol + hidróxido de amonio conc. al 5%] en acetato de etilo, produciendo el compuesto **B-78-5** (325,7 mg, 56%) en forma de una espuma de color pardo claro.

Preparación de 3-(4-(3-(5-acetil-6-aminopiridin-3-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propanonitrilo (B-78)

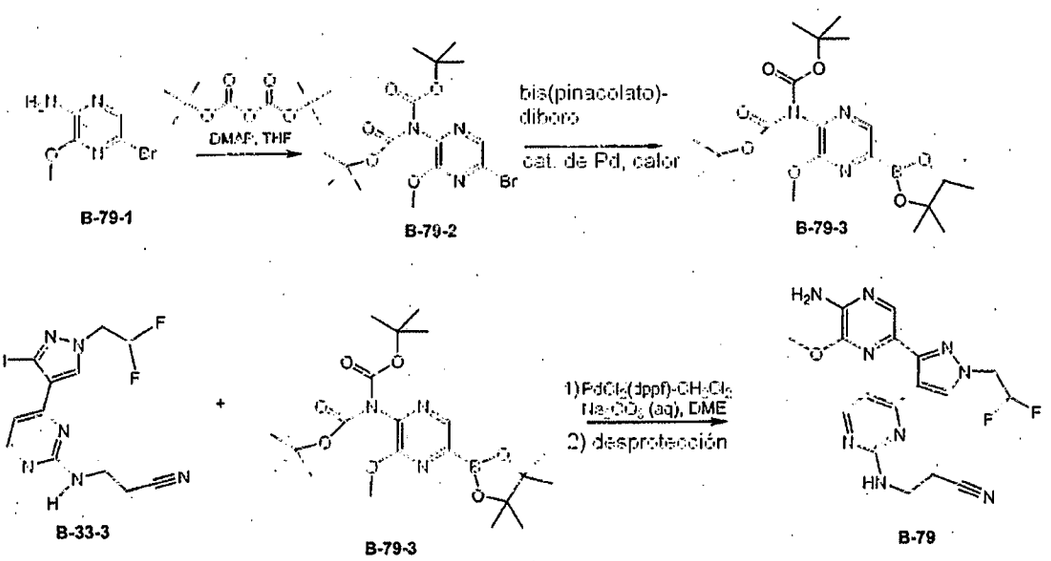


B-78-5 **B-78**

Una disolución del alqueno **6** (227,8 mg, 0,555 mmol) en diclorometano (28 ml) se enfrió a -70ºC y se trató con ozono durante 30 segundos, lo suficiente para que el color de la disolución cambiara de pardo a amarillo

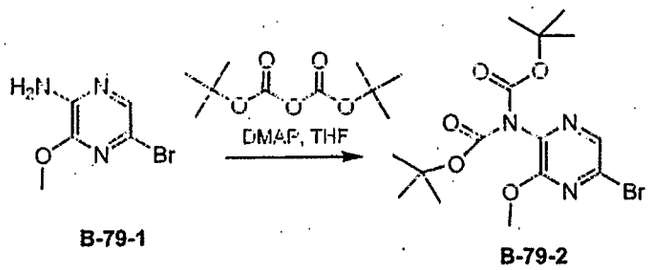
brillante. La disolución se purgó con nitrógeno durante 2 minutos y después se inactivó con sulfuro de dimetilo (0,50 ml, 6,8 5 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La disolución se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-20% de [EtOH + NH_4OH al 5%] en acetato de etilo. Se obtuvo la cetona **B-78** (63,4 mg, 28%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,57 (s, 3 H) 2,60 - 2,71 (m, 2 H) 3,56 - 3,74 (m, 2 H) 4,55 (td, J = 13,45, 4,17 Hz, 2 H) 5,54 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 6,21 (tt, J = 55,29, 4,20 Hz, 1 H) 6,61 (d, J = 5,31 Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,21 (d, J = 5,05 Hz, 1 H) 8,23 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 8,45 (d, J = 2,27 Hz, 1 H).

Ejemplo B-79: Preparación de 3-{4-[3-(5-Amino-6-metoxi-pirazin-2-il)-1-(2,2-difluoro-etil)-1*H*-pirazol-4-il]-pirimidin-2-ilamino}-propionitrilo



B-79-1 B-79-2 B-79-3 B-33-3 B-79-3 B-79

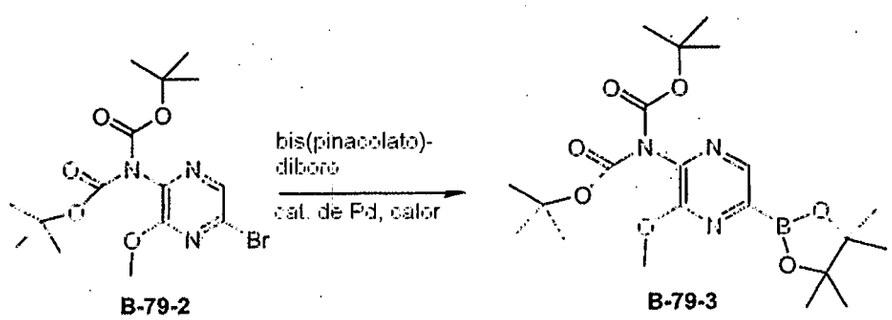
Preparación de B-79-2:



B-79-1 B-79-2

A una disolución de 5-bromo-3-metoxipirazin-2-amina (4,50 g, 19,8 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (1,24 g, 10,1 mmol) en 70 ml de THF se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (10,4 g, 47,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 horas. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 3:1 de Hexanos/EtOAc, dando el compuesto **B-79-2** en forma de un sólido de color blanco (5,403 g, 67%).

Preparación de [3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-il]imidodicarbonato de di-*terc*-butilo (B-79-3):

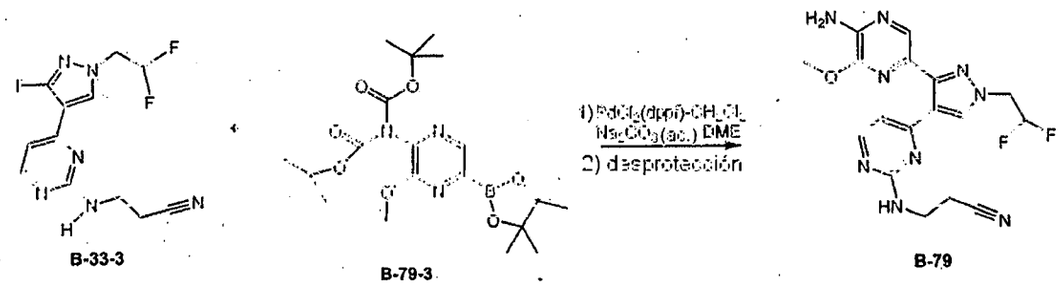


B-79-2 B-79-3

Una mezcla del *bis*(pinacolato)diboro (1,12 g, 4,4 mmol), (5-bromo-3-metoxipirazin-2-il)imidodicarbonato de di-*terc*-butilo **B-79-2** (1,62 g, 4 mmol) y acetato potásico (1,2 g, 12 mmol) en tolueno (40 ml) se desoxigenó con un burbujeador de nitrógeno durante unos minutos antes de la adición de complejo de dicloruro de 1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) y diclorometano (78 mg, 0,096 mmol). Después, la mezcla se calentó en un baño de aceite a 50°C

durante 4 días. El análisis por EM-CL indicó que la reacción se había completado. La mezcla se filtró y el filtrado se redujo hasta el volumen mínimo. El residuo **B-79-3** se llevó a continuación a la siguiente etapa sin purificación, asumiendo un rendimiento cuantitativo.

Preparación de 3-{4-[3-(5-Amino-6-metoxi-pirazin-2-il)-1-(2,2-difluoro-etil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-ilamino}-propionitrilo (B-79)



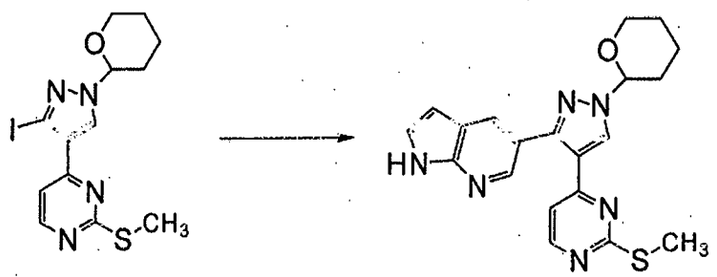
B-33-3 B-79-3 B-79

A una disolución del [3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-il]imidodicarbonato de di-*terc*-butilo en bruto **B-79-3** (0,6 mmol) en dimetoxietano (2,5 ml) se le añadieron 3-{4-[1-(2,2-Difluoro-etil)-3-yodo-1*H*-pirazol-4-il]-pirimidin-2-ilamino}-propionitrilo **B-33-3** (150 mg, 0,37 mmol) y fluoruro de cesio (1,1 ml de una disolución acuosa 1 M, 1,1 mmol). La mezcla resultante se desoxigenó con un burbujeador de nitrógeno durante 5 min y después se añadió complejo de dicloruro de 1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) y diclorometano (15 mg, 0,019 mmol). Después, la mezcla se calentó en un baño de aceite a 80ºC durante 20 horas. El análisis por EM-CL indicó que el yoduro se había consumido completamente. La mezcla es repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se redujeron hasta el mínimo volumen. El residuo se recogió en dimetoxietano (3 ml) y después se calentó a 170ºC en el microondas durante 25 minutos para

la termólisis de los grupos *terc*-butoxicarbonilo. La mezcla oscura resultante se filtró a través de un filtro de 0,45 μ y el filtrado se redujo hasta el mínimo volumen. El residuo se purificó por HPLC, dando 59 mg (37%) del compuesto **B-79** en forma de un sólido mullido de color blanco después de la liofilización de las fracciones deseadas. RMN ^{1}H (400 MHz, ACETONITRILO-d_3) δ ppm 8,17 (s, 1 H), 8,15 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 6,72 (d, J = 5,31 Hz, 1 H), 6,27 (tt, J = 54,98, 3,76 Hz, 1 H), 5,91 (t a, J = 5,18 Hz, 1 H), 5,34 (s a, 2 H), 4,59 (td, J = 14,65, 3,79 Hz, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,55 (c, J = 6,23 Hz, 2 H), 2,64 (t, J = 6,44 Hz, 2 H)

Ejemplo C-1: Preparación de [4-[2-((*S*)-2-Hidroxi-propilamino)-pirimidin-4-il]-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-pirazol-1-il]-acetonitrilo

Preparación de 5-[4-(2-Metilsulfanil-pirimidin-4-il)-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1*H*-pirazol-3-il]-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (C-1-1)

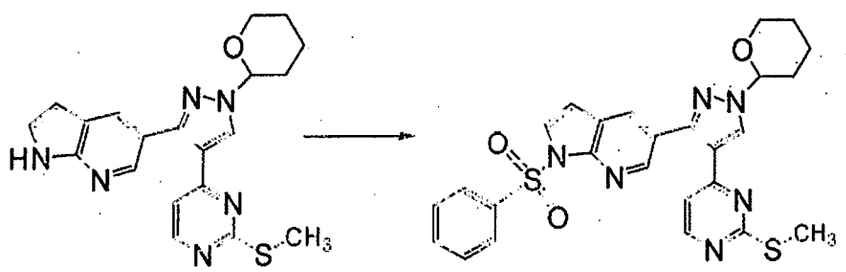


B C-1-1

A una disolución de 4-[3-yodo-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metilsulfanil-pirimidina **B** (1,33 g, 3,3 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (1 g, 4,1 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió una disolución 2 M de carbonato sódico (2 ml). El carbonato sódico pareció salir de la disolución después de la adición. La mezcla se desoxigenó con un burbujeador de nitrógeno durante unos minutos. Se añadió

el catalizador de paladio y el burbujeo con nitrógeno continuó durante unos minutos antes de retirar el burbujeador. La mezcla se calentó a 85ºC durante 18 h. El análisis por EM-CL mostró la completa conversión en el producto. La mezcla se goteó en NaCl acuoso saturado y los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se aclararon con agua. Los sólidos se disolvieron en metanol/diclorometano (1:9), se secaron sobre $MgSO_4$ y se redujeron hasta el mínimo volumen. El residuo se purificó en una columna corta de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo al 0-50% en diclorometano como eluyente, dando 5-[4-(2-Metilsulfanil-pirimidin-4-il)-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1*H*-pirazol-3-il]-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (**C-1-1**) (0,89 g, 69%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,73 (s a, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,43 (d, J = 5,31 Hz, 1 H), 8,29 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 8,07 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,51 (t, J = 3,03 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 5,31 Hz, 1 H), 6,48 (dd, J = 3,28, 1,77 Hz, 1 H), 5,53 (dd, J = 9,85, 2,27 Hz, 1 H), 4,00 (d a, J = 13,39 Hz, 1 H), 3,61- 3,76 (m a, 1 H), 2,10 - 2,24 (m a, 4 H), 1,91- 2,06 (m a, 2 H), 1,65 -1,80 (m a, 1 H), 1,50 - 1,63 (m a, 2 H).

Preparación de 1-Bencenosulfonil-5-[4-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1*H*-pirazol-3-il]-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (C-1-2)



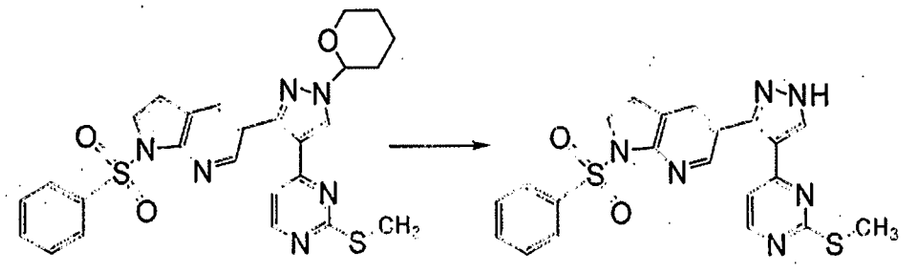
C-1-1 C-1-2

A una disolución de la 5-[4-(2-Metilsulfanil-pirimidin-4-il)-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1*H*-pirazol-3-il]-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (**C-1-1**) (870 mg, 2,22 mmol)

342

en DMF (10 ml) a 25°C se le añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite, 133 mg, 3,32 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante unos minutos hasta que cesó el desprendimiento de gas. Se añadió cloruro de bencenosulfonilo (0,4 ml, 3,13 mmol) y la mezcla se hizo turbia. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, el análisis por EM-CL mostró la completa conversión en el producto deseado. La mezcla se añadió lentamente a 150 ml de NaCl acuoso saturado. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al aire. Los sólidos se disolvieron en diclorometano, se secaron sobre $MgSO_4$ y se redujeron hasta el mínimo volumen. El residuo se purificó en una columna corta de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo al 0-20% en diclorometano como eluyente, dando 1-bencenosulfonil-5-[4-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-1-(tetrahidropiran-2-il)-1*H*-pirazol-3-il]-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (**C-1-2**) (0,83 g, 70%) en forma de una espuma de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,77 5 (s, 1 H), 8,47 (d, J = 5,31 Hz, 1 H), 8,43 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 8,16 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 8,09 - 8,15 (m, 2 H), 7,95 (d, J = 4,04 Hz, 1 H), 7,68 - 7,77 (m, 1 H), 7,57 - 7,67 (m, 2 H), 7,29 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 6,86 (d, J = 4,04 Hz, 1 H), 5,52 (dd, J = 9,85, 2,27 Hz, 1 H), 3,98 (d a, J = 11,87 Hz, 1 H), 3,62 - 3,74 (m, 1 H), 2,07 - 2,23 (m a, 1 H), 1,90 - 2,05 (m a, 2 H), 1,66 - 1,77 (m a, 1 H), 1,65 (s, 3 H), 1,50 - 1,61 (m a, 2 H).

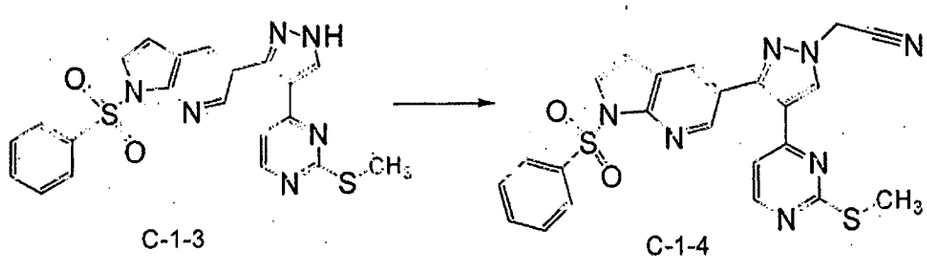
Preparación de 5-{4-[2-(metiltio)pirimidin-4-il]-1*H*-pirazol-3-il}-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (C-1-3)



C-1-2 C-1-3

A una disolución de la 1-bencenosulfonil-5-[4-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1*H*-pirazol-3-il]-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (**C-1-2**) (750 mg, 1,41 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadió una disolución de HCl en dioxano (~4 N, 0,1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 45 minutos, la disolución se goteó en tampón fosfato (pH 7, 15 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración, se aclaró con agua y se secó al aire, dando la 5-{4-[2-(metiltio)pirimidin-4-il]-1*H*-pirazol-3-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (**C-1-3**) (622 mg, 98%) que se llevó a continuación sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, ACETONITRILO-d_3) δ ppm 11,51 (s a, 1 H), 8,47 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 8,34 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,23 (s a, 1 H), 8,14 (d, J = 7,58 Hz, 2 H), 8,10 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 2,78 Hz, 1 H), 7,68 (t, J = 7,45 Hz, 1 H), 7,57 (t, J = 7,71 Hz, 2 H), 7,07 (d, J = 4,80 Hz, 1 H), 6,75 (d, J = 3,79 Hz, 1 H), 1,81 (s, 3 H).

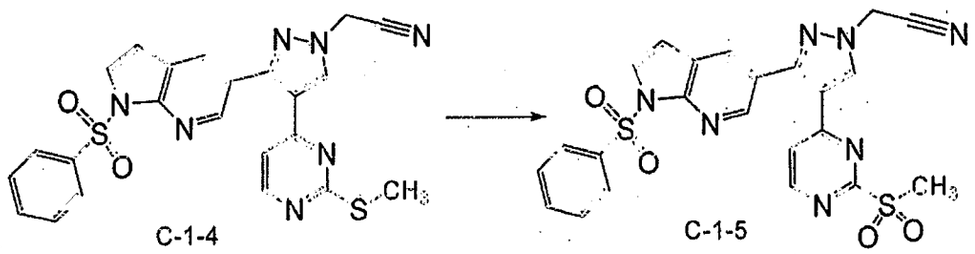
Preparación de [3-(1-bencenosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-pirazol-1-il]-acetonitrilo (C-1-4)



C-1-3 C-1-4

A una disolución de la 5-{4-[2-(metiltio)pirimidin-4-il]-1*H*-pirazol-3-il}-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (**C-1-3**) (638 mg, 1,42 mmol) y bromoacetonitrilo (0,5 ml, 7 mmol) en DMF se le añadió carbonato potásico recién molido (254 mg, 1,84 mmol). La suspensión resultante se agitó a 75ºC durante 18 h. El análisis por EM-CL mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y NaCl acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con agua y NaCl acuoso saturado, se secaron sobre $MgSO_4$ y se redujeron hasta el mínimo volumen. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de metil *terc*-butil éter del 25 al 100% en hexanos como eluyente, dando [3-(1-bencenosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-pirazol-1-il]-acetonitrilo (**C-1-4**) (440 mg, 63%) en forma de una espuma crujiente. RMN ^{1}H (400 MHz, ACETONITRILO-d_3) δ ppm 8,46 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 8,36 (d, J = 5,31 Hz, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,11- 8,16 (m, 2 H), 8,09 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 4,04 Hz, 1 H), 7,64 - 7,71 (m, 1 H), 7,57 (t, J = 7,71 Hz, 2 H), 7,01 (d, J = 5,31 Hz, 1 H), 6,75 (d, J = 4,04 Hz, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 1,88 (s, 3 H).

Preparación de [3-(1-bencenosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4-(2-metanosulfonil-pirimidin-4-il)-pirazol-1-il]-acetonitrilo (C-1-5)

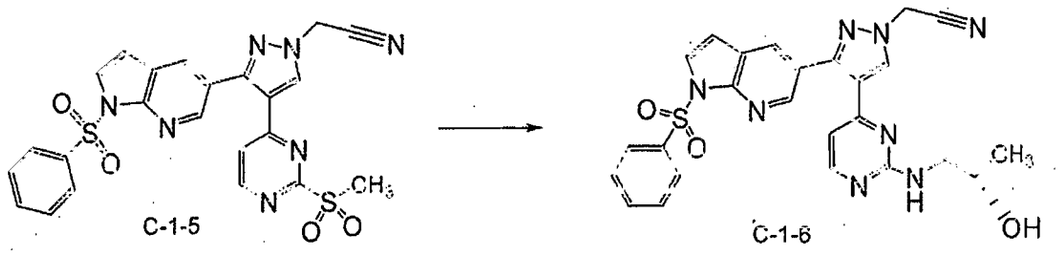


C-1-4 C-1-5

Una disolución del [3-(1-bencenosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-pirazol-1-il]-acetonitrilo (**C-1-4**) (175 mg, 0,36 mmol)

en THF (2 ml) y H_2O (2 ml) se enfrió a 0ºC y se añadió en una porción OXONE (330 mg, 0,54 mmol, 1,5 equiv.). La suspensión de color amarillo resultante se agitó a 0ºC durante 10 min y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se filtró y los sólidos se aclararon con acetato de etilo y agua. El filtrado se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se redujeron hasta el mínimo volumen. El residuo se trituró con metil *terc*-butil éter y los sólidos se recogieron por filtración, dando [3-(1-bencenosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4-(2-metanosulfonil-pirimidin-4-il)-pirazol-1-il]-acetonitrilo (**C-1-5**) (158 mg, 85%) que se llevó a continuación sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, ACETONITRILO-d_3) δ ppm 8,74 (d, J = 5,56 Hz, 1 H), 8,53 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,18 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 8,12 - 8,17 (m, 2 H), 7,84 (d, J = 4,04 Hz, 1 H), 7,63 - 7,73 (m, 1 H), 7,55 - 7,62 (m, 2 H), 7,53 (d, J = 5,31 Hz, 1 H), 6,75 (d, J = 4,04 Hz, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 2,78 (s, 3 H).

Preparación de {3-(1-bencenosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4-[2-((*S*)-2-hidroxi-propilamino)-pirimidin-4-il]-pirazol-1-il}-acetonitrilo (C-1-6)

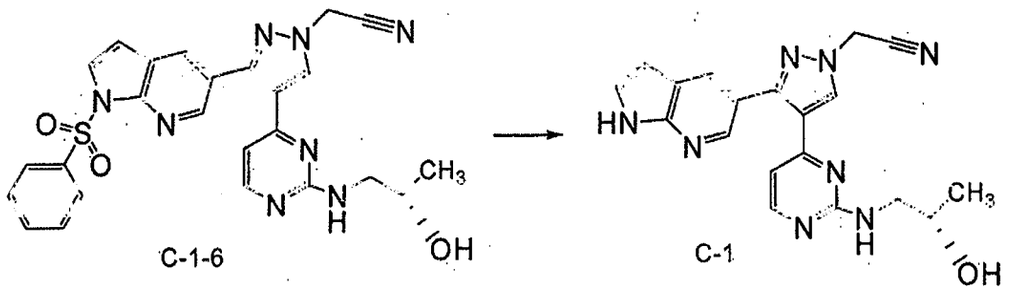


Una mezcla del [3-(1-bencenosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4-(2-metanosulfonil-pirimidin-4-il)-pirazol-1-il]-acetonitrilo (**C-1-5**) (310 mg, 0,6 mmol) y (*S*)-(+)-1-amino-2-propanol (134 mg, 1,8 mmol) en THF (5 ml) se calentó a 80ºC durante 18 h. La mezcla se concentró sobre gel de sílice y después se

346

purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de metanol al 0-6% en una mezcla de diclorometano y acetato de etilo (1:1) como eluyente, produciendo 220 mg (72%) de {3-(1-bencenosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4-[2-((*S*)-2-hidroxi-propilamino)-pirimidin-4-il]-pirazol-1-il}-acetonitrilo (**C-1-6**) en forma de una espuma a partir del metil *terc*-butil éter. RMN ^{1}H (400 MHz, ACETONITRILO-d_3) δ ppm 8,52 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,07 - 8,17 (m, 4 H), 7,81 (d, J = 4,04 Hz, 1 H), 7,63 - 7,73 (m, 1 H), 7,52 - 7,60 (m, 2 H), 6,75 (d, J = 4,04 Hz, 1 H), 6,53 (s a, 1 H), 5,67 (t a, J = 4,93 Hz, 1 H), 5,24 (s, 2 H), 3,56 (s a, 1 H), 2,64 - 3,28 (m a, 3 H), 0,74 (s a, 3 H).

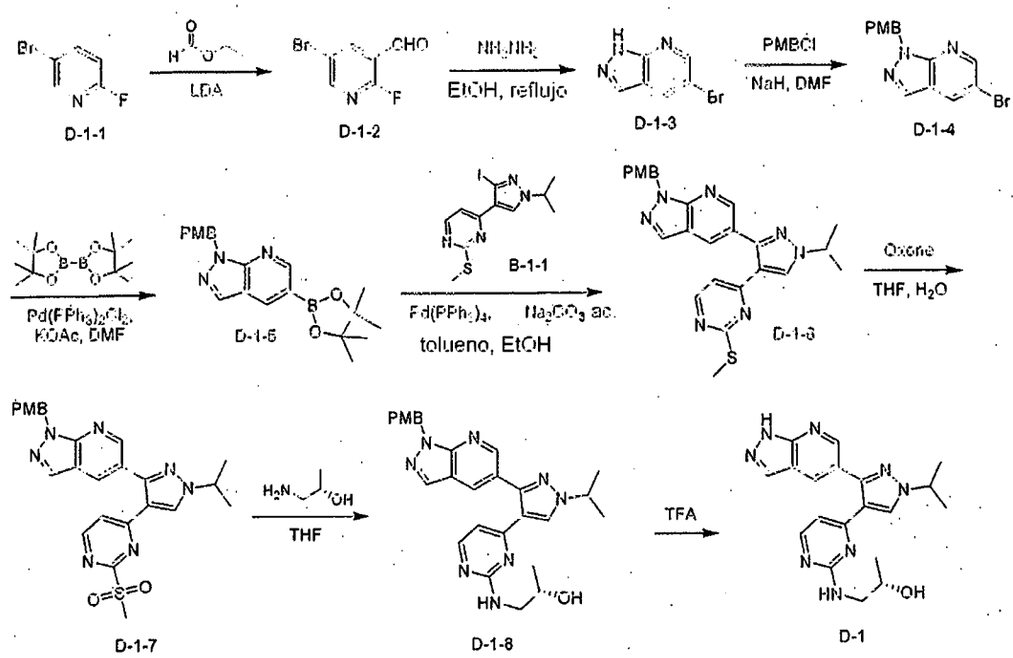
Preparación de [4-[2-((*S*)-2-hidroxi-propilamino)-pirimidin-4-il]-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-pirazol-1-il]-acetonitrilo (C-1)



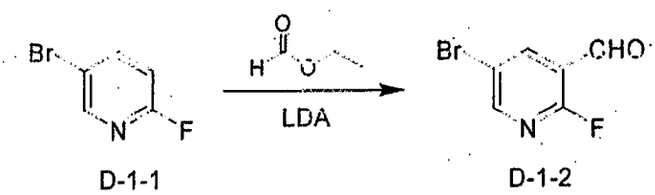
A una disolución del {3-(1-bencenosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4-[2-((*S*)-2-hidroxi-propilamino)-pirimidin-4-il]-pirazol-1-il}-acetonitrilo (**C-1-6**) (145 mg, 0,28 mmol) en THF (5 ml) a -40ºC se le añadió hidróxido sódico (1,1 ml de una disolución de 10 mg/ml en MeOH, 0,28 mmol). La mezcla se dejó calentar lentamente a 0ºC. Después de 2 h, la mezcla se diluyó con 10 ml de THF y la agitación continuó a 0ºC durante 2 h. La mezcla se repartió entre tampón fosfato a pH 7 y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre $MgSO_4$ y se redujeron hasta el mínimo

volumen. El residuo se purificó por HPLC, dando el [4-[2-((*S*)-2-hidroxi-propilamino)-pirimidin-4-il]-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-pirazol-1-il]-acetonitrilo (**C-1**) con un rendimiento del 23%. RMN ^{1}H (400 MHz, ACETONITRILO-d_3) δ ppm 9,78 (s a, 1H), 8,42 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,05-8,14 (m, 2 H), 7,38 - 7,45 (m, 1 H), 6,42 - 6,56 (m, 2 H), 5,74 (s a, 1H), 5,25 (s, 2 H), 3,72 (s a, 1 H), 3,19 (s a, 1 H), 3,04 (s a, 1 H), 0,95 (s a, 3 H).

Ejemplo D-1: Preparación de (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol



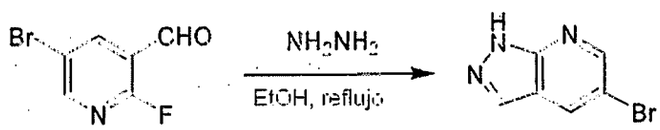
Preparación de 5-bromo-2-fluoronicotinaldehído (D-1-2).



A una disolución de diisopropilamina (17 ml, 0,17 mol) en THF seco (200

ml) se le añadió gota a gota *n*-BuLi 2,5 M en hexano (68 ml, 0,17 mol) a 0°C en atmósfera de N_2. Después de la adición, la mezcla resultante se enfrió a -65°C. Después, se añadió gota a gota una disolución de 5-bromo-2-fluoropiridina (25 g, 0,14 mol) en THF seco (100 ml). La mezcla resultante se agitó a -65°C durante 90 minutos. Después, a la mezcla se le añadió gota a gota formiato de etilo (15,6 g, 0,21 mol). Después de agitar durante 10 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con una disolución de ácido cítrico al 10% en THF (100 ml) a -65°C. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente, se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con NaCl acuoso saturado (100 ml x 2), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío, produciendo el compuesto **D-1-2** (25 g, 85%) en forma de un sólido de color amarillo.

Preparación de 5-bromo-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridina (D-1-3).



D-1-2 D-1-3

Una disolución del compuesto **D-1-2** (20 g, 0,1 mol) e hidracina anhidra (18 g, 0,56 mol) en etanol se calentó a reflujo durante una noche. El análisis por CCF (2:1 de éter de petróleo/EtOAc) indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta un volumen de aproximadamente 50 ml, se vertió en agua (500 ml) y la mezcla resultante se filtró. La torta se lavó con agua (50 ml x 3) y éter (20 ml x 3) y después se secó al vacío, produciendo el compuesto **D-1-3** (9,0 g, 46%) en forma de un sólido de color amarillo.

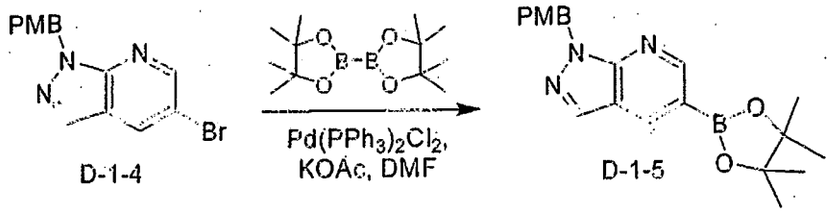
Preparación de 1-(4-metoxibencil)-5-bromo-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridina (D-1-

4).

D-1-3 D-1-4

A una disolución del compuesto **D-1-3** (3,47 g, 17,5 mmol) en DMF seca (50 ml) se le añadió en porciones NaH (77 mg, 19,25 mmol) a 0°C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos. Después, se añadió gota a gota PMBCl (3,29 g, 21 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por CCF (1:1 de éter de petróleo/EtOAc) indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (100 ml x 2) y NaCl acuoso saturado (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, de 50:1 a 4:1 de éter de petróleo/EtOAc), produciendo el compuesto puro **D-1-4** (4,3 g, rendimiento: 77,2%) en forma de un sólido de color amarillo.

Preparación de 1-(4-metoxibencil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridina (D-1-5)

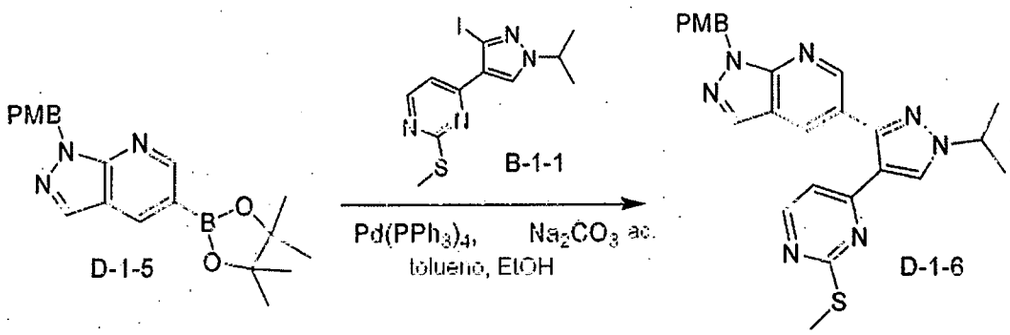


D-1-4 D-1-5

A una disolución agitada del compuesto **D-1-4** (4,3 g, 13,5 mmol) en DMF seca (80 ml) se le añadieron 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (6,9 g, 27 mmol), KOAc (3,9 g, 40,5 mmol) y

$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,43 g, 0,5 mmol) en atmósfera de N_2. La mezcla resultante se calentó a 80~90°C durante una noche. El análisis por CCF (4:1 de éter de petróleo/EtOAc) indicó el consumo completo del compuesto. **39**. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (300 ml) y se extrajo con EtOAc (300 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (300 ml x 2) y NaCl acuoso saturado (300 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío, produciendo el compuesto en bruto **D-1-5** (8 g, rendimiento: 100%) en forma de un aceite de color negro, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

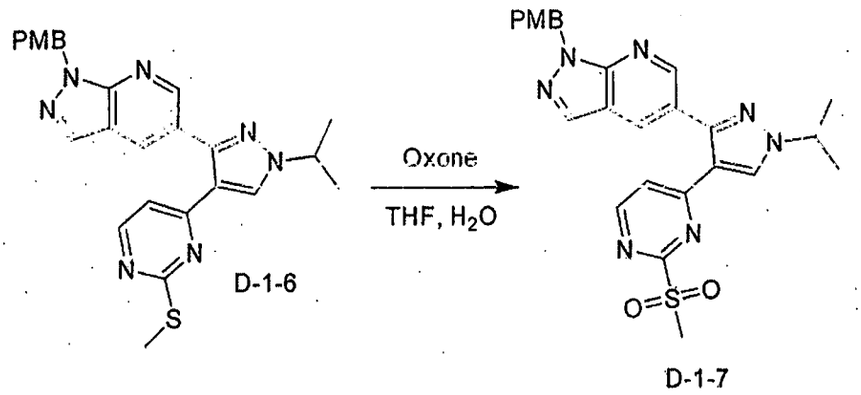
Preparación de 1-(4-metoxibencil)-5-(1-isopropil-4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridina (D-1-6).



A una disolución agitada del compuesto **B-1-1** (1,8 g, 5 mmol) en tolueno (60 ml) y EtOH (20 ml) se le añadieron la mezcla en bruto del compuesto **D-1-5** (8 g, 13,5 mmol), Na_2CO_3 acuoso 2 N (7,5 ml) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,18 g, 0,11 mmol) en atmósfera de N_2. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. El análisis por CCF (2:1 de éter de petróleo/EtOAc) indicó el consumo completo del compuesto **7.** La mezcla de reacción se lavó con H_2O (50 ml) y NaCl acuoso saturado (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 2:1 de éter

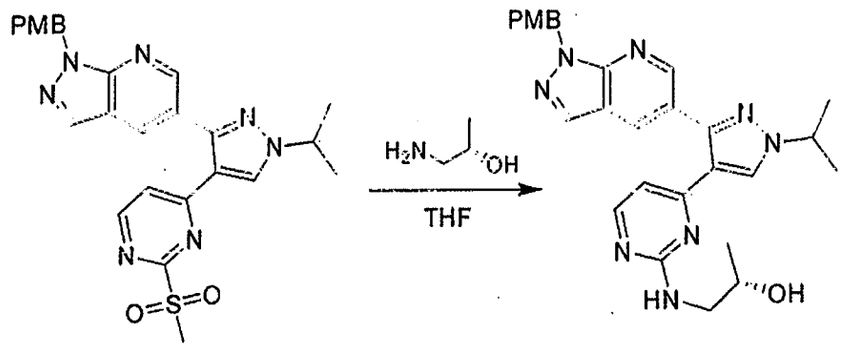
de petróleo/EtOAc), produciendo el compuesto en bruto **D-1-6,** que se purificó por HPLC preparativa, produciendo el compuesto puro **D-1-6** (560 mg, rendimiento: 23,8%) en forma de un aceite de color amarillo.

Preparación de 1-(4-metoxibencil)-5-(1-isopropil-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridina (D-1-7).



Una mezcla del compuesto **D-1-6** (560 mg, 1,19 mmol) y Oxone (1,1 g, 1,79 mmol) en THF (10 ml) y H_2O (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis por CCF (2:1 de éter de petróleo/EtOAc) indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se concentró al vacío, al residuo se le añadió H_2O (30 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío, produciendo el compuesto **D-1-7** (600 mg, rendimiento: 100%) en forma de un aceite de color rojo.

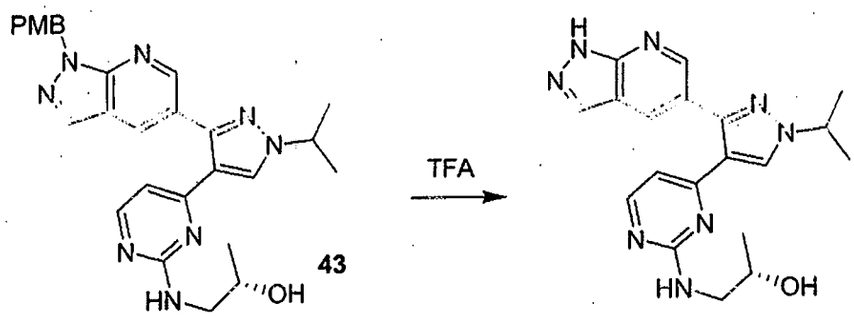
Preparación de (2*S*)-1-(4-(3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (D-1-8).



D-1-7 D-1-8

Una mezcla del compuesto **D-1-7** (600 mg, 1,2 mmol) y (*S*)-1-aminopropan-2-ol (528 mg, 7,15 mmol) en THF (30 ml) se calentó a reflujo durante dos días. El análisis por CCF (15:1 de CH_2Cl_2/MeOH) indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc), produciendo el compuesto **D-1-8** (460 mg, rendimiento: 77,4%) en forma de un aceite de color amarillento.

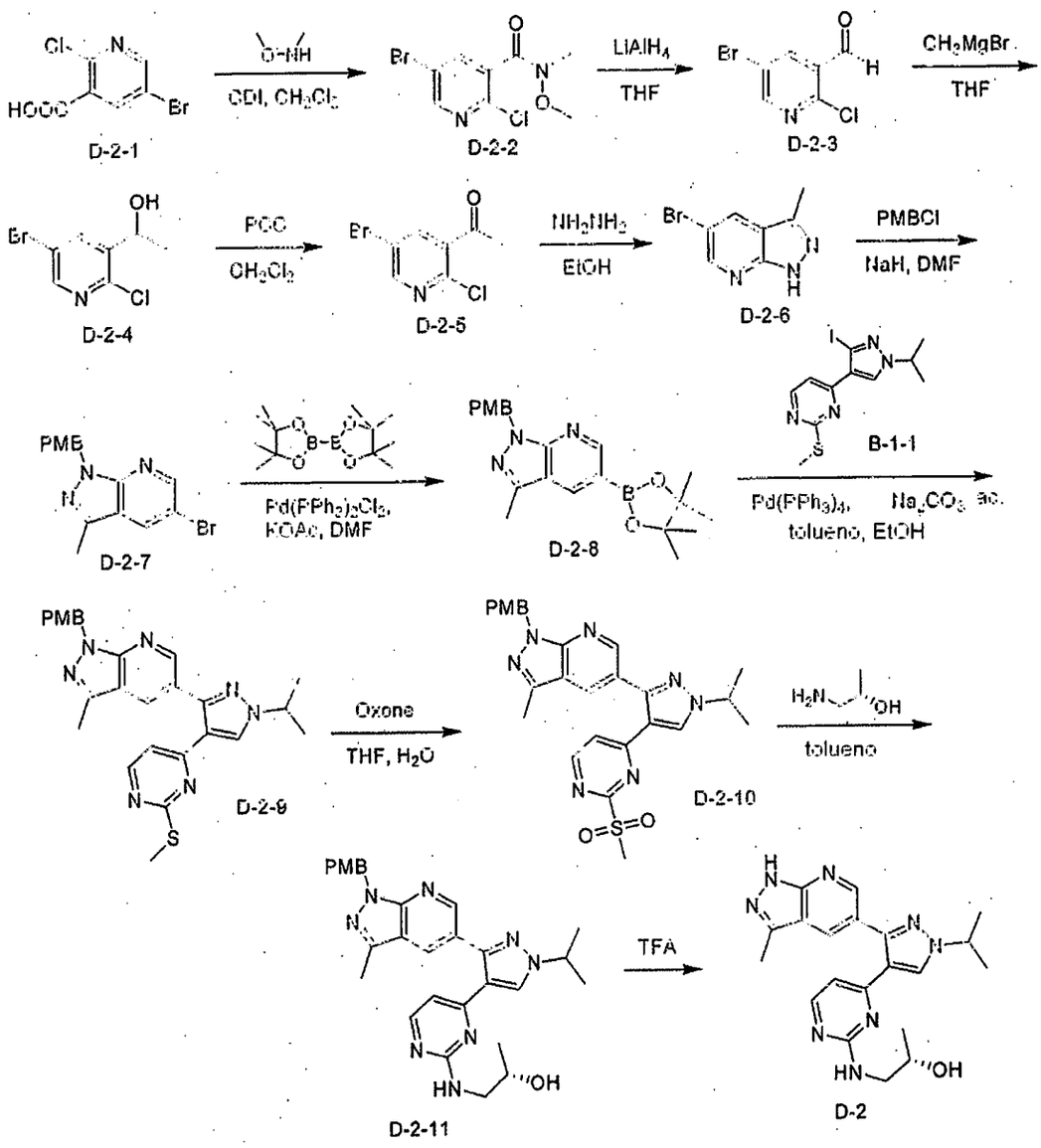
Preparación de (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (D-1)



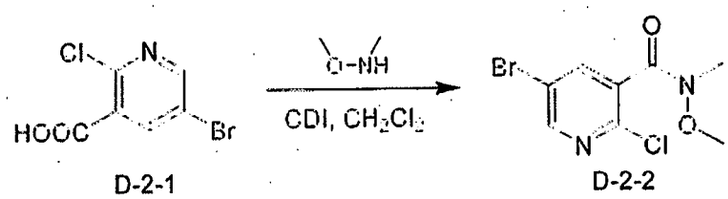
Una disolución del compuesto **D-1-8** (460 mg, 0,92 mmol) en TFA (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El análisis por CCF (15:1 de CH_2Cl_2/MeOH) indicó que se había consumido aproximadamente la mitad

del compuesto **D-1-8**. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se basificó a pH ~8 con $NaHCO_3$ saturado (10 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa, produciendo el compuesto **D-1** (130 mg, rendimiento: 21,5%) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo D-2: Preparación de (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol



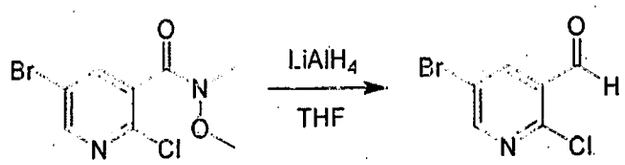
Preparación de 5-bromo-2-cloro-*N*-metoxi-*N*-metilnicotinamida (D-2-2).



A una disolución del compuesto **D-2-1** (23,5 g, 0,1 mol) en CH_2Cl_2 seco

(400 ml) se le añadió en porciones CDI (19,5 g, 0,12 mol) a temperatura ambiente en atmósfera de N_2. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora. Después, se añadió *O,N*-dimetil-hidroxilamina (11,5 g, 0,12 mol) a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por CCF (8:1 de éter de petróleo/EtOAc) indicó el consumo completo del material de partida. Se añadió H_2O (200 ml) y la fase orgánica se separó, se lavó secuencialmente con HCl 1 N (100 ml), Na_2CO_3 1 N (100 ml) y NaCl acuoso saturado (200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío, dando el compuesto **D-2-2** (25 g, 90%) en forma de un sólido de color amarillo.

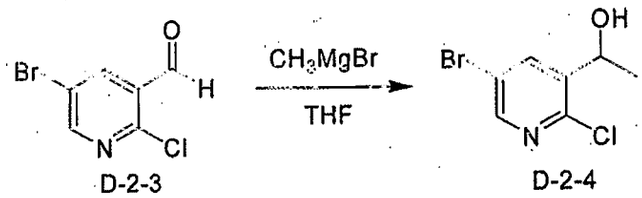
Preparación de 5-bromo-2-cloronicotinaldehído (D-2-3).



D-2-2 D-2-3

A una disolución agitada del compuesto **D-2-2** (25 g, 89,4 mmol) en THF seco (200 ml) se le añadió $LiAlH_4$ (1,7 g, 27 mmol) a -10°C en atmósfera de N_2. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El análisis por CCF (5:1 de éter de petróleo/EtOAc) indicó el consumo completo del material de partida. A la mezcla de reacción se le añadió $KHSO_4$ 1 N (200 ml) y se extrajo con EtOAc (300 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío, produciendo el compuesto en bruto **D-2-3**, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 30:1 de éter de petróleo/EtOAc), produciendo el compuesto puro **D-2-3** (8,0 g, 45%) en forma de un sólido de color blanco.

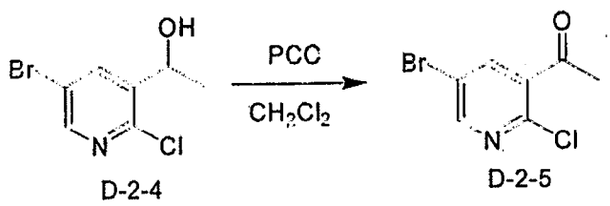
Preparación de 1-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)etanol (D-2-4).



D-2-3 D-2-4

A una disolución agitada del compuesto **D-2-3** (8,0 g, 36,3 mmol) en THF seco (100 ml) se le añadió una disolución de CH_3MgBr 3 M en THF (18,14 ml, 54,4 mmol) a -78°C en atmósfera de N_2. Después de la adición, la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El análisis por CCF (8:1 de éter de petróleo/EtOAc) indicó que la mayor parte del compuesto **D-2-3** se había consumido. A la mezcla de reacción se le añadió H_2O (200 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío, dando el compuesto en bruto **D-2-4,** que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 50:1 de éter de petróleo/EtOAc), produciendo el compuesto puro **D-2-4** (6,3 g, 73,6%) en forma de un aceite de color amarillo.

Preparación de 1-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)etanona (D-2-5).

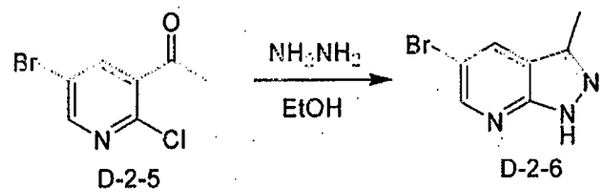


D-2-4 D-2-5

A una disolución agitada de piridina (13 g, 0,165 mol) en CH_2Cl_2 (200 ml) se le añadieron en porciones CrO_3 (8,25 g, 0,083 mol) y gel de sílice (20 ml) a 0°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Después, se añadió el compuesto **D-2-4** (6,5 g, 27,5 mmol) y la mezcla

resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por CCF (8:1 de éter de petróleo/EtOAc) indicó que la mayor parte del compuesto **D-2-4** se había consumido. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío, dando el compuesto en bruto **D-2-5,** que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 20:1 de éter de petróleo/EtOAc), dando el compuesto puro **D-2-5** (5 g, rendimiento: 77%) en forma de un aceite de color amarillo.

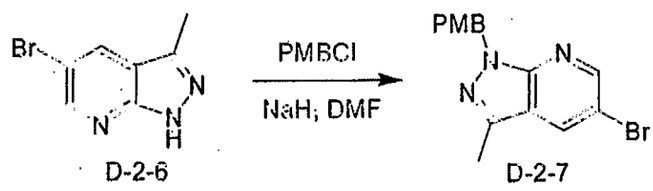
Preparación de 5-bromo-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridina (D-2-6).



D-2-5 D-2-6

Una mezcla del compuesto **D-2-5** (4 g, 16 mmol) e hidracina (30 ml) en etanol (300 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por CCF (5:1 de éter de petróleo/EtOAc) indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 15:1 de éter de petróleo/EtOAc), produciendo el compuesto en bruto **D-2-6,** que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa, produciendo el compuesto puro **D-2-6** (800 mg, rendimiento: 20%) en forma de un sólido de color blanco.

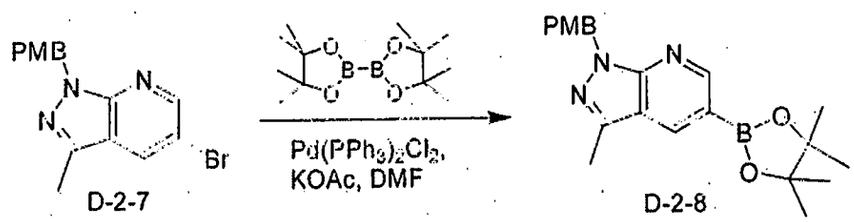
Preparación de 1-(4-metoxibencil)-5-bromo-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridina (D-2-7).



D-2-6 D-2-7

A una disolución agitada del compuesto **D-2-6** (0,6 g, 3 mmol) en DMF seca (50 ml) se le añadió en porciones NaH (0,24 g, 6 mmol) a 0ºC en atmósfera de N_2. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se añadió gota a gota PMBCl (0,52 g, 3,3 mmol) a 0ºC. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por CCF (3:1 de éter de petróleo/EtOAc) indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, de 8:1 a 5:1 de éter de petróleo/EtOAc), produciendo el compuesto **D-2-7** (0,7 g, rendimiento: 71%) en forma de un sólido de color blanco.

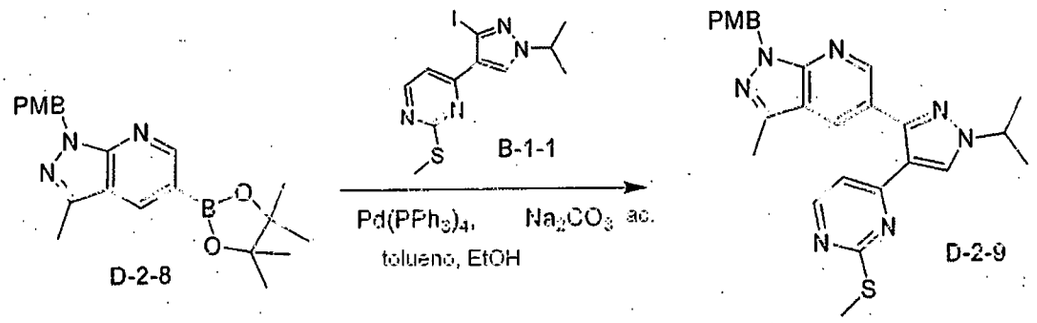
Preparación de 1-(4-metoxibencil)-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridina (D-2-8).



Una disolución del compuesto **D-2-7** (0,7 g, 2,1 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (1,05 g, 4,2 mmol), KOAc (0,63 g, 6,3 mmol) y una cantidad catalítica de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ en DMF seca (80 ml) se agitó a 80~90ºC en atmósfera de N_2 durante una noche. El análisis por CCF (3:1 de éter de petróleo/EtOAc) indicó el consumo completo del material de partida. Se añadió H_2O (100 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (100

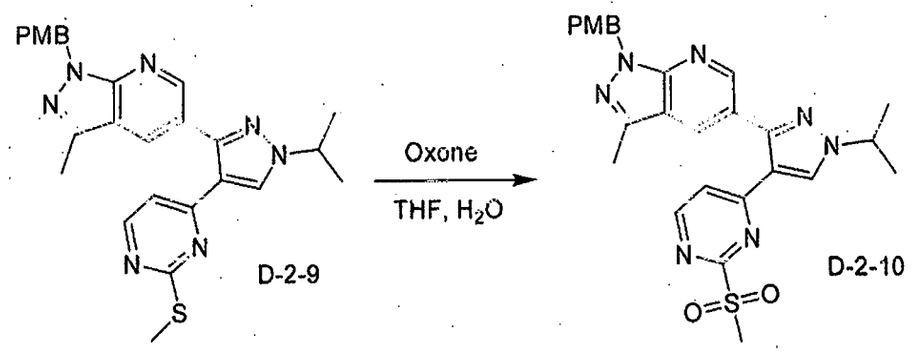
ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío, produciendo el compuesto en bruto **D-2-8** (0,8 g, rendimiento: 100%) en forma de un aceite pardo, que se usó directamente sin purificación adicional.

Preparación de 1-(4-metoxibencil)-5-(1-isopropil-4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridina (D-2-9).



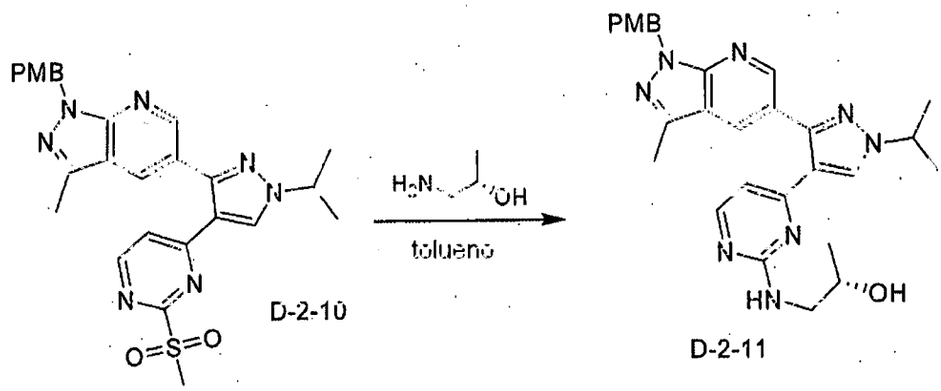
A una disolución agitada del compuesto **B-1-1** (0,38 g, 1,05 mmol) en tolueno (60 ml) y EtOH (20 ml) se le añadieron el material en bruto del compuesto **D-2-8** (0,8 g, 2,1 mmol) y Na_2CO_3 ac. 2 N (1,6 ml) en atmósfera de N_2. Después de 10 minutos, se añadió una cantidad catalítica de $Pd(PPh_3)_4$. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. El análisis por CCF (2:1 de éter de petróleo/EtOAc) indicó el consumo completo del compuesto **D-2-8**. A la mezcla de reacción se le añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 5:1 de éter de petróleo/EtOAc), produciendo el compuesto **D-2-9** (0,9 g, 30,1%) en forma de un sólido de color blanco.

Preparación de 1-(4-metoxibencil)-5-(1-isopropil-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridina (D-2-10).



Una mezcla del compuesto **D-2-9** (0,4 g, 0,82 mmol) y Oxone (0,76 g, 1,2 mmol) en THF (10 ml) y H_2O (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis por CCF (EtOAc) indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Al residuo se le añadió H_2O (30 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío, produciendo el compuesto **D-2-10** (0,42 g, rendimiento: 100%) en forma de un sólido de color amarillo.

Preparación de (2*S*)-1-(4-(3-(1-(4-metoxibencil)-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (D-2-11).

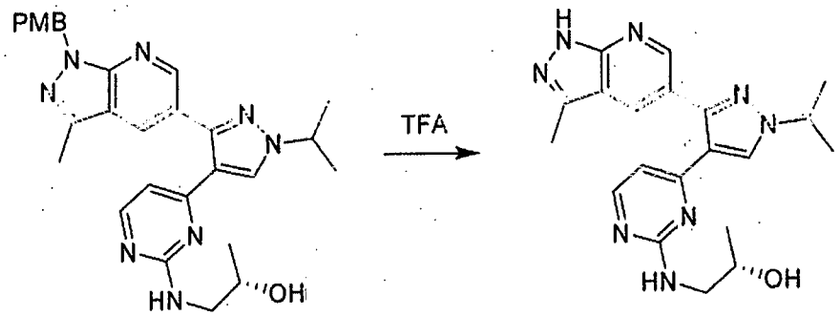


Una mezcla del compuesto **D-2-10** (0,42 g, 0,82 mmol) y (*S*)-1-

361

aminopropan-2-ol (0,6 g, 8,2 mmol) en tolueno (25 ml) se calentó a reflujo durante una noche. El análisis por CCF (EtOAc) indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc), produciendo el compuesto **D-2-11** (0,4 g, rendimiento: 100%) en forma de un sólido de color amarillo.

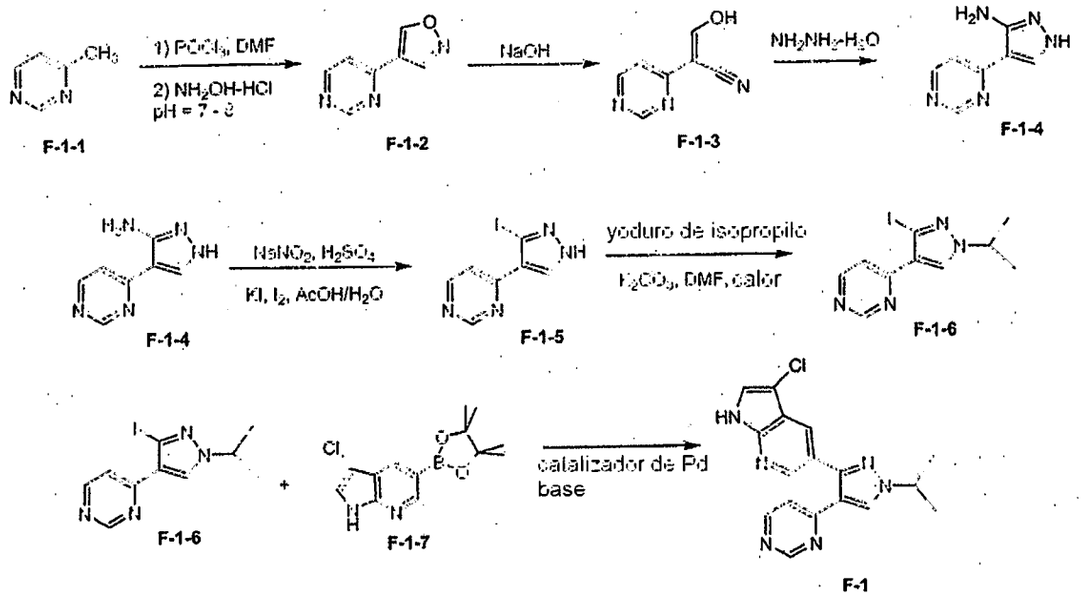
Preparación de (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (D-2)



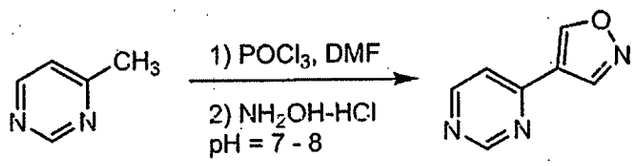
D-2-11 D-2

Una disolución del compuesto **D-2-11** (400 mg, 0,82 mmol) en TFA (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. El análisis por CCF (1:2 de éter de petróleo/EtOAc) indicó que aproximadamente la mitad del compuesto **D-2-11** se había consumido. A la mezcla se le añadió Et_3N (10 ml) y la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 1:1 de éter de petróleo/EtOAc), produciendo el producto en bruto, que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa, dando el compuesto puro **D-2** (141,1 mg, rendimiento: 47%) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo F-1: Preparación de 3-cloro-5-(1-isopropil-4-(pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina



Preparación de 4-isoxazol-4-ilpirimidina (F-1-2)



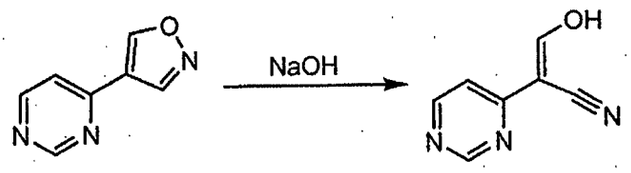
F-1-1 **F-1-2**

Comenzó a añadirse trifosgeno cristalino (44,3 g, 0,447 mol, 2,1 equiv.) a una disolución de 4-metilpirimidina (20,3 g, 0,213 mol) y dimetilformamida (32,7 g, 0,447 mol, 2,1 equiv.) a -10ºC. Esto se realizó con calentamiento severo y densificación de la masa de reacción, siendo necesario cambiar varias veces la mezcla de refrigeración y añadir cloroformo a la mezcla de reacción (total 60 ml). Después de 3 h, cuando finalizó la adición de trifosgeno, la mezcla de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar a 35ºC. Cuando la mezcla de reacción comenzó a enfriarse, el cloroformo se evaporó y el residuo oleoso de color rojo se trituró con acetato de etilo, dando el

compuesto en bruto **F-1-1a** (rendimiento 78 g).

El compuesto **F-1-1a** se roció cuidadosamente sobre una disolución de clorhidrato de hidroxilamina (17,8 g, 0,258 mol, 1,2 equiv.) y $NaHCO_3$ (17,9 g, 0,213 mol) en agua (300 ml) a 10°C con agitación. A la mezcla obtenida se le añadió además $NaHCO_3$ (36 g, 2 equiv.) (precaución, formación de espuma), acompañado de la formación de un precipitado cristalino claro. El precipitado se sometió a extracción con acetato de etilo. Al día siguiente, se repitió la extracción. Los extractos combinados se evaporaron, dando el compuesto **F-1-2** en forma de un producto cristalino (rendimiento del 94% calculado para 4-metilpirimidina, 29,6 g).

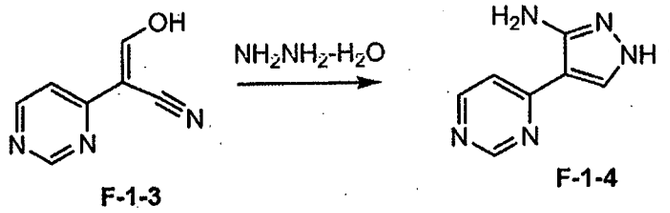
Preparación de 3-oxo-2-pirimidin-4-ilpropanonitrilo (F-1-3)



F-1-2 **F-1-3**

El compuesto **F-1-2** se roció a una disolución de NaOH (8,06 g, 0,201 mol) en la mezcla de agua/etanol (30 ml/30 ml) con agitación. La mezcla se calentó espontáneamente a 70°C, se formó una disolución de color parduzco-rojo y se formó un precipitado claro. Después de la densificación, se añadió agua. Después de que cesara el calentamiento espontáneo, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió etanol y la disolución se evaporó rotatoriamente. Esta operación se repitió dos veces y el residuo se lavó en un filtro con acetato de etilo y éter, dando el compuesto **F-1-3** en forma de cristales de color beige (rendimiento del 100%, 34 g).

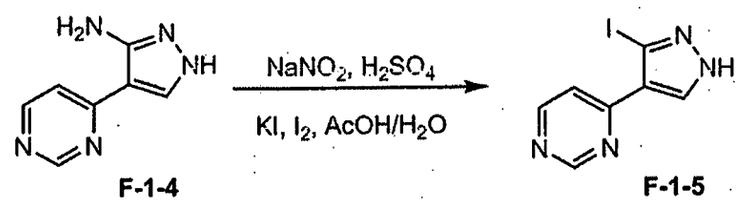
Preparación de 4-pirimidin-4-il-1*H*-pirazol-3-amina (F-1-4)



F-1-3 F-1-4

El compuesto **F-1-3** (30 g, 0,178 mol) se roció a una disolución de hidracina hidrato (20 ml) en ácido acético glacial (300 ml), acompañado de la formación de un precipitado denso de color naranja. La mezcla obtenida se mantuvo en agitación a 70-80ºC durante 1 h. El precipitado desapareció y la disolución se volvió de color menos intenso. La masa de reacción se evaporó a la mitad de su volumen y se neutralizó con exceso de amoniaco acuoso, dando el compuesto **F-1-4** en forma de un precipitado claro (rendimiento del 66%, 18,9 g).

Preparación de ácido 3-[5-(metoxicarbonil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-3-il]benzoico (F-1-5)

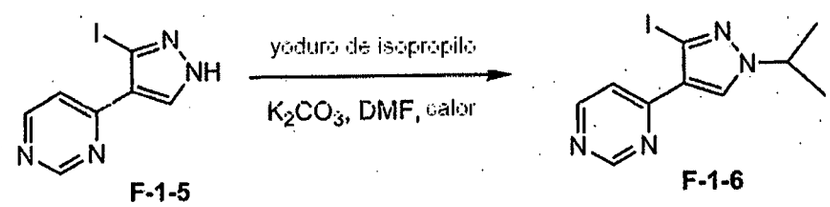


F-1-4 F-1-5

Una disolución de $NaNO_2$ (4,7 g, 0,068 mol) en agua (20 ml) se vertió a -3ºC en forma de un chorro fino en una disolución del compuesto **F-1-4** (10,9 g, 0,068 mol) en una mezcla de ácido acético glacial (200 ml) y agua (50 ml). La temperatura aumentó hasta -1ºC y la disolución se volvió de color naranja y transparente. En la disolución obtenida se vertió H_2SO_4 concentrado (1,85 ml, 0,0338 mol) y se añadió una disolución de KI (33,7 g, 0,2 mol, 3 equiv.) y I_2 (35

g, 138 mmol, 2 equiv.). La disolución obtenida se calentó a 55ºC durante 1 h y el ácido acético se neutralizó con un gran exceso de amoniaco acuoso. El yodo se neutralizó con exceso de $Na_2S_2O_3$ y se formó un precipitado de color claro (16,5 g). El precipitado se separó por filtración y la disolución madre se extrajo con acetato de etilo. El acetato de etilo se evaporó y el residuo se disolvió en THF. La disolución se pasó a través de gel de sílice lavando con acetato de etilo y se evaporó, dando el compuesto **F-1-5** (rendimiento total del 93%, 17,1 g).

Preparación de 4-(3-yodo-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)-pirimidina (F-1-6)

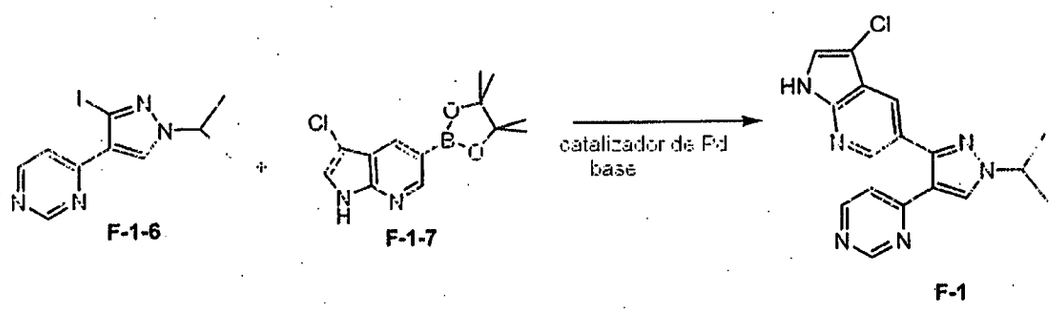


F-1-5 **F-1-6**

A una disolución del pirazol **F-1-5** (3,0 g, 11 mmol) y K_2CO_3 (1,98 g, 14,3 mmol) en DMF se le añadió yoduro de isopropilo (5,51 ml, 55,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 55ºC. Después de 25 h, se añadió más cantidad de yoduro de isopropilo (1 ml, 10 mmol) y de K_2CO_3 (457 mg, 3,3 mmol). Se agitó durante 2 h más. Se enfrió. Se vertió en 300 ml de una disolución sat. de NaCl y se extrajo con TBME (2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida, dando un sólido de color amarillo/naranja. Se recristalizó en TBME. El análisis por CCF mostró que el producto cristalino estaba enriquecido en un isómero del producto de isopropilo **F-1-6**. El sólido se trituró con TBME (3 veces), dando 680 mg de un polvo amarillo que se mostró que era el isómero puro **F-1-6.**

366

Preparación de 3-cloro-5-(1-isopropil-4-(pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina

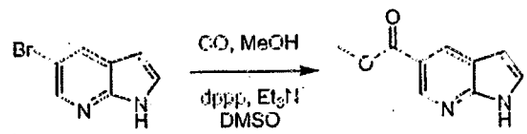


F-1-6 F-1-7 F-1

Una mezcla de 4-(3-yodo-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)-pirimidina (0,05 g, 0,2 mmol), 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (0,089 g, 0,318 mmol) y Na_2CO_3 ac. 2 M (0,067 g, 0,636 mmol, 0,318 ml 3,0 equiv.) en DMF (4 ml) se burbujeó con nitrógeno durante 15 min, se añadió DPPF·$PdCl_2$ (0,0140 g, 0,019 mmol, 0,06 equiv.) y después se calentó en un iniciador de microondas biotage durante 2,0 horas a 100°C y a alta absorción. La reacción de color negro resultante se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se vertió en H_2O (100 ml) y se extrajo (3 x 50 ml de EtOAc). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío, dando un aceite de color negro que se purificó por columna Biotage (Si 25 + M) cargada con hexanos y eluyendo con (MeOH al 5%/EtOAc)/Hexanos (0-50%: 700 ml, 50-100%: 700 ml, 100%; 700 ml, fracciones de 27 ml), produciendo el producto **F-1** en forma de un sólido de color blanquecino (0,025, 50%).

Ejemplo G-1: Preparación de (2*S*)-1-(4-(3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol

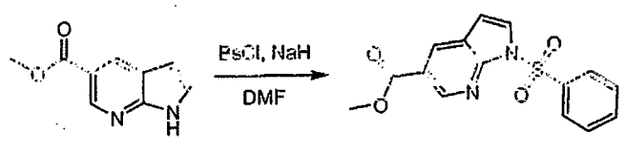
Preparación de 1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxilato de metilo (G-1-1a)



G-1-1 G-1-1a

A una mezcla de 5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (90 g, 0,4 mol) y dppp (3 g, 0,072 mol) en DMSO (300 ml) y MeOH (300 ml) se le añadió $Pd(OAc)_2$ (16,5 g, 0,072 mol). La mezcla resultante se desgasificó en atmósfera de N_2 durante 2 min y después se calentó a 100°C a 2 MPa de gas CO durante dos días. El análisis por CCF (éter de petróleo:EtOAc = 4:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió, se filtró y después se concentró. El residuo obtenido se vertió en hielo-agua. El sólido formado se recogió y se secó al vacío, dando el compuesto en bruto **5** (86,1 g, en bruto), que se usó directamente para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Preparación de 1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxilato de metilo (G-1-2)

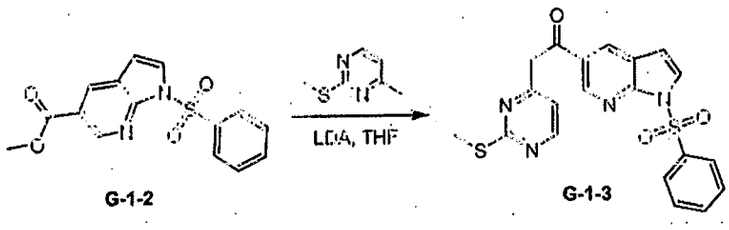


G-1-1a G-1-2

A una disolución de **G-1-1a** (58 g, 0,33 mol) en THF seco (800 ml) se le añadió en pequeñas porciones NaH (20 g, 0,495 mol) a 0-10°C. La mezcla resultante se agitó a 10°C durante 1 h y se añadió gota a gota BsCl (70,1 g, 0,397 mol). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El análisis por CCF (éter de petróleo:EtOAc = 2:1) indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió y se inactivó con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (400 ml x 3). Las fases

orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron, dando el producto en bruto, que se purificó por recristalización con éter de petróleo:EtOAc = 3:1, dando el compuesto **G-1-2** (60 g , 57,6%) en forma de un sólido de color amarillo grisáceo.

Preparación de 2-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-1-(1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)etanona (G-1-3)



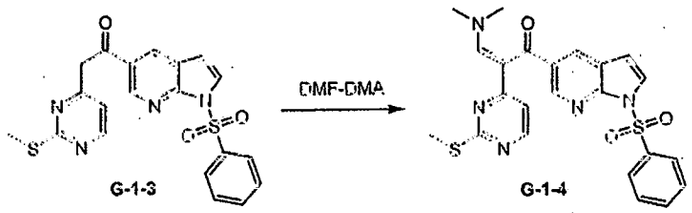
G-1-2 G-1-3

Se añadió gota a gota *n*-BuLi (2,5 M, 93 ml, 0,233 mol) a una disolución de *i*-Pr_2NH (32,5 ml, 0,233 mol) en THF seco (420 ml) a -78°C y la disolución resultante se agitó a -78°C durante 30 min. Después, se añadió gota a gota una disolución de 4-metil-2-(metiltio)pirimidina (22,33 g, 0,16 mol) en THF seco (110 ml) y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 30 min más. Después, se añadió gota a gota una disolución del compuesto **G-1-2** (50,0 g, 0,145 mol) en THF seco (250 ml) a -110°C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a -110°C durante 10 min. El análisis por CCF (1:1 de hexano:EtOAc) indicó que la reacción se había completado. A la mezcla de reacción se le añadieron EtOAc (300 ml) y H_2O (300 ml) para inactivar la reacción. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (300 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (500 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (CH_2Cl_2), dando el compuesto **7** (36,0 g, 58,5%) en

969

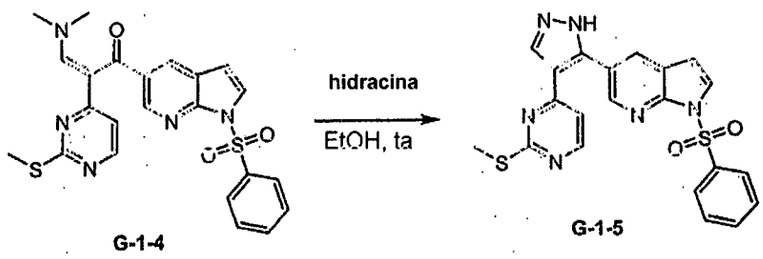
forma de un sólido de color amarillo.

Preparación de (*Z*)-3-(dimetilamino)-2-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-1-(1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)prop-2-en-1-ona (G-1-4)



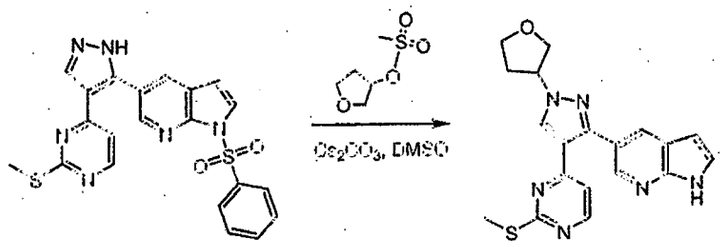
Una disolución del compuesto **G-1-3** (30 g, 70,7 mmol) en DMF-DMA (300 ml) se calentó a 80°C durante 3,5 h. El análisis por CCF (CH_2Cl_2: MeOH = 20:1) indicó que la reacción se había completado. El disolvente se concentró a presión reducida, dando el compuesto en bruto **G-1-4** (36 g) en forma de un aceite de color rojo oscuro, que se usó directamente para la siguiente reacción sin purificación.

Preparación de 5-(4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (G-1-5)

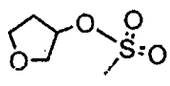


A una disolución del compuesto **G-1-4** (36 g, en bruto) en EtOH (360 ml) se le añadió $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El producto se depositó a partir de la mezcla de reacción. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con EtOH (50 ml x 3), dando el producto (19,6 g, 62,1% en dos etapas) en forma de un sólido de color naranja.

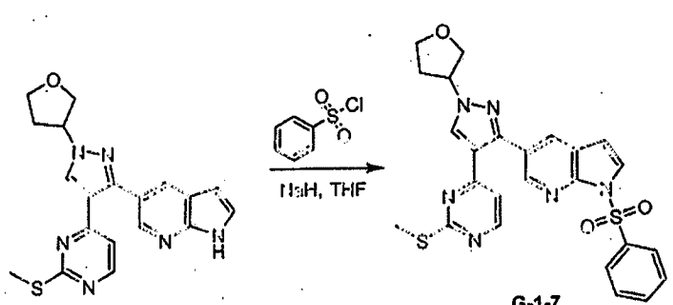
Preparación de 5-(4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (G-1-6)



G-1-5 G-1-6

Una mezcla del compuesto **G-1-5** (1,9 g, 4,24 mmol),  (1,02 g, 5,088 mmol) y Cs_2CO_3 (4,13 g, 12,72 mol) en DMSO (20 ml) se calentó a 80°C y se agitó durante una noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con agua (100 ml) y CH_2Cl_2 (100 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo tres veces con CH_2Cl_2. La fase orgánica combinada se lavó con NaCl acuoso saturado (300 ml x 3), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó, dando el compuesto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna y después por HPLC prep., produciendo el compuesto **G-1-6** (700 mg, 43,75%) en forma de un sólido de color amarillo.

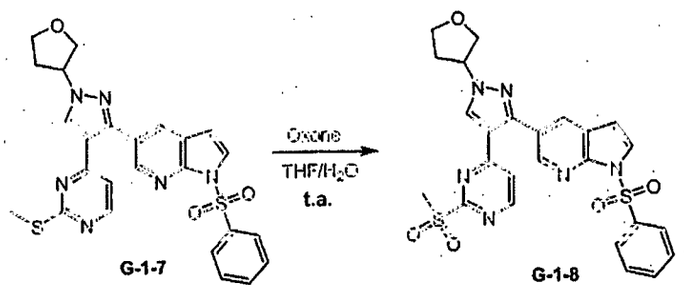
Preparación de 5-(4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-pirazol-3-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (G-1-7)



G-1-6 G-1-7

A una mezcla enfriada del compuesto **G-1-6** (370 mg, 0,98 mmol) en THF (30 ml) se le añadió lentamente NaH (47,0 mg, 1,176 mmol, al 60% en aceite). Después de la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora, seguido de adición de BsCl (207,56 mg, 1,176 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante dos horas hasta que el análisis por CCF ($MeOH/CH_2Cl_2$ = 1/10) mostró que el material de partida se había consumido. Después, la mezcla resultante se inactivó con NH_4Cl ac. saturado y se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc (50 m x 3). La fase orgánica combinada se lavó con NaCl acuoso saturado (300 ml x 3), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó, dando el compuesto en bruto **G-1-7** (600 mg, 100%), que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

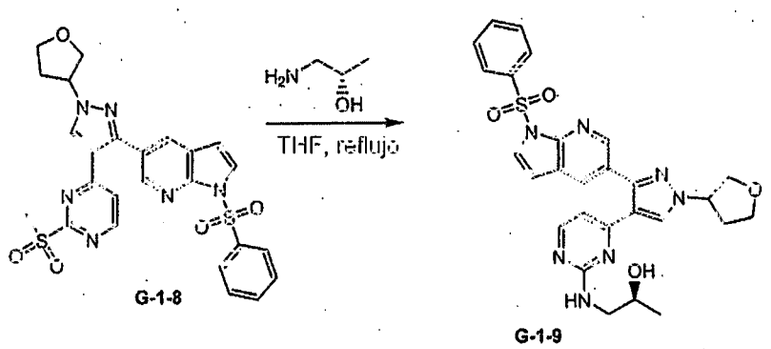
Preparación de 5-(4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-pirazol-3-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (G-1-8)



El compuesto en bruto **G-1-7** (600 mg, 0,98 mmol) se combinó con Oxone (0,90 g, 1,47 mmol) en THF/H_2O (1/1, 15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas hasta que el análisis por CCF (EtOAc/Petróleo = 1/2) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Después, la fase orgánica combinada se lavó por separado con agua (100 ml x 1), $NaHCO_3$ ac. saturado (100 ml x 2)

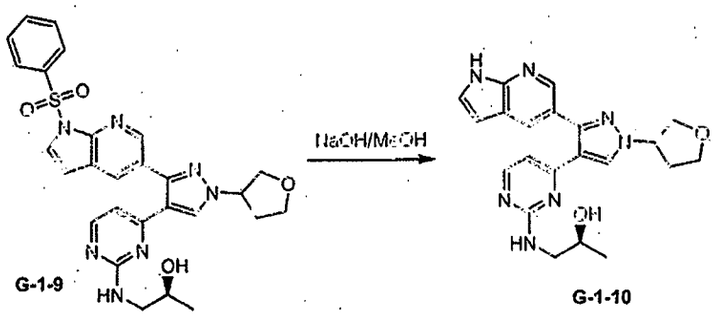
y NaCl acuoso saturado (100 ml). La fase orgánica resultante se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó, dando el compuesto **G-1-8** (600 mg, 100%), que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Preparación de (2*S*)-1-(4-(3-(1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (G-1-9)



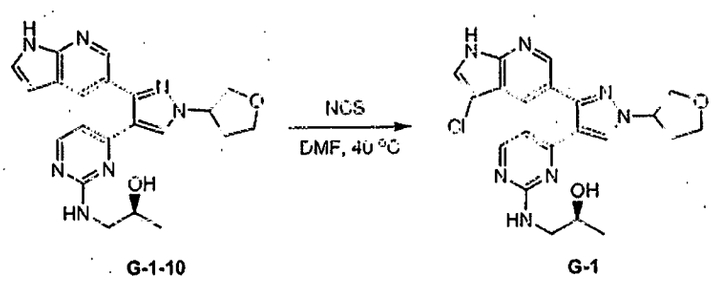
Una mezcla del compuesto **G-1-8** (600 mg, 0,98 mmol) y *S*-1-aminopropan-2-ol (367,5 mg, 4,9 mmol) en THF (25 ml) se calentó a reflujo y se agitó durante 24 horas hasta que el análisis por CCF ($MeOH/CH_2Cl_2$ = 1/10) mostró que el material de partida se había consumido. Después, la mezcla resultante se concentró a sequedad y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (200 ml), se lavó con agua (100 ml x 2) y NaCl acuoso saturado (100 ml x 1) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro seguido de por evaporación, dando el compuesto **G-1-9** (500 mg, 100%) en forma de un aceite de color amarillo.

Preparación de (2*S*)-1-(4-(3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (G-1-10)



A la disolución del compuesto en bruto **G-1-9** (500 mg, 0,98 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió la disolución de NaOH (78,4 mg, 1,96 mmol) en H_2O (3 ml). Después, la mezcla se calentó suavemente y se agitó durante una noche. El análisis por CCF ($MeOH/CH_2Cl_2$ = 1/10) mostró el consumo completo del material de partida y la formación de un nuevo producto. Por lo tanto, la mezcla resultante se diluyó con EtOAc (250 ml) y la fase orgánica se separó y se lavó con NaCl acuoso saturado (100 ml x 2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó, dando el producto en bruto **G-1-10** (400 mg, 100%), que se usó directamente para la siguiente etapa.

Preparación de (2*S*)-1-(4-(3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol (G-1)

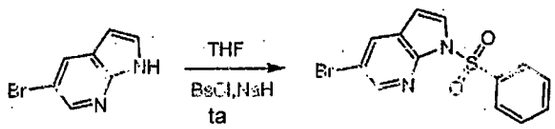


El azaindol en bruto **G-1-10** (400 mg, 0,98 mmol) y *N*-clorosuccinimida (NCS, 130,83 mg, 0,98 mmol) en DMF (50 ml) en atmósfera de N_2 se calentaron a 40ºC y se agitaron durante una noche. El análisis por EM-CL mostró que el material de partida se había consumido completamente.

Después, la mezcla resultante se diluyó con EtOAc (500 ml). La fase orgánica se separó y se lavó varias veces con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó, dando el producto en bruto (380 mg). El producto en bruto se purificó por HPLC prep., produciendo el producto **G-1** (170 mg, 39,53%) en forma de un sólido de color verde. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 11,281 (s, 1H), 9,809 (s, 1H), 8,508 (s, 1H), 8,284 (s, 1H), 8,2166 (m, 1H), 7,811 (s, 1H), 7,353 (s, 1H), 7,194 (s, 1H), 6,604 (s, 1H), 5,044 (s, 1H), 4,190-4,122 (m, 2H), 4,061-4,022 (m, 1H), 3,966-3,908 (m, 1H), 2,940 (s, 2H), 2,583-2,510 (m, 1H), 2,490-2,364 (m, 1H), 0,917 (s, 3H).

Ejemplo H-1: 4-(3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina

Preparación de 5-bromo-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (H-1-2)

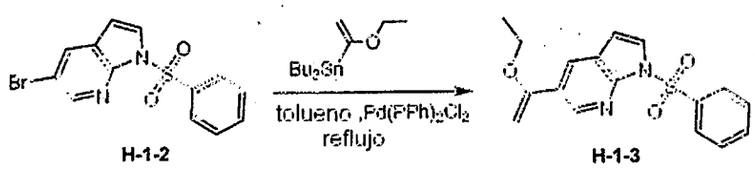


H-1-1 H-1-2

A una suspensión de NaH (87 g, 2,18 mol, al 60% en aceite) en THF seco (1 l) se le añadió gota a gota una disolución de 5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina **H-1-1** (120 g, 0,62 mol) en THF seco (1 l) a 0ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0ºC en atmósfera de N_2 durante 0,5 h. A la mezcla se le añadió gota a gota BsCl (219,5 g, 1,24 mol) a 5ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por CCF (5:1 de éter de petróleo/EtOAc) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se vertió lentamente en NH_4Cl saturado enfriado con hielo (500 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (600 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (700 ml), se

secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se lavó con éter de petróleo/EtOAc (15:1,1,5 l), dando el compuesto **H-1-2** (198 g, 94,8%) en forma de un sólido de color blanquecino.

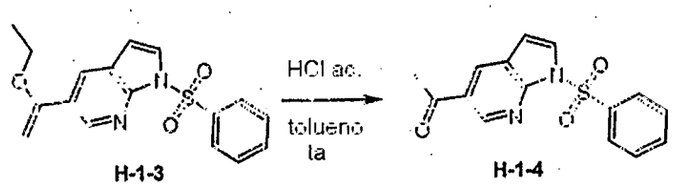
Preparación de 5-(1-etoxivinil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (H-1-3)



H-1-2 H-1-3

A una disolución del compuesto **H-1-2** (110 g, 0,33 mol) y 2-etoxiprop-1-eno (141,3 g, 0,39 mol) en tolueno (2 l) se le añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (11,4 g, 16,3 mmol) en atmósfera de N_2. La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. El análisis por CCF (5:1 de éter de petróleo/EtOAc) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se usó directamente en la siguiente etapa.

Preparación de 1-(1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)etanona (H-1-4)

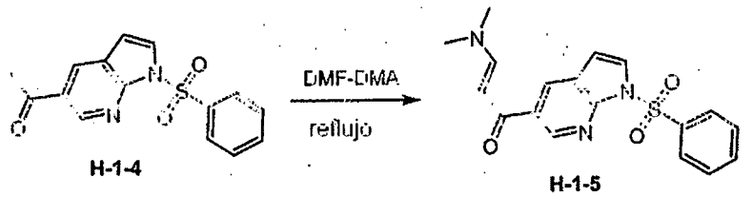


H-1-3 H-1-4

A una mezcla del compuesto **H-1-3** (216 g, 0,66 mol) en tolueno (2 l) se le añadió HCl (3 N, 440 ml, 1,32 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis por CCF (3:1 de éter de petróleo/EtOAc) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 5:1-3:1 de

éter de petróleo/EtOAc), dando el compuesto **H-1-4** (188 g, 95,0%) en forma de un sólido de color blanquecino.

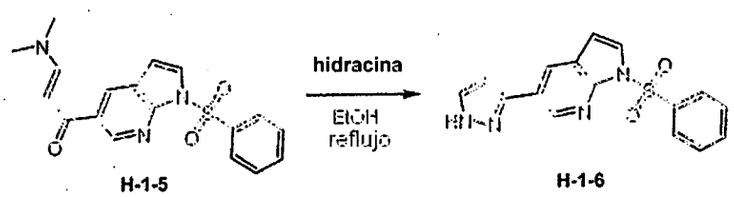
Preparación de (*E*)-3-(dimetilamino)-1-(1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)prop-2-en-1-ona (H-1-5)



H-1-4 H-1-5

Una mezcla del compuesto **H-1-4** (97,5 g, 0,325 mol) en DMF-DMA (500 ml) se calentó a reflujo en atmósfera de N_2 durante una noche. El análisis por CCF (1:1 de éter de petróleo/EtOAc) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se lavó con EtOAc, dando el compuesto **H-1-5** (35 g, 30,3%) en forma de un sólido de color amarillo y el compuesto en bruto **H-1-5** (90 g) en forma de un aceite pardo.

Preparación de 1-(fenilsulfonil)-5-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (H-1-6)

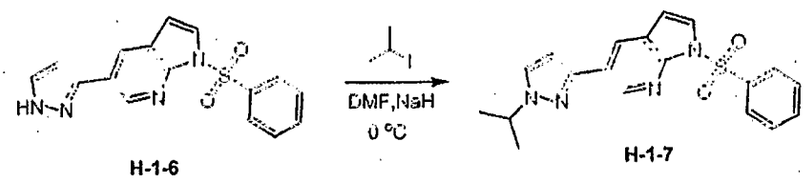


H-1-5 H-1-6

A una mezcla del compuesto **H-1-5** (50 g, 0,14 mol) en EtOH (200 ml) se le añadió el compuesto **5B** (6,8 g, 0,21 mol) en atmósfera de N_2. Después de la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. El análisis por CCF (1:1 de éter de petróleo/EtOAc) mostró que la reacción se había completado. Se retiró al vacío aproximadamente la mitad del disolvente de EtOH y la mezcla

resultante se filtró. La torta se secó al vacío, dando el compuesto **H-1-6** (34 g, 75%) en forma de un sólido de color gris.

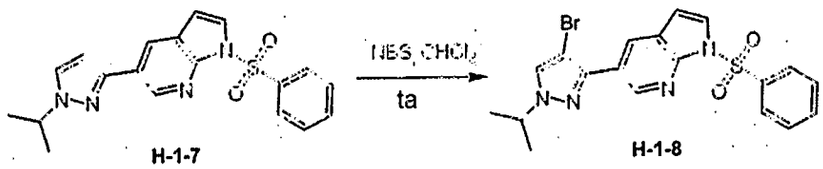
Preparación de 5-(1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (H-1-7)



H-1-6 H-1-7

A una mezcla de NaH (2,96 g, 74,1 mmol, al 60% en aceite) en DMF (200 ml) se le añadió en porciones el compuesto **H-1-6** (20 g, 61,7 mmol) a 0°C en atmósfera de N_2. Después de agitar a 0°C durante 0,5 h, a la mezcla se le añadió gota a gota yoduro de isopropilo (31,5 g, 185,2 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 0,5 h. El análisis por CCF (1:1 de éter de petróleo/EtOAc) mostró que la mayor parte del compuesto **H-1-6** se había consumido. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl saturado enfriado con hielo (1000 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (400 ml). La fase acuosa se basificó con K_2CO_3 a pH ~8, se saturó con NaCl y se extrajo con EtOAc (400 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (400 ml x 5), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 10:1 de éter de petróleo/EtOAc), dando el compuesto **H-1-7** (9 g, 38,1%) en forma de un sólido de color blanco y el compuesto en bruto **H-1-7** (3 g) en forma de un aceite pardo.

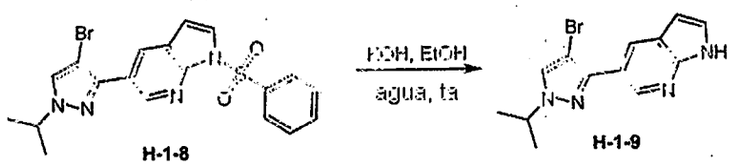
Preparación de 5-(4-bromo-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (H-1-8)



H-1-7 H-1-8

A una disolución del compuesto **H-1-7** (5 g, 14 mmol) en $CHCl_3$ (100 ml) se le añadió NBS (2,8 g, 16 mmol) en atmósfera de N_2. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El análisis por CCF (3:1 de éter de petróleo/EtOAc) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Al residuo se le añadió EtOAc (200 ml). La mezcla se lavó con agua (200 ml) y NaCl acuoso saturado (200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se lavó con éter de petróleo/EtOAc (3:1, 15 ml), dando el compuesto en bruto **H-1-8** (4,5 g, 72%) en forma de un sólido de color amarillo. Los sólidos en bruto se recristalizaron en CH_2Cl_2/éter de petróleo (1:20, 50 ml), dando el compuesto puro **H-1-8** (4,35 g, 70%) en forma de un sólido de color blanquecino.

Preparación de 5-(4-bromo-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina (H-1-9)

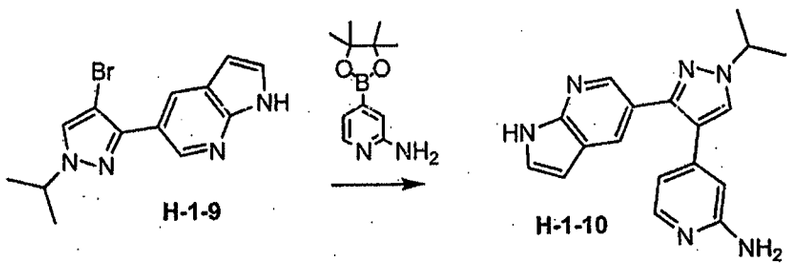


H-1-8 H-1-9

Una disolución de KOH en 8 ml de agua se añadió a una suspensión del azaindol protegido con Bs (**H-1-8**) en 50 ml de EtOH. Se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró por evaporación rotatoria. La mezcla de reacción concentrada se diluyó con EtOAc y NaCl acuoso saturado y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo de nuevo

con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado y se secaron sobre $MgSO_4$. La disolución se filtró y se concentró a presión reducida, dando un sólido de color amarillo. La trituración con TBME (2 veces) dio 3,37 g del compuesto **H-1-9** en forma de un sólido de color amarillo. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,47 (d, J = 6,82 Hz, 6 H) 4,36 - 4,66 (m, 1 H) 6,53 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 7,40 - 7,60 (m, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,30 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 8,61 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 11,76 (s a, 1 H).

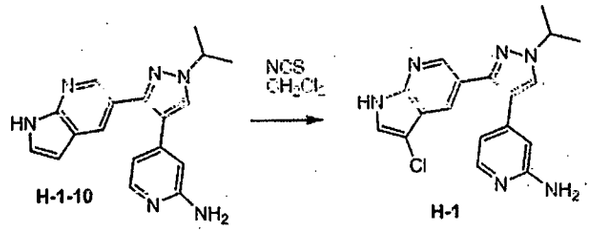
Preparación de 4-(1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina (H-1-10)



Una mezcla del pirazol **H-1-9** (400 mg, 1,31 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (375 mg, 1,70 mmol) y carbonato sódico 1 N (4 ml, 4 mmol) en 5 ml de DME se lavó abundantemente con nitrógeno durante 5 min. Después, se añadió cloruro de 1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (96 mg, 0,131 mmol) y la mezcla se calentó en un baño de aceite. La reacción se volvió de color oscuro en un periodo de 5 min. El calentamiento a 80ºC se continuó durante 18 horas más, momento en el que se añadieron 150 mg más de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina y 25 mg más de cloruro de 1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II). Después de la desgasificación, la reacción se cerró herméticamente y se puso en el

microondas durante 60 min a 80ºC. La mezcla se filtró y los sólidos se aclararon con agua y MeOH. El filtrado se repartió entre acetato de etilo y NaCl acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y NaCl acuoso saturado, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío, dando un aceite en bruto de color pardo (570 mg) que se purificó por HPLC en fase inversa, dando 51 mg (rendimiento del 12%) del compuesto **H-1-10** en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,50 (d, J = 6,57 Hz, 6 H) 4,45 - 4,65 (s, 1 H) 5,79 (s, 2 H) 6,25 - 6,38 (m, 2 H) 6,45 (dd, J = 3,41, 1,89 Hz, 1 H) 7,40 - 7,55 (m, 1 H) 7,71- 7,86 (m, 1 H) 7,95 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,22 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 11,68 (s a, 1 H).

Preparación de 4-(3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina (H-1)

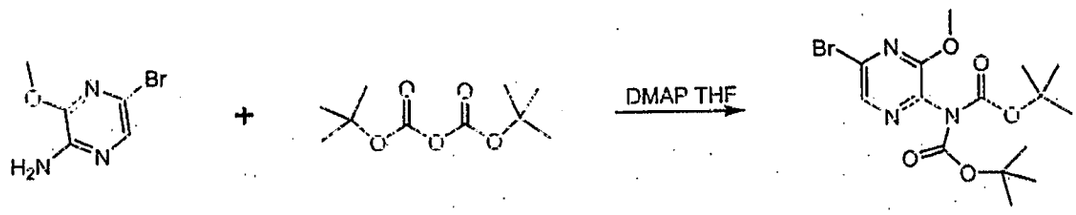


Una mezcla de 4-(1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina (**H-1-10**) (40 mg, 0,13 mmol) y *N*-clorosuccinimida (19,3 mg, 0,14 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió otra porción de *N*-clorosuccinimida (5 mg, 0,04 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 4 horas más. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC en fase inversa, dando 14 mg (rendimiento del 31%) de 4-(3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina (**H-1**) en forma de un sólido de

color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,51 (d, J = 6,82 Hz, 6 H) 4,43 - 4,69 (m, 1 H) 6,22 - 6,63 (m, 4 H) 7,72 (d, J = 2,78 Hz, 1 H) 7,82 (d, J = 5,81 Hz, 1 H) 7,92 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,30 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 12,08 (d, J = 1,77 Hz, 1 H).

Ejemplo I-1: **Preparación de (2*S*)-1-({4-[3-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol**

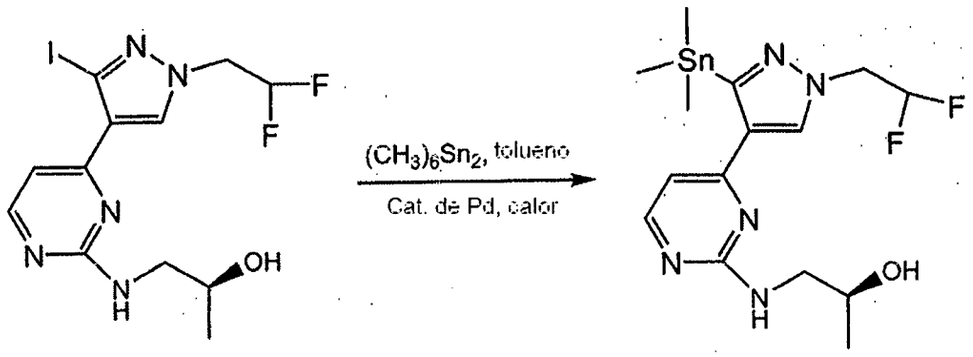
Preparación de I-1-1



I-1-1

A una disolución de 5-bromo-3-metoxipirazin-2-amina (4,05 g, 19,8 mmol) en 70 ml de THF seco se le añadió DMAP (1,24 g, 10,1 mmol) seguido de anhídrido de boc (10,4 g, 47,6 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente. Cuando el material de partida se consumió tal como se determinó mediante análisis por CCF, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, dando un aceite de color ámbar. Se desarrolló un precipitado cuando el residuo oleoso se suspendió en 3:1 de Hexanos/EtOAc, que se recogió. El precipitado se disolvió en EtOAc y se lavó con NaCl acuoso saturado con una pequeña cantidad de HCl 0,5 N de manera que el pH era de ~5 La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 3:1 de Hexanos/EtOAc), dando 5,40 g del compuesto **I-1-1** en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,36 (s, 18 H) 3,99 (s, 3 H) 8,37 (s, 1 H).

Preparación de (2*S*)-1-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(trimetilestanil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol (I-1-2)

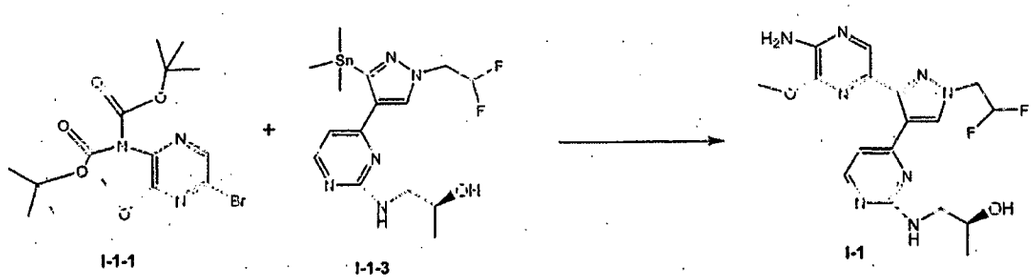


I-1-2 **I-1-3**

Una disolución de (2*S*)-1-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-yodo-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol (2,0 g, 4,9 mmol) y hexametildiestaño (1,9 g, 5,9 mmol) en tolueno (15 ml) se desgasificó con un burbujeador de nitrógeno durante 5 minutos antes de la adición de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (566 mg, 0,489 mmol). La mezcla resultante se cerró herméticamente en un vial de reacción para microondas de 20 ml y se calentó en un baño de aceite a 90ºC durante 18 h y después a 110ºC durante 2 h. La mezcla se retiró del baño de aceite y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se cargó directamente sobre gel de sílice y se purificó usando un gradiente de acetato de etilo al 0-35% en diclorometano como eluyente, dando 1,26 g (58%) del compuesto **I-1-3** en forma de un aceite. RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,17 (d, J = 5,31 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 6,68 (d, J = 5,31 Hz, 1 H), 6,15 (tt, J = 55,52, 4,55, 4,42 Hz, 1 H), 5,23 (t a, J = 5,31 Hz, 1 H), 4,56 (td, J = 13,52, 4,29 Hz, 2 H), 3,91- 4,17 (m, 1 H), 3,51- 3,75 (m, 1 H), 3,28 - 3,48 (m, 1 H), 1,25 (d, J = 6,32 Hz, 3 H), 0,36 (t, J = 28,55 Hz, 9 H)

Preparación de (2*S*)-1-({4-[3-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-1-(2,2-

difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol (I-1)

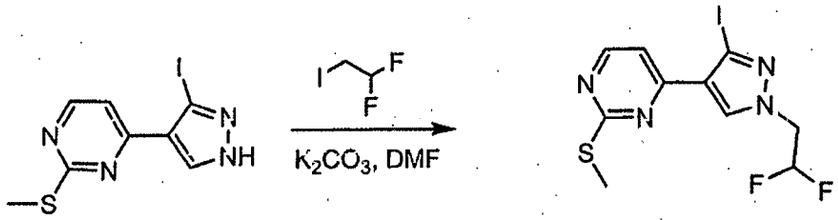


Una mezcla de (5-bromo-3-metoxipirazin-2-il)imidodicarbonato de di-*terc*-butilo (517 mg, 1,28 mmol), (2*S*)-1-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(trimetilestanil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol (570 mg, 1,28 mmol) y yoduro de cobre (5 mg, 0,026 mmol) en DMF (13 ml) se desoxigenó con un burbujeador de N_2 durante unos minutos antes de añadir *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (74 mg, 0,064 mmol). La mezcla se cerró herméticamente en un vial para microondas y calentó en un baño de aceite a 100ºC durante 18 h. Después, esta mezcla se calentó en el microondas a 170ºC durante 20 minutos para la termólisis de los grupos *terc*-butoxicarbonilo. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y NaCl acuoso saturado. Algunos de los materiales insolubles de color oscuro no se introdujeron en ninguna fase y se retiraron por filtración. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Cada uno de los extractos orgánicos combinados se lavó una vez con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio y se redujo hasta el mínimo volumen. Después, el residuo se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de metanol al 0-8% (que contenía hidróxido de amonio al 10%) en una mezcla de *terc*-butil metil éter y diclorometano (1:1) como eluyente. Se recuperó de la columna una pequeña cantidad del producto que aún contenía los grupos *terc*-butoxicarbonilo. Este material se trató con ácido

clorhídrico al 10% en metanol a 70ºC durante 2 horas para completar la desprotección. La mezcla se repartió entre bicarbonato sódico acuoso y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (1 vez) y NaCl acuoso saturado (1 vez), se secaron sobre $MgSO_4$ y se redujeron hasta el mínimo volumen. Después, el residuo se purificó sobre gel de sílice de una manera similar para obtener una segunda extracción de producto. Las extracciones se combinaron y se disolvieron en una mezcla de metanol y agua y después se liofilizaron, dando 180 mg (33%) de (2*S*)-1-({4-[3-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol (**I-1**) en forma de un sólido mullido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, ACETONITRILO-d_3) δ ppm 8,05 - 8,15 (m, 2 H), 7,83 (s, 1 H), 6,65 (d, J = 5,31 Hz, 1 H), 6,27 (tt, J = 54,95, 3,79 Hz, 1 H), 5,73 (t a, J = 4,93 Hz, 1 H), 5,34 (s a, 2 H), 4,58 (td, J = 14,72, 3,66 Hz, 2 H), 3,81 (s a, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,54 (s a, 1 H), 3,27 - 3,41 (m a, 1 H), 3,06 - 3,23 (m a, 1 H), 1,08 (d, J = 6,32 Hz, 3 H).

Preparación de (2*S*)-1-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-3-yodo-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-5 ol (I-1-2)

Etapa 1:

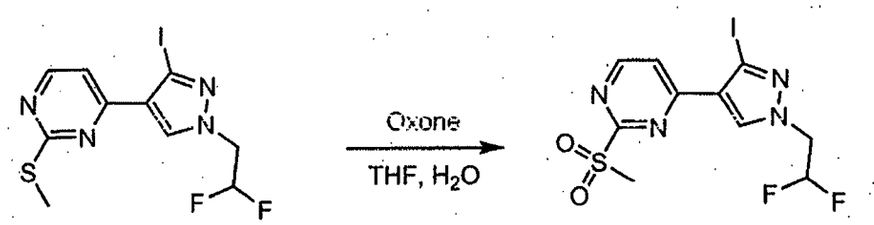


I-1-2a **I-1-2b**

Una mezcla del compuesto **I-1-2a** (22 g, 69,2 mmol), 1,1-difluoro-2-yodoetano (16 g, 83,3 mmol) y K_2CO_3 (19,2 g, 0,138 mol) en DMF (80 ml) se

agitó a 30ºC durante una noche. Cuando el análisis por CCF (EtOAc/éter de petróleo = 1:4) mostró que la reacción se había completado, la DMF se evaporó a presión reducida. El residuo se recogió con EtOAc (500 ml). La mezcla se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, dando el producto en bruto, que se purificó por SFC, dando el producto (12,1 g, 45,8%) en forma de un sólido de color amarillo.

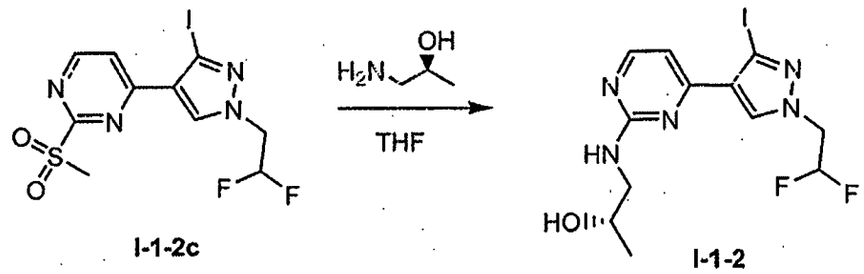
Etapa 2:



I-1-2b **I-1-2c**

A una disolución de **I-1-2b** (10 g, 26,2 mmol) en THF (100 ml) y agua (100 ml) se le añadió oxone (24 g, 39,1 mmol) a 0 - 5ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por CCF (EtOAc/éter de petróleo = 1:2) mostró que la reacción se había completado, la mezcla se concentró hasta 1/2 de su volumen y después se añadió EtOAc (200 ml) y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, dando el compuesto **I-1-2c** (10,9 g, 100%) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 3:

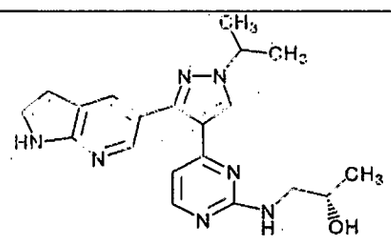


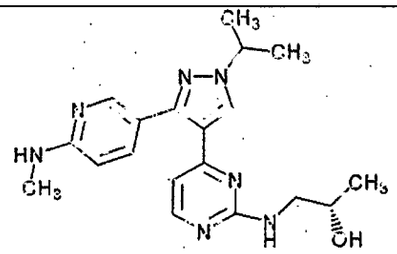
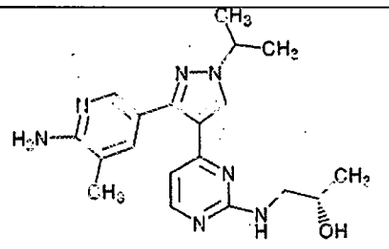
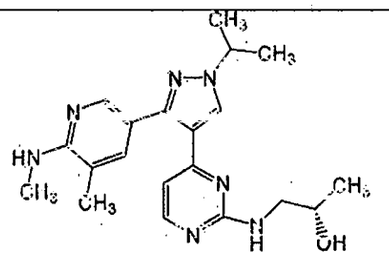
I-1-2c

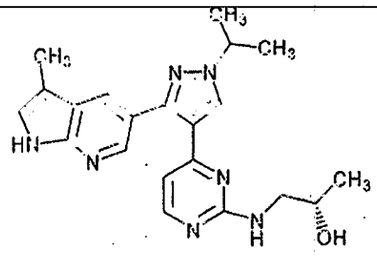
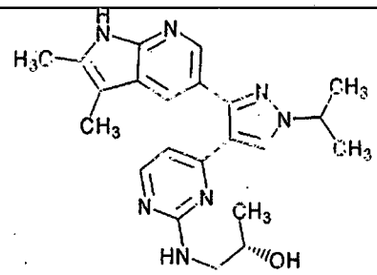
I-1-2

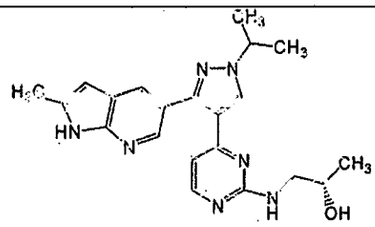
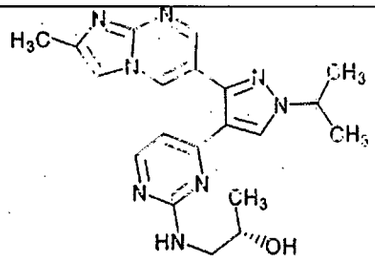
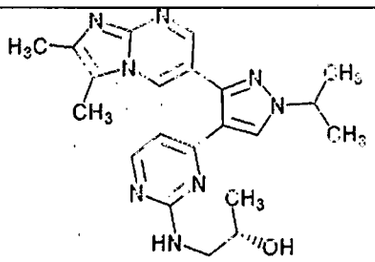
Una mezcla del compuesto **I-1-2c** (10,9 g, 26,3 mmol) y (*S*)-1-aminopropan-2-ol (7,9 g, 0,105 mol) en THF (100 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Cuando el análisis por CCF (CH_2Cl_2:MeOH = 10:1) mostró que la reacción se había completado, a la mezcla se le añadieron EtOAc (300 ml) y salmuera (100 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera (80 ml x 5), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró, dando el producto **I-1-2** (10,1 g, 93,9%) en forma de un sólido pálido.

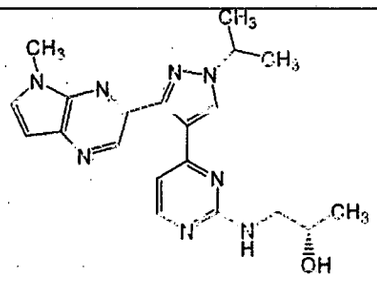
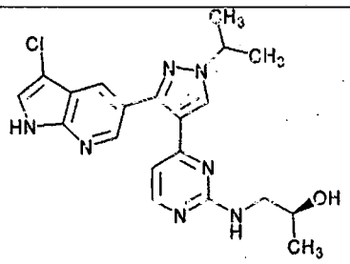
Tabla 1

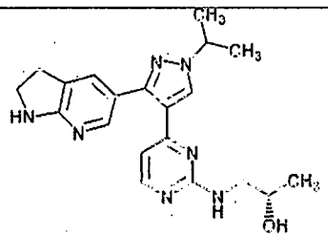
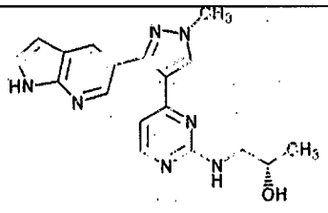
Ej. Nº/ Proc.	***Estructura***	***Nombre de la estructura***	***RMN ^{1}H /EM (m/z + 1) M+H***
B-1/B		(2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, ACETONITRILO-d3) δ ppm 9,71 (s a, 1 H), 8,46 (s a, 1 H), 8,01-8,23 (m, 3 H), 7,39 (d, J = 3,03 Hz, 1 H), 6,51 (d, J = 3,28 Hz, 2 H), 5,71 (s a, 1 H), 4,45 - 4,73 (m, 1 H), 3,70 (s a, 1 H), 3,16 (s a, 1 H), 3,03 (s a, 1 H), 1,55 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 0,92 (s a, 3 H). M+H: 378,2

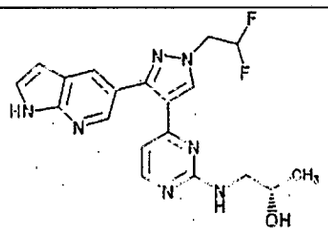
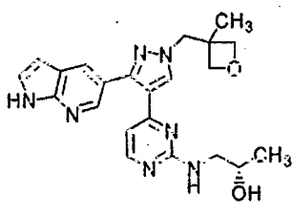
B-2/B		(2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(6-(metilamino)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD): δ 8,172 (s, 1H), 8,062 (s, 1H), 8,014-8,002 (d, 1H), 7,528-7,506 (d, 1H), 6,538-6,487 (m, 2H), 4,528-4,497 (m, 2H), 3,782 (s, 1H), 3,100 (s, 1H), 2,835 (s, 3H), 1,504-1,429 (d, 6H), 1,058-1,045 (d, 3H). M+H: 368,4
B-3/B		(2*S*)-1-(4-(3-(6-amino-5-metilpiridin-3-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD): δ 8,121 (s, 1H), 7,959-7,947 (d, 1H), 7,824 (s, 1H), 7,374 (s, 1H), 6,477 (s, 1H), 4,474-4,429 (m, 2H), 3,710 (s, 1H), 3,026 (s, 1H), 2,049 (s, 3H), 1,449-1,433 (d, 6H), 0,992-0,978 (d, 3H). M+H: 368,4
B-4/B		(2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(5-metil-6-(metilamino)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD): δ 8,159 (s, 1H), 8,000-7,966 (m, 2H), 7,338 (s, 1H), 6,515 (s, 1H), 4,537-4,470 (m, 1H), 3,761 (s, 1H), 3,246-3,234 (s, 1H), 3,087-3,077 (s, 1H), 2,908-2,901 (s, 3H), 2,086-2,055 (s, 3H), 1,498-1,482 (d, 6H), 1,018 (s, 3H). M+H: 382,6

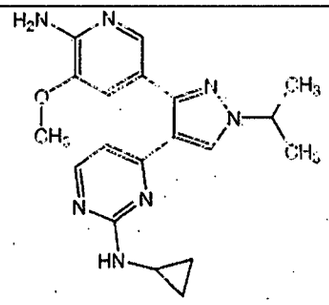
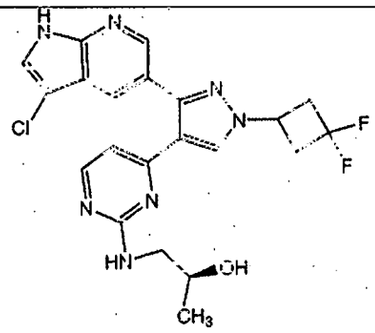
B-5/B		(2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD): δ 8,227 (s, 1H), 8,185-8,180 (d, 1H), 7,981-7,976 (d, 1H), 7,954-7,940 (d, 1H), 7,097 (s, 1H), 6,479 (s, 1H), 4,567-4,500 (m, 1H), 3,591 (s, 1H), 3,035 (m, 1H), 2,840 (m, 1H), 2,219 (s, 3H), 1,511-1,494 (d, 6H), 0,798 (d, 3H). M+H: 392,2
B-6/B		(2*S*)-1-(4-(3-(2,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD): δ 8,203 (s, 1H), 8,065-8,060 (d, 1H), 7,929-7,916 (d, 1H), 7,816-7,813 (d, 1H), 6,442 (s, 1H), 4,564-4,464 (m, 1H), 3,599 (s, 1H), 3,039-2,866 (m, 2H), 2,293 (s, 3H), 2,193 (s, 3H), 1,562-1,494 (d, 6H), 0,814 (s, 3H). M+H: 406,1

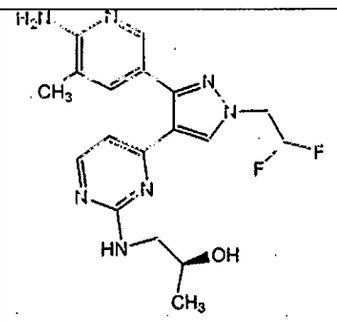
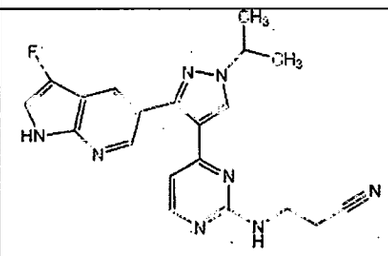
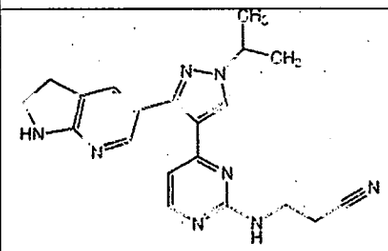
B-7/B		(2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8,473 (s, 1H), 8,218 (s, 1H), 8,052-8,037 (d, 1H), 7,997-7,992 (d, 1H), 6,763 (s, 1H), 6,250 (s, 1H), 4,681-4,614 (m, 1H), 3,673 (s, 1H), 3,141-2,901 (m, 2H), 2,514-2,490 (d, 3H), 1,617-1,601 (d, 6H), 0,883 (s, 3H). M+H: 392,6
B-8/B		(2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (300 MHz, MeOH) δ ppm 0,90 (s a, 3 H) 1,60 (d, 6 H) 2,50 (s, 3 H) 2,92 (s a, 1 H) 3,08 (s a, 1 H) 3,69 (s a, 1 H) 4,57-4,76 (m, 1 H) 6,87 (d, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 8,16 (d, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 8,84 (s a, 1 H) 9,16 (s a, 1 H). M+H: 393
B-9/B		(2*S*)-1-(4-(3-(2,3-dimetilimidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (300 MHz, MeOH) δ ppm 0,85 (s a, 3 H) 1,60 (d, 6 H) 2,44 (s, 3H) 2,47 (s, 3H) 2,88 (s a, 1 H) 3,04 (a, s., 1 H) 3,66 (s a, 1 H) 4,57 - 4,73 (m, 1 H) 6,83 (d, 1 H) 8,15 (d, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,67 (s a, 1 H) 8,78 (s a, 1 H). M+H: 409

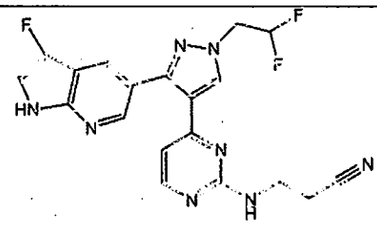
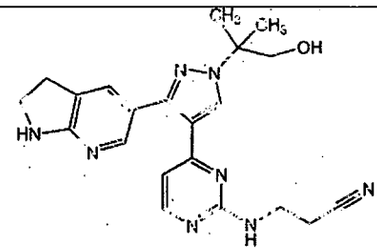
B-10/B		(2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(5-metil-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (300 MHz, MeOH) δ ppm 0,95 (s a, 3 H) 1,62 (d, 6 H) 2,94 (s a, 1 H) 3,08 (s a, 1 H) 3,69 (s a, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 4,61- 4,75 (m, 1 H) 6,68 (d, 1 H) 6,83 (d, 1 H) 7,78 (d, 1 H) 8,11 (d, 1 H) 8,33 (s a, 1 H) 8,69 (s a, 1 H). M+H: 393
B-11/B		(2*S*)-1-(4-(3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,15 (d, 3 H) 1,63 (d, 6 H) 3,24 - 3,35 (m, 1 H) 3,41 (dd, 1 H) 3,95 (d, 1 H) 4,56 - 4,69 (m, 1 H) 5,37 - 5,45 (m, 1 H) 6,43 (d, 1 H) 7,31 (d, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,07 (d, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,58 (d, 1 H) 8,80 (s, 1 H). M+H 412,2

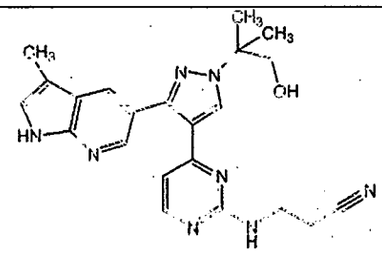
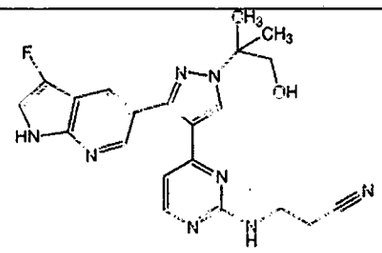
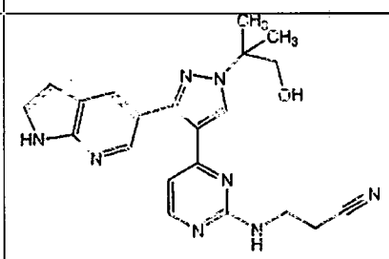
B-12/B		(2*S*)-1-(4-(3-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,23 (d, 3H) 1,58 (d, 6 H) 3,11 (t, 2 H) 3,34 - 3,49 (m, 2 H) 3,64 - 3,73 (m, 2 H) 3,96 - 4,07 (m, 1 H) 4,50 - 4,60 (m, 1 H) 4,55 (s, 1 H) 5,38 (t, 1 H) 6,54 (d, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,09 (d, 1 H) 8,11 (s, 1 H). M+H: 380,4
B-13/B		(2*S*)-1-(4-(1-metil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,46 (s a, 1 H), 8,54 (d, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 8,04 (d, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,37 (ninguno, 1 H), 6,55 (d, 1 H), 6,43 (d, 1 H), 5,68 (t, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 3,88 - 4,00 (m, 1 H), 3,25 - 3,48 (m, 2 H), 1,17 (d, 3 H). M+H: 350,2

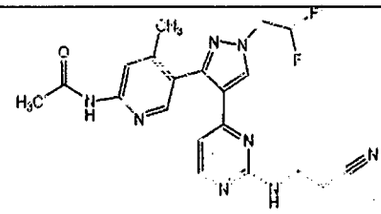
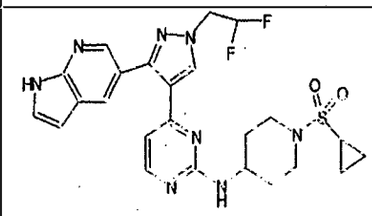
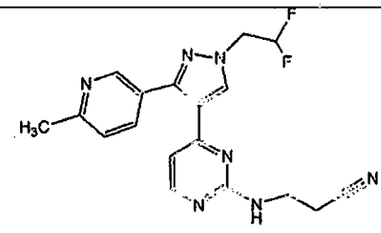
B-14/B		(2*S*)-1-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,15 (s a, 1 H), 8,53 (d, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 8,02 - 8,10 (m, 2 H), 7,36 (dd, 1 H), 6,55 (dd, 1 H), 6,44 (d, 1 H), 6,23 (tt, 1 H), 5,47 (t, 1 H), 4,56 (td, 1 H), 4,23 (s a, 1 H), 3,86 - 4,04 (m a, 1 H), 3,36 - 3,50 (m a, 1 H), 3,24 - 3,35 (m, 1 H), 1,16 (d, 3 H). M+H 400,2
B-15/B		(2*S*)-1-(4-(1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,11 (s a, 1 H), 8,52 (d, 1 H), 8,11 (d, 1 H), 8,06 (d, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,36 (dd, 1 H), 6,55 (dd, 1 H), 6,44 (d, 1 H), 5,46 (t, 1 H), 4,79 (d, 2 H), 4,47 (d, 2 H), 4,42 (s, 2 H), 3,89 - 4,03 (m a, 1 H), 3,36 - 3,50 (m a, 1 H), 3,26 - 3,36 (m, 1 H), 1,38 (s, 3 H), 1,17 (d, 3H). M+H: 420,0

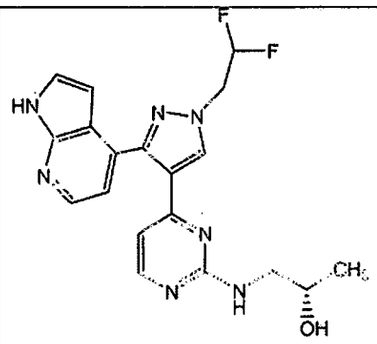
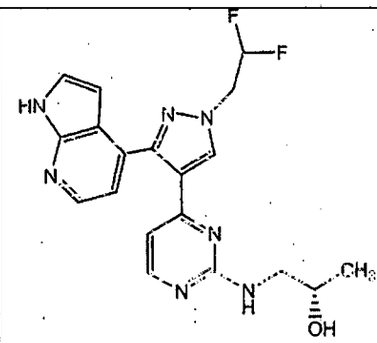
B-16/B		4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-ciclopropilpirimidin-2-amina	RMN ^{1}H (400 MHz, ACETONITRILO-d3) δ ppm 8,12 (d, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,18 (d, 1 H), 6,58 (d, 1 H), 5,74 (s a, 1 H), 5,14 (s a, 2 H), 4,41-4,63 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 2,54 - 2,73 (m, 1 H), 1,52 (d, 6 H), 0,58 - 0,71 (m, 2 H), 0,30 - 0,51 (m, 2 H). M+H: 366,2
B-17/B		(2*S*)-1-({4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(3,3-difluorociclobutil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,28 (s a, 1 H), 8,57 (d, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,33 (d, 1 H), 6,43 (d, 1 H), 5,53 (t a, 1 H), 4,61- 4,91 (m, 1 H), 4,34 (s a, 1 H), 3,97 (s a, 1 H), 3,05 - 3,48 (m, 6 H), 1,16 (d, 3 H). M+H: 460,0

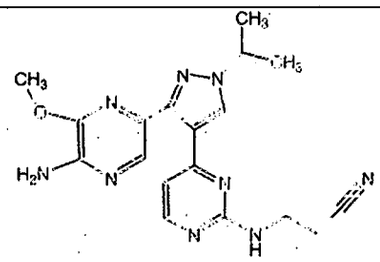
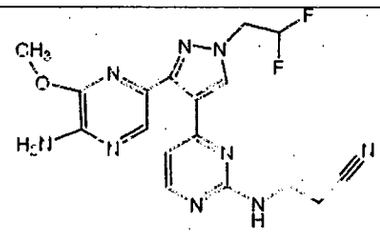
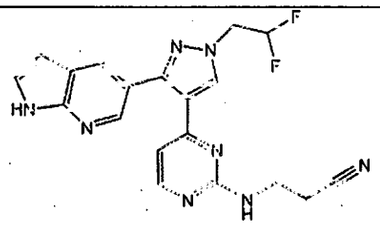
B-18/B		(2*S*)-1-({4-[3-(6-amino-5-metilpiridin-3-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,29 (s, 1 H),8,12 (d, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 6,52 (d, 1 H), 6,19 (tt,1H), 5,78 (s a, 1H), 5,21 (s a, 2 H), 4,52 (td, 2 H), 3,90 - 4,08 (m, 1 H), 3,17 - 3,53 (m, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 1,23 (d, 3 H). M+H: 390,2
B-19/B		3-({4-[3-(3-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino}propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,39 - 8,62 (m, 2 H), 8,20 (d, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,11 (t, 1 H), 6,52 (d, 1 H), 5,44 (t, 1 H), 4,41-4,74 (m, 1 H), 3,58 (s a, 2 H), 2,53 (s a, 2 H), 1,63 (d, 6 H, parcialmente oscurecido con agua). M+H: 391,2
B-20/B		3-({4-[3-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,12 (d, 1 H), 7,94 - 7,99 (m, 2 H), 7,46 (d, 1 H), 6,60 (d, 1 H), 5,56 (t a, 1 H), 5,13 (s a, 1 H),4,43-4,66 (m, 1 H), 3,50 - 3,79 (m, 4 H), 3,11 (t, 2 H), 2,66 (t, 2 H), 1,59 (d, 6 H). M+H: 375,2

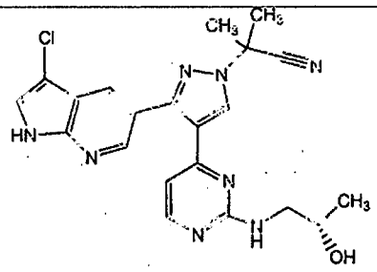
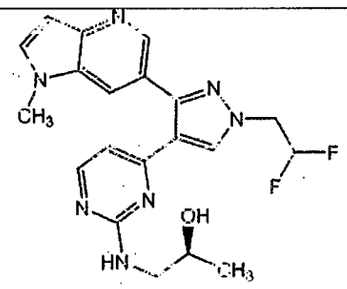
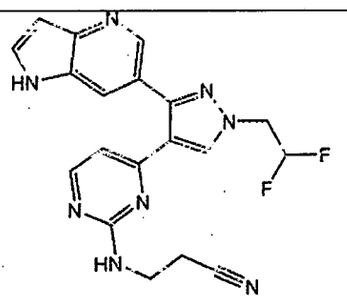
B-21/B		3-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(3-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,12 (d, 1 H), 7,94-7,99 (m, 2 H), 7,46 (d, 1 H), 6,60 (d, 1 H), 5,56 (t a, 1H), 5,13 (s a, 1 H), 4,43-4,66 (m, 1 H), 3,50 - 3,79 (m, 4 H), 3,11 (t, 2 H), 2,66 (t, 2H), 1,59 (d, 6 H). M+H: 413,2
B-22/B		3-({4-[3-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d/MeOD-d4) δ ppm 7,98 (s, 1 H), 7,96 (d, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,29 (d, 1 H, parcialmente oscurecido con cloroformo), 6,47 (d, 1 H), 3,69 (s, 2 H), 3,56 (t, 2 H), 3,48 (t, 2 H), 2,98 (t, 2 H), 2,50 (t, 2H), 1,49 (s, 6 H). M+H: 405,2

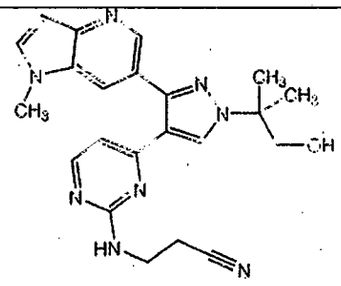
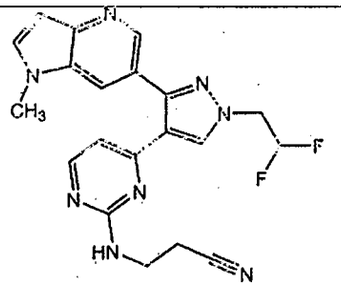
B-23/B		3-({4-[1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,73 (s a, 1 H), 8,42 (d, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 8,06 (d, 1 H), 7,12(s, 1 H), 6,51 (d, 1 H), 5,45 (t, 1 H), 3,91 (s, 2 H), 3,46 - 3,71 (m a, 2 H), 2,53 (s a, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 1,68 (s, 6 H, parcialmente oscurecido con agua). M+H: 417,2
B-24/B		3-({4-[3-(3-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d_1/METANOL-d_4) δ ppm 8,31 (d, 1 H), 8,04 - 8,08 (m, 2 H), 7,95 (d, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 6,43 (d, 1 H), 3,74 (s, 2 H), 3,38 (s a, 2 H), 2,35 (s a, 2 H), 1,55 (s, 6 H)
B-25/B		3-({4-[1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,52 (s a, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,02 - 8,16 (m, 3 H), 7,37 (d, 1 H), 6,55 (d, 1 H), 6,52 (d, 1 H), 5,59 (t, 1 H), 3,91 (s, 2 H), 3,58 (s a, 2 H), 2,52 (s, 2 H), 1,67(8, 6 H). M+H: 403,2

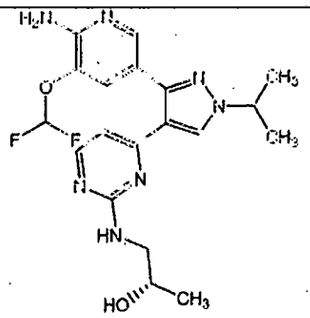
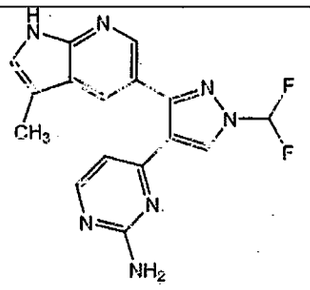
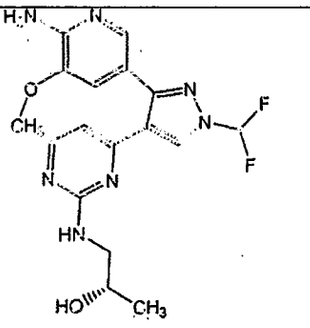
B-26/B		*N*-{5-[4-{2-[(2-cianoetil)amino]pirimidin-4-il}-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-3-il]-4-metilpiridin-2-il}acetamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,14 - 8,20 (m, 3 H), 8,12 (d, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 6,00 - 6,38 (m, 2 H), 5,35 (t, 1 H), 4,57 (td, 2 H), 3,53 (s a, 2 H), 2,55 (s a, 2 H), 2,25 (s, 3H),2,18 (s, 3H). M+H: 427,2
B-27/B		*N*-[1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il]-4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina	RMN ^{1}H (400 MHz, ACETONITRILO-d3) δ ppm 9,72 (s a, 1 H), 8,37 (d, 1 H),8,16(s, 1 H), 8,14 (d, 1 H), 8,07 (d, 1 H), 7,40 (dd, 1 H), 6,65 (s a, 1 H), 6,51 (dd, 1 H), 6,30 (tt, 1 H), 5,49 (d, 1 H), 4,61 (td, 2 H), 3,40 (s a, 2 H), 2,23 (s a, 2 H), 1,68 (s a, 2 H), 1,29 (s a, 2 H), 0,94 - 1,03 (m, 4 H). M+H: 529,2
B-28/B		3-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(6-metilpiridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, ACETONITRILO-d3) δ ppm 8,60 (d, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,17 (d, 1 H), 7,78 (dd, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 6,63 (d a, 1 H), 6,28 (tt, 1 H), 5,90 (t a, 1 H), 4,60 (td, 2 H), 3,39 (s a, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 2,46 (s a, 2 H). M+H: 370,2

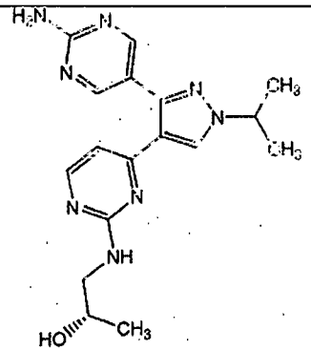
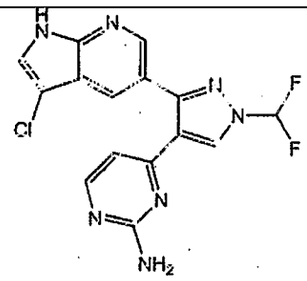
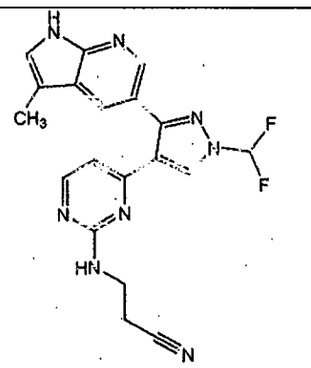
B-29/B		(2*S*)-1-({4-[1-(2,2-difluoroetil}-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,87 (s a, 1 H), 8,37 (d, 1 H),8,14 (s, 1H), 8,02 (d, 1 H), 7,31 (dd, 1 H), 7,23 (d, 1 H), 6,04 - 6,45 (m, 3 H), 5,41 (t, 1 H), 4,60 (td, 2 H), 4,07 (s a, 1 H), 3,86 - 4,01 (m, 1 H), 3,36 - 3,49 (m, 1 H), 3,25 (s a, 1 H), 1,18 (d, 3 H). M+H: 400,2
B-30/B		3-({4-[3-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-1-*terc*-butil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,12 (d, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 6,75 (d, 1 H), 5,52 (t a, 1 H), 4,95 (s a, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,71 (c, 2 H), 2,70 (t, 2 H), 1,68 (s, 9 H, parcialmente oscurecido con agua). M+H: 394,2

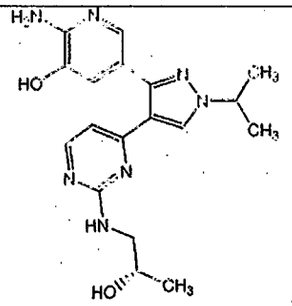
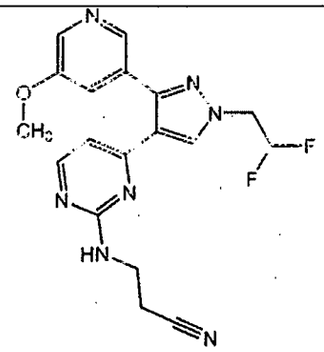
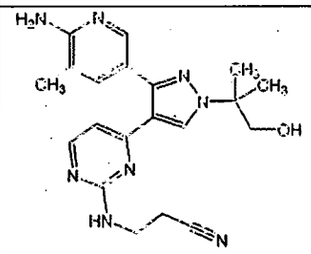
B-31/B		3-({4-[3-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,13 (d, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 6,74 (d, 1 H), 5,47 - 5,70 (m a, 1 H), 4,98 (s a, 2 H), 4,49 -4,74 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,71 (c, 2 H), 2,70 (t, 2 H), 1,60 (d, 6 H, parcialmente oscurecido con agua). M+H: 380,2
B-32/B		3-({4-[3-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,18 (d, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 6,74 (d, 1 H), 6,21 (tt, 1 H), 5,41 (t a, 1 H), 4,94 (s a, 2 H), 4,55 (td, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,71 (c, 2 H), 2,70 (t, 2 H). M+H: 402,2
B-33/B		3-({4-[3-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, ACETONITRILO-d3) δ ppm 9,73 (s a, 1 H), 8,37 (d, 1 H), 8,22(8,1 H), 8,10 (d, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 7,35 - 7,46 (m, 1 H), 6,54 (d, 1 H), 6,51 (dd, 1 H), 6,30 (tt, 1 H), 5,91 (t a, 1 H), 4,62 (td, 2 H), 3,39 (s a, 2 H), 2,40 (s a, 2 H). M+H: 395,2

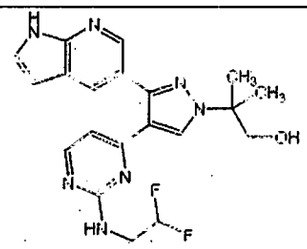
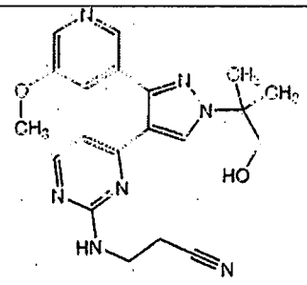
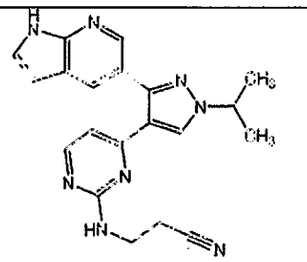
B-34/B		2-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4-(2-{[(2*S*)-2-hidroxipropil]amino}pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il]-2-metilpropanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,81 (s a, 1 H), 8,58 (d, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 7,33 (d, 1 H), 6,46 (d, 1 H), 5,45 (s a, 1 H), 3,95 (s a, 1 H), 3,42 (s a, 1 H), 3,18 - 3,36 (m a, 1 H), 2,12 (s, 6H), 1,15 (d a, 3H). M+H: 437,2
B-35/B		(2*S*)-1-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,88 (s a, 3 H), 2,91 (s a, 1 H), 3,10 (s a, 1 H),3,31 (s a, 2 H), 3,67 (s a, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 4,69 (t, 2 H), 6,32 (t, 1 H), 6,62 (s a, 2 H), 7,57 (d, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H). M+H: 415
B-36/B		3-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,26 (s a, 2 H), 3,34 (s a, 2 H), 4,57 - 4,75 (m, 2 H), 6,12 - 6,49 (m, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 6,68 (br. s., 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,13 (d,1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,44 (d, 1 H). M+H: 395

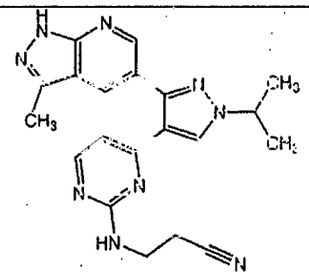
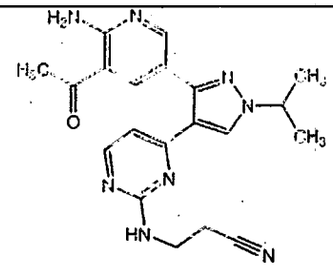
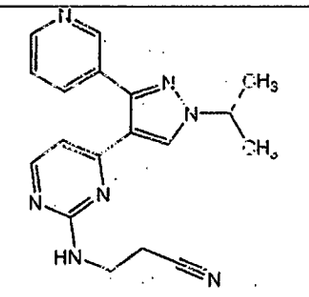
B-37/B		3-({4-[1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-3-(1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,68 (s, 6 H), 2,46 (s a, 2 H), 3,53 (s a, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,91 (s a, 2 H), 4,16 (s a, 1 H), 5,51 (t, 1 H), 6,50 (d, 1 H), 6,71 (d, 1 H), 7,34 (d, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 8,08 (d, 1 H),8,12 (s, 1 H), 8,55 (d, 1 H). M+H: 417
B-38/B		3-({4-[1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-3-(1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,46 (s a, 2 H), 3,53 (s a, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 4,48 - 4,68 (m, 2 H), 5,54 (t, 1 H), 6,01-6,41 (m, 1 H), 6,53 (d, 1 H), 6,73 (d, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H),8,13 (d, 1 H), 8,59 (d, 1 H). M+H: 409

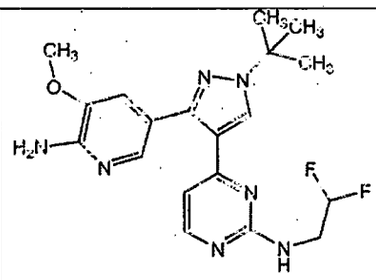
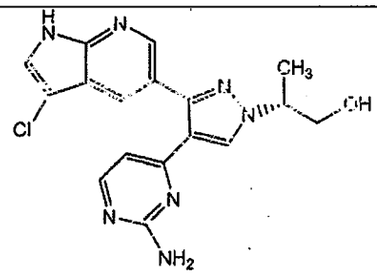
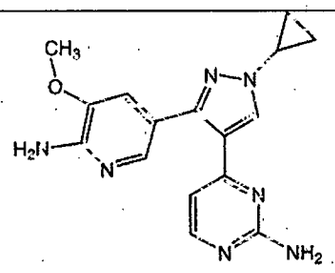
B-39/B		(2*S*)-1-[(4-{3-[6-amino-5-(difluorometoxi)-piridin-3-il]-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il}pirimidin-2-il)amino]propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,21 (d,3H), 1,58 (d, 6 H), 3,28 - 3,40 (m, 1 H), 3,40 - 3,58 (m, 1 H), 3,99 (td, 1 H), 4,55 (sept., Hz, 1 H), 4,85 (s, 2 H), 5,46 (t, 1 H), 6,55 (t, 1 H), 6,52 (d, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 8,24 (d, 1 H). M+H: 420,2
B-40/B		4-[1-(difluorometil)-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,25 (s, 3 H), 6,38 (d, 1 H), 6,60 (s, 2 H), 7,29 (s, 1 H), 7,93 (t, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 8,28 (d, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 11,46 (s, 1 H). M+H: 342,0
B-41/B		(2*S*)-1-({4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, ACETONITRILO-d3) δ ppm 1,07 (d, 3 H), 3,18 (s a, 1 H), 3,27 (s a, 1 H), 3,52 (s a, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 5,13 (s a, 2 H), 5,82 (s a, 1 H), 6,61 (d, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,40 (t, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 8,17 (d, 1 H), 8,45 (s, 1 H). M+H: 392,0

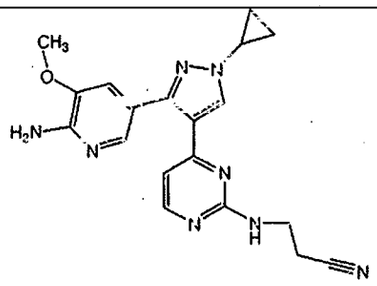
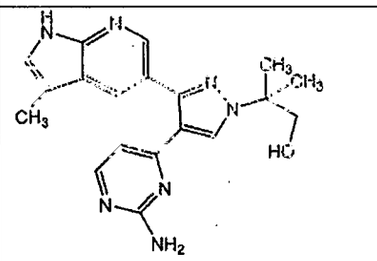
B-42/B		(2*S*)-1-({4-[3-(2-aminopirimidin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, ACETONITRILO-d3) δ ppm 1,07 (d, 3 H), 1,52 (d, 6 H), 2,93 - 3,45 (m, 2 H), 3,63 (s a, 1 H), 3,77 (s a, 1 H), 4,54 (sept., 1 H), 5,54 (s a, 2 H), 5,70 (s a, 1 H), 6,66 (d, 1 H), 8,02 - 8,25 (m, 2 H), 8,52 (s, 2 H). M+H: 355,2
B-43/B		4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 6,45 (d, 1 H), 6,58 (s a, 2 H), 7,77 (d, 1 H), 7,94 (t, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 8,16 (d, 1 H), 8,43 (d, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 12,17 (s a, 1 H). M+H: 362,0
B-44/B		3-({4-[1-(difluorometil)-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)-propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,34 (d, 3 H), 2,51 (s a, 2 H), 3,59 (s a, 2 H), 5,58 (t, 1 H), 6,57 (d, 1 H), 7,30 (dd, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,45 (d, 1 H), 8,96 (d, 1 H). M+H: 395,2

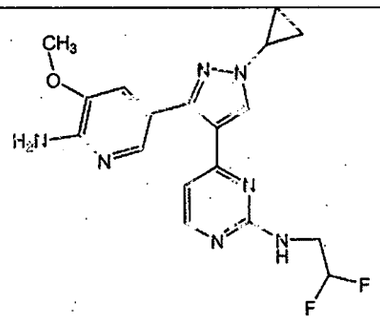
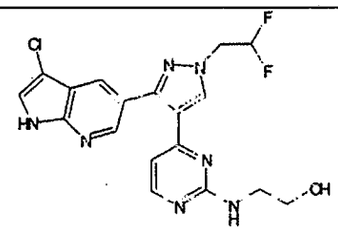
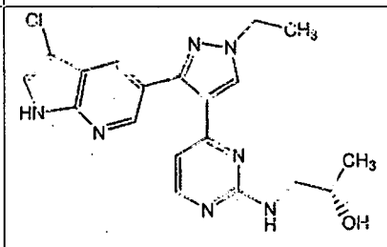
B-45/B		2-amino-5-[4-(2-{[(2*S*)-2-hidroxipropil]-amino}pirimidin-4-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il]piridin-3-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,19 (d, 3 H), 1,55 (d, 6 H), 3,19 - 3,60 (m, 3 H), 3,88 - 4,08 (m, 1 H), 4,53 (sept., 1 H), 5,08 (s a, 2 H), 5,68 (s a, 1 H), 6,49 (d, 1 H), 7,16 (s a, 1 H), 7,77-7,94 (m, 2 H), 7,99 (s a, 1 H). M+H: 370,2
B-46/B		3-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(5-metoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,59 (s a, 2 H), 3,60 (s a, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 4,56 (td, 2 H), 5,46 (t, 1 H), 6,21 (tt, 1 H), 6,55 (d, 1 H), 7,33 - 7,53 (m, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 8,35 (s a, 1 H), 8,41 (s, 1 H). M+H: 386,2
B-47/B		3-({4-[3-(6-amino-5-metilpiridin-3-il)-1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-il}amino)-propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, ACETONITRILO-d3) δ ppm 1,56 (s, 6 H), 2,12 (s, 3 H), 2,54 (s a, 2 H), 3,48 (d, 2 H) 3,74 (s, 2 H), 5,07 (s a, 2 H), 5,89 (s a, 1 H), 6,66 (d, 1 H), 7,22 - 7,72 (m, 2 H), 8,06 (s a, 1 H), 8,15 (d, 1 H), 8,18 (s, 1 H). M+H: 393,2

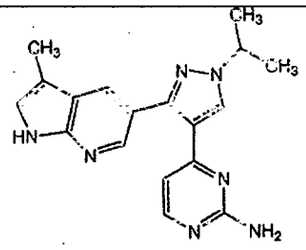
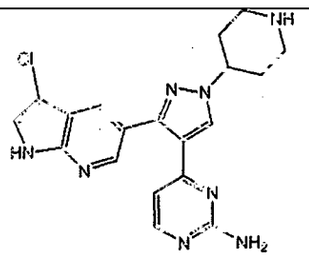
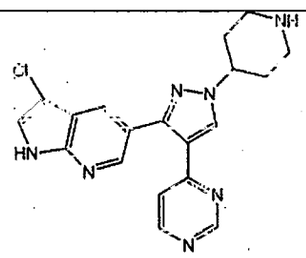
B-48/B		2-[4-{2-[(2,2-difluoroetil)amino]pirimidin-4-il)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-1-il]-2-metilpropan-1-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, ACETONITRILO-d3) δ ppm 1,59 (s, 6 H), 3,19 - 3,71 (m, 3 H), 3,77 (s, 2 H), 5,32 - 6,10 (m, 2 H), 6,49 (dd, 1 H), 6,60 (d, 1 H), 7,40 (dd, 1 H), 7,90 - 8,16 (m, 2 H), 8,23 (s, 1 H), 8,41 (s a, 1 H), 9,97 (s a, 1 H). M+H: 414,2
B-49/B		3-({4-[1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-3-(5-metoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, ACETONITRILO-d3) δ ppm 1,59 (s, 6 H), 2,46 (s a, 2 H), 3,25 (s a, 1 H), 3,38 (s a, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 5,88 (s a, 1 H), 6,70 (d, 1 H), 7,47 (s a, 1 H), 8,17 (d, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,27 (d, 1 H), 8,35 (s, 1 H). M+H: 394,2
B-50/B		3-({4-[1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)-propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, ACETONITRILO-d3) δ ppm 1,55 (d, 6 H), 2,38 (s a, 2 H), 3,38 (s a, 2 H), 4,58 (quint., 1 H), 5,85 (t, 1 H), 6,50 (dd, 1 H), 6,56 (d, 1 H), 7,40 (dd, 1 H), 7,92 - 8,14 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 8,38 (d, 1 H), 9,69 (s a, 1 H). M+H: 373,2

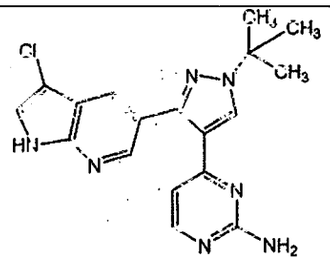
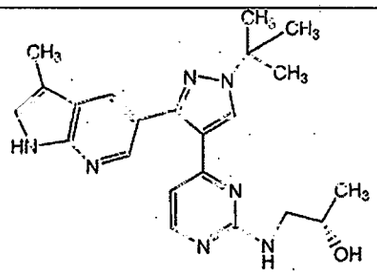
B-51/B		3-({4-[1-isopropil-3-(3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, ACETONITRILO-d3) δ ppm 1,55 (d, 6 H), 2,36 (s a, 2 H), 2,52 (s, 3 H), 3,33 (s a, 2 H), 4,59 (sept., 1 H), 5,84 (s a, 1 H), 6,64 (d, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 8,20 (s, 1 H) 8,25 (d, 1 H), 8,64 (d, 1 H), 11,17 (s a, 1 H). M+H: 388,2
B-52/B		3-({4-[3-(5-acetil-6-aminopiridin-3-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, ACETONITRILO-d3) δ ppm 1,53 (d, 6 H), 2,48 (s, 3 H), 2,55 (s a, 2 H), 3,46 (s a, 2 H), 4,56 (sept., 1 H), 5,87 (t, 1 H), 6,70 (d, 1 H), 8,13 - 8,18 (m, 2 H), 8,27 (s a, 1 H), 8,41 (d, 1 H). M+H: 391,2
B-53/B		3-{[4-(1-isopropil-3-piridin-3-il-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-il]amino}-propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, ACETONITRILO-d3) δ ppm 1,54 (d, 6 H), 2,44 (s a, 2 H), 3,36 (s a, 2 H), 4,58 (sept., 1 H), 5,88 (s a, 1 H), 6,66 (d, 1H), 7,38 (dd, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 8,16 (d, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,56 (d,1 H), 8,75 (s a, 1 H). M+H: 334,2

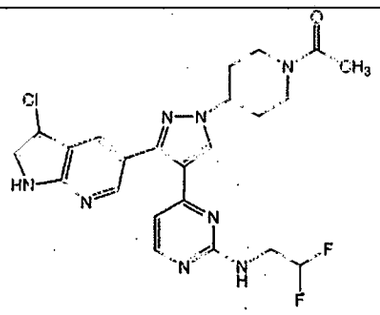
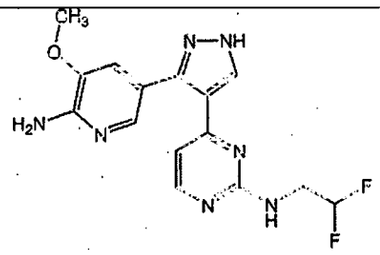
B-54/B		4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1-*terc*-butil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(2,2-difluoroetil)pirimidin-2-amina	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,11 (d, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 6,57 (d, 1 H), 5,72 - 6,14 (m, 1 H), 5,24 (t, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,74 - 3,83 (m, 2 H), 1,67 (s, 9 H). M+H: 404,2
B-55/B		(2*R*)-2-[4-(2-aminopirimidin-4-il)-3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-1-il]propan-1-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12,12 (d, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,43 (d, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 8,04 (d, 1 H), 7,75 (d, 1 H), 7,64 (s a, 2 H) 6,59 (d, 1 H), 4,00 - 4,27 (m, 3 H), 1,13 (d, 3 H). M+H: 370,2
B-56/B		4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,18 (s, 1 H), 8,09 (d, 1 H) 7,66 (d, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 6,45 (s a, 2H), 6,43 (d, 1 H), 5,85 (s, 2 H), 3,79 (td, 1 H), 3,75 (s, 3 H) 1,08 - 1,15 (m, 2 H), 0,94 - 1,05 (m, 2 H). M+H: 324,2

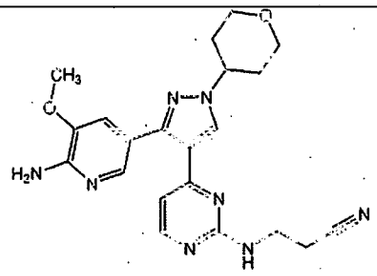
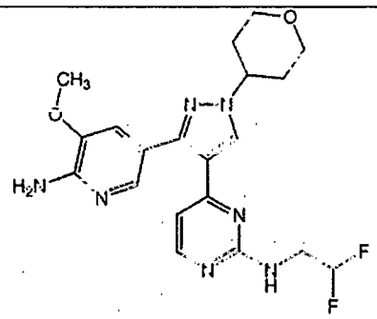
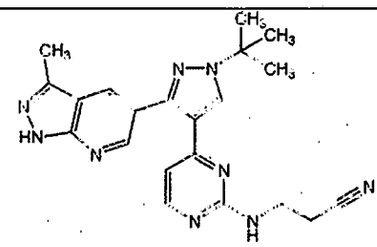
B-57/B		3-({4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)-propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,33 (s a, 1 H), 8,17 (d, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,29 (s a, 1 H), 7,09 (s a, 1 H), 6,58 (d, 1 H), 5,85 (s, 2 H), 3,80 (td, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,38 - 3,49 (m, 2 H), 2,58 - 2,74 (m, 2 H), 1,10 - 1,18 (m, 2 H), 0,98 - 1,05 (m, 2 H). M+H: 377
B-58/B		2-[4-(2-aminopirimidin-4-il)-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-1-il]-2-metilpropan-1-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,39 (s a, 1 H), 8,25 (d, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 8,00 (d, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 6,47 (s, 2 H), 6,26 (d, 1 H) 5,14 (t, 1 H), 3,66 (d, 2 H), 2,26 (s, 3H), 1,55 (s, 6 H). M+H: 364

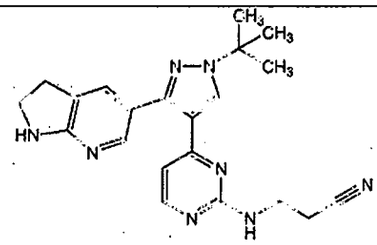
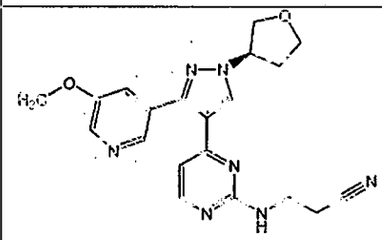
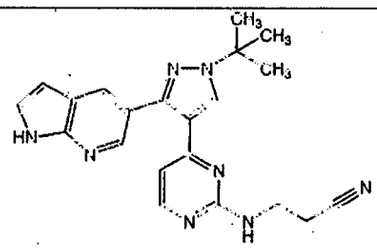
B-59/B		4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(2,2-difluoroetil]pirimidin-2-amina	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 13,21 (s a, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 7,91 (s a, 1 H), 7,50 (s a, 1 H), 7,40 (s a, 1H), 6,84 (d, 1 H), 6,04 (s a, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,79 - 3,86 (m, 1 H), 3,62 - 3,75 (m, 1 H), 3,44-3,55 (m, 2H), 1,11-1,21 (m, 2 H), 0,96 - 1,09 (m, 2 H). M+H: 388
B-60/B		4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina	RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12,08 (s, 1 H), 8,43 (d, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 6,69 (s, 2 H) 6,44 (d, 1 H), 4,51-4,72 (m, 1 H), 1,53 (d, 6 H). M+H: 354
B-61/B		(2*S*)-1-({4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12,08 (s, 1 H), 8,45 (d, 1 H), 8,16 (d, 1 H), 8,03 (d, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 7,13 (d, 1 H), 6,70 (d, 1 H), 4,27 (c, 2 H), 2,76 - 3,06 (m, 2 H) 2,31 (s, 2H), 1,50 (t, 3H), 0,71 (s, 3 H). M+H: 398

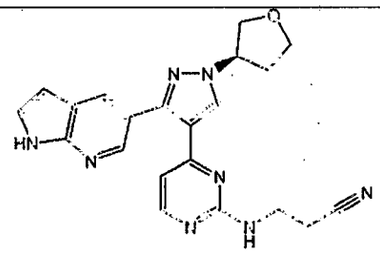
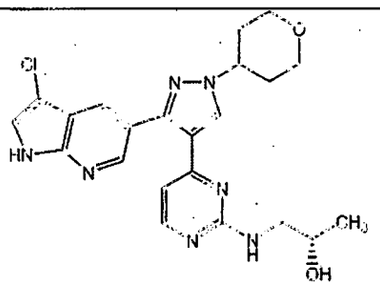
B-62/B		4-[1-isopropil-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina	RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,43 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 8,11 (d, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 7,57 (s, 2 H) 7,29 (s, 1 H), 6,56 (d, 1 H), 4,54 - 4,74 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 1,52 (d, 6 H). M+H: 334
B-63/B		4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12,19 (d, 1 H), 9,21 (d, 1 H), 8,92 - 9,12 (m, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,47 (d, 1 H), 8,25 (d, 2 H), 8,08 (d, 1 H), 7,77 (d, 1 H), 6,83 (d, 1 H), 4,59 - 4,76 (m, 1 H), 3,32 - 3,51 (m, 2 H), 3,12 (s, 2 H), 2,15 - 2,38 (m, 4 H). M+H: 395,2
B-64B		3-cloro-5-(1-piperidin-4-il-4-pirimidin-4-il-1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12,14 (s, 1 H), 9,04 (d, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,67 (d, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,43 (d,1 H), 8,05 (d, 1 H), 7,75 (d, 1 H), 7,45 (dd, 1 H), 4,59 - 4,71 (m, 1 H), 3,44 (d, 2 H), 3,04 - 3,18 (m, 2 H), 2,21- 2,37 (m, 4 H). M+H: 380,2

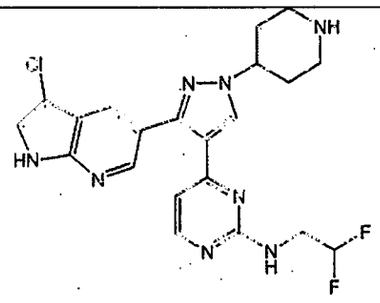
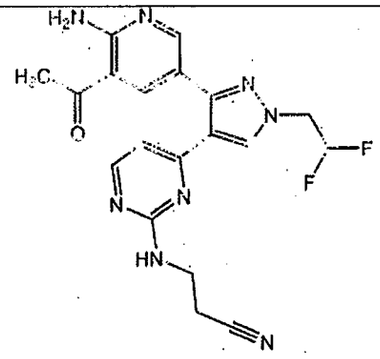
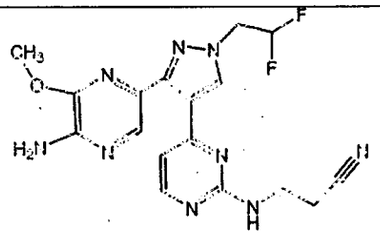
B-65/B		4-[1-*terc*-butil-3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12,07 (s, 1 H), 8,41 (d, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,06 (d, 1 H), 8,03 (d, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 6,43 (s, 2 H), 6,37 (d, 1 H), 1,62 (s, 9 H). M+H: 368,2
B-66/B		(2*S*)-1-({4-[1-*terc*-butil-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,72 (s a, 1 H), 8,49 (s a, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 6,42 (d, 1 H), 5,49 (dd, 1 H), 3,89 - 4,01 (m, 1 H), 3,36 - 3,48 (m, 1 H), 3,23 - 3,34 (m, 1 H), 2,32 (d, 2 H), 1,69 (s, 9 H), 1,15 (d, J = 6,32 Hz, 3 H). M+H: 406,25

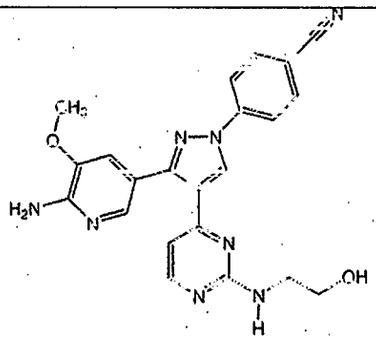
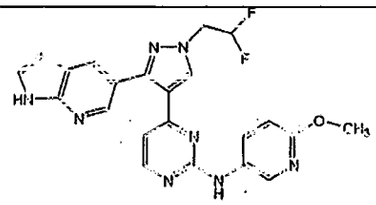
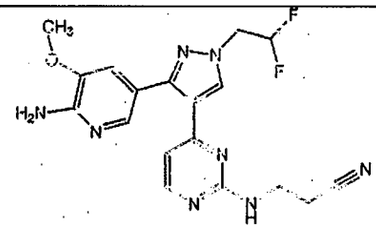
B-67/B		4-[1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(2,2-difluoroetil)-pirimidin-2-amina	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,06 - 2,14 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,22 - 2,32 (m, 1 H), 2,32 - 2,39 (m, 1 H), 2,75-2,84 (m, 1 H), 3,24 - 3,34 (m, 1 H), 3,69 (d, 2 H), 4,03 (d, 1 H), 4,46 (tt, 1 H), 4,83 (d, 1 H), 5,48 (t, 1 H), 5,83 (t, 1 H), 6,49 (d, 1 H), 7,32 (d, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 8,18 (d,1 H), 8,51 (d, 1 H), 9,81 (s a, 1 H)
B-68/B		4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(2,2-difluoroetil)-pirimidin-2-amina	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,57 (s a, 2 H), 3,72 - 3,87 (m, 3 H), 5,82 (s, 1 H), 5,91 - 6,20 (m, 2 H), 6,50 - 6,77 (m, 1 H), 7,14 (s a, 1 H),7,31 (t, 1 H), 7,53 - 7,82 (m, 1 H), 7,91-8,44 (m, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 13,21 (s a, 1 H)

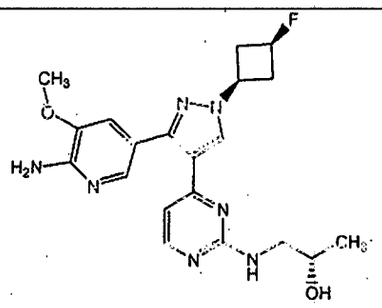
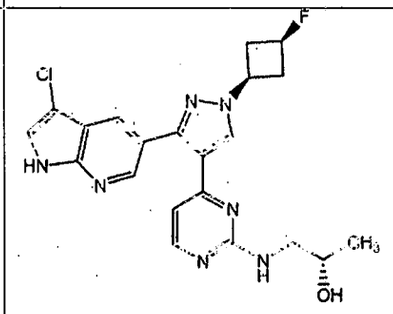
B-69/B		3-({4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,08 - 2,24 (m, 4 H), 2,66 (t, 2 H), 3,57 (td, 2 H), 3,68 (c, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 4,11-4,18 (m, 2 H), 4,37-4,46 (m, 1 H), 4,81 (s, 2 H), 5,47 (t, 1 H), 6,58 (d, 1 H), 7,11 (d, 1 H),7,84 (d, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 8,13 (d, 1 H)
B-70/B		4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(2,2-difluoroetil)-pirimidin-2-amina	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,09 - 2,23 (m, 4 H), 3,57 (td, 2 H), 3,73 - 3,83 (m, 2 H), 3,83 - 3,87 (m, 3 H), 4,15 (dd, 2 H), 4,37 -4,46 (m, 1 H), 4,77 (s, 2 H), 5,25 (t, 1 H), 5,70 - 6,12 (m, 1 H), 6,58 (d, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 7,84(d, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 8,13 (d, 1 H). M+H: 432,2
B-71/B		3-({4-[1-*terc*-butil-3-(3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,63(s, 9 H), 2,20 (s a, 1 H), 2,50 (s a, 3 H), 3,10 (s a, 1 H), 6,72 (s a, 1 H), 7,22 (s a, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 8,30 (s a, 1 H) 8,50 (s a, 1 H), 8,57 (d, 1 H), 13,25 (s, 1 H). M+H: 402,2

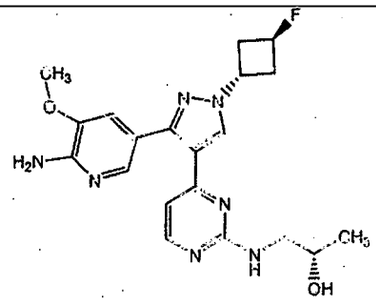
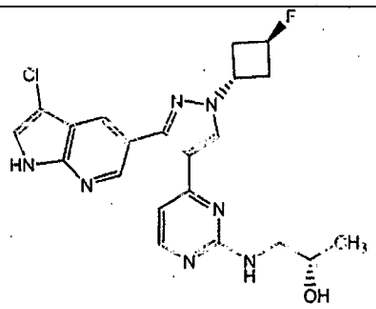
B-72/B		3-({4-[1-*terc*-butil-3-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,66 (s, 9 H), 2,65 (t, 2 H), 3,11 (t, 2 H), 3,59 - 3,74 (m, 4 H), 4,59 (s a, 1H), 5,38 - 5,52 (m, 1 H), 6,59 (d, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,12 (d, 1 H). M+H: 389,2
B-73/B		3-[(4-{3-(5-metoxipiridin-3-il)-1-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]-1*H*-pirazol-4-il}pirimidin-2-il)amino]propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,34 - 2,49 (m, 1 H), 2,49 -2,66 (m, 3 H), 3,59 (s a, 2 H), 3,87 - 3,90 (m, 3 H), 3,99 (td, 1 H), 4,11 (dd, 1 H), 4,17 - 4,23 (m, 2 H), 5,04 - 5,09 (m, 1 H), 5,39 (t, 1 H), 6,54 (d, 1 H), 7,42 (dd, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,17 (d, 1 H), 8,33 (d, 1 H), 8,39 (d, 1 H). M+H: 392,2
B-74/B		3-({4-[1-*terc*-butil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)-propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,70 (s, 9 H), 2,51 (s a, 2 H), 3,58 (s a, 2 H), 5,47 (t, 1 H), 6,51 (d,1 H), 6,54 (dd, 1 H),7,30-7,37 (m, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 8,50 (d, 1 H), 9,50 (s a, 1 H). M+H: 387,2

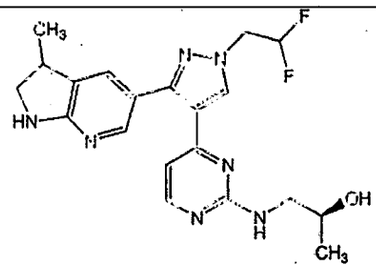
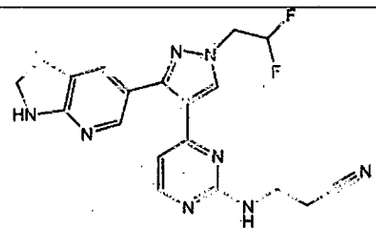
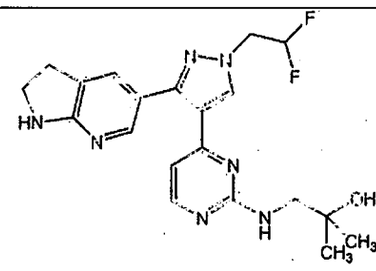
B-75/B		3-[(4-{3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]-1*H*-pirazol-4-il}pirimidin-2-il)amino]propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,32 - 2,50 (m, 2 H), 2,50 -2,64 (m, 2 H), 3,57 (s a, 2 H), 4,00 (td, 1 H), 4,09 -4,17 (m, 1 H),4,18-4,26 (m, 2 H), 5,06 - 5,11 (m, 1 H), 5,47 (t, 1 H), 6,52 (d, 1 H), 6,54 (dd, 1 H), 7,36 (dd, 1 H), 8,08 - 8,13 (m, 3 H), 8,49 (d, 1 H), 9,39 (s a, 1 H). M+H: 401,2
B-76/B		(2*S*)-1-({4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,15 (d, 3 H), 2,14 - 2,26 (m, 4 H), 3,23 - 3,36 (m, 1 H), 3,42 (dd, 1 H), 3,59 (td, 2 H), 3,96 (td, 1 H), 4,16 (t, 1 H), 4,17- 4,37 (m, 2 H), 4,46 (tt, 1 H), 5,54 (t, 1 H), 6,45 (d, 1 H), 7,31 (d, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,57 (d, 1 H), 9,45 (s a, 1 H). M+H: 454,1

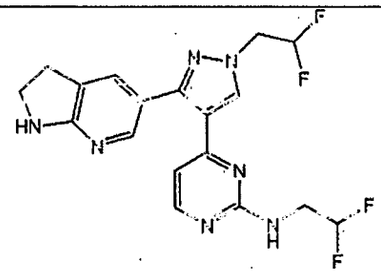
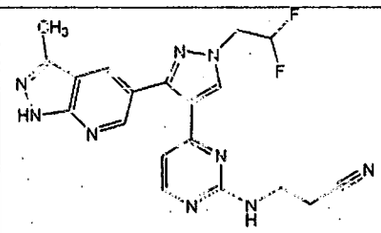
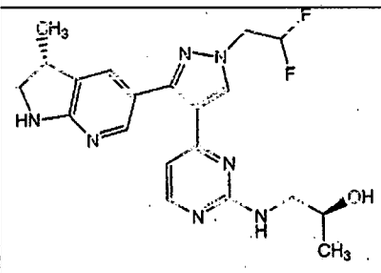
B-77/B		4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(2,2-difluoroetil)pirimidin-2-amina	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,81 (cd, 2H), 1,98 (d, 2H), 2,51-2,61 (m, 2 H), 3,02 (d, 2 H), 4,20 - 4,29 (m, 1 H), 6,58 (s a, 1 H), 7,18 (s a, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 8,32 (d, 1 H), 8,37 (s a, 1 H), 11,96 (s a, 1 H). M+H: 459,2
B-78/B		3-(4-(3-(5-acetil-6-aminopiridin-3-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,57 (s, 3 H), 2,64 (s a, 2 H), 3,65 (c, 2 H), 4,55 (td, 2 H), 5,54 (s a, 1 H),6,21 (tt, 1 H), 6,61 (d, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,23 (d, 1 H), 8,45 (d, 1 H). M+H: 413,2
B-79/B		3-({4-[3-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,18 (d, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 6,74 (d, 1 H), 6,21 (tt, 1 H), 5,41 (t a, 1 H), 4,94 (s a, 2 H), 4,55 (td, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,71 (c, 2 H), 2,70 (t, 2 H). M+H: 402,2

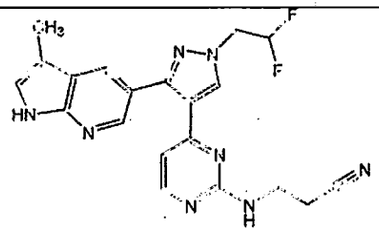
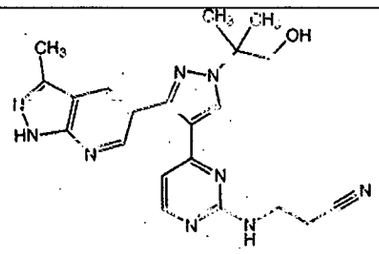
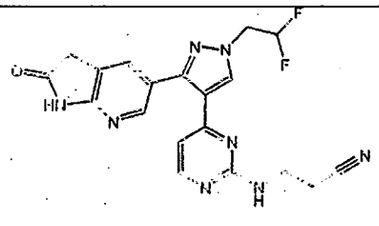
B-80/B		4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-4-{2-[(2-hidroxietil)-amino]pirimidin-4-il}-1*H*-pirazol-1-il]-benzonitrilo	RMN ^{1}H (MeOD): δ 8,94 (1H, s), 8,20 (1 H, d), 8,13 (2H, d), 7,91 (2H, d), 7,84 (1H, d), 7,33 (1H, d), 6,75 (1H, d), 3,89 (3H, s), 3,66 (1H, t), 3,47 (1H, t). M+H: 429
B-81/B		4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(6-metoxipiridin-3-il)pirimidin-2-amina	RMN ^{1}H (MeOD): δ 8,36 (1 H, s), 8,30 (1H, d), 8,25 (1 H, d), 8,13 (1H, d), 8,09 (1H, d), 7,55 (1H, dd), 7,43 (1H, d), 6,78 (1 H, d), 6,51 (1H, d), 6,32 (1H, t), 6,17 (1H, m), 4,70 (2H, td), 3,80 (3H, s). M+H: 449
B-82/B		3-(4-(3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,66 (t, 2 H), 3,63 - 3,73 (m, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 4,53 (td, 2 H), 4,82 (s, 2 H), 5,42 (t, 1 H), 6,22 (tt, 1 H), 6,60 (d, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,16 (d, 1 H)

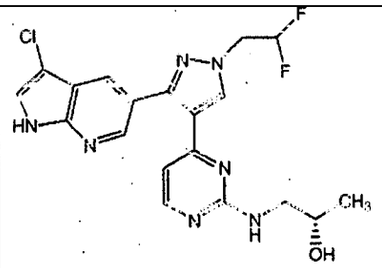
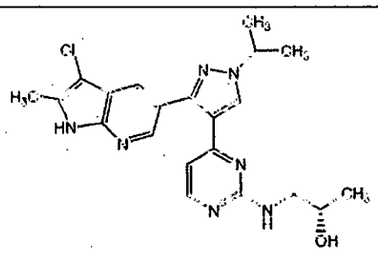
B-83/B		3-(4-(3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,23 (d, 3 H), 2,87 - 3,10 (m, 4 H), 3,34 - 3,43 (m, 1 H), 3,50 (s a, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,97 - 4,06 (m, 1 H), 4,33 - 4,44 (m, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 4,97 (dc, 1 H), 5,43 (t, 1 H), 6,53 (d, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 7,93 (s, 1 H) 8,02 (s, 1 H),8,10 (d, 1 H).
B-84/B		(*S*)-1-(4-(3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-((1*S*,3*S*)-3-fluorociclobutil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,13 (d, 3 H), 1,98 (s, 1 H), 2,89 - 3,14 (m, 4 H), 3,27 (dd, 1 H), 3,34-3,48 (m, 1 H), 3,94 (s, 1 H), 4,42 (c, 1 H), 4,99 (dc, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 6,45 (d, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 8,21 (s, 1 H) 8,56 (s,1 H), 10,99 (s, 1 H)

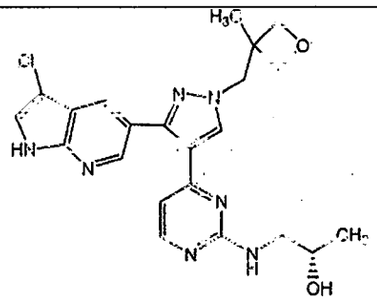
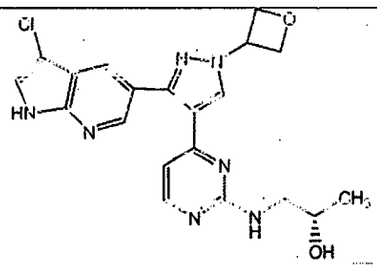
B-85/B		(*S*)-1-(4-(3-(6-amino-5- metoxipiridin-3-il)-1-((1*R*,3*R*)-3-fluorociclobutil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,23 (d, 3 H), 2,03 (s, 1 H), 2,77 - 2,91 (m, 2 H), 2,95 - 3,08 (m, 2 H), 3,34 - 3,43 (m, 1 H), 3,44 - 3,54 (m, 1 H), 3,87 (8, 3 H), 3,97 - 4,06 (m, 1 H), 4,89 (s, 2 H), 5,02 - 5,12 (m, 1 H), 5,34 - 5,55 (m, 1 H), 5,44 (t, 1 H), 6,51 (d, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,97 (s, 1 H) 8,10 (d, 1 H)
B-86/B		(*S*)-1-(4-(3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-((1*R*,3*R*)-3-fluorociclobutil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,15 (d, 3 H), 2,81-2,93 (m, 2 H), 2,99 - 3,13 (m, 2 H), 3,25 - 3,35 (m, 1 H), 3,41 (s, 1 H), 3,96 (s, 1 H), 5,07 - 5,17 (m, 1 H), 5,35 - 5,58 (m, 1 H), 5,62 (d, 1 H), 6,43 (d, 1 H), 7,32 (d, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,57 (d, 1 H), 9,69 (s, 1 H)

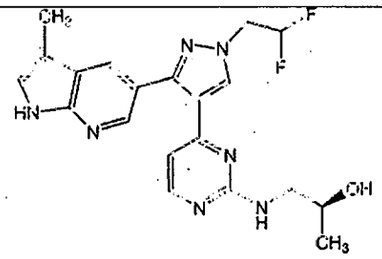
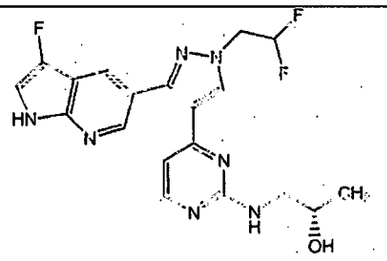
B-87/B		(2*S*)-1-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-3-(3-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,06-1,23 (m, 3H), 1,39 (dd, 3H), 3,32 - 3,35 (m, 1 H), 3,37 - 3,58 (m, 2 H), 3,59 - 3,89 (m, 2 H), 4,07 - 4,16 (m, 1 H), 4,71 (td, 2 H), 6,31 (tt, 1 H), 7,17 (d, 1 H), 7,82 (d, 2 H), 8,17 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H)
B-88/B		3-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-3-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,62 - 2,70 (m, 2 H), 3,12 (t, 2 H), 3,63 - 3,72 (m, 4 H), 4,52 (td, 2 H), 4,68 (s, 1 H), 5,49 (t, 1 H), 6,19 (tt, 1 H), 6,61 (d, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 8,00 (s, 2H), 8,17 (d, 1 H)
B-89/B		1-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-3-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (s, 6 H), 3,11 (t, 2 H), 3,42 (d, 2 H), 3,66 - 3,72 (m, 2 H), 4,51 (td, 2 H), 4,62 (s, 1 H), 5,49 (t, 1 H), 6,19 (tt, 1H), 6,53 (d, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 8,11 (d, 1 H).

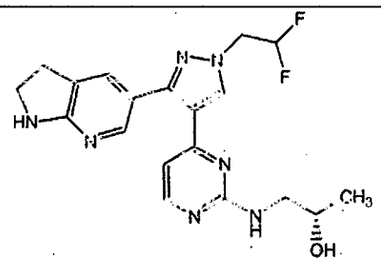
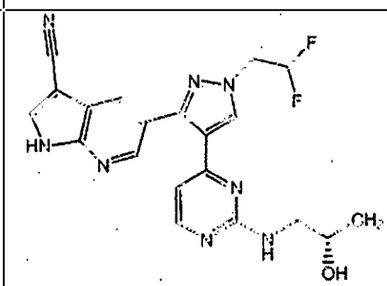
B-90/B		*N*-(2,2-difluoroetil)-4-(1-(2,2-difluoroetil)-3-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,11 (t, 2 H), 3,69 (td, 2 H), 3,73 - 3,85 (m, 2 H), 4,52 (td, 2 H), 4,61 (s, 1 H), 5,29 (t, 1 H), 5,86 (tt, 1 H) 6,21 (tt, 1 H), 6,61 (d, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,16 (d, 1 H).
B-91/B		3-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-3-(3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,47 - 2,59 (m, 2 H), 2,61 (s, 3 H), 3,57 (s, 2 H), 4,59 (td, 2 H), 5,54 (s, 1 H), 6,24 (tt, 1 H), 6,54 (d, 1 H), 8,08 (s,1 H), 8,18 (d, 1H), 8,26 (d, 1 H), 8,70 (d, 1 H), 10,54 (s,1 H)
B-92/B		(*S*)-1-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-3-((*R*)-3-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,22 -1,24 (m, 3 H), 1,35 (d, 3 H), 3,22 - 3,29 (m, 1 H), 3,36 - 3,50 (m, 3 H), 3,82 (t, 1 H), 3,98 - 4,05 (m, 1 H), 4,52 (td, 2 H), 4,56 (s, 1 H), 5,42 (t, 1 H), 6,19 (tt, 1 H), 6,54 (d, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H)

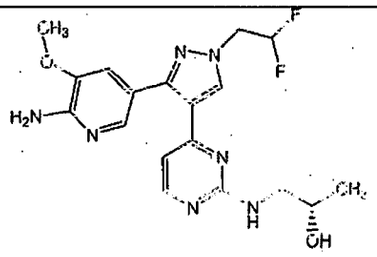
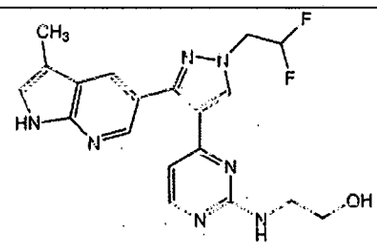
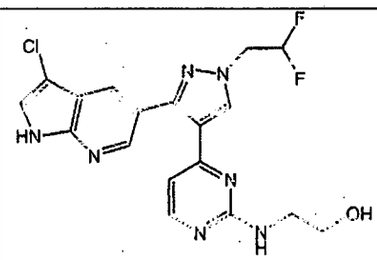
B-93/B		3-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,33 (d, 3 H), 2,40 - 2,61 (m, 2 H), 3,52 - 3,65 (m, 2 H), 4,58 (td, 2 H), 5,40 (t, 1 H), 6,24 (tt, 1 H), 6,52 (d, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,12 (d,1 H), 8,43 (d, 1 H), 8,57 (s, 1 H)
B-94/B		3-(4-{1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-(3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,69 (s, 6 H), 2,50 - 2,59 (m, 2 H), 2,62 (s, 3 H), 3,56 (t, 1 H), 3,57 -3,65 (m, 2 H), 3,92 (d, 2 H), 5,44 (s, 1 H), 6,52 (d, 1 H), 8,13 (s, 1 H),8,15 (d, 1 H), 8,23 (d, 1 H), 8,70 (d, 1 H), 10,30 (s, 1H)
B-95/B		3-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)-pirimidin-2-ilamino)propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,56 - 2,73 (m, 2 H), 3,62 (s, 2 H), 3,63 - 3,70 (m, 2 H), 4,55 (td, 2 H), 6,20 (tt, 1 H), 6,59 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 8,23 (d, 1 H), 8,39 (s, 1 H)

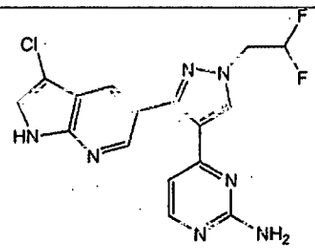
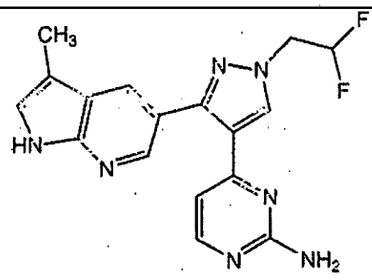
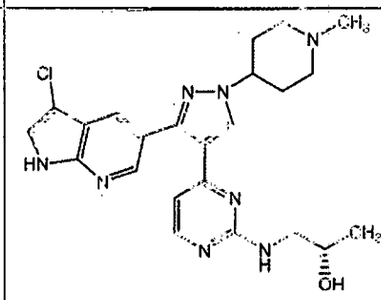
B-96/B		(2*S*)-1-({4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,44 (s a, 1 H), 8,57 (d, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,31 (d, 1 H), 6,47 (d, 1, H), 6,24 (tt, 1 H), 5,60 (s a, 1 H), 4,58 (td, 2 H), 4,16 (s a, 1 H), 3,95 (s a, 1 H), 3,34 - 3,50 (m a, 1 H), 3,23 - 3,33 (m, 1 H), 1,14 (d, 3 H). M+H: 434,1
B-97/B		(2*S*)-1-({4-[3-(3-cloro-2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,63 (s a, 1 H), 8,40 (s a, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 8,00 - 8,04 (m, 2 H), 6,46 (d, 1 H), 5,94 (s a, 1 H), 4,49 - 4,73 (m, 1 H), 4,38 (s a, 1 H), 3,84 - 4,12 (m a, 1 H), 3,39 - 3,56 (m a, 1 H), 3,24 - 3,38 (m, 1 H), 2,38 (s a, 3 H); 1,63 (d, 6 H, parcialmente oscurecido con agua), 1,17 (d, 3 H). M+H: 426,2

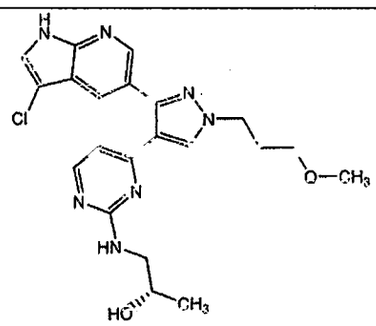
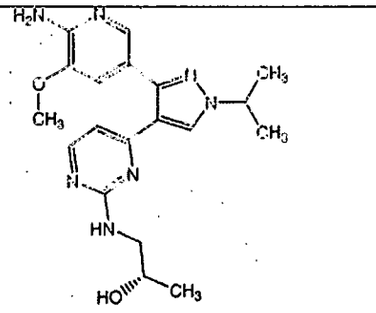
B-98/B		(2S)-1-[(4-{3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-[(3-metiloxetan-3-il)metil]-1*H*-pirazol-4-il}pirimidin-2-il)amino]propan-2-ol	RMN ^{1}H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,20 (s a, 1 H), 8,56 (d, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,31 (d, 1 H, parcialmente oscurecido con cloroformo), 6,44 (d, 1 H), 5,52 (t a, 1 H), 4,79 (d, 2 H), 4,48 (d, 2 H), 4,43 (s, 2 H), 3,86 - 4,03 (m a, 1 H), 3,36 - 3,51 (m a, 1 H), 3,23 - 3,35 (m, 1 H), 1,39 (s, 3 H), 1,15 (d, 3 H). M+H: 454,15
B-99/B		(2*S*)-1-({4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-oxetan-3-il-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,17 (s a, 1 H), 8,59 (d, 1 H), 8,23 (d, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,11 (d, 1 H), 7,33 (d, 1 H), 6,45 (d, 1 H), 5,45 - 5,65 (m, 2 H), 5,20 (t, J = 6,57 Hz, 2 H), 5,12 (t, 2 H), 3,85 - 4,03 (m a, 1 H), 3,37 - 3,53 (m a, 1 H), 3,24 - 3,37 (m, 1 H), 1,16 (d, 3 H). M+H: 426,1

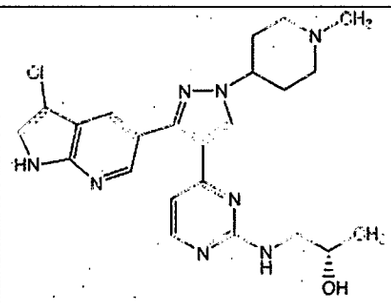
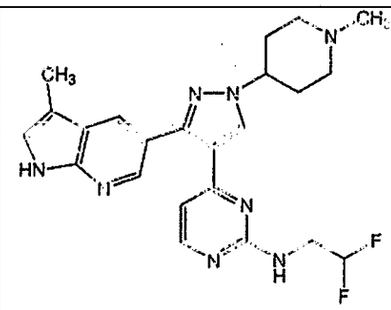
B-100/B		(2*S*)-1-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,64 (s a, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 7,90 - 8,15 (m, 3 H), 7,11 (s, 1 H), 6,44 (d, 1 H), 6,24 (tt, 1 H), 5,44 (t, 1 H), 4,47 - 4,67 (m, 2 H), 4,32 (s a, 1 H), 3,96 (s a, 1 H), 3,40 (s a, 1 H), 3,25 - 3,36 (m, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 1,16 (d, 3 H). M+H: 414,1
B-101/B		(2*S*)-1-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(3-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,14 (d, 3 H), 3,22 - 3,34 (m, 1 H), 3,36 - 3,48 (m, 1 H), 3,95 (s, 1 H), 4,19 (s, 1 H), 4,57 (td, 2 H), 5,68 (s, 1 H), 6,23 (tt, 1 H), 6,47 (d, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 9,33 (s, 1 H). M+H: 418,2

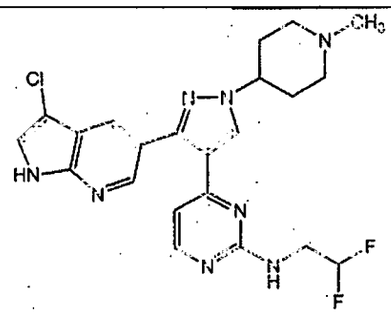
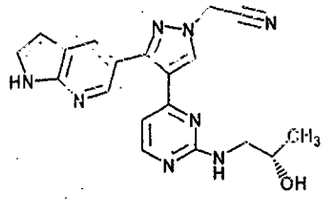
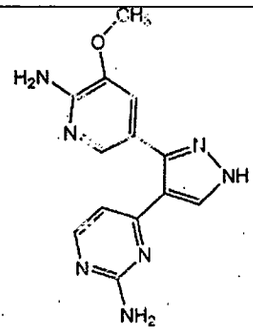
B-102/B		(2*S*)-1-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,22 (d, 3,H), 3,10 (t, 2 H), 3,33 - 3,41 (m, 1 H), 3,42 - 3,53 (m, 1 H), 3,68 (t, 2 H), 3,94 - 4,07 (m, 1 H), 4,50 (td, 2 H), 4,76 (s, 1 H), 5,60 (t, 1 H), 6,18 (tt, 1H), 6,54 (d, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,12 (d, 1 H). M+H: 402,2
B-103/B		5-[1-(2,2-difluoroetil)-4-(2-{[(2S)-2-hidroxipropil]amino}pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il]-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,20 (d, 3 H), 2,97 (dd,1H), 3,02-3,23 (m, 1 H), 3,60 - 3,79 (m, 1 H), 4,72 (td, 2 H), 6,34 (tt, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 8,14 (d, 1 H), 8,17 - 8,26 (m, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,58 (d, 1 H). M+H: 425,2

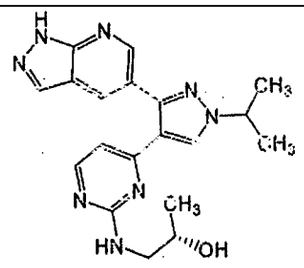
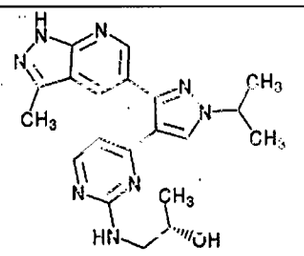
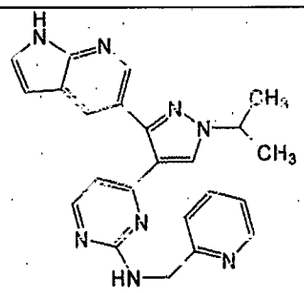
B-104/B		(2*S*)-1-({4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,23 (d, 3 H), 3,33 - 3,42 (m, 1 H), 3,43 - 3,52 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,97 - 4,06 (m, 1 H), 4,52 (td, 2 H), 4,82 (s, 2 H), 5,42 (t, 1 H), 6,20 (tt, 1 H), 6,54 (d, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,12 (d, 1 H). M+H: 406,2
B-105/B		2-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)etanol	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,33 (s, 3 H), 3,48 - 3,56 (m, 2 H), 3,76 (t, 2 H), 4,57 (td, 2 H), 5,41 (t, 1 H), 6,23 (tt, 1 H), 6,45 (d, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 8,09 (s, 2 H), 8,45 - 8,49 (m, 1 H), 8,51 (s, 1 H). M+H: 400,2
B-106/B		2-({4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)etanol	RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,20 - 3,30 (m, 2 H), 3,48 (dd, 2 H), 4,71 (td, 2 H), 6,30 (tt, 1 H), 6,61 (d, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 8,16 (d, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H). M+H: 420,2

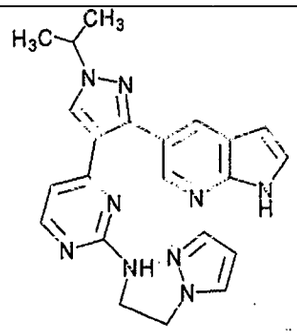
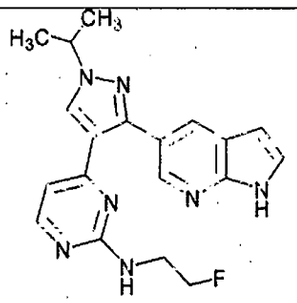
B-107/B		4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina	RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ ppm 4,70 - 4,81 (m, 2 H), 6,38 (tt, 1 H), 6,58 (d, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 8,14 (d, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,52 (d, 1 H). M+H: 376,2
B-108/B		4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,33 (s, 3 H), 4,56 (td, 2 H), 5,01 (s, 2 H), 6,23 (td, 1 H), 6,44 (d, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,44 (d, 1 H), 8,75 (s, 1 H). M+H: 356,2
B-109/B		(2*S*)-1-({4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, MeOH-d) δ ppm 8,77 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,2-8,1 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,71 (m, 1H), 3,74 (d, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,49 (m, 4H), 0,70 (s, 3H). M+H: 467,2

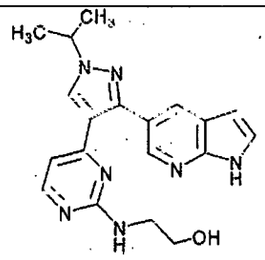
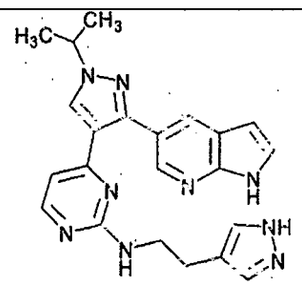
B-110/B		(2*S*)-1-({4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(3-metoxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,11 (d, 3 H), 2,22 (quint., 2 H), 3,25 (s a, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 3,43 (t, 2 H), 3,92 (s a, 1 H), 4,33 (t, 2 H), 6,46 (d, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 8,03 (d, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 8,55 (s a, 1 H), 10,43 (s a, 1 H). M+H: 442,2
B-111/B		(2*S*)-1-({4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,23 (d, 3 H), 1,59 (d, 6 H), 3,34 - 3,42 (m, 1 H), 3,43 - 3,53 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,97 - 4,06 (m, 1 H), 4,52-4,61 (m, 1 H), 4,83 (s,2H), 5,38 (t, 1 H), 6,53 (d, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,09 (d, 1 H). M+H: 384,2

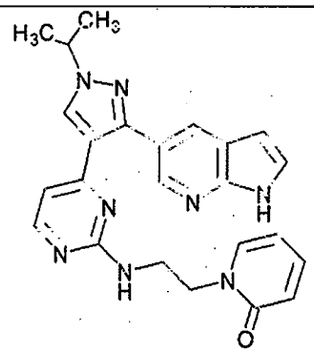
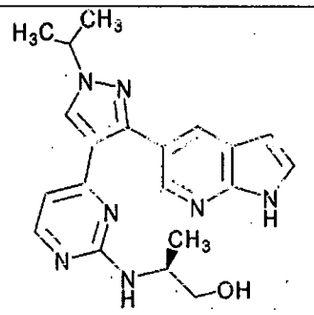
B-112/B		(2*S*)-1-({4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,06 (d, 3 H), 2,02 - 2,17 (m, 4 H), 2,21 (d, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 2,88 - 3,04 (m, 2 H), 3,13 - 3,27 (m, 1 H), 3,27 - 3,44 (m, 1 H), 3,78 - 3,98 (m, 1 H), 4,08 - 4,23 (m, 1 H), 5,48 (s a, 1 H), 6,37 (d, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 7,96 (s a, 1 H), 8,00 (d, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 8,50 (d, 1 H), 9,38 (s a, 1 H). M+H: 467,2
B-113/B		*N*-(2,2-difluoroetil)-4-[1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,09 - 2,24 (m, 4 H), 2,26 -2,33 (m, 5 H), 2,36 (s, 3 H), 2,99 - 3,08 (m, 2 H), 3,64 - 3,79 (m, 2 H), 4,19 - 4,29 (m, 1 H), 5,27 - 5,36 (m, 1 H), 5,86 (t, 1 H), 6,48 (d, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 8,05 - 8,10 (m, 3 H), 8,43 (d, 1 H), 8,87 (s a, 1 H). M+H: 453,2

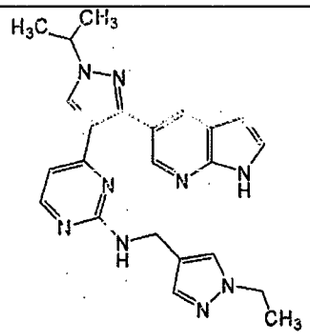
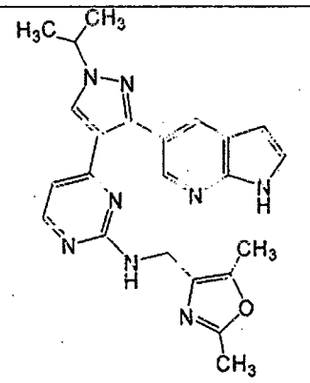
B-114/B		4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(2,2-difluoroetil)pirimidin-2-amina	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,00 - 2,15 (m, 6 H), 2,23 (s, 3 H), 2,84 - 3,04 (m, 2 H), 4,15 - 4,28 (m, 1 H), 5,55 - 5,67 (m, 1 H), 6,67 (s a, 1 H), 7,26 (s a, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 8,41 (d, 1 H), 8,49 (s a, 1 H), 12,05 (s a, 1 H). M+H: 473,2
C-1/C		[4-[2-((*S*)-2-hidroxi-propilamino)-pirimidin-4-il]-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-pirazol-1-il]-acetonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, ACETONITRILO-d3) δ ppm 9,78 (s a, 1H), 8,42 (d, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,05-8,14 (m, 2 H), 7,38 - 7,45 (m, 1 H), 6,42 - 6,56 (m, 2 H), 5,74 (s a, 1H), 5,25 (s, 2 H), 3,72 (s a, 1 H), 3,19 (s a, 1 H), 3,04 (s a, 1 H), 0,95 (s a, 3 H). M+H: 375,2
C-2/C		4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina	RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ ppm 13,99 (s a, 1 H), 8,89 (d, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,02 (s a, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 7,26 (s, 2 H), 6,89 (s a, 1 H), 6,63 (s a, 1 H), 4,58 (s, 3 H). M+H: 284

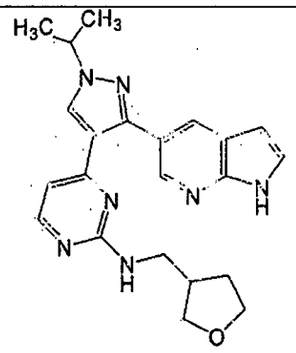
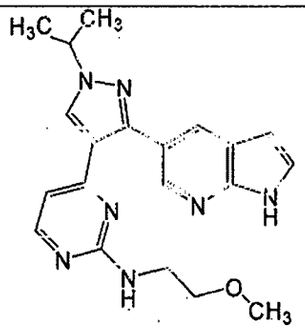
D-1/D		(2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (300 MHz, MeOH) δ ppm 0,84 (s a, 3 H), 1,59 (d, 6 H), 2,86 (s a, 1 H), 3,03 (s a, 1 H), 3,65 (s a, 1 H), 4,56 - 4,72 (m, 1H), 6,68 (s a,1 H), 8,09 (d, 1 H), 8,17 (s,1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,39 (s a, 1 H), 8,69 (s a, 1 H). M+H 379
D-2/D		(2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (300 MHz, MeOH) δ ppm 0,84 (s a, 3 H), 1,60 (d, 6 H), 2,58 (s, 3 H), 2,85 (s a, 1 H), 3,03 (s a, 1 H), 3,63 (s a, 1 H), 4,55-4,73 (m, 1 H), 6,70 (s a, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 8,35 (s a, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H). M+H: 393
D-3/D		4-(1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2-amina	RMN ^{1}H (400 MHz, ACETONITRILO-d3) δ ppm 9,68 (s a, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,38 (d, 1 H), 8,08 - 8,12 (m, 2 H), 8,06 (d, 1 H), 7,63 (t, 1 H), 7,39 (t, 1 H), 7,10 - 7,21 (m, 2 H), 6,46 - 6,51 (m, 2 H), 6,20 (t, 1 H), 4,51- 4,61 (m, 1 H), 4,48 (s a, 2 H), 1,54 (d, 6 H). M+H: 411,2

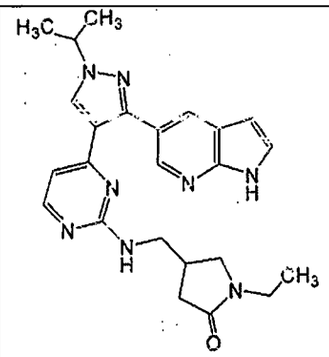
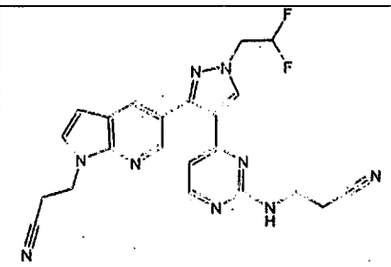
D-4/D		4-[1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]-N-[2-(1*H*-pirazol-1-il)etil]pirimidin-2-amina	RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,51 (d, 6 H), 4,55-4,63 (m, 1 H), 6,16 (s a, 1 H), 6,47 (s a, 2 H), 6,86 (s a, 1 H), 7,39 (s a, 1 H) 7,47 (s a,1 H), 8,10 (s a, 2 H), 8,32 (s a, 1 H), 8,38 (s a, 1 H), 11,64 (s a, 1 H); cuatro protones alifáticos no visibles debido al solapamiento con las resonancias del disolvente y el agua. M+H: 414,2
D-5/D		*N*-(2-fluoroetil)-4-[1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina	RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,50 (d, 6 H), 4,55 - 4,61 (m, 2 H), 4,65 - 4,70 (m, 1 H), 6,48 (s a, 1 H), 6,55 (s a, 1 H), 7,01 (s a, 1 H), 7,48 (s a, 1 H), 8,07 (s a, 1 H), 8,10 (s a, 1 H), 8,30 (s a, 1 H), 8,38 (s a, 1 H), 11,64 (s a, 1 H); dos protones alifáticos no visibles debido al solapamiento con las resonancias del disolvente y el agua. M+H: 365,2

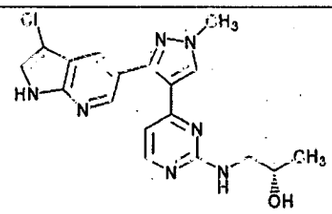
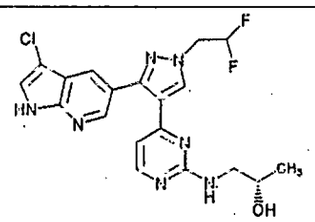
D-6/D		2-({4-[1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)etanol	RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,50 (d, 6 H), 4,60 (m a, 1 H), 6,43 (s a, 1 H), 6,48 (s a, 1 H), 6,64 (s a, 1 H), 7,47 (s a, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,10(s, 1H), 8,33 (s a, 2 H), 11,64 (s a, 1 H); cuatro protones alifáticos no visibles debido al solapamiento con las resonancias del disolvente y el agua. M+H: 364,2
D-7/D		4-[1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[2-(1*H*-pirazol-4-il)etil]pirimidin-2-amina	RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,50 (d, J = 6,04 Hz, 6 H), 4,55 - 4,62 (m, 1 H), 6,45 (s a, 1 H), 6,84 (s a, 1 H), 7,41 (s a, 2 H), 7,46 (s a, 1 H), 8,08 (s a, 1 H), 8,10 (s a, 1 H), 8,32 (s a, 2 H); cuatro protones alifáticos no visibles debido al solapamiento con las resonancias del disolvente y el agua. M+H: 413,2

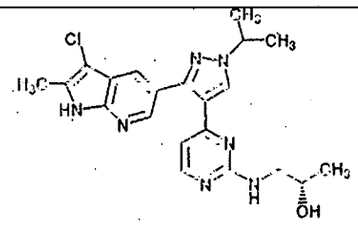
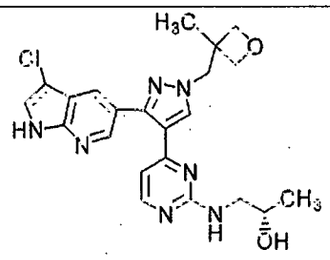
D-8/D		1-[2-({4-[1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)etil]piridin-2(1*H*)-ona	RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,52 (s a, 6 H), 4,55 - 4,62 (m, 1 H), 6,06 (s a, 1 H), 6,32 (s a, 1 H), 6,42 - 6,50 (m, 2 H), 6,95 (s a, 1 H), 7,33 (s a, 1 H), 7,46 (s a, 1 H), 8,05 (s a, 1 H), 8,08 (s a, 1 H), 8,30 (s a, 1 H), 8,40 (s a, 1 H), 11,63 (s a, 1 H); cuatro protones alifáticos no visibles debido al solapamiento con las resonancias del disolvente y el agua. M+H: 441,2
D-9/D		(2*R*)-2-({4-[1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-1-ol	RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,96 (s a, 3 H), 1,50 (d, 6 H), 4,59 (m a, 1 H), 4,65 (s a, 1 H), 6,39 (s a, 1 H), 6,48 (s a, 1 H), 7,47 (s a, 1 H), 8,05 (s a, 1 H), 8,09 (s a, 1 H), 8,31 (s a, 2 H), 11,63 (s a, 1 H); tres protones alifáticos no visibles debido al solapamiento con las resonancias del disolvente y el agua. M+H: 378,2

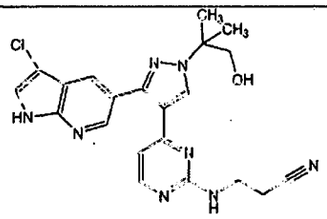
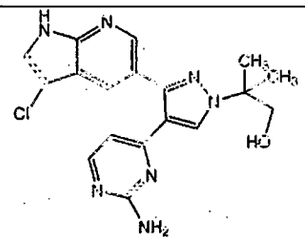
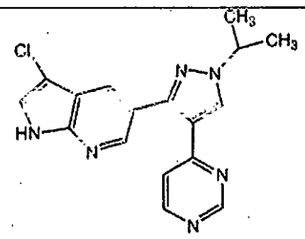
D-10/D		*N*-[(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-4-[1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina	RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,28 (t, 3 H), 1,50 (d, 6 H), 3,93 - 4,03 (m, 2 H), 4,10 (s a, 1 H), 4,56 - 4,63 (m, 1 H), 6,47 (s a, 1 H), 7,05 (s a, 1 H), 7,17 (s a, 1 H), 7,34 (s a, 1 H), 7,46 (s a, 1 H), 8,08 (s a, 1 H), 8,11 (s a, 1 H), 8,35 (s a, 2 H), 11,63 (s a, 1 H); dos protones alifáticos no visibles debido al solapamiento con las resonancias del disolvente y el agua. M+H: 428,2
D-11/D		*N*-[(2,5-dimetil-1,3-oxazol-4-il)metil]-4-[1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina	RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,50 (d, 6 H), 2,27 (s a, 3 H), 4,10 (s a, 2 H), 4,59 (m a, 1 H), 6,45 (s a, 1 H), 6,94 (s a, 1 H), 7,46 (s a, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,31 (s a, 1 H), 8,35 (s a, 1 H), 11,63 (s a, 1 H); tres protones alifáticos no visibles debido al solapamiento con las resonancias del disolvente y el agua. 429,2

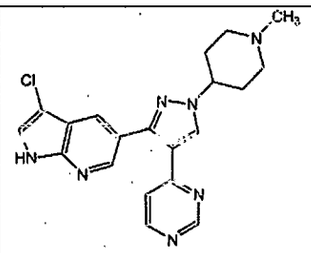
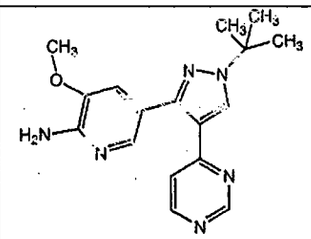
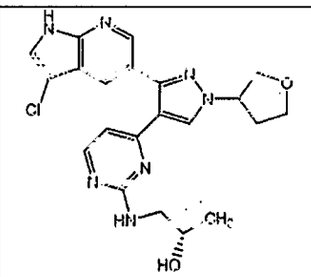
D-12/D		4-[1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)pirimidin-2-amina	RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,50 (d, 6 H), 4,55-4,62 (m, 1 H), 6,47 (s a, 1 H), 6,96 (s a, 1 H), 7,46 (s a, 1 H), 8,05 (s a, 1 H), 8,09 (s a, 1 H), 8,30 (s a, 1 H), 8,36 (s a, 1 H), 11,61 (s a, 1 H); nueve protones alifáticos no visibles debido al solapamiento con las resonancias del disolvente y el agua. M+H: 404,2
D-13/D		4-[1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(2-metoxietil)-pirimidin-2-amina	RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,50 (d, 6 H), 4,59 (m a, 1 H), 6,48 (s a, 1 H), 6,72 (s a, 1 H), 7,47 (s a, 1 H), 8,08 (s a, 2 H), 8,30 (s a, 1 H), 8,34 (s a, 1 H), 11,63 (s a, 1 H); siete protones alifáticos no visibles debido al solapamiento con las resonancias del disolvente y el agua. M+H: 378,2

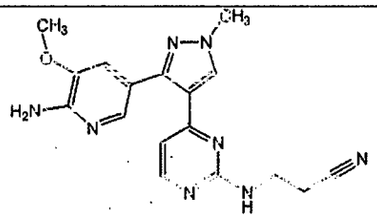
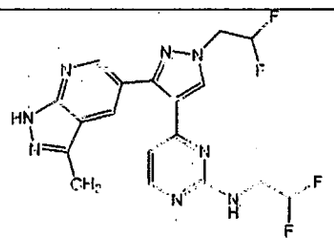
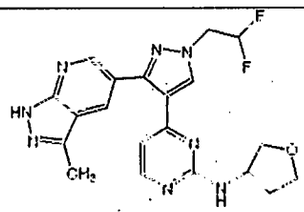
D-14/D		1-etil-4-[({4-[1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)metil]-pirrolidin-2-ona	RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,93 (s a, 3 H), 1,50 (d, 6 H), 3,08 (s a, 2 H), 4,58 (m a, 1 H), 6,47 (s a, 1 H), 7,05 (s a, 1 H), 7,46 (s a, 1 H), 8,04 (s a, 1 H), 8,10 (s a, 1 H), 8,30 (s a, 1 H), 8,38 (s a, 1 H), 11,63 (s a, 1 H); siete protones alifáticos no visibles debido al solapamiento con las resonancias del disolvente y el agua. M+H: 445,2
D-15/D		3-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-3-(1-cianoetil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,33 - 2,69 (m, 2 H), 3,02 (t, 2 H), 3,41-3,69 (m, 2 H), 4,56 (td, 2 H), 4,63 (dd, 2 H), 5,52 (t, 1 H), 6,23 (tt, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 7,36 (d,1 H), 8,07 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H), 8,15 (d, 1 H), 8,47 (8,1 H)

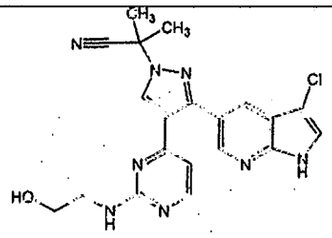
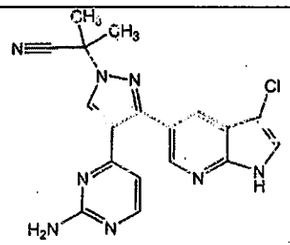
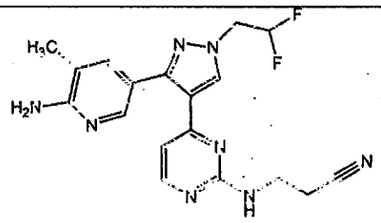
E-1/E		(2*S*)-1-(4-(3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,41 (s a, 1 H), 8,56 (s a, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 8,07 (d, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 6,45 (d, 1 H), 5,94 (s a, 1 H), 4,04 (s, 3 H), 3,96 (s a, 1 H), 3,40 (s a, 1 H), 3,25 - 3,35 (m, 1 H), 1,16 (d, 3 H). M+H: 384,1
E-2/E		(2*S*)-1-(4-(3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,44 (s a, 1 H), 8,57 (d, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,31 (d, 1 H), 6,47 (d, 1 H), 6,24 (tt, 1 H), 5,60 (s a, 1 H), 4,58 (td, 2 H), 4,16 (s a, 1 H), 3,95 (s a, 1 H), 3,34 - 3,50 (m a, 1 H), 3,23 - 3,33 (m, 1 H), 1,14 (d, 3 H). M+H: 434,1

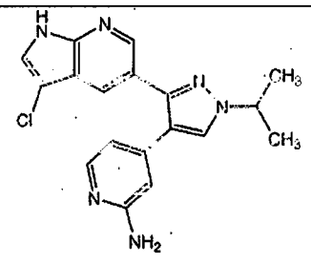
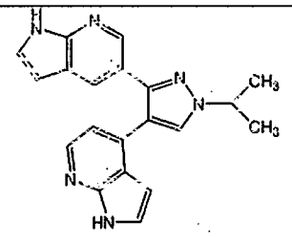
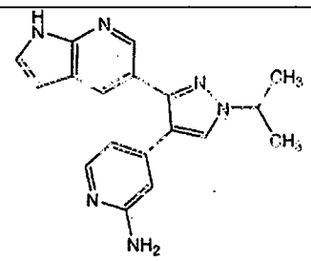
E-3/E		(2*S*)-1-(4-(3-(3-cloro-2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,63 (s a, 1 H), 8,40 (s a, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 8,00 - 8,04 (m, 2 H), 6,46 (d, 1 H), 5,94 (s a, 1 H), 4,49 - 4,73 (m, 1 H), 4,38 (s a, 1 H), 3,84 - 4,12 (m a, 1 H), 3,39 - 3,56 (m a, 1 H), 3,24 - 3,38 (m, 1 H), 2,38 (s a, 3 H), 1,63 (d, 6 H, parcialmente oscurecido con agua), 1,17 (d, J = 6,32 Hz, 3 H). M+H: 426,2
E-4/E		(2*S*)-1-(4-(3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,20 (s a, 1 H), 8,56 (d, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,31 (d, 1 H, parcialmente oscurecido con cloroformo), 6,44 (d, 1 H), 5,52 (t a, 1 H), 4,79 (d, 2 H), 4,48 (d, 2 H), 4,43 (s, 2 H), 3,86 - 4,03 (m a, 1 H), 3,36 - 3,51 (m a, 1 H), 3,23 - 3,35 (m, 1 H), 1,39 (s, 3 H), 1,15 (d, 3 H). M+H: 454,1

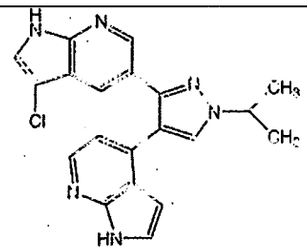
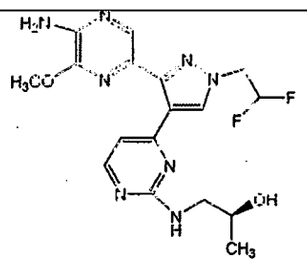
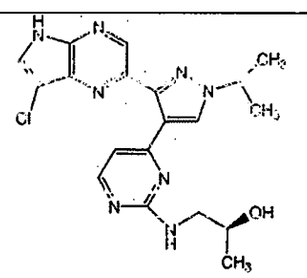
E-5/E		3-({4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)-propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12,13 (s, 1 H), 8,48 (d, 2 H), 8,23 (d, 1 H), 8,07 (d, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,32 (t, 1 H), 6,63-6,91 (m, 1 H), 5,15 (t, 1 H), 3,73 (d, 2 H), 3,26 (s a, 2 H), 2,32 (s a, 2 H) 1,62 (s, 6 H). M+H: 437,2
E-6/E		2-[4-(2-amino-pirimidin-4-il)-3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-1-il]-2-metilpropan-1-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12,08 (s a, 1 H), 8,41 (d, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 8,03 (d, 1 H), 7,73 (s, 1 H) 6,45 (s, 2H), 6,34 (d, 1 H), 5,11 (t, 1 H), 3,67 (d, 2 H), 1,55 (s, 6 H). M+H: 384,2
F-1/F		3-cloro-5-(1-isopropil-4-pirimidin-4-il-1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina	RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12,15 (s, 1 H), 9,06 (d, 1 H), 8,68 (d, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,45 (dd, 1 H), 4,59-4,80 (m, 1 H), 1,60 (d, 6 H). M+H: 339

F-2/F		3-cloro-5-[1-(1-metilpiperidin-4-il)-4-pirimidin-4-il-1*H*-pirazol-3-il]-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,11 (d, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 6,57 (d, 1 H), 5,72 - 6,14 (m, 1 H), 5,24 (t, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,74 - 3,83 (m, 2 H), 1,67 (s, 9 H). M+H: 394,2
F-3/F		5-(1-*terc*-butil-4-pirimidin-4-il-1*H*-pirazol-3-il)-3-metoxipiridin-2-amina	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,04 (d, 1 H), 8,62 (d, 1 H), 8,49 (s, 1 H),7,67 (d, 1 H), 7,41 (dd, 1 H), 7,17 (d, 1 H), 5,89 (s, 2 H), 3,75 (s, 3H), 1,61 (s, 9 H). M+H: 325,2
G-1/G		(2*S*)-1-(4-(3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl3): δ 11,281 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,217 (m,1H), 7,81 (s,1H), 7,35 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,19-4,12 (m, 2H), 4,06-4,02 (m, 1H), 3,97-3,91 (m, 1H), 2,94 (s, 2H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,49-2,36 (m, 1H), 0,92 (s, 3H). M+H: 440

G-2/G		3-({4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, ACETONITRILO-d3) δ ppm 8,12 (d, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 6,59 (d, 1 H), 5,91 (t a, 1 H), 5,05 (s a, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,52 (br. q, 2 H), 2,61 (t a, 2 H). M+H: 351,2
G-3/G		*N*-(2,2-difluoroetil)-4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina	RMN ^{1}H (400 MHz, ACETONITRILO-d3) δ ppm 11,18 (s a, 1 H), 8,62 (d, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,15 (d, 1 H), 6,64 (d, 1 H), 6,30 (tt, 1 H), 5,67 - 5,93 (m a, 2 H), 4,63 (td, 2 H), 3,47 (s a, 2 H), 2,51 (s, 3 H). M+H: 421,2
G-4/G		4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-2-amina	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10,81 (s a, 1 H), 8,70 (d, 1 H),8,26(d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,07 (s, 1 H), 6,47 (d, 1 H), 6,23 (tt, 1 H), 5,46 (s a, 1 H), 4,58 (td, 2 H), 4,41 (s a, 1 H), 3,92 (c, 1 H), 3,57-3,82 (m a, 3 H) 2,60 (s, 3 H), 2,15 (s a, 1 H), 1,81 (s a, 1 H). M+H: 427,2

G-5/G		2-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4-{2-[(2-hidroxietil)amino]pirimidin-4-il}-1*H*-pirazol-1-il]-2-metilpropanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,12 (s, 6 H), 3,48 (s a, 2 H), 3,73 (s a, 2 H), 6,50 (d, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 10,01 (s a, 1 H). M+H: 423
G-6/G		2-[4-(2-aminopirimidin-4-il)-3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-1-il]-2-metilpropanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,13 (s, 6 H), 5,68 (s a, 2 H), 6,49 (d, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,53 (s,1 H), 10,06 (s a, 1 H). M+H: 379
G-7/G		3-(4-(3-(6-amino-5-metilpiridin-3-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-propanonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,09 (s, 3 H) 2,55 - 2,79 (m, 2 H), 3,36 - 3,57 (m, 2 H), 4,51- 4,84 (m, 2 H), 6,09 - 6,72 (m, 3 H), 7,36 (s a, 1 H), 7,48 (s a, 1 H), 7,94 (s a, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 8,38 (s a, 1 H), 11,90 (s, 1 H). M+H: 385,2

H-1/H		4-(3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,51 (d, 6 H), 4,43-4,69 (m, 1 H), 6,22 - 6,63 (m, 4 H), 7,72 (d, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,30 (d, 1 H), 12,08 (d, 1 H). M+H: 353,2
H-2/H		4-(1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,50 (d, 6 H), 4,45 - 4,65 (s, 1 H), 5,79 (s, 2 H), 6,25 - 6,38 (m, 2 H), 6,45 (dd, 1 H), 7,40 - 7,55 (m, 1 H), 7,71-7,86 (m, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 11,68 (s a, 1 H). M+H: 319,2
H-3/H		4-(1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,55 (d, 6 H), 4,56- 4,72 (m, 1 H), 6,21 (dd, 1 H), 6,38 (dd, 1 H), 6,79 (d, 1 H), 7,29 - 7,39 (m, 1 H), 7,39 - 7,49 (m, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 8,06 (d, 1 H), 8,14 (d, 1 H),8,21 (s, 1 H) 11,62 (s a, 2 H). M+H: 343,2

H-4/H		3-cloro-5-(1-isopropil-4-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,55 (d, 6 H), 4,53-4,76 (m, 1 H), 6,18 (dd, 1 H), 6,81 (d, 1 H), 7,28-7,42 (m, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 11,64 (s a, 1 H), 11,99 (s a, 1 H). M+H: 377,2
I-1/1		(2*S*)-1-({4-[3-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, ACETONITRILO-d3) δ ppm 8,05 - 8,15 (m, 2 H), 7,83 (s, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 6,27 (tt, 1 H), 5,73 (t a, 1 H), 5,34 (s a, 2 H), 4,58 (td, 2 H), 3,81 (s a, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,54 (s a, 1 H), 3,27 - 3,41 (m a, 1 H), 3,06 - 3,23 (m a, 1 H), 1,08 (d, 3 H). M+H: 407,2
I-2/1		(2*S*)-1-({4-[3-(7-cloro-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol	RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,70 (s sobre s a, 2 H), 8,20 (s a, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,27 (d, 1 H), 4,57 - 4,79 (m, 1 H), 3,66 (s a, 1 H), 2,91 (s a, 2 H), 1,64 (d, 6 H), 0,91 (s a, 3 H). M+H: 413,2

Ejemplo J: Ensayo Bioquímico de Raf

Los compuestos de la presente invención se evaluaron con respecto a la

potencia contra b-Raf usando un ensayo quinasa *in vitro*. La actividad de la Raf quinasa se mide *in vitro* determinando la transferencia de fosfato 32-P radiomarcado desde el ATP al sustrato específico de Raf conocido como Mek1. b-Raf de tipo silvestre de longitud completa se expresa en forma recombinante y se purifica a partir de células bacterianas o de insecto. Mek1 recombinante se purifica a partir de células bacterianas de *E. coli*. En un formato de ensayo (denominado G1), Mek1 de tipo silvestre de longitud completa se usa como sustrato de b-Raf. En un segundo formato de ensayo (denominado G2), se usa el mutante de Mek1 K97R como sustrato de b-Raf.

Los ensayos de quinasa *in vitro* se realizan en una disolución que contiene lo siguiente; Hepes 50 mM (pH 7,4), b-Raf 5 nM, Mek1 0,8 μM, $MgCl_2$ 10 mM, ATP 25 μM, Tween-20 al 0,002% (v/v), leupeptina a 5 μg/ml, DTT 1,2 mM, DMSO al 2% (v/v) y 0,2-1,0 μCi de [γ-^{32}P]ATP por pocillo.

Los ensayos se realizan en pocillos de una placa de polipropileno de fondo redondo de 96 pocillos, conteniendo cada pocillo 43,5 μl de mezcla de ensayo y 1,5 μl de compuesto inhibidor o DMSO como vehículo. Se añaden 15 μl de mezcla de b-Raf y la placa se agita en un agitador de placas y se preincuba durante 10 minutos a temperatura ambiente.

La reacción se inicia mediante la adición de 15 μl de mezcla de ATP y agitación. La reacción se termina después de 40 minutos mediante la adición de 25 μl de EDTA 0,5 M (pH 7,4).

Se transfieren 60 μl de la reacción detenida a un pocillo de una placa de filtro Silent Screen de membrana Biodyne A de nailon 66, con 96 pocillos (Nalge/Nunc: 256081). Los pocillos se filtran y se lavan cinco veces con ácido fosfórico al 0,85%. El filtro se pone en una bandeja con aproximadamente 50

ml de ácido fosfórico al 0,85% y se hace girar suavemente durante 10 minutos en un agitador orbital. El procedimiento se repite una vez con ácido fosfórico al 0,85% reciente. También se aplican puntualmente cinco muestras de 0,5 µl de mezcla de ATP sobre un papel de filtro para calcular la actividad específica. Los filtros se secan al aire durante una hora y se intercalan entre capas de papel celofán en un Amersham Biosciences Storage Phosphor Screen y se revelan durante al menos una noche. La imagen se lee usando un sistema de detección y cuantificación de la radiactividad Molecular Dynamics Storm 840. Los volúmenes de las muestras de aplicación puntual se calculan usando ImageQuant5.1.

La actividad de la Raf quinasa se calcula a partir de la actividad específica de [32-P] ATP, la incorporación de 32-P en Mek1 y la concentración de b-Raf.

Ejemplo K: Ensayo Celular de Raf

Se evaluó la potencia de los compuestos de la presente invención contra b-Raf usando un ensayo celular como se expone a continuación. La actividad de las Raf quinasas en las células se determina midiendo el nivel de fosforilación de Mek1/2 en la serina 217/221, el sitio fosforilado por las Raf quinasas *in vivo*. La fosforilación de Mek1/2 Ser se mide usando anticuerpos anti-fosfo-Mek1/2 (Cell Signaling nº 9121) en un formato ELISA.

Para el ensayo se usan células de melanoma humano sanas en crecimiento A2058 (que llevan una mutación b-Raf). Las células A2058 se cultivan en medio FBS DMEM al 10%. Cuando las células están próximas a una confluencia del 85%+, las células se aclaran con PBS una vez y se tripsinizan con tripsina/EDTA durante 3 minutos. Las células se resuspenden

en FBS DMEM al 10% y se centrifugan a 1000 rpm durante 5 minutos. Las células se resuspenden en FBS DMEM al 10% y se cuentan en un contador de células. Las células se siembran a 50.000 células/pocillo en un volumen de 100 µl/pocillo en FBS DMEM al 10% en una placa de fondo plano de 96 pocillos. Los pocillos de control negativos reciben sólo 100 µl de medio FBS DMEM al 10% sin células. La placa se incuba durante una noche en un incubador de cultivo de células con un 5% de CO_2 a 37°C.

El día 2, los compuestos de ensayo se preparan en medio FBS DMEM al 10% y se diluyen en serie a 1:3 para obtener 11 concentraciones de ensayo. Cada concentración de los compuestos se ensaya por duplicado. Las disoluciones de compuesto se añaden a 25 µl/pocillo a los pocillos correspondientes en la placa de células, y a los pocillos de control negativo (sin células) y a los pocillos de control positivo (células sin compuestos) se les añaden 25 µl/pocillo del vehículo (DMSO al 0,5% en FBS DMEM al 10%). La placa se incuba durante 1 hora en un incubador de cultivo de células con un 5% de CO_2 a 37°C. Después de 1 hora de incubación se retira el medio, se añaden 100 µl/pocillo de tampón de lisis de células a la placa de células, y la placa se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, los lisados de células se transfieren a una placa de ELISA (recubierta previamente con anticuerpo anti-Mek1, Cell Signaling nº 2352) y la placa se incuba con agitación suave durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de 2 horas, el contenido de los pocillos se aspira y los pocillos se lavan 4 veces con tampón de lavado. A cada pocillo se le añaden 100 µl de anticuerpo de detección de fosfo-Mek1/2 (Cell Signaling nº 9121) y la placa se incuba con agitación suave durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de 1 hora,

los pocillos se aspiran y se lavan 4 veces con tampón de lavado. A cada pocillo se le añaden 100 µl de anticuerpo anti-IgG de conejo unido a HRP (Cell Signaling nº 7074) y la placa se incuba con agitación suave durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de 1 hora, el contenido de los pocillos se aspira y los pocillos se lavan 4 veces con tampón de lavado. A cada pocillo se le añaden 100 µl de disolución de sustrato TMB (Sigma nº T0440) y la placa se incuba con agitación suave a temperatura ambiente durante 10 a 20 minutos. Después de que aparezca el color, se añaden 100 µl de disolución de parada (ácido clorhídrico 1 N) a cada pocillo para terminar el desarrollo del color. La placa se lee a 450 nm en un lector de placas de ELISA.

Tabla 2: Datos de Actividad Bioquímica y Actividad Celular de B-Raf

Ej. nº	***CI50 de pMEK (µM)***	***K_i de b-Raf (µM)***	***% de inhib. de b-Raf a 1 µM***	**Ej. nº**	***CI50 de pMEK (µM)***	***K_i de b-Raf (µM)***	***% de inhib. de b-Raf a 1 µM***
B-1	0,154	0,0005	102	D-2	0,109	0,0003	
B-2	8,67	0,012	97	D-3	1,81	0,0083	93
B-3	0,815	0,011	98	D-4	0,149	<0,0001	100
B-4	3,37	0,272	74	D-5	0,182	0,0005	100
B-5	0,007	0,0002		D-6	0,369	0,00136	101
B-6	0,044	0,0015		D-7	0,386	0,0005	99
B-7	4,01	0,0103		D-8	0,542	0,0007	100
B-8	8,49	10624		D-9	0,918	0,0016	100

B-9	9,26	0,002		D-10	0,923	0,002	100
B-10	5,96	0,005		D-11	1,32	0,0008	100
B-11	0,007	<0,0001		D-12	1,52	0,0014	99
B-12	0,45	0,0016		D-13	2,99	0,0007	100
B-13	6,27	0,0227		D-14	3,14	0,0048	99
B-14	0,51	0,0007	100	E-1	0,223	0,0015	
B-15	3,25	0,0062		E-2	0,015	<0,0001	100
C-1	0,483	0,0039		E-3	0,165	0,0006	
D-1	1,98	0,0033		E-4	0,188	0,0019	

Tabla 3

Ej. nº	**CI50 de pMEK (μM)**	**Ej. nº**	**CI50 de pMEK (μM)**	**Ej. nº**	**CI50 de pMEK (μM)**
B-16	0,024	B-56	0,0833	B-96	0,0141
B-17	0,0619	B-57	0,00295	B-97	0,174
B-18	0,58	B-58	0,00986	B-98	0,146
B-19	0,00271	B-59	0,00686	B-99	0,235
B-20	0,00664	B-60	0,044	B-100	0,00429
B-21	0,00195	B-61	0,0673	B-101	0,107
B-22	0,0263	B-62	0,0481	B-102	0,509
B-23	0,000428	B-63	0,0437	B-103	3,8
B-24	0,00326	B-64	0,0617	B-104	0,00962
B-25	0,00598	B-65	0,00904	B-105	0,00946
B-26	2,2	B-66	0,00287	B-106	0,0105

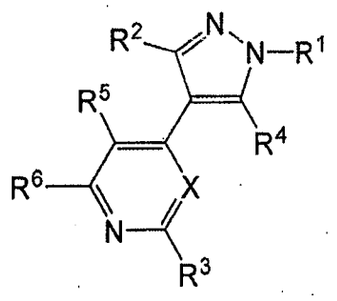
B-27	0,184	B-67	0,0092	B-107	0,00806
B-28	0,538	B-68	0,0256	B-108	0,0112
B-29	9,39	B-69	0,00298	B-109	0,00469
B-30	0,0002	B-70	0,00233	B-110	0,144
B-31	0,0005	B-71	0,0028	B-111	0,00613
B-32	0,001	B-72	0,00815	B-112	0,0162
B-33	0,00448	B-73	0,0635	B-113	0,00148
B-34	0,0295	B-74	0,00533	B-114	0,00222
B-35	0,193	B-75	0,0238	C-2	1,31
B-36	0,458	B-76	0,012	D-15	0,107
B-37	0,044	B-77	0,0304	E-5	0,000836
B-38	0,0187	B-78	0,0088	E-6	0,00898
B-39	0,0878	B-79	0,001	F-1	0,0499
B-40	0,0482	B-80	0,0953	F-2	0,196
B-41	0,0785	B-81	0,0715	F-3	0,0554
B-42	5,65	B-82	0,000627	G-1	0,0163
B-43	0,0441	B-83	0,0123	G-2	0,00524
B-44	0,00137	B-84	0,0187	G-3	0,0229
B-45	0,319	B-85	0,0219	G-4	0,774
B-46	0,016	B-86	0,0306	G-5	0,0199
B-47	0,0862	B-87	0,51	G-6	0,0173
B-48	0,0303	B-88	0,00693	G-7	0,0285
B-49	0,0224	B-89	0,284	H-1	0,026
B-50	0,00729	B-90	0,0434	H-2	1,02

B-51	0,011	B-91	0,00494	H-3	0,427
B-52	0,00930	B-92	0,28	H-4	0,0663
B-53	1,32	B-93	0,000275	I-1	2,79
B-54	0,00124	B-94	0,0133	I-2	0,02
B-55	0,0636	B-95	1,67		

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1) En otra realización, la presente invención es un compuesto de Fórmula (II)



(II)

en la que:

X es N o CR^7;

R^1 es H, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, cicloheteroalquilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, donde cada uno de dichos alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, cicloheteroalquilo C_2-C_9 y heteroarilo C_2-C_9 está opcionalmente sustituido con uno o más R^8;

R^2 es cicloheteroalquilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, donde cada uno de dichos cicloheteroalquilo C_2-C_9 y heteroarilo C_5-C_{14} está opcionalmente sustituido con uno o más R^8; u opcionalmente cuando R^2 es heteroarilo C_2-C_9, los átomos de hidrógeno sobre 2 átomos adyacentes cualquiera en el anillo pueden combinarse para formar un cicloalquilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^8, un cicloheteroalquilo de 5-7 miembros

opcionalmente sustituido con uno o más R^8 o un heteroarilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^8;

R^3 es H o $-NR^9R^{10}$; o cuando X es CR^7, R^3 puede combinarse con R^7 para formar un heteroarilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^8, cicloheteroalquilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^8, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^8 o cicloalquilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^8;

cada uno de R^4, R^5, R^6, R^7 es independientemente H, $-NR^{11}R^{12}$, -CN, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NO_2$, $-SR^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-OR^{11}$, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, cicloheteroalquilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, donde cada uno de dichos alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, cicloheteroalquilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9 está opcionalmente sustituido con uno o más R^8;

cada R^8 es independientemente $-OR^{11}$, flúor, cloro, bromo, oxo, ciano, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)N(R^{13}R^{14})$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-NO_2$, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, cicloheteroalquilo C_2-C_9, heteroarilo C_2-C_9 o $-(CH_2)_nC(O)R^{11}$, donde cada uno de dichos cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, cicloheteroalquilo C_2-C_9 y heteroarilo C_2-C_9 está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11};

cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente H, $-C(O)N(R^{13}R^{14})$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, cicloheteroalquilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, donde cada uno de dichos alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, cicloheteroalquilo C_2-C_9 y heteroarilo C_2-C_9 está opcionalmente sustituido con al menos un R^{11}; o R^9 y R^{10} tomados junto con el nitrógeno al

que están unidos se combinan para formar un anillo cicloheteroalquilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^{11};

cada R^{11} y R^{12} es independientemente flúor, cloro, bromo, -OH, -$C(O)R^{13}$, -$C(O)OR^{13}$, -SR^{13}, -$S(O)_2R^{13}$, -OR^{13}, -$NR^{13}R^{14}$, -$C(O)N(R^{13}R^{14})$, ciano, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_{11}, cicloalquilo C_3-C_8, -O-(cicloalquilo C_3-C_8), -S-(cicloalquilo C_3-C_8), arilo C_6-C_{14}, -O-(arilo C_6-C_{14}), -S-(arilo C_6-C_{14}), cicloheteroalquilo C_2-C_9 y heteroarilo C_2-C_9, donde cada uno de cicloalquilo C_3-C_8, -O-(cicloalquilo C_3-C_8), -S-(cicloalquilo C_3-C_8), arilo C_6-C_{14}, -O-(arilo C_6-C_{14}), -S-(arilo C_6-C_{14}), cicloheteroalquilo C_2-C_9 y heteroarilo C_2-C_9 está opcionalmente sustituido con uno o más R^{13};

cada R^{13} y R^{14} es independientemente H, oxo, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_{11}, cicloalquilo C_3-C_8, -O-(cicloalquilo C_3-C_8), -S-(cicloalquilo C_3-C_8), arilo C_6-C_{14}, -O-(arilo C_6-C_{14}), -S-(arilo C_6-C_{14}), cicloheteroalquilo C_2-C_9 y heteroarilo C_2-C_9, donde cada uno de cicloalquilo C_3-C_8, -O-(cicloalquilo C_3-C_8), -S-(cicloalquilo C_3-C_8), arilo C_6-C_{14}, -O-(arilo C_6-C_{14}), -S-(arilo C_6-C_{14}), cicloheteroalquilo C_2-C_9 y heteroarilo C_2-C_9 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de flúor, cloro, bromo, -OH, ciano y alquilo C_1-C_6;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es N, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es CR^7, o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^4 es H, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^5 es H, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^6 es H, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

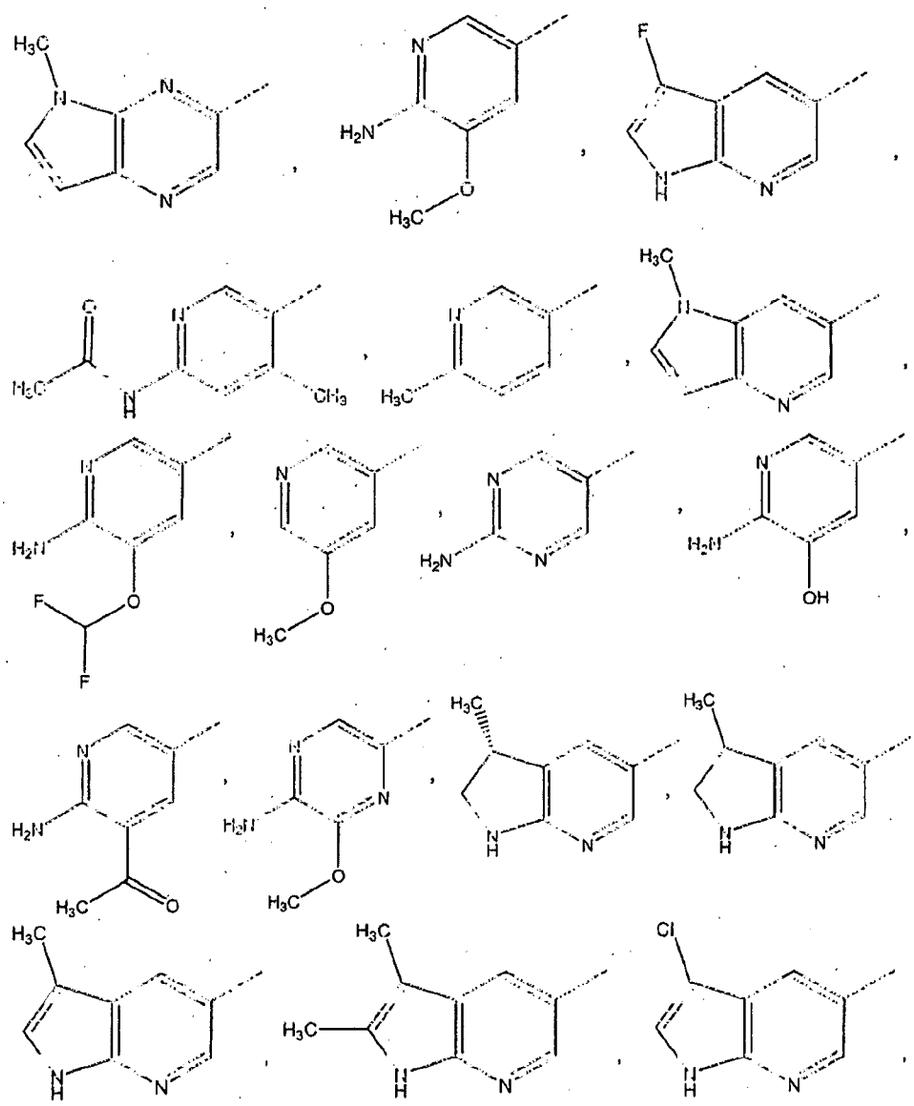
7) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^4, R^5 y R^6 son H, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

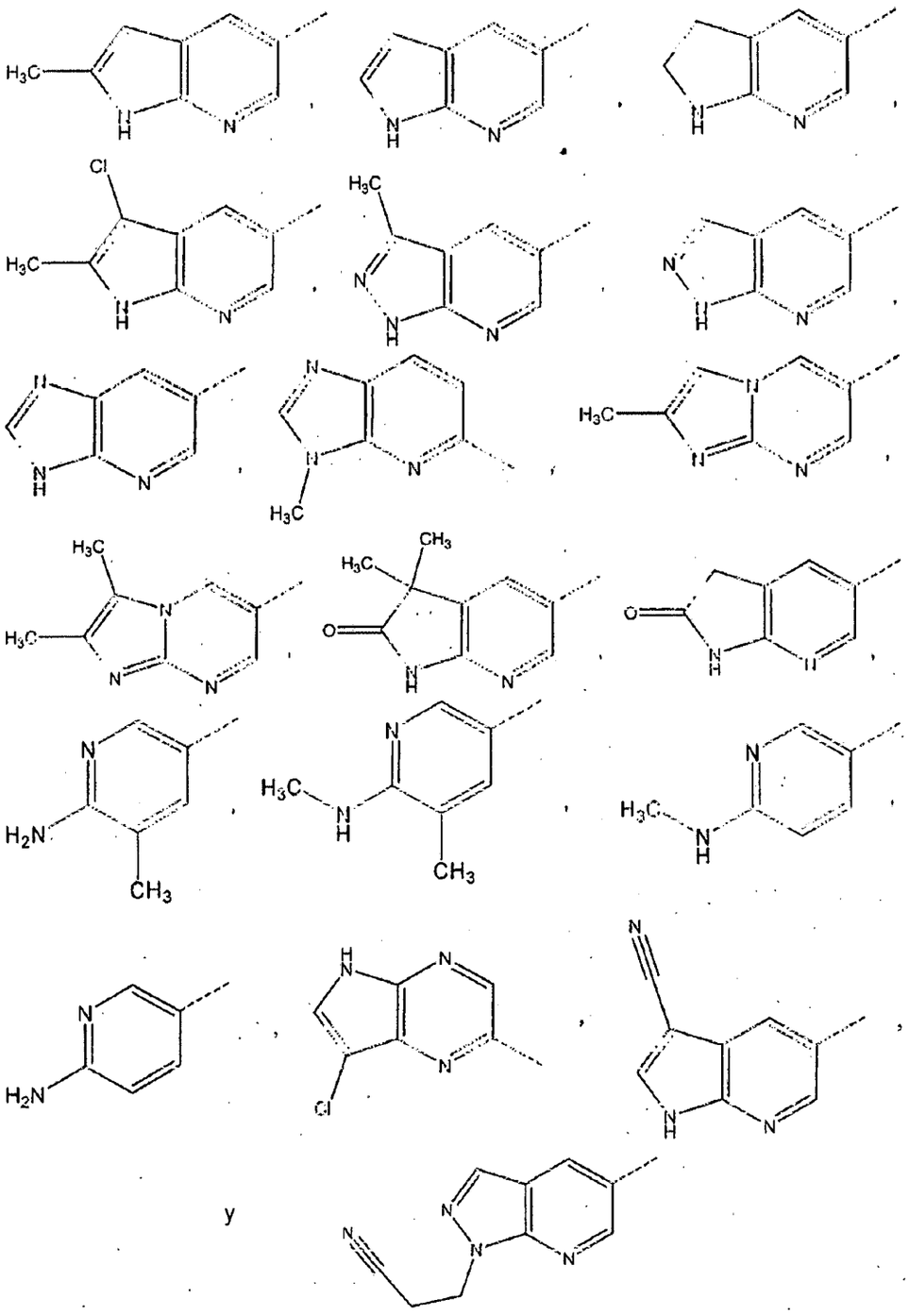
8) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más R^8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 se selecciona de metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, 2,2-difluoroetilo, cianometilo, difluorociclobutanilo, (3-metiloxetan-3-il)metilo, 1,1-dimetil-2-hidroxietilo, 1-metil-1-cianoetilo, difluorometilo, *terc*-butilo, 3-hidroxipropan-2-ilo, piperidinilo, *N*-acetil-piperidinilo, H, tetrahidro-2*H*-piranilo, tetrahidrofuranilo, 4-cianofenilo, *cis*-fluorociclobutanilo, *trans*-fluorociclobutanilo, oxetanilo y *N*-metil-piperidinilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que R^1 se selecciona de metilo, isopropilo, (3-metiloxetan-3-il)metilo, 2,2-difluoroetilo y cianometilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^2 se selecciona del grupo que está constituido por



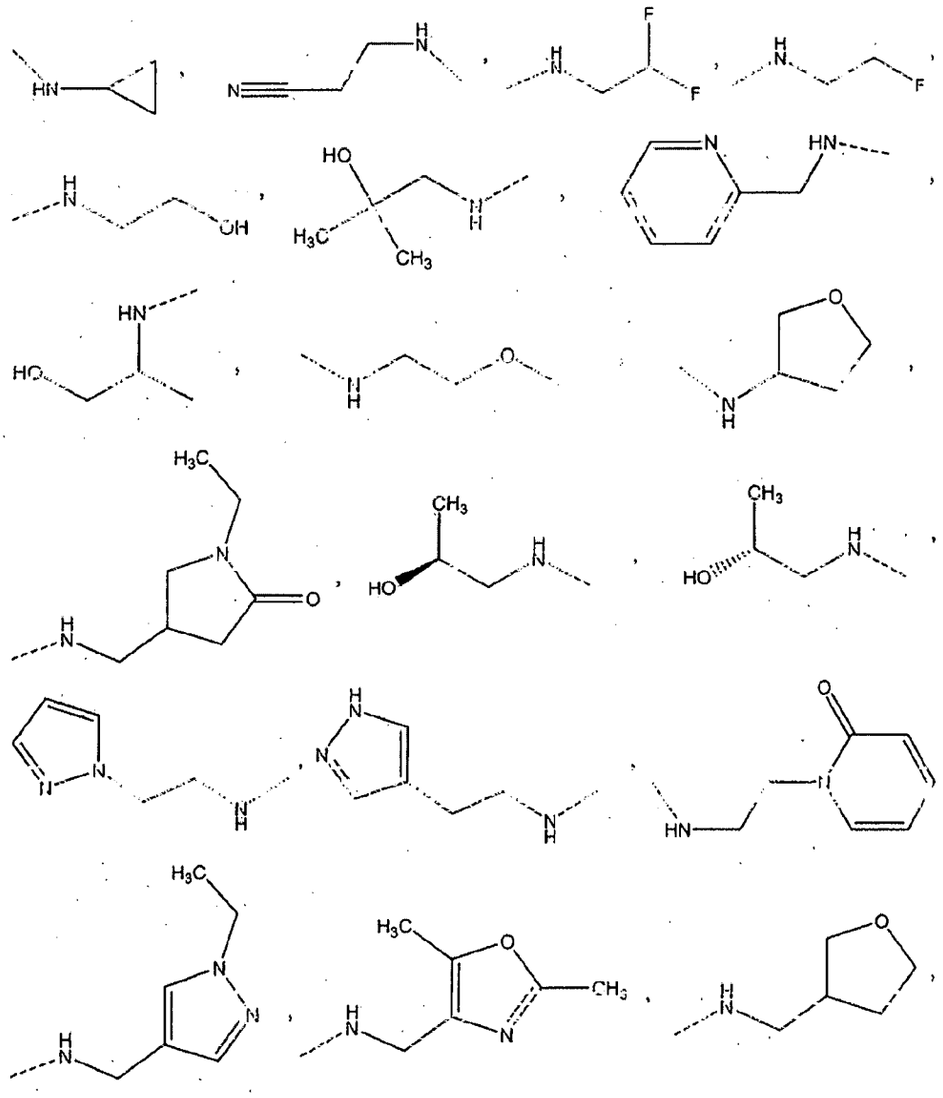


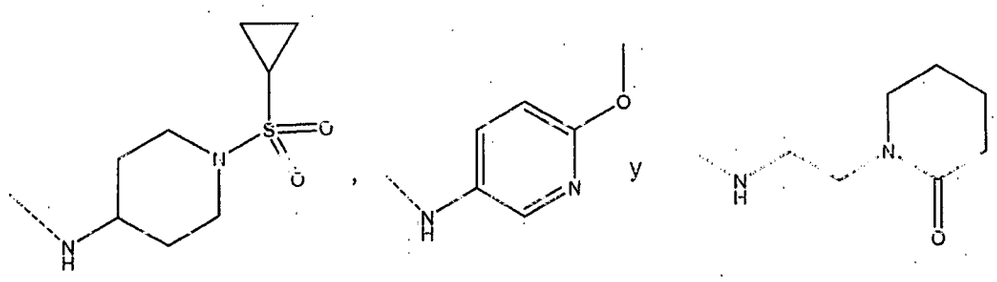
y

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^3 es -NR^9R^{10}.

13) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que R^3 es NH_2, H,





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que está constituido por (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, (2*S*)-1-(4-(3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, (2*S*)-1-(4-(3-(2,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, 4-[1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[2-(1*H*-pirazol-1-il)etil]pirimidin-2-amina, (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, *N*-(2-fluoroetil)-4-[1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina, (2*S*)-1-(4-(3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-ol, 2-({4-[1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)etanol, 4-[1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[2-(1*H*-pirazol-4-il)etil]pirimidin-2-amina, (2*S*)-1-(4-(3-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, [4-[2-((S)-2-hidroxi-propilamino)-pirimidin-4-il]-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-pirazol-1-il]-acetonitrilo, 1-[2-({4-[1-isopropil-3-

(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)etil]piridin-2(1*H*)-ona, (2*R*)-2-({4-[1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-1-ol, *N*-[(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-4-[1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina, *N*-[(2,5-dimetil-1,3-oxazol-4-il)metil]-4-[1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina, 4-[1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)pirimidin-2-amina, 4-(1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2-amina, (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, 4-[1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(2-metoxietil)pirimidin-2-amina, 1-etil-4-[({4-[1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)metil]pirrolidin-2-ona, (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(5-metil-6-(metilamino)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(5-metil-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, (2*S*)-1-(4-(1-metil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(6-(metilamino)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, (2*S*)-1-(4-(3-(2,3-dimetilimidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, (2*S*)-1-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, (2*S*)-1-(4-(3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, (2*S*)-1-(4-(3-(3-cloro-2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-

isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, (2*S*)-1-(4-(1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, 5-(4-(2-((S)-2-hidroxipropilamino)pirimidin-4-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)-3,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-b]-piridin-2(3*H*)-ona, (2*S*)-1-(4-(3-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol y (2*S*)-1-(4-(3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que está constituido por (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, (2*S*)-1-(4-(3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, (2*S*)-1-(4-(3-(2,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, (2*S*)-1-(4-(3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol y (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una realización más, el compuesto es (2*S*)-1-(4-(1-isopropil-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización más, el compuesto es (2*S*)-1-(4-(3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización más, el compuesto es (2*S*)-1-(4-(3-(2,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-

b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización más, el compuesto es (2*S*)-1-(4-(3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de 4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-ciclopropilpirimidin-2-amina, (2*S*)-1-({4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(3,3-difluorociclobutil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol, (2*S*)-1-({4-[3-(6-amino-5-metilpiridin-3-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol, 3-({4-[3-(3-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 3-({4-[3-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 3-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(3-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 3-({4-[3-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 3-({4-[1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 3-({4-[3-(3-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 3-({4-[1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, *N*-{5-[4-{2-[(2-cianoetil)amino]pirimidin-4-il}-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-3-il]-4-metilpiridin-2-il}acetamida, *N*-[1-(ciclopropil-sulfonil)piperidin-4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina, 3-

({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(6-metilpiridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, (2*S*)-1-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol, 3-({4-[3-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-1-*terc*-butil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 3-({4-[3-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 3-({4-[3-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 3-({4-[3-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 2-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4-(2-{[(2S)-2-hidroxipropil]amino}pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il]-2-metilpropanonitrilo, (2*S*)-1-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol, 3-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo y 3-({4-[1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-3-(1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

17) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de 3-({4-[1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-3-(1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, (2S)-1-[(4-{3-[6-amino-5-(difluorometoxi)-piridin-3-il]-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il}pirimidin-2-il)amino]propan-2-ol, 4-[1-(difluorometil)-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina, (2*S*)-1-({4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol, (2*S*)-1-({4-[3-(2-aminopirimidin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol,

4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina, 3-({4-[1-(difluorometil)-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)-propanonitrilo, 2-amino-5-[4-(2-{[(2S)-2-hidroxipropil]-amino}pirimidin-4-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il]piridin-3-ol, 3-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(5-metoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 3-({4-[3-(6-amino-5-metilpiridin-3-il)-1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)-propanonitrilo, 2-[4-{2-[(2,2-difluoroetil)amino]pirimidin-4-il}-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-1-il]-2-metilpropan-1-ol, 3-({4-[1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-3-(5-metoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 3-({4-[1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)-propanonitrilo, 3-({4-[1-isopropil-3-(3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 3-({4-[3-(5-acetil-6-aminopiridin-3-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 3-{[4-(1-isopropil-3-piridin-3-il-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-il]amino}-propanonitrilo, 4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1-*terc*-butil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(2,2-difluoroetil)pirimidin-2-amina, (2R)-2-[4-(2-aminopirimidin-4-il)-3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-1-il]propan-1-ol, 4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina, 3-({4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)-propanonitrilo, 2-[4-(2-aminopirimidin-4-il)-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-1-il]-2-metilpropan-1-ol, 4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(2,2-difluoroetil)pirimidin-2-amina, y 4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

18) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de (2*S*)-1-({4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-etil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol, 4-[1-isopropil-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina, 4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina, 3-cloro-5-(1-piperidin-4-il-4-pirimidin-4-il-1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina, 4-[1-*terc*-butil-3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina, (2*S*)-1-({4-[1-*terc*-butil-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol, 4-[1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(2,2-difluoroetil)-pirimidin-2-amina, 4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(2,2-difluoroetil)-pirimidin-2-amina, 3-({4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1-{tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(2,2-difluoroetil)-pirimidin-2-amina, 3-({4-[1-*terc*-butil-3-(3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 3-({4-[1-*terc*-butil-3-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 3-[(4-{3-(5-metoxipiridin-3-il)-1-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]-1*H*-pirazol-4-il}pirimidin-2-il)amino]propanonitrilo, 3-({4-[1-*terc*-butil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)-propanonitrilo, 3-[(4-{3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]-1*H*-pirazol-4-il}pirimidin-2-il)amino]propanonitrilo, (2*S*)-1-({4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol, 4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(2,2-

difluoroetil)pirimidin-2-amina, 3-(4-(3-(5-acetil-6-aminopiridin-3-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-propanonitrilo, 3-({4-[3-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-4-{2-[(2-hidroxietil)-amino]pirimidin-4-il}-1*H*-pirazol-1-il]-benzonitrilo, 4-[1-{2,2-difluoroetil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(6-metoxipiridin-3-il)pirimidin-2-amina, 3-(4-(3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propanonitrilo, 3-(4-(3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-propanonitrilo, (*S*)-1-(4-(3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-((1s,3s)-3-fluorociclobutil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, (*S*)-1-(4-(3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1-((1r,3r)-3-fluorociclobutil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, (*S*)-1-(4-(3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-((1r,3r)-3-fluorociclobutil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, (2*S*)-1-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-3-(3-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, 3-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-3-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propanonitrilo y 1-(4-{1-(2,2-difluoroetil)-3-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

19) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de *N*-(2,2-difluoroetil)-4-(1-(2,2-difluoroetil)-3-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina, 3-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-3-(3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-

ilamino)propanonitrilo, (*S*)-1-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-3-((R)-3-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, 3-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propanonitrilo, 3-(4-(1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-(3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propanonitrilo, 3-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)-pirimidin-2-ilamino)propanonitrilo, (2*S*)-1-({4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol, (2*S*)-1-({4-[3-(3-cloro-2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol, (2S)-1-[(4-{3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-[(3-metiloxetan-3-il)metil]-1*H*-pirazol-4-il}pirimidin-2-il)amino]propan-2-ol, (2*S*)-1-({4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-oxetan-3-il-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol, (2*S*)-1-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol, (2*S*)-1-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(3-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol, (2*S*)-1-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol, 5-[1-(2,2-difluoroetil)-4-(2-{[(2S)-2-hidroxipropil]amino}pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il]-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo, (2*S*)-1-({4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol, 2-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)etanol, 2-({4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(2,2-difluoroetil))-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)etanol, 4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina, 4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-

b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina, (2*S*)-1-({4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol, (2*S*)-1-({4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(3-metoxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol, (2*S*)-1-({4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol, (2*S*)-1-({4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol, *N*-(2,2-difluoroetil)-4-[1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina, 4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(2,2-difluoroetil)pirimidin-2-amina, 4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina, 3-(4-(1-(2,2-difluoroetil)-3-(1-cianoetil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propanonitrilo, 3-({4-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)-propanonitrilo, 2-[4-(2-amino-pirimidin-4-il)-3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-1-il]-2-metilpropan-1-ol, 3-cloro-5-(1-isopropil-4-pirimidin-4-il-1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina, 3-cloro-5-[1-(1-metilpiperidin-4-il)-4-pirimidin-4-il-1*H*-pirazol-3-il]-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina, 5-(1-*terc*-butil-4-pirimidin-4-il-1*H*-pirazol-3-il)-3-metoxipiridin-2-amina, (2*S*)-1-(4-(3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol, 3-({4-[3-(6-amino-5-metoxipiridin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, *N*-(2,2-difluoroetil)-4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina, 4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-2-amina, 2-[3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4-{2-[(2-

hidroxietil)amino]pirimidin-4-il}-1*H*-pirazol-1-il]-2-metilpropanonitrilo, 2-[4-(2-aminopirimidin-4-il)-3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-1-il]-2-metilpropanonitrilo, 3-(4-(3-(6-amino-5-metilpiridin-3-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-propanonitrilo, 4-(3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina, 4-(1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina, 4-(1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina, 3-cloro-5-(1-isopropil-4-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-b]-piridina, (2*S*)-1-({4-[3-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol, (2*S*)-1-({4-[3-(7-cloro-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de 3-({4-[1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-3-(5-metoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 3-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 3-({4-[3-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, (2S)-1-(4-(1-isopropil-3-(3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ol y 3-(4-(3-{5-acetil-6-aminopiridin-3-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-propanonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

21) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de 3-({4-[1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-3-(5-metoxipiridin-3-il)-1*H*-

pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 3-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, 3-({4-[3-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo y 3-(4-(3-(5-acetil-6-aminopiridin-3-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-propanonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

22) Un compuesto que comprende 3-({4-[1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-3-(5-metoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23) Un compuesto que comprende 3-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24) Un compuesto que comprende 3-({4-[3-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propanonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25) Un compuesto que comprende 3-(4-(3-(5-acetil-6-aminopiridin-3-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-propanonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

26) Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

27) Un procedimiento para tratar el crecimiento celular anormal, o cualquier enfermedad o afección mediada por Raf, en un mamífero que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

28) El procedimiento de la reivindicación 27, en el que el crecimiento celular anormal es canceroso.

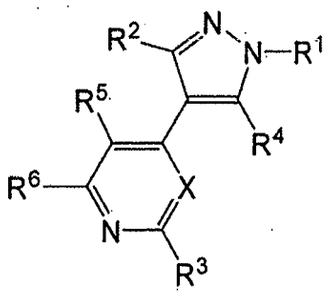
29) El procedimiento de la reivindicación 27, en el que el crecimiento celular anormal es no canceroso.

30) Un procedimiento para inhibir la actividad enzimática de Raf que comprende poner en contacto una enzima Raf con una cantidad inhibidora de Raf de al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

31) El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-25, o una sal o solvato del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero.

RESUMEN

La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I),



(I)

y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a su síntesis y a su uso como inhibidores de Raf.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
5 February 2009 (05.02.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/016460 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IB2008/001952

(22) International Filing Date: 21 July 2008 (21.07.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/953,235 1 August 2007 (01.08.2007) US
61/080,054 11 July 2008 (11.07.2008) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **PFIZER INC.** [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **CUI, Jingrong Jean** [US/US]; Agouron Pharmaceuticals Inc., A Pfizer Company, 10777 Science Center Drive, San Diego, California 92121 (US). **DEAL, Judith Gail** [US/US]; Agouron Pharmaceuticals, Inc., A Pfizer Company, 10777 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US). **GU, Danlin** [CN/US]; Agouron Pharmaceuticals, Inc., A Pfizer Company, 10777 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US). **GUO, Chuangxing** [US/US]; Agouron Pharmaceuticals, Inc., A Pfizer Company, 10777 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US). **JOHNSON, Mary Catherine** [US/US]; Agouron Pharmaceuticals, Inc., A Pfizer Company, 10777 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US). **KANIA, Robert Steven** [US/US]; Agouron Pharmaceuticals, Inc., A Pfizer Company, 10777 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US). **KEPHART, Susan Elizabeth** [US/US]; Agouron Pharmaceuticals, Inc., A Pfizer Company, 10777 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US). **LINTON, Maria Angelica** [US/US]; Agouron Pharmaceuticals, Inc., A Pfizer Company, 10777 Science Center Drive, San Diego, CA 92121. **MCAPLINE, Indrawan James** [US/US]; Agouron Pharmaceuticals, Inc., A Pfizer Company, 10777 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US). **PAIRISH, Mason Alan** [CH/US]; Agouron Pharmaceuticals, Inc., A Pfizer Company, 10777 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US). **PALMER, Cynthia Louise** [US/US]; Agouron Pharmaceuticals, Inc., A Pfizer Company, 10777 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US).

(74) Agents: **FULLER, Grover, F.** et al.; Pfizer Inc., 150 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).

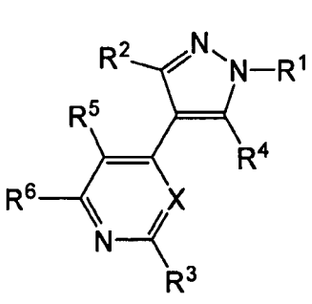
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

(54) Title: PYRAZOLE COMPOUNDS

(57) Abstract: The present invention is directed to compounds of Formula (I) and to pharmaceutically acceptable salts thereof, their synthesis, and their use as Raf inhibitors.



(I)

WO 2009/016460 A2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2008/001952

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/14 C07D403/14 C07D471/04 C07D487/04 A61K31/4439
A61K31/506 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/005282 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; FURET PASCAL [FR]; IMBACH) 15 January 2004 (2004-01-15) page 10, paragraph 2 claim 1	1,11,26, 27,31
Y	WO 03/055860 A (RIBOTARGETS LTD [GB]; CANCER REC TECH LTD [GB]; INST OF CANCER RES [GB) 10 July 2003 (2003-07-10) page 1, paragraph 1 page 32 page 16, line 14 page 32, last paragraph claim 1	1,11,26, 27,31

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
19 December 2008	13/01/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Fanni, Stefano

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2008/001952

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/062787 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; GELLIBERT FRANCOISE JEANNE [FR]) 15 August 2002 (2002-08-15) page 2, paragraph 3 claim 1	1,11,26, 27,31
Y	WO 02/066462 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; GELLIBERT FRANCOISE JEANNE [FR]; MATHEWS NEIL [G) 29 August 2002 (2002-08-29) page 2, paragraph 3 claim 1	1,11,26, 27,31
Y	WO 2004/026306 A (PFIZER PROD INC [US]; MUNCHHOF MICHAEL JOHN [US]; BLUMBERG LAURA COOK) 1 April 2004 (2004-04-01) page 1, paragraph 1 claims 1,5	1,11,26, 27,31
Y	SAWYER, J. SCOTT ET AL: "Synthesis and Activity of New Aryl- and Heteroaryl-Substituted Pyrazole Inhibitors of the Transforming Growth Factor-.beta. Type I Receptor Kinase Domain" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 46(19), 3953-3956 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 2003, XP002508872 page 3953, right-hand column, paragraph 1 page 3954; table 1	1,11,26, 27,31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2008/001952

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers allsearchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 27-30 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: -

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2008/001952

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004005282 A	15-01-2004	AU 2003249993 A1	23-01-2004
		BR 0312573 A	26-04-2005
		CA 2491635 A1	15-01-2004
		CN 1668610 A	14-09-2005
		EP 1521749 A1	13-04-2005
		JP 2006501183 T	12-01-2006
		US 2006106027 A1	18-05-2006
WO 03055860 A	10-07-2003	AT 374753 T	15-10-2007
		AU 2002356301 A1	15-07-2003
		DE 60222804 T2	03-07-2008
		EP 1456180 A1	15-09-2004
		JP 2005517675 T	16-06-2005
		US 2005222230 A1	06-10-2005
WO 02062787 A	15-08-2002	EP 1363904 A1	26-11-2003
		JP 2004521901 T	22-07-2004
		US 2004097502 A1	20-05-2004
WO 02066462 A	29-08-2002	AT 291020 T	15-04-2005
		DE 60203263 D1	21-04-2005
		DE 60203263 T2	09-02-2006
		EP 1355903 A1	29-10-2003
		ES 2237671 T3	01-08-2005
		JP 2004521915 T	22-07-2004
		US 2004087623 A1	06-05-2004
WO 2004026306 A	01-04-2004	AU 2003259475 A1	08-04-2004
		BR 0314302 A	05-07-2005
		CA 2496295 A1	01-04-2004
		CN 1681501 A	12-10-2005
		EP 1542684 A2	22-06-2005
		HR 20050247 A2	31-10-2005
		IS 7698 A	17-02-2005
		JP 2006507353 T	02-03-2006
		KR 20050044807 A	12-05-2005
		MA 27440 A1	01-07-2005
		MX PA05002376 A	23-05-2005
		US 2007117950 A1	24-05-2007
		UY 27985 A1	30-04-2004

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-010171- -00000-0000

Fecha: 2010-02-01 17:01:14 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 480

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER INC.

REFERENCIA	Radicación No.	10 10171
	Solicitud internacional	PCT/IB2008/001952
	Fecha inicio fase nacional	01/03/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	04284

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 26 MAR. 2010
adpall

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER INC.

REFERENCIA	Radicación No.	10 10171
	Solicitud internacional	PCT/IB2008/001952
	Fecha inicio fase nacional	01/03/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	4285

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del titulo primero de la Circular Única Nº 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CEPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 26 MAR. 2010
adpa11